



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA INFECÇÃO LATENTE
DA TUBERCULOSE**

**Discente: Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves
Orientadora: Profa. Dra. Noemia Urruth Leão Tavares**

**BRASÍLIA
2024**

BÁRBARA MANUELLA CARDOSO SODRÉ ALVES

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito à obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 30 de julho de 2024.

Banca examinadora

Profa. Dra. Noemia Urruth Leão Tavares
[Presidente]
Universidade de Brasília

Profa. Dra. Maria Christina dos Santos Verdam
[Membro Titular]
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho [Membro
Titular]
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira
Universidade São Paulo
[Membro Titular]

Prof. Dr. Rafael Santos Santana
Universidade de Brasília
[Membro Suplente]

*Dedico este trabalho à minha amada prima que
tanto me inspirou, Jessyca Caroline Cardoso Palma (in memoriam).*

AGRADECIMENTOS

Gonzaguinha escreveu e cantou em Caminhos do Coração que “... E é tão bonito quando a gente entende, que a gente é tanta gente onde quer que a gente vá...”. Dessa forma, em meu coração, é imensa a gratidão a essas tantas gentes que compartilharam esse caminho comigo até o momento. Não caberia nessas poucas linhas, então formalizarei um agradecimento, mas deixo claro, não chega nem perto do sentimento maravilhoso que tenho em meu coração por cada um de vocês!

Primeiramente, agradeço a Deus, que em toda sua magnitude, me concedeu saúde e vivacidade para lutar por meus sonhos e objetivos.

Agradeço aos meus pais, Arinalva e Manoel, que mesmo não conhecendo e entendendo o caminho que escolhi, me deram apoio de todas as formas, transmitindo-me segurança, força, amor em todos os momentos, mesmo naqueles em que não demonstrei precisar. E principalmente, por serem minhas maiores fontes de orgulho e inspiração.

À minha irmã, Ana Clara, com quem aprendo um pouco todos os dias, e que me ajuda a ser uma pessoa melhor. Muito obrigada, pelas conversas, discussões e reflexões, e pelas diversas vezes que trouxe alegria para meus dias ruins.

Obrigada a todos da minha família, por sempre emanarem boas energias e muita alegria, tornando a vida mais leve. Em especial, a minha avó, Edinalva, que desde sempre contribuiu para minha educação e me deu muito amor, e as minhas tias, Maklane e Ediane, as quais sempre me aconselharam para o melhor caminho seguir e me inspiraram.

Muito obrigado a meu companheiro, Diego, por todos os momentos em que me ouviu e apoiou, transmitindo-me um pouco da sua tranquilidade e serenidade, principalmente no cuidado e preocupação que teve comigo durante todo esse caminho.

À minha orientadora, Noemia Tavares, a quem tenho muita admiração, sou eternamente grata por ter aceitado me conduzir durante esse período, por sua paciência, amizade, orientação, e por acreditar no meu potencial. Sua dedicação e conhecimento foram fundamentais para a realização deste trabalho, saiba que você é uma grande inspiração de pessoa, professora e pesquisadora.

Muita gratidão ao Professor Wildo Navegantes, pela confiança, transmissão de conhecimento e orientação, por ter me dado a oportunidade de conhecer mais sobre epidemiologia e Sistema Único de Saúde. Aproveito para agradecer alguns membros da equipe que possibilitou o

desenvolvimento desse estudo, Roberto Barcellos Junior, Melina Mafra, Professora Ingrid Metzger, Professora Ethel Marciel, Thiago Prado, João Paulo Cola.

Deixo registado meus agradecimentos a cada pessoa que tornou possível a condução dessa pesquisa no Distrito Federal, Ana Carolina Sampaio, Jéssica da Conceição, Luiza Garcia e Nailê Calegari, Clamilda da Silva, Equipe da Farmácia Escola do Hospital Universitário de Brasília, em especial Fernando de Oliveira, Luciana Oliveira, Celiane, Caroline Damasceno, Luiz Henrique Cunha, Andressa de Araújo e Equipe de enfermagem do Hospital DIA, em especial Juliane e Kátia. Destaco que essa tese me permitiu fazer uma grande amizade, Luciana Oliveira, estendo a seu esposo Leonardo Tanaka e Agnes Mirai (minha sobrinha emprestada) meus mais sinceros agradecimentos pelos momentos de alegria e leveza.

Gostaria de agradecer a todos e todas do Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos (LEFAR), em especial aos Professores Rafael Santana, Rodrigo Fonseca, Ivan Zimmerman, Maria Christina Verdam e Dayde Lane Mendonça, pela confiança e oportunidade de compartilhar nossos conhecimentos em um ambiente acolhedor e familiar.

Obrigado aos colegas do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde e aos alunos dos cursos de Farmácia da Universidade de Brasília, pela oportunidade de transmitir e aprender mais e mais sobre nossa profissão.

Gostaria de agradecer a pessoas que mesmo indiretamente foram importantes para que eu conseguisse seguir no doutorado, Gabrielle Kéfrem, Camila Tavares, Tainah Mota, Clara Maria, Yohana Andrade, Mariana Castagna, Samara Kielmann, Adrielly Saron, Brunna Amaral, Karolini Mota, Patrícia Rodrigues, Orlando Soeiro, Felipe Carvalho, Leonardo Régis, Karen Costa e Elton Chaves.

Não poderia faltar nesses agradecimentos pessoas que foram os primeiros a me inspirar e encorajar no ensino e pesquisa, Blície, Gabriela, Raimundo, Daniel e Jader. Também sou imensamente grata aos Professores Divaldo Lyra Júnior e Alfredo Dias, quando recém-formada os dois aceitaram o desafio de me orientar e formar, foram imprescindíveis para eu seguir na vida acadêmica. Ademais, gostaria de agradecê-los pela oportunidade de ter feito parte do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), onde pude conviver e compartilhar de experiências profissionais e pessoais com pessoas incríveis. Em especial a essas pessoas, que não caberiam nessas linhas os motivos que tenho para agradecê-las: Carina, Sabrina e seus pais, Kerilin, Genival Júnior, Tamara, Vanessa Alves, Vanessa Lima,

Dyego, Rafaela, Lincoln, Thaciana e seus pais, Luiza, Carla Francisca, Elisdete, Luana, Sheila, Aline Dosea e Thelma.

Agradeço também a Universidade de Brasília, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, pelo suporte acadêmico e pela infraestrutura oferecida, que foram fundamentais para a realização desta pesquisa.

Ao Ministério da Saúde do Brasil, pelo apoio financeiro que permitiu a execução deste projeto.

E por fim, mas não menos importante, agradeço a todos os participantes e colaboradores que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização desta tese.

A todos vocês, meu mais sincero agradecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Infecção Latente da Tuberculose.....	16
2.2 Tratamento Preventivo da Tuberculose.....	18
2.3 Adesão ao Tratamento Farmacológico.....	21
3. OBJETIVOS	25
3.1 Geral.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4. ESTRUTURA DA TESE	26
5. CAPÍTULO 1	27
6. CAPÍTULO 2	28
7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	53
8. REFERÊNCIAS.....	54
ANEXO 1	60
APÊNDICES.....	86

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*17

CAPÍTULO 2

Figura 1. Fluxograma do ensaio clínico pragmático.....32

Figura 2. Curva de probabilidade de abandono (em dias) para o tratamento com INH100mg e INH300mg para ILTB no período de seguimento.....35

Figura 3. Mensuração direta da adesão por monitoramento plasmático.....37

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1. Características sociodemográficas dos voluntários incluídos no ensaio clínico em Brasília-DF.....	33
Tabela 2. Distribuição e estimativas do efeito do uso de INH 300mg no abandono e na adesão ao tratamento preventivo da tuberculose.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ILTB	Infecção Latente da Tuberculose
OMS	Organização Mundial de Saúde
MS	Ministério da Saúde
TB	Tuberculose
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
TNF	Fator de Necrose Tumoral
RAM	Reação Adversa à Medicamento
INH	Isoniazida
R	Rifamicina
P	Rifapentina
MPR	Taxa de Posse de Medicamento
TMG	Escala de Adesão de Morisky-Green
k	Constante de eliminação do fármaco

RESUMO

SODRÉ-ALVES, Barbara Manuella Cardoso. **Adesão ao tratamento farmacológico da Infecção Latente da Tuberculose**. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília, Brasília 2024.

A Infecção Latente da Tuberculose (ILT) é o estado de persistente resposta imune à estimulação por antígenos do *Mycobacterium tuberculosis* sem evidências de manifestações clínicas da tuberculose (TB) ativa e representa um risco para saúde pública visto que a pessoa infectada poderá evoluir para TB. É importante o rastreamento da ILT, que requer diagnóstico e tratamento adequado. O medicamento isoniazida é utilizado mundialmente para o tratamento da ILT. Uma vez que o uso correto e adesão ao tratamento pode contribuir para redução da chance de a pessoa desenvolver TB ativa, sendo fundamental para eliminação da TB no mundo. A adesão é resultado de um complexo processo biopsicossocial, ainda é considerada um desafio significativo para pessoas, pacientes e para os sistemas de saúde, podendo ser mensurado de diferentes formas. Nesse sentido, o objetivo do estudo será compreender o processo de adesão de duas apresentações de isoniazida INH 100mg e 300mg para o tratamento da ILT em unidades de saúde do Distrito Federal. Para tanto, foram realizadas duas etapas, a primeira etapa uma revisão sistemática da literatura para conhecer os aspectos relacionados a segurança, efetividade e adesão ao tratamento com INH para ILT. A segunda, um ensaio clínico pragmático com pacientes diagnosticados com ILT em duas unidades de saúde do Distrito Federal, que analisou a adesão a farmacoterapia com isoniazida. A taxa de adesão na literatura científica variou significativamente (18% a 100%). Dentre os achados do ensaio clínico pragmático, utilizando três medidas distintas de adesão ao tratamento, nota-se que o uso de um comprimido de 300mg esteve mais frequentemente relacionado a menos abandono do tratamento, quando comparado ao uso de três comprimidos de 100mg. Nesse sentido, o estudo pode fundamentar estratégias teóricas e operacionais que respondam à demanda de incorporação de uma nova apresentação da INH para tratamento da ILT na rede do SUS pelo PNCT/MS que não acrescente riscos aos pacientes e que tenha maior comodidade.

Palavras-chave: análise multi-métodos; adesão ao tratamento; persistência; isoniazida; infecção latente da tuberculose

ABSTRACT

SODRÉ-ALVES, Barbara Manuella Cardoso. *Adherence to the pharmacological treatment of Latent Tuberculosis Infection*. PhD Thesis in Pharmaceutical Sciences, University of Brasília, Brasília, Brazil 2023.

Latent Tuberculosis Infection (LTBI) is a state of persistent immune response to stimulation by Mycobacterium tuberculosis antigens without evidence of clinical manifestations of active tuberculosis (TB) and represents a public health risk since the infected person may develop TB. Therefore, it is important to screen for LTBI, which requires proper diagnosis and treatment. The drug isoniazid is used worldwide for the treatment of LTBI. Correct use and adherence to treatment can reduce the chance of developing active TB, which is essential for the elimination of TB globally. Adherence results from a complex biopsychosocial process and is still considered a significant challenge for individuals, patients, and health systems, and can be measured in different ways. In this context, the study aims to understand the adherence process of two presentations of isoniazid INH 100mg and 300mg for the treatment of LTBI in health units of the Federal District. Therefore, two stages were carried out: the first stage was a systematic literature review to understand the aspects related to the safety, effectiveness, and adherence to treatment with INH for LTBI. The second was a pragmatic clinical trial with patients diagnosed with LTBI in two health units of the Federal District, which analyzed adherence to isoniazid pharmacotherapy. The adherence rate in the scientific literature varied significantly (18% to 100%). Among the findings of the pragmatic clinical trial, using three different measures of treatment adherence, it was noted that the use of one 300mg tablet was more frequently associated with less treatment abandonment compared to the use of three 100mg tablets. In this sense, the study can support theoretical and operational strategies that respond to the demand for incorporating a new presentation of INH for the treatment of LTBI in the SUS network by the PNCT/MS, which does not add risks to patients and offers greater convenience.

Keywords: multimethod analysis; treatment adherence; persistence; isoniazid; latent tuberculosis infection

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que um quarto da população mundial é infectada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da Tuberculose (TB) (WHO, 2019). A Infecção Latente da Tuberculose (ILT) é definida pela OMS (2015a) como sendo o estado de persistente resposta imune à estimulação por antígenos do *Mycobacterium tuberculosis* sem evidências de manifestações clínicas da TB ativa. Isto é, alguns casos as pessoas, mesmo infectadas pela bactéria não apresentam sintomas clássicos - tosse por mais de duas semanas, produção de catarro, febre- sendo que de 5 a 10% desses infectados desenvolverão doença ativa da TB ao longo de suas vidas, geralmente nos primeiros cinco anos após a infecção inicial e serão capazes de transmitir a bactéria (BUSATTO et al., 2016; WHO 2015, WHO, 2019).

Na perspectiva de diminuir a evolução da ILT para TB e diminuir a transmissão do vírus é recomendado a utilização de tratamento preventivo da tuberculose (TPT), que se utilizado corretamente pelo período adequado pode promover redução de 60 a 90% o risco de o paciente apresentar manifestações clínicas (AI et al., 2016; WHO, 2015a).

Atualmente, no Brasil quatro esquemas terapêuticos distintos recomendados para o tratamento da ILT: o uso de 180 ou 270 doses de isoniazida (INH) até 300mg/dia tomadas de seis a nove meses, 120 doses de rifampicina (R) até 600mg/dia tomadas de quatro a seis meses e mais recentemente 12 doses semanais INH até 900mg/semana + rifapentina (P) até 900mg/semana tomadas durante três meses (BRASIL, 2022).

O tratamento com INH é o recomendado como primeira escolha, e até 2017 a oferta na rede de saúde era feita exclusivamente na apresentação de 100mg, tendo a grande parte das pessoas em tratamento para ILT que utilizar três comprimidos ao dia em jejum. Então, visando ampliar a possibilidade de adesão e comodidade no tratamento, a partir de 2018 passou a ser disponibilizada a apresentação de INH 300mg (um único comprimido ao dia), para co-infectados com HIV (BRASIL, 2018).

Importante ressaltar que as duas apresentações de INH (comprimido de 100mg e 300mg) possuem bioequivalência comprovada (DAHER et al., 2015). Cabe ainda destacar que mesmo que tenham eficácia comprovada, os usos dessas apresentações podem diferir na adesão a farmacoterapia por parte do paciente e conseqüentemente na efetividade do tratamento. Sendo a efetividade o termo adotado para definir a medida do efeito de um medicamento na terapêutica, ou seja, em condições “reais” da população, ao contrário da medida de eficácia, que é avaliada em ambiente controlado como os ensaios clínicos (MARLEY, 2000). Dessa forma, existe uma relação entre efetividade e adesão, uma vez que

para o medicamento exercer seu papel terapêutico dependerá da presença do fármaco no organismo e isto é afetado pelo comportamento do indivíduo em tomar seus medicamentos, e comumente os estudos avaliam de maneira separada e pouco explorando a intervenção da adesão na efetividade.

Ademais, a oferta das duas apresentações simultâneas pode apresentar um risco para a segurança devido à possibilidade de erros de administração pelas pessoas que usarão (DAHHER et al., 2015; LIU et al., 2018; PEASE et al., 2017).

A adesão é definida pela OMS como sendo “*o comportamento de uma pessoa – em relação a tomar o medicamento, seguir uma dieta, e/ou mudar estilo de vida – corresponde com as recomendações de um profissional de saúde* (SABATÉ, 2003). Mesmo sendo amplamente discutida na literatura, ainda é considerada um desafio significativo para pessoas, pacientes e para os sistemas de saúde. Conhecer a magnitude da adesão ao tratamento é uma das estratégias mais significativas para melhorar tal aspecto do uso de medicamento (LAM, FRESCO, 2015; TAVARES et al., 2016). Ademais, a adesão tem sido exaustivamente testada em diversos contextos e condições de saúde, evidenciando sua importância crucial para a efetividade terapêutica e o desfecho clínico dos pacientes (DUONG et al., 2021; SACHA et al., 2022; SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE et al., 2023).

A adesão pode ser mensurada utilizando métodos subjetivos ou objetivos, requerem a avaliação do profissional ou do paciente sobre seu comportamento de tomar medicamentos e contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico, análise secundária de banco de dados e medidas plasmáticas, respectivamente. Sendo que a escolha do método a ser utilizado pode impactar no resultado, podendo uma abordagem que utilize mais de um método de mensuração ser uma melhor alternativa para explicação do fenômeno (LAM, FRESCO, 2015; NASSAR et al., 2022).

A adesão ao tratamento é influenciada por uma variedade de fatores, tais como: fatores relacionados ao paciente, ao tratamento, à doença, ao sistema de saúde e ao ambiente social. Fatores relacionados ao paciente incluem o entendimento sobre a doença e o tratamento, crenças sobre os medicamentos e o processo de saúde/doença, e a capacidade de lembrar-se de tomar os medicamentos conforme prescrito. Em relação ao tratamento, a complexidade do regime terapêutico, a frequência de dosagens, quantidade de comprimidos e os eventos adversos desempenham papéis cruciais na adesão (LIU et al., 2018; SABATÉ, 2003).

Espera-se que o uso de menor quantidade de comprimidos de isoniazida ao longo do tratamento possa favorecer a adesão, tornando mais cómodo o uso do medicamento. Neste contexto, pretende-se com esta tese analisar a adesão ao tratamento com INH para ILTB,

através de uma abordagem multi-métodos, e fornecer dados que possam colaborar positivamente para que os serviços de saúde, profissionais de saúde e gestores na elaboração de formas de enfrentamento a baixa adesão ao tratamento da ILTB por parte da população.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Infecção Latente da Tuberculose

A tuberculose é uma das dez principais causas de morte e até a pandemia de COVID-19 era a principal causada por um único agente infeccioso, acima até mesmo do Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) (WHO, 2022). No mundo em 2022 foi registado o maior número de pessoas diagnosticadas com TB desde 1995, sendo 7,5 milhões, ademais estima-se que 10,6 milhões de pessoas adoeceram de TB (WHO 2023). Quanto aos infectados com *Mycobacterium tuberculosis* sem evidências de manifestações clínicas da TB ativa os números são maiores, sendo cerca de 1,7 bilhão de pessoas que estão infectadas, portanto, correm o risco de desenvolver a doença (WHO, 2019).

A TB é uma preocupação global de saúde pública, visto que continua sendo a segunda principal causa de morte por doença infecciosa, superando até mesmo o HIV e a AIDS, matando anualmente aproximadamente 1,3 milhões de pessoas (WHO, 2023). As pessoas vêm a óbito após serem infectada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* e apresentarem quadro de tosse por mais de duas semanas, produção de catarro e febre, também chamado de TB ativa (BUSATTO *et al.*, 2016; WHO, 2022). A doença pode afetar qualquer pessoa em qualquer lugar, contudo, cerca de 90% são pessoas adultas, com proporção de 2:1 de homem e mulher (WHO, 2019). No Brasil em 2018, foram diagnosticados mais de 70 mil casos novos de TB, o que corresponde a um coeficiente de incidência de aproximadamente 35 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2019).

Contudo, estima-se que um terço da população mundial seja infectada pelo *M. tuberculosis*, mas não apresentam os sintomas clássicos (VISHWAKARMA, BHOI, RANNAWARE, 2023). Essa condição denomina-se ILTB e uma parte das pessoas com tal condição desenvolverão a doença ativa ao longo da vida, de modo que poderão transmitir a bactéria e até mesmo vir a óbito devido a TB ativa (BUSATTO *et al.*, 2016; WHO 2015, WHO, 2019).

Os esforços globais para combater a TB salvaram cerca de 53 milhões de vidas desde 2000 e reduziram a taxa de mortalidade por tuberculose em 37% (FAUCI, 2018; WHO, 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) durante 2016 havia cerca de 10,4 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo, destes 10% eram pessoas vivendo com HIV, nesse mesmo ano estima-se que 1,7 milhões de pessoas morreram de tuberculose, incluindo quase 400 mil pessoas que foram co-infectadas com o HIV, de modo que ocorreu queda de 4% em relação a 2015 (WHO, 2017).

A subnotificação e subdiagnóstico dos casos de TB continua sendo um desafio,

especialmente em países com grandes setores privados não regulamentados e sistemas de saúde fracos, sendo que 6,3 milhões dos novos casos de TB foram detectados e oficialmente notificados em 2016 (MURRAY et al., 2014; WHO, 2017).

Apesar da ausência de sintomas nos casos de ILTB, há risco de esses pacientes desenvolverem TB ativa, esta ativação ocorre em 5-10% dos casos, com a maioria dos casos ocorrendo dentro dos primeiros cinco anos após a infecção inicial (WHO 2015). Tem risco aumentado de desenvolver TB ativa e receberem o tratamento preventivo da TB, as: pessoas com ILTB que são infectados por HIV, entrem em contato com caso de TB pulmonar, fazem terapia com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF), diálise, transplante de órgãos ou transfusão sanguínea e silicose, que vivem ou trabalham em ambientes com alta prevalência da doença, como profissionais de saúde, presidiários e residentes de instituições de longa permanência, como asilos (WHO, 2015a). Também estão mais suscetíveis os grupos com sistemas imunológicos comprometidos, diabéticos, desnutridos, devido à sua incapacidade reduzida de controlar a infecção. Imigrantes provenientes de regiões endêmicas para tuberculose também constituem um grupo de risco importante para ILTB.

Desse modo, a avaliação de contatos dos casos de TB, principalmente nesses pacientes é de relevante importância para o rastreamento da ILTB, que requer diagnóstico e tratamento adequado, com o objetivo de impedir o desenvolvimento da TB ativa no futuro, interrompendo também o ciclo de transmissão da doença (BRASIL, 2011).

Desde 2015 os esforços no controle da TB aumentaram em todo o mundo, visando três ações fundamentais por sistemas de saúde: atenção e prevenção integradas, centradas no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação na área da TB. Essas ações basearam-se no lançamento da OMS na estratégia *End TB*, tendo o conceito intrínseco da eliminação da tuberculose (DUARTE et al., 2018).

Ademais, os esforços para o controle da TB devem se basear também nas etapas do processo de cuidado longitudinal, que estão relacionadas a identificação da pessoa que possa ter a infecção, teste de diagnóstico para ILTB, prescrição do tratamento, aceitação do indivíduo para realizar o tratamento e, por fim, finalização do tratamento (FOX, et al, 2021). Estima-se que somente em torno de 50% das pessoas com ILTB iniciam o tratamento (SOUZA, et al, 2021; BARSS, et al, 2020; ALSDURF, et al 2016). Sendo essa, mais uma barreira para atingir as metas até 2030, dentro da configuração de cada país, reduzir em 80% a incidência de TB, 90% das mortes e eliminar os custos catastróficos para famílias afetadas pela doença.

Cabe destacar o impacto que a pandemia do covid-19 teve no tratamento e acompanhamento das pessoas com ILTB, exacerbando desafios existentes e criando obstáculos para o controle da TB, visto que os serviços de saúde seguiram sobrecarregados e com poucos recursos, impactando negativamente o diagnóstico, notificação e tratamento preventivo da TB (COUTINHO et al., 2023; MAIA et al., 2022).

2.2 Tratamento Preventivo da Tuberculose

Após o diagnóstico tanto da TB quanto da ILTB, o tratamento é considerado etapa essencial para atingir a “eliminação” da doença. Os medicamentos utilizados para ILTB podem também estar contido no tratamento da TB, contudo, seguem outra recomendação de tratamento. Nesse sentido, podemos ter em uma mesma residência pessoas fazendo o tratamento da TB ativa e outras ILTB, também denominados contatos.

De acordo com o Guia de Vigilância em Saúde, três esquemas são indicados para o tratamento da ILTB no Brasil, apresentados na Figura 1. Em casos especiais como indivíduos maiores de 50 anos ou em crianças menores de 10 anos, pessoas com hepatopatias, ou pacientes com monorresistência, indicado R com dose de 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 600 mg por dia durante quatro a seis meses (BRASIL, 2022).

Figura 1. Esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*

REGIME DE TRATAMENTO	POSOLOGIA	DOSE DIÁRIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)	INDICAÇÃO
Isoniazida	5 mg a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300 mg/dia.	270 doses	9 ^a	Esquema preferencial (exceto efeitos adversos graves com isoniazida, contatos de monorresistentes à isoniazida ou hepatopatas).
		180 doses	6 ^a	
Rifampicina	<p>Em adultos (≥10 anos): 10 mg/kg de peso, até a dose máxima de 600 mg/dia.</p> <p>Em crianças (<10 anos): 15 (10-20) mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 600 mg por dia.</p>	120 doses	4 ^b	Indivíduos com mais de 50 anos, hepatopatias, contatos de pessoas com TB monorresistente à isoniazida e intolerância à isoniazida. A rifampicina está contraindicada nas PVHIV em uso de inibidores de protease e integrase.
Rifapentina + isoniazida (3HP ^c)	<p>Em adultos (>14 anos, ≥ 30 kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> Isoniazida: 900 mg/semana. Rifapentina: 900 mg/semana. <p>Em crianças (2 a 14 anos):</p> <ul style="list-style-type: none"> Isoniazida: 10 kg a 15 kg, 300 mg/semana; 16 kg a 23 kg, 500 mg/semana; 24 kg a 30 kg, 600 mg/semana; >30 kg, 700 mg/semana. Rifapentina: 10 kg a 15 kg, 300 mg/semana; 16 kg a 23 kg, 450 mg/semana; 24 kg a 30 kg, 600 mg/semana; >30kg, 750 mg/semana. 	12 doses semanais	3	<p>Todas as indicações da ILTB, incluindo PVHIV, sob tratamento diretamente observado durante todo o tratamento ou com tratamento autoadministrado, sendo organizadas estratégias de adesão.</p> <p>Não utilizar em contatos de pessoas com TB monorresistente à isoniazida e intolerância à isoniazida.</p>

Fonte: BRASIL, 2022.

^a Recomenda-se a utilização de 270 doses que devem ser tomadas de 9 a 12 meses, ou de 180 doses de 6 a 9 meses.

O esquema de 270 doses protege mais do que o de 180 doses, por isso é o preferencial, salvo quando problemas com a adesão ao tratamento. O mais importante é o número de doses tomadas, e não somente o tempo de tratamento.

^b Recomenda-se a utilização de 120 doses, que devem ser tomadas de quatro a seis meses.

^c Regime de tratamento com três meses de isoniazida (H) e rifapentina (P). Utilizar quando disponível.

Sendo o esquema preferencial a INH 100 mg de 5 a 10 mg/kg/dia, até a dose máxima diária de 300 mg/dia, com duração do tratamento de 6 a 9 meses, indicado para todas as pessoas com ILBT, exceto os que apresentarem eventos adversos graves à H, contatos monorresistente à INH e hepatopatas (BRASIL, 2022). Até 2017 os adultos com indicação para uso da INH utilizavam três comprimidos de 100mg, a partir de 2018 foi disponibilizado para a rede de saúde a INH na apresentação de 300mg, comprimido.

A INH é uma hidrazida do ácido isonicotínico, com estrutura similar à piridoxina. É

bacteriostática para o bacilo “em repouso”, e bactericida para o microorganismo em divisão. É capaz de penetrar nas células fagocitárias e, por isso, é ativa contra formas intra e extracelulares. É menos efetiva contra as espécies atípicas. Inibe a síntese do ácido micólico, componente essencial da parede celular das micobactérias. Rapidamente absorvida após administração oral, atingindo rapidamente todos os fluidos e células. Pico plasmático em 1 ou 2 horas. Recomenda-se o uso em jejum. Excretada primariamente na urina, inalterada ou como derivado acetil ou como ácido isonicotínico. Meia-vida varia de 45 a 110 minutos nos indivíduos com acetilação lenta e 2 a 4,5 horas em outros. Não há necessidade de ajuste da dose na disfunção renal, nesses casos não usá-la [in bula].

Atualmente, um novo medicamento foi aprovado e incorporado ao tratamento da ILTB, a P, sendo recomendado doses de 300 a 900 mg + INH 300 a 900 mg por semana durante três meses, para pessoas com indicações da ILTB, incluindo PVHIV, exceto em contatos de pessoas com TB monorresistente à INH e intolerância à INH (BRASIL, 2022). Visto o custo mais elevado do novo medicamento, esse tratamento deverá ser utilizado quando disponível na rede de saúde.

Independente do tratamento adotado, cabe destacar que uma parte das pessoas em uso de medicamentos para ILTB fazem utilização simultânea e crônica de múltiplos medicamentos (polimedicação), este comportamento pode ser justificado devido aos diversos regimes terapêuticos existentes para o tratamento dentre eles a associação de diferentes antibióticos, bem como os medicamentos utilizados para tratamentos de outras comorbidades que esses pacientes são acometidos (AI et al., 2016; GALLARDO et al., 2016).

Dessa forma, o paciente que faz uso de polimedicação tem risco aumentado de fazer uso inadequado dos medicamentos, experimentar complicações clínicas (danos) devidas a interações medicamentosas e/ou reações adversas a medicamentos (RAMs) (DONALDSON et al., 2017; PEASE et al., 2018; RODRIGUES E OLIVEIRA, 2016). Sendo o profissional de saúde responsável por promover e garantir cuidados seguros aos pacientes (BELCHER et al., 2017; LETAIEF et al., 2017; POURSEYED et al., 2009; THOMAS et al., 2010).

Ademais, apesar da aquisição de medicamentos representar uma parcela importante dos orçamentos do Ministério da Saúde do Brasil e das secretarias estaduais e municipais, esta estratégia isolada, por sua vez, não tem conseguido estabelecer uma relação de melhoria do estado de saúde da população (ASSIS E JESUS, 2012; MACHADO E DOS SANTOS LESSA, 2012). Se faz necessário redirecionar para além da disponibilidade abrangendo o campo mais amplo da qualificação de uso de medicamentos. Essa abordagem deve incluir estratégias para que os usuários recebam o medicamento certo no momento certo, usando-os corretamente e com o

benefício esperado, bem como formulações farmacêuticas que facilitem a utilização e que sejam seguras (LEITE et al., 2014; PEASE et al., 2018).

2.3 Adesão ao Tratamento Farmacológico

Com dito, o desafio dos sistemas de saúde não se simplifica na disponibilidade do medicamento para ofertar uma assistência à saúde adequada. É preciso superar a abordagem limitada de tornar os medicamentos disponíveis nos serviços de saúde para uma prática mais responsável em relação ao uso de recursos terapêuticos, priorizando o uso racional dos medicamentos e conseqüentemente a adesão ao tratamento (PINTO, DE CASTRO, 2022).

O ato de tomar o medicamento não depende apenas das propriedades químicas da tecnologia farmacêutica; ao contrário, é o resultado de um complexo processo biopsicossocial, que determina a escolha do paciente de tomar ou não seus medicamentos (CHAKRABARTI, 2014). Então, o processo de uso do medicamento poderá ser uma decisão racional por parte do indivíduo, determinada por suas perspectivas sociais, cognitivas e comportamentais.

Mesmo que o tema esteja a muitos anos sendo discutido, o conceito e definição para o ato da pessoa decidir por utilizar ou não o medicamento ainda não está bem estabelecido (VRIJENS, 2012). Desde 2003, a OMS adotou a definição de adesão traduzida livremente para o Português como sendo “*o comportamento de uma pessoa – em relação a tomar o medicamento, seguir uma dieta, e/ou mudar estilo de vida – correspondendo com as recomendações de um profissional de saúde* (SABATÉ, 2003). Ademais, passou a reconhecer a adesão dentro do contexto de efetividade do tratamento, sendo caracterizada pela relação estabelecida onde as alternativas terapêuticas são exploradas, o regime terapêutico é negociado, a adesão é discutida e o acompanhamento planejado.

Os termos mais atuais e amplamente utilizados são adesão e cumprimento do tratamento, no inglês, *Treatment Adherence and Compliance*, categorizado em uma das maiores bases de dados científicas, PubMed/Medline como a medida em que o paciente segue o tratamento conforme prescrito, processo que implica responsabilidade ativa compartilhada pelo paciente e pelos profissionais de saúde (SABATÉ, 2003; VRIJENS, 2012). Outro conceito e medida que pode ser incorporada na avaliação da adesão é a persistência, o período entre o início e a última dose, que precede imediatamente a descontinuação (VRIJENS, 2012).

É possível dividir o processo de adesão em três momentos, começando pelo início do tratamento, isto é, o paciente toma pela primeira vez o medicamento (primeira dose). O segundo momento será a continuação do tratamento, também podemos de chamar de implementação do

regime de dosagem, momento que o paciente seguirá utilizando as demais doses, sejam nos tratamentos contínuos ou com previsão de encerramento. O último momento será a descontinuação, sendo o fim do tratamento com determinado medicamento (KARDAS, LEWEK, MATYJASZCZYK, 2013).

A não adesão aos medicamentos pode ocorrer em qualquer momento, até mesmo em mais de um, desde atraso ou não início do tratamento prescrito, a implementação do regime posológico ou interrupção precoce do tratamento (VRIJENS, 2012). Como as barreiras à adesão são complexas e variadas, as soluções para melhorar a adesão devem ser multifatoriais (BROWN, BUSSELL, 2011; VRIJENS, 2012). Desse modo, um aspecto importante é conhecer o momento em que o paciente deixou de seguir o tratamento e o número de doses que foram realmente ingeridas, o que poderá contribuir para intervenções mais efetivas, visando melhorar a adesão e avaliação da efetividade terapêutica.

A exemplo, o tratamento com INH para ILTB o mais importante é o número de doses e não somente o tempo de tratamento (BRASIL, 2022, WHO, 2015). Esforços devem ser feitos para que a pessoa complete o total de doses programadas, visto que, há evidências de maior eficácia do tratamento com INH para ILTB para as pessoas que completam pelo menos 80% das doses, dessa forma, adesão é considerada se o voluntário referiu a tomada de 80% ou mais das doses, sendo 144 ou 216 doses das 180 ou 270 prescritas durante o período de seguimento, respectivamente (BRASIL, 2022; CODECASA et al., 2013; HIRSCH-MOVERMAN et al., 2015; FREGONESE et al., 2018).

Os fatores que contribuem para a não adesão do tratamento são inúmeros e incluem aqueles relacionados ao indivíduo (por exemplo, letramento em saúde abaixo do ideal e falta de envolvimento no processo de tomada de decisão do tratamento), aqueles relacionados ao tratamento (por exemplo, prescrição de regimes medicamentosos complexos, reação adversa ao medicamento, barreiras de comunicação, comunicação ineficaz de informações sobre eventos adversos e prestação de cuidados por vários profissionais de saúde) e aqueles relacionados aos sistemas de saúde (por exemplo, acesso ao diagnóstico, acesso ao medicamento, limitações de tempo de visita ao consultório, acesso limitado a cuidados e falta de tecnologia de informação em saúde) (BARSS et al., 2020a; YANG, PARK, 2022; TSENG et al., 2021).

Nesse sentido, conhecer e compreender todo o processo de adesão do tratamento é importante tanto para pesquisadores quanto para profissionais de saúde, gestores e sistemas de saúde. Para tanto, é necessário medir/mensurar a adesão, visto que a estimativa imprecisa da adesão do tratamento pode levar a vários problemas potencialmente dispendiosos e perigosos para

o paciente e sistemas de saúde. Como consequência da mensuração imprecisa da adesão poderá levar a situações como: tratamentos eficazes serem julgados como ineficazes, procedimentos diagnósticos caros podem ser solicitados e a terapia pode ser desnecessária e perigosamente intensificada (LAM, FRESCO, 2015).

Além disso, dentro do contexto de pesquisas científicas, os estudos que visam analisar ou avaliar a utilização de medicamento por determinada população, a exemplo os resultados de ensaios clínicos não podem ser interpretados de forma realista sem informações de adesão, visto que a eficácia do tratamento e as relações dose-resposta são calculadas erroneamente em estudos em que os pacientes apresentam baixa adesão. Ademais, estimativas precisas da adesão ao medicamento fornecerão melhores evidências sobre as consequências, preditores/fatores de risco e estratégias para melhorar a adesão ao tratamento (AL-DARRAJI et al., 2012; LAM, FRESCO, 2015).

Medir ou mensurar a adesão do tratamento pode ser bastante desafiador, pois os parâmetros de adesão aceitável precisam ser cuidadosamente delineados e apropriados para situações individuais. Existem inúmeras ferramentas disponíveis para essas mensurações, mas elas precisam ser válidas, confiáveis e sensíveis a mudanças. A seleção de um método para monitorar a adesão deve ser baseada em atributos individuais e objetivos/recursos do estudo ou do ambiente clínico. Atualmente nenhum dos métodos disponíveis pode ser considerado padrão-ouro, sendo recomendada a combinação de métodos (LAM, FRESCO, 2015; SABATÉ, 2003).

Geralmente, as medidas de adesão ao tratamento são categorizadas pela OMS como medidas subjetivas e objetivas (SABATÉ, 2003). As medidas que envolvem a avaliação do profissional de saúde ou do paciente sobre seu comportamento de adesão do tratamento, são classificadas como subjetivas, mais frequentemente mensuradas por autorrelato e ferramentas validadas e amplamente utilizadas (LAVSA et al., 2011; MORISKY DE, GREEN LW, LEVINE, 1986; SENDT, TRACY, BHATTACHARYYA, 2015; SVARSTAD et al., 1999). A desvantagem mais comum é que os pacientes tendem a não relatar a não adesão para evitar a desaprovação de seus profissionais de saúde (SENDT, TRACY, BHATTACHARYYA, 2015; VIK, MAXWELL, HOGAN, 2004).

As medidas objetivas, em contrapartida, parecem oferecer uma solução para essa desvantagem, essas medidas incluem a contagem de pílulas, monitoramento eletrônico, dispositivos de embalagem eletrônica de medicamentos, análise secundária de banco de dados e medidas bioquímicas (MOGRE et al, 2019; SENDT, TRACY, BHATTACHARYYA, 2015). De modo que, as medidas possam ser somadas e as objetivas devem ser usadas para validar e

correlacionar as subjetivas. Ademais, utilizar apenas a medida objetiva poderá baixa precisão da mensuração (BERTRAM et al., 2019). Portanto, as duas medidas têm vantagens e desvantagens e recomenda-se utilizá-las em combinação.

Outros termos são adotados na literatura científica para classificar as medidas de adesão, as diretas incluem medição do fármaco ou concentração de seu metabólito em fluidos corporais, como sangue ou urina e avaliação da presença de um marcador biológico dado com o medicamento e observação direta do comportamento do paciente em tomar o medicamento. Essas medidas podem ser feitas aleatoriamente ou em intervalos específicos, dependendo das características do tratamento (HO et al., 2009; FARMER, KEVIN, 1999; BEENA, JIMMY, 2011; OSTERBERG, BLASCHKE, 2005).

Outro aspecto importante relacionado a adesão se refere a intencionalidade do paciente em aderir ou não ao tratamento (LEHANE E MCCARTHY, 2007; LOWRY et al., 2005). Dessa forma, não adesão ao tratamento pode ser classificada como intencional ou não intencional, cada uma com diferentes causas e implicações. A não adesão intencional ocorre quando os pacientes optam conscientemente por não seguir as recomendações do profissional de saúde devido a fatores como crenças pessoais sobre a efetividade, segurança (efeitos colaterais) ou necessidade do tratamento, ou preocupações sobre dependência de medicamentos (HUGTENBURG et al., 2013; LEHANE E MCCARTHY, 2007; MATES et al., 2014).

A não adesão ao tratamento de forma não intencional geralmente resulta de fatores fora do controle dos pacientes, como esquecimento, complexidade dos regimes de tratamento e tecnologia farmacêutica, ou dificuldades logísticas, como problemas de acesso a farmácias ou consultas médicas (GADKARI et al., 2012; HUGTENBURG et al., 2013; MATES et al., 2014; OSTERBERG E BLASCHKE, 2005). Compreender as diferenças entre esses tipos de não adesão é crucial para desenvolver estratégias personalizadas que melhorem a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, os resultados de saúde dos pacientes (VRIJENS et al., 2012).

CONTEXTO HISTÓRICO DA TESE

Esta tese faz parte de uma Avaliação de Tecnologias em Saúde cujo proponente, o Ministério da Saúde Brasileiro apoiou e financiou, trata-se do estudo multicêntrico intitulado “Avaliação da Implementação da Isoniazida 300mg para o tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb)”. Foi coordenado por professores e membros do Laboratório de Epidemiologia da Universidade Federal do Espírito Santo (Lab-Epi-UFES) e com pesquisadores de quatro centros do estudo em outros estados (Distrito Federal, Paraná, Minas Gerais e Ceará).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a adesão ao tratamento com Isoniazida para Infecção Latente da Tuberculose.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar sistematicamente na literatura científica efetividade, segurança e adesão no uso da isoniazida;
- Analisar a adesão e persistência ao tratamento com isoniazida para ILTB;
- Analisar a adesão ao tratamento com isoniazida para ILTB por monitoramento plasmático;

4. ESTRUTURA DA TESE

Os métodos e resultados do trabalho foram divididos em dois capítulos, redigidos na língua inglesa e portuguesa em formato de artigo científico:

O Capítulo 1, intitulado “Isoniazid use, effectiveness, and safety for treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review” foi publicado na revista Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, e contempla o primeiro objetivo específicos do trabalho.

O Capítulo 2, intitulado “Análise multi-métodos da adesão ao tratamento preventivo da tuberculose: ensaio clínico pragmático randomizado” será submetido a revista PLOS ONE contempla os dois últimos objetivos do trabalho.

5. CAPÍTULO 1

Isoniazid use, effectiveness, and safety for treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review

Publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, [doi: 10.1590/0037-8682-0504-2023](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0504-2023) (Anexo1)

Abstract

Background: The treatment strategy for latent tuberculosis infection is to reduce the number of tuberculosis cases and consequently reduce the transmission of pathogenic bacteria. This study aimed to determine the safety, effectiveness, and adherence of isoniazid use for latent tuberculosis infection treatment.

Methods: To identify studies on isoniazid use for latent tuberculosis infection, five electronic databases were searched. The methods and results are presented in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines.

Results: Most studies (53) used isoniazid for 9 months. The prevalence of use and adherence to treatment varied considerably (18% to 100%) and were evaluated by participant completion of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection. The adverse events most frequently reported were hepatotoxicity, gastric intolerance, and neuropathy; the rates of occurrence ranged from < 1% to 48%. In the studies that evaluated the effectiveness of isoniazid for latent tuberculosis infection, the rate varied from 0 to 19.7% for patients who did have active tuberculosis after the follow-up period.

Conclusions: The importance of maintaining follow up for patients using isoniazid should be emphasized due to the risk of developing adverse events. Despite the treatment challenges, the rates of patients who used isoniazid and developed active tuberculosis during the follow-up period were low. We believe that isoniazid continues to contribute to tuberculosis control worldwide, and better care strategies are required.

Keywords: Latent tuberculosis infection. Isoniazid. Treatment adherence. Medication safety. Treatment effectiveness.

6. CAPÍTULO 2

Análise multi-métodos da adesão ao tratamento preventivo da tuberculose: ensaio clínico pragmático randomizado

RESUMO

A Infecção Latente da Tuberculose (ILT) é a resposta imune persistente à bactéria *Mycobacterium tuberculosis* sem sintomas clínicos, com 5-10% dos infectados desenvolvendo TB ativa. Para prevenir a evolução da ILTB, recomenda-se o Tratamento Preventivo da Tuberculose (TPT), que pode reduzir em 60-90% o risco de TB ativa se realizado adequadamente. No Brasil, existem quatro esquemas terapêuticos para ILTB, com a isoniazida (INH) sendo predominante. Em 2018, para melhorar a adesão, a INH de 300 mg (um comprimido diário) foi introduzida, já que antes, apenas a apresentação de 100mg estava disponíveis. O presente estudo é um ensaio clínico randomizado pragmático para avaliar a adesão ao tratamento com INH 300 mg versus INH 100 mg, que acompanhou voluntários maiores de 18 anos de fevereiro de 2021 a julho de 2022. A adesão foi medida de três maneiras: autorreferida, persistência ao tratamento e taxa de posse de medicamento (MPR). Os resultados mostraram que o grupo que utilizou INH 300 mg teve menor abandono e maior adesão ao tratamento, embora sem diferença estatística significativa. A persistência foi maior no grupo de INH 300 mg, indicando menor probabilidade de abandono. Este estudo comparativo entre duas apresentações de INH para o TPT, sendo controle utilizando três comprimidos de 100mg e intervenção um comprimido de 300mg, revelou algumas tendências importantes, embora nem todas tenham alcançado significância estatística. Esses achados podem contribuir para fundamentar a incorporação de novas estratégias terapêuticas no manejo da ILTB, como também aperfeiçoar o acompanhamento regularmente por profissionais de saúde para pessoas em TPT, visando otimizar os resultados dos programas de controle da TB e sua eliminação.

Keywords: Latent Tuberculosis, Preventive Treatment for Tuberculosis, Treatment Adherence, Isoniazid

INTRODUÇÃO

Estima-se que um quarto da população mundial é infectada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da Tuberculose (TB) (WHO, 2019). A Infecção Latente da Tuberculose (ILTB) é definida pela OMS (2015) como sendo o estado de persistente resposta imune à estimulação por antígenos do *Mycobacterium tuberculosis* sem evidências de manifestações clínicas da TB ativa. Isto é, em alguns casos as pessoas, mesmo que infectadas pela bactéria não apresentam sintomas clássicos - tosse por mais de duas semanas, produção de catarro, febre- sendo que de 5 a 10% desses infectados desenvolverão doença ativa da TB ao longo de suas vidas, geralmente nos primeiros cinco anos após a infecção inicial e serão capazes de transmitir a bactéria (BUSATTO et al., 2016; WHO 2015, WHO, 2023).

Na perspectiva de diminuir a evolução da ILTB para TB e diminuir a transmissão do vírus é recomendado a utilização de tratamento preventivo da tuberculose (TPT), que se utilizado corretamente pelo período adequado pode promover redução de 60 a 90% o risco de o paciente apresentar manifestações clínicas (AI et al., 2016; WHO, 2015).

Atualmente, no Brasil quatro esquemas terapêuticos distintos são recomendados para o tratamento da ILTB (BRASIL, 2022), estando o tratamento com INH presente em três desses esquemas, sendo em monoterapia até 2021 recomendado como primeira escolha. Até 2017 INH foi oferta na rede de saúde exclusivamente na apresentação de 100mg, tendo a grande parte das pessoas em tratamento para ILTB que utilizar três comprimidos ao dia em jejum (BRASIL, 2022). Então, visando ampliar a possibilidade de adesão e comodidade no tratamento, a partir de 2018 passou a ser disponibilizada a apresentação de INH 300mg (um único comprimido ao dia), para co-infectados com HIV (BRASIL, 2018).

Importante ressaltar que as duas apresentações de INH (comprimido de 100mg e 300mg) possuem bioequivalência comprovada, mas podem diferir na adesão a farmacoterapia por parte do paciente. Ademais, a oferta das duas apresentações simultâneas pode apresentar um risco para a segurança devido à possibilidade de erros de administração pelos pacientes (DAHER et al., 2015; LIU et al., 2018; PEASE et al., 2017).

Mensurar a adesão é crucial para melhorar o uso de medicamentos, podendo ser realizada por métodos subjetivos, como a autoavaliação dos pacientes e profissionais de saúde, ou métodos objetivos, como contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico e medidas plasmáticas. A escolha do método impacta os resultados, sugerindo que uma abordagem multi-métodos pode ser mais eficaz (CRAMER, et al., 2008; LAM, FRESCO,

2015; NASSAR et al., 2022; TAVARES et al., 2016).

Neste contexto, pretende-se com este estudo avaliar a adesão ao tratamento com isoniazida para ILTB, através de uma abordagem multi-métodos, e fornecer dados que possam colaborar positivamente para que os serviços de saúde, profissionais de saúde e gestores na elaboração de formas de enfrentamento a baixa adesão ao tratamento da ILTB por parte da população.

MÉTODOS

Desenho de estudo e participantes

Ensaio clínico, pragmático, randomizado, multicêntrico, aberto para analisar a adesão e segurança ao tratamento preventivo da tuberculose com o medicamento INH na apresentação de comprimido de 300mg (COLA et al., 2023). O protocolo foi conduzido em Unidades de Saúde que atendem pacientes com TB e realizam a prescrição do tratamento de ILTB. O estudo foi conduzido com a participação de cinco centros (Distrito Federal, Paraná, Minas Gerais, Ceará e Espírito Santo) previamente selecionados por conveniência, no período de junho de 2018 a dezembro de 2022. O protocolo de estudo foi conduzido seguindo a diretriz dos Padrões Consolidados de Relato de Ensaios de 2010 (COLA et al., 2023; SCHULZ *et al.*, 2010).

Os dados analisados neste artigo dizem respeito ao seguimento dos voluntários do centro Brasília-DF. Foram convidados a participar do estudo pacientes atendidos em duas unidades de referência que prestam assistência a pacientes com TB, possuem o Programa de Controle de Tuberculose (PCT) e fazem prescrição do tratamento para ILTB em Brasília-Distrito Federal.

Foram critérios de elegibilidade: pessoas maiores de 18 anos com indicação de tratamento da ILTB entre fevereiro de 2021 e 31 de julho de 2022 atendidos nas unidades de saúde incluídas no centro de estudo Brasília, que aceitaram participar voluntariamente e assinaram o Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos os indivíduos cujo caso índice foi de retratamento, multirresistente e extremamente resistente, bem como aqueles indivíduos que foram transferidos do centro original depois de duas ou mais semanas do início do tratamento além dos indivíduos do sistema prisional.

Procedimentos

Os sujeitos do estudo foram alocados em dois grupos através da randomização (1:1) em blocos de 10, através de uma tabela de números aleatórios. O procedimento de randomização foi realizado pelo Studio R. O protocolo não possui cegamento devido a intervenção ser visualmente diferente do controle, a intervenção do estudo foi o tratamento da ILTB com 1 comprimido de INH na apresentação 300mg (INH 300mg), já o grupo controle recebeu o tratamento da ITB de 3 comprimidos de INH na apresentação de 100mg (INH 100mg) conforme as diretrizes brasileiras (COLA et al., 2023; BRASIL, 2022b).

Os participantes pertencentes ao grupo intervenção receberam mensalmente cartelas contendo 30 comprimidos cada de INH 300mg com orientação de realizar uso de um comprimido em jejum todos os dias até o final do tratamento (6 ou 9 meses). O grupo controle recebeu mensalmente cartelas contendo 90 comprimidos de INH 100mg com orientação de realizar uso de três comprimidos juntos em jejum todos os dias até o final do tratamento (6 ou 9 meses) disponibilizados pelo Ministério da Saúde para a rotina terapêutica de ITB.

As entrevistas foram realizadas pelos pesquisadores utilizando instrumentos de coleta de dados padronizados para todos os centros participantes, cujos itens foram adaptados da Ficha de Notificação das Pessoas em Tratamento da ILTB, contendo informações em relação ao uso dos medicamentos e efeitos adversos realizadas na linha de base de início de tratamento e no seguimento durante o período de tratamento da ILTB de 6 a 12 meses conforme estabelecido pelo protocolo brasileiro (BRASIL, 2019; COLA et al., 2023). As dispensações dos medicamentos foram registradas de acordo com a rotina do serviço no sistema eletrônico Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HÓRUS) do Ministério da Saúde brasileiro.

Todos os dados coletados nas entrevistas foram armazenados no banco de dados do projeto, que está hospedado na Plataforma REDCap (redcap_v13.1.25) da Universidade Federal do Espírito Santo.

Variáveis

As variáveis sociodemográficas e clínicas dos participantes do estudo analisadas foram: idade (anos completos), sexo, raça/cor (branca, preta, parda), educação formal (anos de estudo); estado civil; condições médicas e co-morbidades pré-existentes: contato de tuberculose, HIV, diabetes, alcoolismo, tabagismo e doença mental.

A variáveis analíticas de desfecho primário de interesse foram a adesão ao tratamento e abandono. Abandono para o estudo foi definido como o participante que não teve dispensação por pelo menos 90 dias após o início do INH, consecutivos ou não (BRASIL, 2019; CRAMER, et al., 2008). Adesão ao tratamento foi mensurada por três estratégias metodológicas diferentes: (i) autorreferida, (ii) registro de dispensação e (iii) monitoramento plasmático. A primeira medida de adesão ao tratamento foi a autorreferida pelos voluntários de ambos os centros de coleta de dados no Distrito Federal, realizada durante a primeira entrevista de seguimento dos participantes, através de perguntas relacionadas ao comportamento dos usuários em relação à tomada dos medicamentos, adaptados da escala de Adesão de Morisky-Green (TMG) (MORISKY, GREEN, LEVINE, 1986). Para a categorização da variável de desfecho de adesão autorreferida os pacientes foram classificados como aderentes (pontuação igual a 4) ou não aderentes (pontuação entre 0 e 3).

A segunda medida de adesão, foi a persistência ao tratamento, mensurada por meio do registro eletrônico de dispensação dos medicamentos dos voluntários atendidos em uma das unidades de referência do centro do estudo. Para cada dispensação foram extraídas as datas do recebimento do medicamento, sendo o número de comprimidos dispensados ajustados de acordo com a dose e esquema prescrito, e em caso de dispensações de maiores quantidades dos medicamentos, tanto o tempo quanto a contagem de comprimidos, foram ajustados para o período adequado.

A persistência ao tratamento foi calculada por meio do método do nível estimado de persistência para aqueles pacientes que concluíram o tratamento (CRAMER, et al., 2008), sendo o tempo de persistência considerado como a duração do tempo em dias desde a primeira dispensação até a descontinuação da terapia (ausência de uma dispensação de medicamento no prazo de 7 dias ou mais, após o esgotamento dos dias da dispensação anterior).

Também foi calculada a taxa de posse de medicamentos (*medication possession ratio* – MPR) obtida pela razão entre o número total de dias de fornecimento de medicamento em seis meses (180 dias) ou nove meses (270 dias) a depender do esquema de tratamento prescrito. Assim, o numerador corresponde ao número total de dias de fornecimento de medicamento registrado no sistema, independente se houve ou não intervalos entre as dispensações no período (CRAMER, et al., 2008).

A terceira estratégia metodológica para medir adesão foi a mensuração direta, através do monitoramento plasmático dos voluntários. Para a determinação e quantificação da INH, foram coletadas amostras de sangue em tubos com heparina em pelo menos uma visita de

seguimento do participante e anotado o tempo decorrido entre a última tomada de dose referida pelo voluntário e a coleta. As corridas cromatográficas foram realizadas em um sistema UHPLC-MS/MS – Qtrap 6500 (Sciex) (Material Suplementar 1). O limite de quantificação (LOQ) foi de 1 mg/mL tanto para a INH quanto para a acetil isoniazida, ademais é considerado como intervalo terapêutico medidas entre 3 e 6 mg/mL.

A medida de adesão direta foi estimada a partir da análise visual dos gráficos de concentração em função do tempo e valores da constante de eliminação do fármaco (k), que é obtido a partir da inclinação da reta concentração versus tempo resultante das concentrações plasmáticas de cada participante da pesquisa. Foram considerados como não aderentes os participantes que apresentaram concentrações plasmática abaixo do esperado para os tempos de coleta das amostras e concentrações plasmáticas estimadas a partir dos valores de k e equação da reta, para tempos anteriores aos que foram coletadas amostras de sangue. As concentrações plasmáticas esperadas foram baseadas em dados da literatura.

Análise estatística

Os dados foram analisados usando o software estatístico RStudio. Para descrever a população do estudo, foram calculadas as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e medianas com intervalo interquartil (IQR) para as variáveis numéricas. Para comparar o grupo intervenção e controle com o desfecho primário de adesão, foi realizada a análise bivariada e a regressão logística tendo a variável de grupo de tratamento e dose adotada como preditores. Em relação a adesão, os dados ausentes foram tratados com imputação da média de adesão por autorrelato. A medida de associação adotada foi a odds ratio (OR), calculando-se o intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para análise da persistência ao tratamento, foi realizada análise descritiva média e desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas. Adicionalmente o modelo de análise de sobrevivência foi descrito pelo estimador de Kaplan-Meier e regressão de Cox para obtenção da curva de probabilidade de abandono ao tratamento.

Aspectos Éticos

O protocolo de estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (FEPECS/SES/DF) através do Parecer n. 4.589.430 e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número 88226218.0.3008.5553. O protocolo

está cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob o código RBR-2wsdt6 (<http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2wsdt6/>).

Os participantes foram orientados quantos aos procedimentos da pesquisa e manifestaram a vontade livre e desimpedida para participação no estudo após leitura assinando o termo de livre esclarecimento do protocolo. O tratamento preconizado pelas diretrizes brasileiras foi garantido para os participantes que não aceitaram ou desistiram do protocolo do estudo.

RESULTADOS

Dos 71 indivíduos incluídos no estudo, 36 (50.7%) foram alocados no grupo intervenção e realizaram o TPT com 1 comprimido de INH 300mg e 35 (49.3%) alocados no grupo controle, que realizaram o TPT com 3 comprimidos de INH 100mg (Figura 1). No grupo intervenção a maioria era do sexo masculino, solteiro, de raça/cor da pele parda, com mais de 8 anos de estudo e mediana de idade de 44 anos. Entre as características clínicas, 16 (57.1%) eram pessoas vivendo com HIV, 11 (45.8%) em uso prolongado de corticoterapia, 13 (44.8%) com doença autoimune, 29 (50.0%) contatos de tuberculose pulmonar e nenhum voluntário referiu com o alcoolismo. Quanto ao esquema terapêutico, 20 (47.6%) realizaram TPT com 180 doses e 16 (55.2%) com 270 doses (Tabela 1).

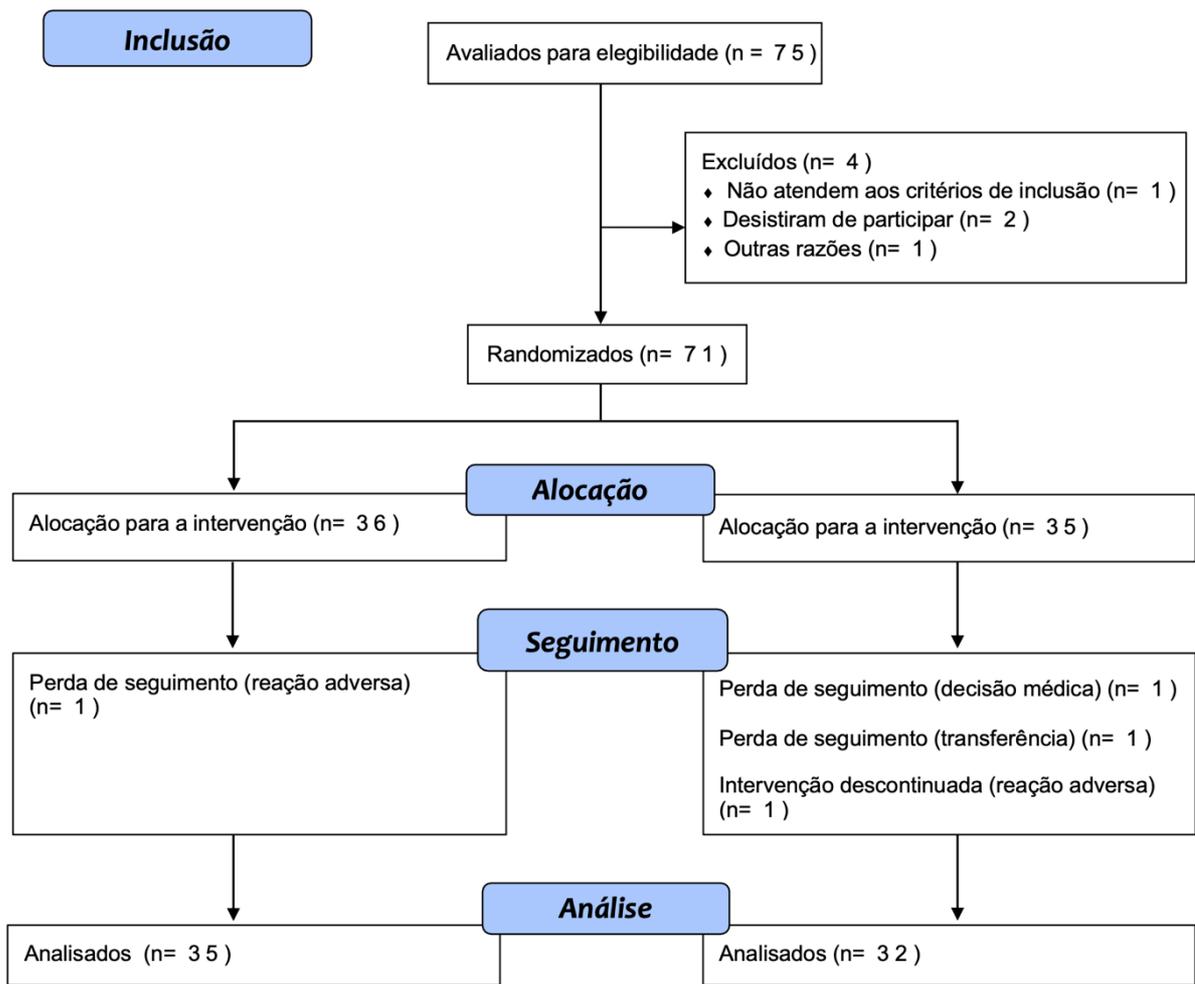


Figura 1. Diagrama de fluxo do consorte

Tabela 1. Características sociodemográficas dos voluntários incluídos no ensaio clínico em Brasília-DF (n= 71).

Variáveis sociodemográficas	Total	INH 300 ^a	INH 100 ^b
	n(%)	n(%)	n(%)
Sexo			
Masculino	37 (52.1)	19 (52.8)	18 (51.4)
Feminino	34 (47.9)	17 (47.2)	17 (48.6)
Idade			
Mediana	44	44	45
Intervalo interquartil	41-48	39-49	39-50
Raça/cor			
Parda	41 (57.7)	19 (52.8)	22 (62.9)
Branca	18 (25.4)	7 (19.4)	11 (31.4)
Preta	11 (15.5)	9 (25.0)	2 (5.7)
Outros	1 (1.4)	1 (2.8)	-
Anos de estudo			
> 8 anos	58 (81.7)	28 (77.8)	30 (85.7)
5 a 8 anos	7 (9.9)	4 (11.1)	3 (8.6)
1 a 4 anos	5 (7.0)	3 (8.3)	2 (5.7)
Sem estudo	1 (1.4)	1 (2.8)	-
Estado civil			
Solteiro	39 (54.9)	19 (52.8)	20 (57.1)
Casado	15 (21.1)	4 (11.1)	11 (31.4)
Separado/ Divorciado	11 (15.5)	10 (27.8)	1 (2.9)
Viúvo	4 (5.6)	2 (5.6)	2 (5.7)
União estável	2 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)
Contato de tuberculose pulmonar	58 (81.7)	29 (80.6)	29 (82.9)
Doença autoimune	29 (40.8)	13 (36.1)	16 (45.7)
HIV	28 (39.4)	16 (44.4)	12 (34.3)
Uso prolongado de corticoide	24 (33.8)	11 (30.6)	13 (37.1)
Depressão	19 (26.8)	8 (22.2)	11 (31.4)
Uso de inibidores de TNF-alfa	15 (21.1)	6 (16.7)	9 (25.7)
Tabagismo	11 (15.5)	6 (16.7)	5 (14.3)
Diabetes Mellitus	6 (8.5)	3 (8.3)	3 (8.6)
Insuficiência renal	2 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.9)
Doença hepática	2 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.9)
Hepatite Viral B/C; Transplante e Neoplasia	3 (4.2)	-	3 (8.6)
Doses do esquema terapêutico			
180 doses	42 (59.2)	20 (55.6)	22 (62.9)
270 doses	29 (40.8)	16 (44.4)	13 (37.1)

Fonte: Elaborado pelos autores

^a Isoniazida 300mg

^b Isoniazida 100mg

Adesão ao tratamento por autorrelato

Foram analisados os dados de 67 voluntários do estudo em relação ao comportamento de adesão referida de acordo com a escala TMG. Conforme apresentado na tabela 2 observa-se que 16 (53,3%) dos indivíduos que utilizaram INH100mg abandonaram o tratamento. Já no grupo que utilizou INH 300mg foram 10 (33,3%) dos indivíduos. Os resultados apontam para diferença na chance de abandono entre o uso das duas apresentações da INH, onde o uso do esquema INH 300mg com 1 comprimido ao dia reduziu 35% a chance de abandono (Tabela 2), contudo, não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa.

Quanto a adesão ao tratamento, 36 (67.9%) dos pacientes foram aderentes, sendo 15 (65.2%) dos que utilizaram INH 100mg e 21 (70.0%) dos que utilizaram INH 300mg. Foi possível observar, mesmo que sem diferença significativa, uma tendência favorável para maior chance do indivíduo ser aderente ao tratamento utilizando o esquema INH 300mg.

Tabela 2. Distribuição e estimativas do efeito do uso de INH no abandono e na adesão ao tratamento preventivo da tuberculose.

Esquema Tratamento	Abandono ao tratamento		Análise Bruta		Análise Ajustada ^a	
	Sim n (%)	Não n (%)	OR (IC95%)	p- valor	OR (IC95%)	p- valor
INH 100mg 3 cp (n = 30)	16 (53.3)	14 (46.7)				
INH 300mg 1 cp (n = 30)	10 (33.3)	20 (66.7)	0,40 (0,15 a 1,10)	0,147	0,35 (0,12 a 1,05)	0,094
Total	26 (43.3)	34 (56.7)				
	Adesão ao Tratamento					
INH 100mg 3 cp (n = 23)	15 (65.2)	8 (34.8)				
INH 300mg 1 cp (n = 30)	21 (70.0)	9 (30.0)	1,70 (0,64 a 4,48)	0,824	1,72 (0,64 a 4,58)	0,771
Total	36 (67.9)	17 (32.1)				

Fonte: Elaborado pelos autores

^a Modelo ajustado pelo número de doses do tratamento (180 ou 270 doses)

Persistência ao tratamento

Foram analisados os registros eletrônicos das dispensações de 47 voluntários que foram acompanhados na unidade ambulatorial do Hospital Universitário de Brasília. A análise

da curva de probabilidade de abandonar o tratamento (Figura 2), mostrou que no período de seguimento a probabilidade de abandono no grupo intervenção (INH300) foi menor que no grupo controle (INH100), sem diferença significativa ($p= 0,008$).

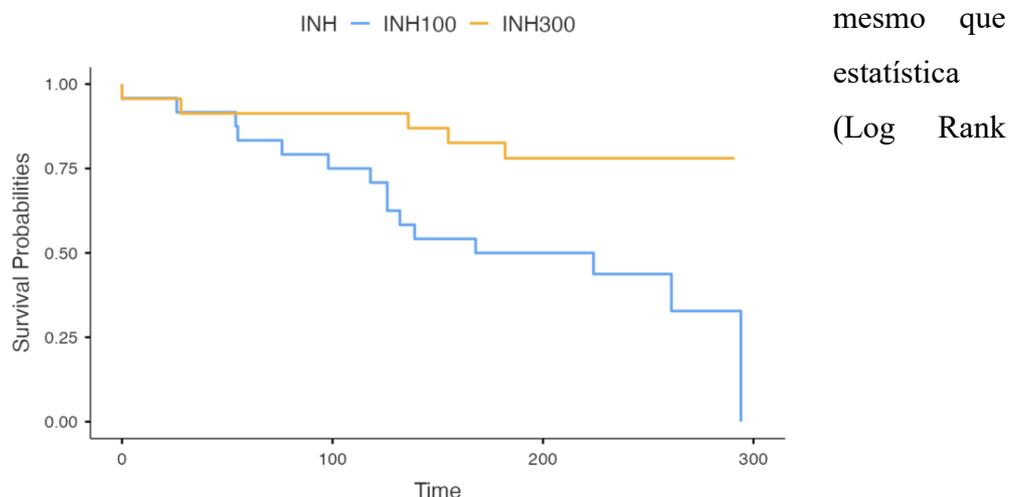


Figura 2 - Curva de probabilidade de abandono (em dias) para o tratamento com INH100mg e INH300mg para ILTB no período de seguimento (n=47).

Quanto a persistência, foram analisados 21 (44.7%) dos participantes que completaram o tratamento, desses 14 (66.7%) eram do grupo INH300 e 7 (33.3%) INH 100, sendo observado maior tempo em dias de persistência no grupo intervenção (224(σ 36)) do que no controle (183(σ 74)). Em relação à Taxa de Posse do Medicamento (MPR) ambos os grupos apresentaram um valor superior a 1,0 (INH 300 - 1.19; INH100 - 1.04), caracterizando “sobredispensação” (*oversupply*).

Adesão ao tratamento por medida direta

Foram analisados dados de 31 voluntário, 15 (48.4%) do grupo intervenção (INH300) e 16 (51.6%) do grupo controle (INH100) que fizeram pelo menos uma coleta de sangue durante o seguimento. Para a maioria dos participantes, em cada visita, foram coletadas amostras de sangue três vezes, tendo pelo menos 20 minutos entre cada uma das coletas. Como podemos observar nos gráficos de dispersão, que incluem as medidas de concentração de INH de todos os participantes de cada grupo (Figura 3), as concentrações de INH dos não

aderentes estão próximas ao limite de quantificação, que é de 1mg/L. Baseado nessas informações, foram considerados não aderentes um (6.7%) INH300 e três (18.8%) voluntários que utilizaram INH100, os demais foram aderentes 14 (93.3%) e 13 (81.3%), respectivamente.

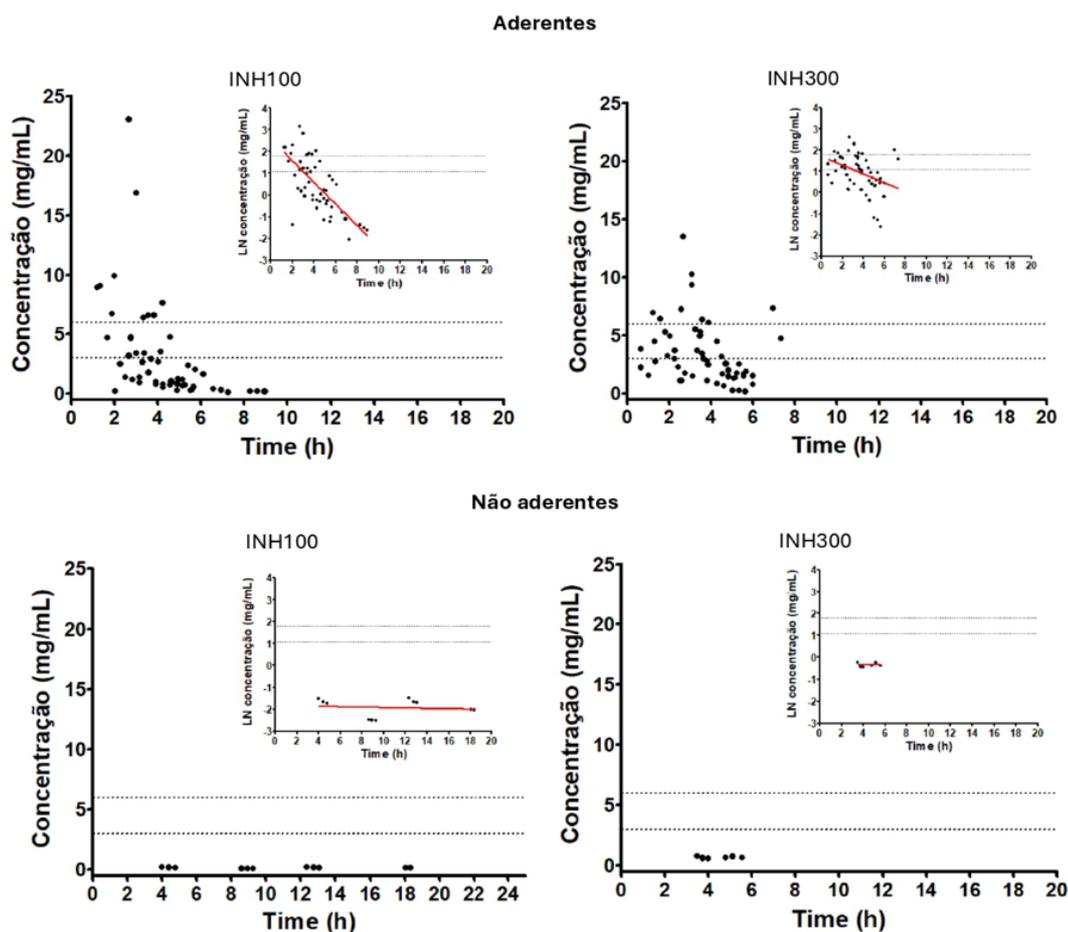


Figura 3 – Mensuração direta da adesão por monitoramento plasmático (n=31).

Quando comparado os métodos direto e não direto foi evidenciado que quatro (12.9%) voluntários foram considerados aderentes pelo monitoramento, entretanto, apresentaram comportamento de não adesão pelo autorrelato. Outros três (9.7%) participantes foram não aderentes em ambos os métodos, grande parte 20 (64.5%) tiveram adesão tanto pelo autorrelato quanto no monitoramento plasmático. Para quatro (12.9%) participantes não foi realizada comparação, visto que não haviam resultado da análise por autorrelato.

DISCUSSÃO

No estudo, a maior parte dos indivíduos que utilizaram INH300 foram mais aderentes ao tratamento preventivo da tuberculose e tiveram menor chance de abandono ao tratamento, a persistência foi maior nesse grupo, indicando também menor probabilidade de abandono. As

metas globais para acabar com a epidemia de tuberculose serão bem-sucedidas com o investimento em intervenções efetivas para a prevenção desse agravo, sendo a principal e altamente eficaz delas a TPT, isto é, tratamento medicamentoso para pessoas com ILTB (SAUNDERS, EVANS, 2019).

A adesão ao tratamento é um fenômeno complexo e multifatorial, envolvendo diversas situações por parte do indivíduo. Isso inclui a tomada de medicamentos, a participação em consultas, comportamentos de risco para a saúde, além do ambiente familiar e socioeconômico. A adesão pode ou não ser um comportamento permanente, pois implica uma relação centrada nas necessidades da pessoa, considerando seus valores e conhecimentos, os profissionais de saúde devem apoiar e informar adequadamente e respeitar suas escolhas (GONZÁLEZ, PISANO, 2014). Sendo a adesão ao tratamento imprescindível para que o indivíduo tenha resposta sustentada e persistente a prevenção da TB, isto é, não desenvolver a forma ativa da doença.

Dada a grande variabilidade na definição de adesão ao tratamento na literatura, a Organização Mundial da Saúde (2003) buscou unificar e simplificar a compreensão desse conceito. A OMS define a adesão como o grau em que o comportamento de uma pessoa (tomando medicamentos, seguindo uma dieta e fazendo mudanças no estilo de vida) corresponde às recomendações acordadas com um profissional de saúde.

Mesmo a adesão ao tratamento sendo amplamente mensurada e discutida na literatura, ainda é considerada um desafio significativo para pessoas, pacientes e para os sistemas de saúde, conhecer a magnitude da adesão ao tratamento é uma das estratégias mais significativas para melhorar tal aspecto do uso de medicamento (LAM, FRESCO, 2015; TAVARES et al., 2016).

A adesão pode ser mensurada utilizando métodos indiretos (subjetivos) ou diretos (objetivos), requerem a avaliação do profissional ou do paciente sobre seu comportamento de tomar medicamentos e contagem de comprimidos, monitoramento eletrônico, análise secundária de banco de dados e medidas plasmáticas, respectivamente. Sendo que a escolha do método a ser utilizado pode impactar no resultado, podendo uma abordagem que utilize mais de um método de mensuração uma melhor alternativa para explicação do fenômeno (LAM, FRESCO, 2015; NASSAR et al., 2022).

Encontramos taxas de adesão que corroboram com as taxas de conclusão do TPT, tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle, com as descritas na literatura que podem variar de 40% a 80% (COLA et al., 2023b; PEASE et al., 2017; SANDGREN et al., 2016). Comumente, a adesão TPT é avaliada com base na completude do tratamento, ou seja,

no cumprimento de um número determinado de doses durante o período previsto pelos protocolos nacionais (CODECASA et al., 2013; HIRSCH-MOVERMAN et al., 2015; FREGONESE et al., 2018; STUURMAN et al., 2016). No entanto, outros aspectos relacionados ao comportamento do paciente em relação ao uso do medicamento durante esse período podem revelar novas e eficazes estratégias para compreender e propor melhores intervenções, a fim de evitar o abandono e a descontinuidade do tratamento.

Dentro do contexto da adesão a persistência ao tratamento, definida como a continuidade em seguir um regime terapêutico prescrito ao longo do tempo, desempenha um papel crucial na adesão ao tratamento, sua avaliação é um elemento chave associado à efetividade dos tratamentos medicamentosos, mais amplamente avaliada para tratamento de doenças crônicas (SPAIN et al., 2016; SYSOJEV, et al., 2022; HADJI et al., 2013). Mesmo que estudos tem evidenciado que uma persistência elevada tem maiores chances de alcançar os objetivos terapêuticos (VRIJENS et al., 2012; OSTERBERG e BLASCHKE, 2005), este é o primeiro estudo no contexto da TB a utilizar essa medida para avaliar a descontinuidade do tratamento por indivíduos que faz uso do TPT.

Assim como a adesão, a persistência é influenciada por fatores como suporte social, conhecimento e entendimento da importância do tratamento e a presença de uma assistência a saúde que ofereça acompanhamento contínuo e personalizado (DIMATTEO, 2004; GONZÁLEZ, PISANO, 2014; SOUZA et al., 2021). Assim, estratégias que promovem a persistência, como ações de educação em saúde de forma coletiva e individualizada ao paciente, tecnologias digitais de saúde, lembretes de tomada de medicamentos, calendários posológicos e consultas de acompanhamento regulares, são essenciais para melhorar a adesão e persistência e, conseqüentemente, os resultados do tratamento, isto é, não desenvolvimento da TB ativa por pessoas que realizam o TPT (HORNE et al., 2005; HAYNES et al., 2008; LIU et al., 2018; RIDHO et al., 2022).

Nossas análises evidenciaram tanto pelo autorrelato quanto pelo registro eletrônico das dispensações e monitoramento plasmático efeito direto do uso de INH 300mg na menor chance de abandono ao TPT, também demonstrando o efeito no tempo de tratamento, isto é, voluntários do grupo intervenção levou mais tempo para abandonar o tratamento quando comparado com o controle.

Cabe destacar, que o abandono ao tratamento tem impacto direto no controle da TB, podendo levar a conseqüências tanto a nível individual quanto para a saúde pública. O abandono do tratamento aumenta significativamente o risco de desenvolver TB ativa, especialmente nos primeiros anos após a infecção inicial (SALTER et al., 2016). Dessa

forma, a chance de transmissão para comunidade também aumenta, há também o impacto econômico, pois os tratamentos para TB ativa são mais caros e prolongados, exigindo mais recursos do sistema de saúde (WHO, 2023). Além disso, a interrupção do tratamento pode contribuir para o desenvolvimento de cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, complicando ainda mais os esforços de controle da TB (BLASER et al., 2020).

Em ambas as apresentações (INH300 e INH100) foi possível observar MPR superior a um, isto é, sobredispensação (*oversupply*). Essa prática diz respeito ao fornecimento de medicamentos em quantidades que excedem a necessidade terapêutica e/ou prescrita para os pacientes. Para tratamentos com alguns tipos de medicamentos, como antibióticos, opioides e benzodiazepínicos, essa prática consiste em preocupação para saúde pública, visto o risco de provocar danos aos pacientes (NGUYEN et al., 2018; SUN et al., 2019).

Contudo, no uso do TPT, o *oversupply* se justifica pelo adiantamento de dispensação em alguns casos, visto que a INH100mg está disponível em blister de 20 comprimidos, não sendo fracionado para adequar a quantidade exata de comprimidos mensais. Ademais, é recomendado que, em casos de esquecimento de tomar o medicamento, os comprimidos não tomados ao longo do tratamento sejam utilizados ao final, visto que o mais importante é o número total de doses administradas e não apenas a duração do tratamento (BRASIL, 2019).

Poucos estudos avaliam a adesão ao tratamento pelo paciente usando métodos de mensurações diferentes simultaneamente, incluindo níveis plasmáticos de medicamentos (ALTAANI et al., 2024; JANNONE et al., 2022; WARREN et al., 2013). Esse é o primeiro estudo a medir adesão ao TPT e tratamento da TB utilizando métodos indiretos e diretos. Os achados pelas diferentes medidas foram semelhantes, ao analisar os dados absolutos, mais participantes do grupo intervenção (INH300) foram aderentes e abandonaram menos o tratamento quando comparados com o grupo controle (INH100), mesmo não apresentando diferenças significativas.

Ademais, alguns voluntários tiveram resultados de adesão discrepantes entre as medidas, sendo aderentes pelo monitoramento plasmático e não aderente pelo autorrelato. Essas diferenças em parte podem ser explicadas pelas variabilidades no tempo pós dose que as amostras foram coletadas. Isso ocorreu devido a dificuldade em realizar o agendamento das visitas em um horário específico que fosse compatível com a disponibilidade dos voluntários. Em cada visita, coletamos somente três amostras de sangue separadas por pelo menos 20 min, sendo o ideal pelo menos oito amostras de sangue, aproximadamente nos tempos 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 10 horas, a fim de determinar a curva farmacocinética completa, assim como os parâmetros farmacocinéticos como área sobre a curva, volume de distribuição, depuração e

perfil metabólico. Adicionalmente, o comportamento não aderente dos participantes no momento da entrevista do autorrelato e coletas de sangue não foram realizadas no mesmo dia. Outra hipótese poderia estar relacionada as limitações do método direto (FARMER, 1999; WARREN et al., 2013).

Mesmo sendo considerado o método que esteja mais perto da real medida de adesão, reflete somente o perfil de adesão no dia da coleta, enquanto o autorrelato reflete um período de dias ou meses. Métodos bioquímicos, assim como os demais, têm limitações (FARMER, 1999; WARREN et al., 2013). Essas podem estar relacionadas as variações farmacocinéticas interindividual. Dessa forma, recomendamos para estudo futuros que as coletas de sangue do monitoramento das concentrações plasmáticas de INH e as entrevistas de avaliação da adesão sejam realizadas no mesmo momento e várias vezes ao longo do tratamento.

Muitos serviços de atenção a pacientes com tuberculose e ILTB sofreram impactos negativos nos recursos humanos, na estrutura e nos fluxos assistenciais (MAIA et al., 2022), pois, o estudo foi conduzido em parte durante a pandemia de COVID-19 no Brasil o que ocasionou dificuldade no recrutamento de indivíduos e contribuiu para a redução do poder amostral, sendo essa uma das limitações do estudo. De todo modo, os resultados indicam tendência ao efeito da apresentação INH300 na chance de menor abandono e maior adesão ao tratamento, acreditamos que em estudos futuros com maior número amostral esta tendência poderá ser evidenciada com diferenças significativas.

O TPT tem potencial de gerar ganhos clínicos, humanísticos e econômicos para a população e sistemas de saúde, os investimentos no diagnóstico e prevenção da tuberculose além de proporcionar melhoras significativas para saúde pública, também gera benefícios econômicos aos países, estima-se que para cada 1 dólar investidos há um retorno de até 39 dólares (WHO, 2024). Dessa forma, investir em tratamentos preventivos que favoreçam a adesão e comodidade terapêutica são estratégias que podem contribuir para ganhos em saúde e economia.

CONCLUSÃO

Este estudo comparativo entre duas apresentações de INH para o TPT por métodos diretos e indiretos de mensuração da adesão, sendo controle utilizando três comprimidos de 100mg e intervenção um comprimido de 300mg, revelou algumas tendências importantes, embora não tenham alcançado significância estatística. O grupo que utilizou INH 300mg apresentou menor taxa de abandono e maior adesão ao tratamento, sugerindo que a dosagem única de 300mg pode vir a ser mais eficaz em manter os pacientes no tratamento comparado

ao uso de três comprimidos de 100mg. Além disso, a probabilidade de persistência ao tratamento foi maior no grupo intervenção, indicando uma possível vantagem deste esquema em termos de continuidade do tratamento. Esses achados podem contribuir para fundamentar a incorporação de novas estratégias terapêuticas no manejo da ILTB, como também aperfeiçoar o acompanhamento regularmente por profissionais de saúde para pessoas em TPT, visando otimizar os resultados dos programas de controle da TB e sua eliminação.

REFERÊNCIAS

- AI, Jing-Wen et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging microbes & infections*, v. 5, n. 2, p. e10, 2016.
- AL-DARRAJI, H. A. A.; KAMARULZAMAN, A.; ALTICE, F. L. Isoniazid preventive therapy in correctional facilities: a systematic review. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, v. 16, n. 7, p. 871-879, 2012.
- AL-TAANI, Ghaith M. et al. Assessment of adherence to carbamazepine using plasma and saliva samples, a study from Jordan. *Heliyon*, v. 10, n. 5, 2024.
- ALSDURF, H.; HILL, P. C.; MATTEELLI, A.; GETAHUN, H.; MENZIES, D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, n. 16, v. 11, p. 1269-78, 2016.
- BARSS L, et al. Interventions to reduce losses in the cascade of care for latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24(1):100–110.
- BARSS, Leila et al. Solutions to improve the latent tuberculosis Cascade of Care in Ghana: a longitudinal impact assessment. *BMC Infectious Diseases*, v. 20, p. 1-10, 2020.
- BELCHER, Allan W. et al. Incidence of complications in the post-anesthesia care unit and associated healthcare utilization in patients undergoing non-cardiac surgery requiring neuromuscular blockade 2005–2013: A single center study. *Journal of clinical anesthesia*, v. 43, p. 33-38, 2017.
- BERTRAM, Anna et al. Adherence is associated with a favorable outcome after lung transplantation. *PloS one*, v. 14, n. 12, p. e0226167, 2019.
- BLASER, M. J. et al. Antimicrobial resistance and the microbiome: a call to action. *Nature Reviews Microbiology*, v. 18, n. 3, p. 168-179, 2020.
- BOOTH, A. et al. PROSPERO at one year: an evaluation of its utility. *Systematic Reviews*, v. 2, n. 1, p. 4, 15 dez. 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284p.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.-2 ed - Brasília; Ministério da Saúde, 2022(a). p36.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Ofício-Circular nº 5/2018/DAF/SCTIE/MS. Isoniazida 300mg para o tratamento de Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 364 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 1.126 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico– Tuberculose, 2022. Bol Epidemiol., Special, p. 1-52, 2022(b).

BROWN, Marie T.; BUSSELL, Jennifer K. Medication adherence: WHO cares?. In: Mayo clinic proceedings. Elsevier, 2011. p. 304-314.

BUSATTO, Caroline et al. Tuberculose ativa versus Tuberculose Latente: uma revisão de literatura. Journal of Infection Control, v. 4, n. 3, 2016.

CHAKRABARTI, Subho. What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. World journal of psychiatry, v. 4, n. 2, p. 30, 2014.

CODECASA, L. R. et al. Isoniazid preventive treatment: predictors of adverse events and treatment completion. The International journal of tuberculosis and lung disease, v. 17, n. 7, p. 903-908, 2013.

COLA, J. P. et al. Factors associated with non-completion of TB preventive treatment in Brazil. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, v. 27, n. 3, p. 215-220, 2023b.

COLA, João Paulo et al. Protocol for pragmatic randomized clinical trial to evaluate the completion of treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection with Isoniazid in the 300 mg formulation. Plos one, v. 18, n. 2, p. e0281638, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281638>

COOKE, A.; SMITH, D.; BOOTH, A. Beyond PICO: The SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. Qualitative Health Research, v. 22, n. 10, p. 1435–1443, out. 2012.

CORDES H, THIEL C, ASCHMANN HE, BAIER V, BLANK LM, KUEPFER L. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Isoniazid and Its Application in Individualizing Tuberculosis Chemotherapy. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Sep 23;60(10):6134-45.

CRAMER, J. A. et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value in Health*, v. 11, n. 1, p. 44–47, 2008.

DAHER, André et al. Using a single tablet daily to treat latent tuberculosis infection in Brazil: bioequivalence of two different isoniazid formulations (300 mg and 100 mg) demonstrated by a sensitive and rapid high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method in a randomised, crossover study. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, p. 543-550, 2015.

DE COCK K M, GRANT A, PORTER J D. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research, and practice. *Lancet* 1995; 345: 833–836.

DI MATTEO, M. Robin. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Medical care*, v. 42, n. 3, p. 200-209, 2004.

DONALDSON, Liam J. et al. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *The Lancet*, v. 389, n. 10080, p. 1680-1681, 2017.

DUARTE, Raquel et al. Eliminação da tuberculose na América Latina: considerações. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, p. 73-76, 2018.

FARMER, KEVIN C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*, v. 21, n. 6, p. 1074-1090, 1999.

FAUCI, Anthony S. Addressing the tuberculosis epidemic: 21st century research for an ancient disease. *JAMA*, v. 320, n. 13, p. 1315-1316, 2018.

FOX, G. J.; ANH, T.; COLEMAN, M.; TRAJMAN, A.; VELEN, K. M.; BEN, J. Implementing tuberculosis preventive treatment in high-prevalence settings. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 113, suppl, p. 13-15, 2021.

FREGONESE, Federica et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The lancet respiratory medicine*, v. 6, n. 4, p. 265-275, 2018.

GALLARDO, Carmen R. et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 7, 2012.

GONZÁLEZ, Marta M. Pisano; PISANO, Ana González. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. *Enfermería clínica*, v. 24, n. 1, p. 59-66, 2014.

HADJI, Peyman et al. The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, v. 51, n. 11, p. 868-872, 2013.

HAYNES, R. Brian et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2, 2008.

HEALTH, N. I. OF. Study Quality Assessment Tools. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2014.

HIRSCH-MOVERMAN, Y. et al. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why?. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 19, n. 1, p. 31-38, 2015.

HO, P. MICHAEL; BRYSON, CHRIS L.; RUMSFELD, JOHN S. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, v. 119, n. 23, p. 3028-3035, 2009.

HORNE, Robert et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D (NCCSDO), p. 40-46, 2005.

HORSBURGH JR, C. Robert et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*, v. 137, n. 2, p. 401-409, 2010.

ISONIAZIDA. [Bula]. Jacarepaguá-RJ: Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos. Disponível em: <<https://www.far.fiocruz.br/>>. Acesso em: 09 de abril de 2023.

JANNONE, Giulia et al. Everolimus is Safe as a Second-/Third-Line Therapy in Pediatric Autoimmune Hepatitis. *JPGN reports*, v. 3, n. 3, p. e227, 2022.

JIMMY, BEENA; JOSE, JIMMY. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman medical journal*, v. 26, n. 3, p. 155, 2011.

KARDAS, Przemyslaw; LEWEK, Pawel; MATYJASZCZYK, Michal. Determinantes da adesão do paciente: uma revisão de revisões sistemáticas. *Fronteiras em farmacologia*, v. 4, p. 91, 2013.

LAM, Wai Yin; FRESCO, Paula. Medication adherence measures: an overview. *BioMed research international*, v. 2015, 2015.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, v. 33, n. 1, p. 159, mar. 1977.

LAVSA, STACEY M.; HOLZWORTH, ASHLEY; ANSANI, NICOLE T. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 51, n. 1, p. 90-94, 2011.

LEITE, Silvana Nair et al. *Gestão da assistência farmacêutica*. 2014.

LETAIEF, Mondher et al. A Prospective Assessment of Adverse Events in 3 Digestive Surgery Departments From Central Tunisia. *Journal of patient safety*, 2017.

LIU, Yisi et al. Barriers to treatment adherence for individuals with latent tuberculosis infection: a systematic search and narrative synthesis of the literature. *The International journal of health planning and management*, v. 33, n. 2, p. e416-e433, 2018.

MAIA CMF, MARTELLI DRB, SILVEIRA DMML, OLIVEIRA EA, MARTELLI H. Tuberculosis in Brazil: the impact of the COVID-19 pandemic. *J Bras. Pneumol.* 2022;48(2):e20220082. Doi: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220082>

MOGRE, Victor et al. Barriers to diabetic self-care: A qualitative study of patients' and healthcare providers' perspectives. *Journal of clinical nursing*, v. 28, n. 11-12, p. 2296-2308, 2019.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement *PLoS Medicine* *PLoS Med*, jul. 2009.

MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, v. 24, p. 67-74, 1986.

MURRAY, Christopher JL et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, v. 384, n. 9947, p. 1005-1070, 2014.

NASSAR, Razan I. et al. Assessing adherence to medications: Is there a difference between a subjective method and an objective method, or between using them concurrently?. *Pharmacy Practice*, v. 20, n. 4, p. 1-7, 2022.

NGUYEN, T. A., et al. "Antibiotic use and resistance in emerging economies: a situation analysis for Viet Nam." *BMC Public Health*, v. 18, n. 1, p. 1134, 2018.

OSTERBERG, LARS; BLASCHKE, TERRENCE. Adherence to medication. *New England journal of medicine*, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005.

OSTERBERG, Lars; BLASCHKE, Terrence. Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005.

OUZZANI, M. et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, 5 dez. 2016.

PEASE, Christopher et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v. 27, n. 6, p. 557-566, 2018.

PEASE, Christopher et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC infectious diseases*, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2017.

PINTO, Rodrigo Silveira; DE CASTRO, Mauro Silveira. Caminhos da assistência farmacêutica na atenção básica: o desafio da garantia do acesso e do uso racional de medicamentos. *Saúde em Redes*, v. 8, n. 2, p. 341-360, 2022.

POURSEYED, Sara et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v. 18, n. 2, p. 104-110, 2009.

RIDHO, Abdurahman et al. Digital health technologies to improve medication adherence and treatment outcomes in patients with tuberculosis: systematic review of randomized controlled trials. *Journal of medical Internet research*, v. 24, n. 2, p. e33062, 2022.

RODRIGUES, Maria Cristina Soares; OLIVEIRA, Cesar de. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Revista latino-americana de enfermagem*, v. 24, 2016.

SABATÉ, Eduardo; SABATÉ, Eduardo (Ed.). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization, 2003.

SALTER, H. et al. Adherence to preventive therapy for latent tuberculosis infection: a systematic review. *The Journal of Infection*, v. 72, n. 3, p. 292-303, 2016.

Sandgren A, Noordergraaf-Schouten M, Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, Werf M. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:204. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1550-y>

SAUNDERS, Matthew J.; EVANS, Carlton A. Ending tuberculosis through prevention. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 11, p. 1073-1074, 2019.

SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D, FOR THE CONSORT GROUP. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. This guideline was published simultaneously in 9 journals. You can read the guideline in any of these journals using the links below. *Ann Int Med*. 2010;152(11):726-32. Doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18>

SENDT, Kyra-Verena; TRACY, Derek Kenneth; BHATTACHARYYA, Sagnik. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry research*, v. 225, n. 1-2, p. 14-30, 2015.

SENG KY, HEE KH, SOON GH, CHEW N, KHOO SH, LEE LS. Population pharmacokinetic analysis of isoniazid, acetylisoniazid, and isonicotinic acid in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Nov;59(11):6791-9. doi: 10.1128/AAC.01244-15. Epub 2015 Aug 17.

SHARMA, Surendra K. et al. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, v. 9, n. 1, p. 169-294, 2014.

SOUZA AB, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis infection cascade of care in Brazil. *BMJ Global Health* 2021;6:e005969.

SPAIN, C. Victor et al. Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for type 2 diabetes. *Clinical therapeutics*, v. 38, n. 7, p. 1653-1664. e1, 2016.

STUURMAN, Anke L. et al. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC infectious diseases*, v. 16, p. 1-17, 2016.

SUN, E. C., et al. "Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis." *BMJ*, v. 358, p. j2515, 2019.

SVARSTAD BL, CHEWNING BA, SLEATH BL, CLAEISSON C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37(2):113-24.

SYSOJEV, Anton Öberg et al. Does persistence to methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis have a familial component?. *Arthritis Research & Therapy*, v. 24, n. 1, p. 185, 2022.

TAVARES, Noemia Urruth Leão et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, p. 10s, 2016.

THOMAS, Michele et al. Adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 44, n. 5, p. 819-825, 2010.

TSENG, Shao-Yu et al. Hepatotoxicity, efficacy and completion rate between 3 months of isoniazid plus rifapentine and 9 months of isoniazid in treating latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, v. 84, n. 11, p. 993-1000, 2021.

VIK, Shelly A.; MAXWELL, Colleen J.; HOGAN, David B. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Annals of pharmacotherapy*, v. 38, n. 2, p. 303-312, 2004.

VISHWAKARMA, Deepak; BHOI, Sudha R.; RANNAWARE, Asmita. Latent Tuberculosis in India: An Overview. *Cureus*, v. 15, n. 3, 2023.

VRIJENS, Bernard et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*, v. 73, n. 5, p. 691-705, 2012.

WARREN, Stuart R. et al. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments. *Clinical trials*, v. 10, n. 3, p. 441-448, 2013.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global tuberculosis report 2015. 2015a. Geneva: World Health Organization, 2015. Acessado em: 28 de novembro de 2019. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22199en/s22199en.pdf>>.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Funding a tuberculosis-free future: an investment case for screening and preventive treatment. World Health Organization, 2024. Acessado em: 28 de março de 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091252>

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization, 2015(a). Acessado em: 28 de novembro de 2019. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908eng.pdf?ua=1&ua=1>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. Organización Mundial de la Salud, 2004. Acessado em: 28 de maio de 2024. Disponível em: <http://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

YANG, Hyunju; PARK, Hyunyoung. Factors influencing the initiation and adherence of LTBI treatment in healthcare workers: a systematic review. *Archives of Environmental & Occupational Health*, v. 77, n. 1, p. 76-86, 2022.

Material Suplementar 1. Determinação de concentrações plasmáticas da INH

A determinação da concentração plasmática de INH, foi realizada em aparelho de cromatografia de alta performance (CLAR), utilizando coluna C18 da marca Phenomenex, Gemini 5 μm (150 x 4,6 mm). Adicionado 600 μL de acetonitrila acidificada (0,1% de ácido fórmico) a 200 μL de plasma humano em tubo falcon de 15 mL. Agitada a mistura em agitador de tubos, por 60 segundos, levado o tubo à centrifuga por 10 minutos a 3800 rpm e 5°C. Dilui-se 20 μL do sobrenadante em 180 μL de água acidificada (0,1% de ácido fórmico), filtrado os 200 μL resultantes em filtro de seringa (PTFE hidrofílico 22 μm) e injetou-se no UHPLC – MS/MS. As fases moveis utilizadas foram água + 0,1% ácido fórmico (fase A) e acetonitrila + 0,1% ácido fórmico (fase B). O fluxo utilizado foi 0,6mL/min. Foi realizado monitoramento de múltiplas reações (MRM) modo positivo. A transição utilizada para a quantificação da isoniazida foi 138 - 121,2. A curva de calibração contou com pontos entre 1 - 50 ng/mL (1, 2, 5, 10, 20 e 50 ng/mL), com coeficientes de correlação maiores que 0,99.

7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Este trabalho demonstrou que a INH continua a contribuir para o controle da TB em todo o mundo, que são necessárias melhores estratégias de cuidados e abordagens dos serviços de saúde visando principalmente melhorar a adesão ao tratamento. Apesar dos desafios do tratamento, as taxas de pacientes que usaram INH e desenvolveram TB ativa durante o período de acompanhamento foram baixas, isto é, segue sendo um tratamento efetivo. Cabe ainda ressaltar a importância de manter o acompanhamento dos pacientes em uso de desse TPT devido ao risco de desenvolvimento de eventos adversos, mesmo que estes já sejam conhecidos.

Ademais, os achados do ensaio clínico pragmático, utilizando medidas distintas de adesão ao tratamento, nota-se que o uso de um comprimido de 300mg esteve mais frequentemente relacionado a menos abandono do tratamento, mais adesão e persistência, quando comparado ao uso de três comprimidos de 100mg. Cabe ressaltar, que de modo complementar as análises quanto ao perfil farmacocinético dos participantes do estudo estão sendo realizadas e posteriormente poderão contribuir para as evidências quanto ao impacto da apresentação INH300 no TPT.

Nesse sentido, o estudo pode fundamentar estratégias teóricas e operacionais que respondam à demanda de incorporação de uma nova apresentação da INH para tratamento da ILTB na rede do SUS pelo PNCT/MS que não acrescente riscos aos pacientes e que tenha maior comodidade.

Por fim, com a incorporação da rifapentina no SUS e a adição do novo esquema terapêutico, em que o indivíduo poderá utilizar a rifapentina e isoniazida uma vez por semana durante três meses, novos estudos podem ser conduzidos na perspectiva de avaliar a incorporação desse novo esquema de tratamento preventivo da TB.

8. REFERÊNCIAS

AI, Jing-Wen et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging microbes & infections*, v. 5, n. 2, p. e10, 2016.

AL-DARRAJI, H. A. A.; KAMARULZAMAN, A.; ALTICE, F. L. Isoniazid preventive therapy in correctional facilities: a systematic review. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, v. 16, n. 7, p. 871-879, 2012.

ALSDURF, H.; HILL, P. C.; MATTEELLI, A.; GETAHUN, H.; MENZIES, D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, n. 16, v. 11, p. 1269-78, 2016.

ASSIS, Marluce Machado de; JESUS, Washington Lopes do Santos. Acesso aos serviços de saúde: abordagens, conceitos, políticas e modelo de análise. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 17, n. 11, p. 2865-2875, 2012.

BARSS L, et al. Interventions to reduce losses in the cascade of care for latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020;24(1):100–110.

BARSS, Leila et al. Solutions to improve the latent tuberculosis Cascade of Care in Ghana: a longitudinal impact assessment. *BMC Infectious Diseases*, v. 20, p. 1-10, 2020a.

BELCHER, Allan W. et al. Incidence of complications in the post-anesthesia care unit and associated healthcare utilization in patients undergoing non-cardiac surgery requiring neuromuscular blockade 2005–2013: A single center study. *Journal of clinical anesthesia*, v. 43, p. 33-38, 2017.

BERTRAM, Anna et al. Adherence is associated with a favorable outcome after lung transplantation. *PloS one*, v. 14, n. 12, p. e0226167, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Ofício-Circular nº 5/2018/DAF/SCTIE/MS. Isoniazida 300mg para o tratamento de Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,

Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 364 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 1.126 p.: il.

BROWN, Marie T.; BUSSELL, Jennifer K. Medication adherence: WHO cares?. In: Mayo clinic proceedings. Elsevier, 2011. p. 304-314.

BUSATTO, Caroline et al. Tuberculose ativa versus Tuberculose Latente: uma revisão de literatura. *Journal of Infection Control*, v. 4, n. 3, 2016.

CHAKRABARTI, Subho. What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World journal of psychiatry*, v. 4, n. 2, p. 30, 2014.

CODECASA, L. R. et al. Isoniazid preventive treatment: predictors of adverse events and treatment completion. *The International journal of tuberculosis and lung disease*, v. 17, n. 7, p. 903-908, 2013.

COUTINHO, Iane et al. The impact of the COVID-19 pandemic in tuberculosis preventive treatment in Brazil: a retrospective cohort study using secondary data. *The Lancet Regional Health–Americas*, v. 19, 2023.

DAHER, André et al. Using a single tablet daily to treat latent tuberculosis infection in Brazil: bioequivalence of two different isoniazid formulations (300 mg and 100 mg) demonstrated by a sensitive and rapid high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method in a randomised, crossover study. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, p. 543-550, 2015.

DONALDSON, Liam J. et al. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *The Lancet*, v. 389, n. 10080, p. 1680-1681, 2017.

DUARTE, Raquel et al. Eliminação da tuberculose na América Latina: considerações. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, p. 73-76, 2018.

DUONG, Vicky et al. Measuring adherence to unsupervised, conservative treatment for knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage Open*, v. 3, n. 2, p. 100171, 202

FARMER, KEVIN C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*, v. 21, n. 6, p. 1074-1090, 1999.

FAUCI, Anthony S. Addressing the tuberculosis epidemic: 21st century research for an ancient disease. *JAMA*, v. 320, n. 13, p. 1315-1316, 2018.

FOX, G. J.; ANH, T.; COLEMAN, M.; TRAJMAN, A.; VELEN, K. M.; BEN, J. Implementing tuberculosis preventive treatment in high-prevalence settings. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 113, suppl, p. 13-15, 2021.

FREGONESE, Federica et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The lancet respiratory medicine*, v. 6, n. 4, p. 265-275, 2018.

GALLARDO, Carmen R. et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 7, 2012.

GADKARI, Abhijit S.; MCHORNEY, Colleen A. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really?. *BMC health services research*, v. 12, p. 1-12, 2012.

HIRSCH-MOVERMAN, Y. et al. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why?. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 19, n. 1, p. 31-38, 2015.

HO, P. MICHAEL; BRYSON, CHRIS L.; RUMSFELD, JOHN S. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, v. 119, n. 23, p. 3028-3035, 2009.

HUGTENBURG, Jacqueline G. et al. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient preference and adherence*, p. 675-682, 2013.

ISONIAZIDA. [Bula]. Jacarepaguá-RJ: Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos. Disponível em: <<https://www.far.fiocruz.br/>>. Acesso em: 09 de abril de 2023.

JIMMY, BEENA; JOSE, JIMMY. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman medical journal*, v. 26, n. 3, p. 155, 2011.

KARDAS, Przemyslaw; LEWEK, Pawel; MATYJASZCZYK, Michal. Determinantes da adesão do paciente: uma revisão de revisões sistemáticas. *Fronteiras em farmacologia*, v. 4, p. 91, 2013.

LAM, Wai Yin; FRESCO, Paula. Medication adherence measures: an overview. *BioMed research international*, v. 2015, 2015.

LAVSA, STACEY M.; HOLZWORTH, ASHLEY; ANSANI, NICOLE T. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 51, n. 1, p. 90-94, 2011.

LEITE, Silvana Nair et al. *Gestão da assistência farmacêutica*. 2014.

LEHANE, Elaine; MCCARTHY, Geraldine. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *International journal of nursing studies*, v. 44, n. 8, p. 1468-1477, 2007.

LETAIEF, Mondher et al. A Prospective Assessment of Adverse Events in 3 Digestive Surgery Departments From Central Tunisia. *Journal of patient safety*, 2017.

LIU, Yisi et al. Barriers to treatment adherence for individuals with latent tuberculosis infection: a systematic search and narrative synthesis of the literature. *The International journal of health planning and management*, v. 33, n. 2, p. e416-e433, 2018.

LOWRY, Kathryn P. et al. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 39, n. 7-8, p. 1198-1203, 2005.

MACHADO, Cristiane Vieira; DOS SANTOS LESSA, Elize Massard. Tendências das políticas de saúde no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 46, n. 1, p. 105-112, 2012.

MAIA, Célia Márcia Fernandes et al. Tuberculosis in Brazil: the impact of the COVID-19 pandemic. *Jornal brasileiro de pneumologia*, v. 48, n. 02, p. e20220082, 2022.

MARLEY, John Ernest. *Efficacy, effectiveness, efficiency*. 2000.

MATES, Tim; JASCHINSKI, Thomas; PIEPER, David. Fatores que influenciam a adesão – uma revisão sistemática de revisões sistemáticas. *Arquivos de Saúde Pública*, v. 72, p. 1-9, 2014.

MOGRE, Victor et al. Barriers to diabetic self-care: A qualitative study of patients' and healthcare providers' perspectives. *Journal of clinical nursing*, v. 28, n. 11-12, p. 2296-2308, 2019.

MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of a selfreported measure of medication adherence. *Medical Care*, v. 24, p. 67-74, 1986.

MURRAY, Christopher JL et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, v. 384, n. 9947, p. 1005-1070, 2014.

NASSAR, Razan I. et al. Assessing adherence to medications: Is there a difference between a subjective method and an objective method, or between using them concurrently?. *Pharmacy Practice*, v. 20, n. 4, p. 1-7, 2022.

OSTERBERG, LARS; BLASCHKE, TERRENCE. Adherence to medication. *New England journal of medicine*, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005.

PEASE, Christopher et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v. 27, n. 6, p. 557-566, 2018.

PEASE, Christopher et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC infectious diseases*, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2017.

PINTO, Rodrigo Silveira; DE CASTRO, Mauro Silveira. Caminhos da assistência farmacêutica na atenção básica: o desafio da garantia do acesso e do uso racional de medicamentos. *Saúde em Redes*, v. 8, n. 2, p. 341-360, 2022.

POURSEYED, Sara et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v. 18, n. 2, p. 104-110, 2009.

RODRIGUES, Maria Cristina Soares; OLIVEIRA, Cesar de. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Revista latino-americana de enfermagem*, v. 24, 2016.

SABATÉ, Eduardo; SABATÉ, Eduardo (Ed.). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization, 2003.

SACHA, Maria et al. Treatment adherence to psychotropic drugs among non-Western migrants: a systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*, v. 76, n. 4, p. 250-262, 2022.

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE, Manuel et al. Adherence to CPAP treatment and the risk of recurrent cardiovascular events: a meta-analysis. *Jama*, v. 330, n. 13, p. 1255-1265, 2023.

SENDT, Kyra-Verena; TRACY, Derek Kenneth; BHATTACHARYYA, Sagnik. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry research*, v. 225, n. 1-2, p. 14-30, 2015.

Souza AB, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis infection cascade of care in Brazil. *BMJ Global Health* 2021;6:e005969.

SVARSTAD BL, CHEWNING BA, SLEATH BL, CLAEISSON C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37(2):113-24.

TAVARES, Noemia Urruth Leão et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, p. 10s, 2016.

THOMAS, Michele et al. Adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 44, n. 5, p. 819-825, 2010.

TSENG, Shao-Yu et al. Hepatotoxicity, efficacy and completion rate between 3 months of isoniazid plus rifapentine and 9 months of isoniazid in treating latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, v. 84, n. 11, p. 993-1000, 2021.

VIK, Shelly A.; MAXWELL, Colleen J.; HOGAN, David B. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Annals of pharmacotherapy*, v. 38, n. 2, p. 303-312, 2004.

VISHWAKARMA, Deepak; BHOI, Sudha R.; RANNAWARE, Asmita. Latent Tuberculosis in India: An Overview. *Cureus*, v. 15, n. 3, 2023.

VRIJENS, Bernard et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*, v. 73, n. 5, p. 691-705, 2012.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: World Health Organization, 2015. Acessado em: 28 de novembro de 2019. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22199en/s22199en.pdf>>.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization 2017. Acessado em: 27 de junho de 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259366>.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2019. ISBN 978-92-4-156571-4. Acessado em: 28 de novembro de 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>>.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Acessado em: 02 de abril de 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>>.

World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization, 2015(a). Acessado em: 28 de novembro de 2019. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908-eng.pdf?ua=1&ua=1>>.

YANG, Hyunju; PARK, Hyunyoung. Factors influencing the initiation and adherence of LTBI treatment in healthcare workers: a systematic review. Archives of Environmental & Occupational Health, v. 77, n. 1, p. 76-86, 2022.

ANEXO 1

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine

Vol.:57 | (e00402-2024) | 2024



<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0504-2023>

Major Article

Isoniazid use, effectiveness, and safety for treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review

Bárbara Manuella Cardoso Sodré-Alves^{[1],[2]} , Melina Mafra Toledo^[3] , Ivan Ricardo Zimmermann^{[1],[3]} , Wildo Navegantes de Ara jo^{[3],[4],[5],[6]}  and Noemia Urruth Leão Tavares^{[1],[2],[3]} 

[1]. Universidade de Brasília, Laboratório de Estudos Farmacêuticos, Brasília, DF, Brasil.

[2]. Universidade de Brasília, Programa de Pós-Gradua o em Ciências Farmacêuticas, Brasília, DF, Brasil. [3]. Universidade de Brasília, Programa de Pós-Gradua o em Saúde Coletiva, Brasília, DF, Brasil.

[4]. Universidade de Brasília, Programa de Pós-Gradua o em Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil. [5]. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília, DF, Brasil.

[6]. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avalia o de Tecnologias em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.

ABSTRACT

Background: The treatment strategy for latent tuberculosis infection is to reduce the number of tuberculosis cases and consequently reduce the transmission of pathogenic bacteria. This study aimed to determine the safety, effectiveness, and adherence of isoniazid use for latent tuberculosis infection treatment.

Methods: To identify studies on isoniazid use for latent tuberculosis infection, five electronic databases were searched. The methods and results are presented in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines.

Results: Most studies (53) used isoniazid for 9 months. The prevalence of use and adherence to treatment varied considerably (18% to 100%), and were evaluated by participant completion of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection. The adverse events most frequently reported were hepatotoxicity, gastric intolerance, and neuropathy; the rates of occurrence ranged from < 1% to 48%. In the studies that evaluated the effectiveness of isoniazid for latent tuberculosis infection, the rate varied from 0 to 19.7% for patients who did not have active tuberculosis after the follow-up period.

Conclusions: The importance of maintaining follow up for patients using isoniazid should be emphasized due to the risk of developing adverse events. Despite the treatment challenges, the rates of patients who used isoniazid and developed active tuberculosis during the follow-up period were low. We believe that isoniazid continues to contribute to tuberculosis control worldwide, and better care strategies are required.

Keywords: Latent tuberculosis infection. Isoniazid. Treatment adherence. Medication safety. Treatment effectiveness.

INTRODUCTION

Latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* (LTBI) refers the moment when the individual is infected, and is characterized by a state of persistent immune response to stimulation by bacterial antigens with no clinical manifestations of tuberculosis (TB)¹⁻³.

Within the context of the world strategy to end TB proposed by the World Health Organization (WHO), a reduction in the number of cases that evolve from LTBI to TB is one of several ways to achieve this objective⁴⁻⁶. Isoniazid (INH) is a medication used in TB preventive treatment (TPT) for individuals diagnosed with LTBI^{7,8}. Patients who adhere to the treatment for the requisite period can have a 60% to 90% reduction in the risk for clinical manifestations and the potential to transmit the bacteria to their close contacts⁹.

The number of individuals undergoing preventive TB treatment has quadrupled since 2015 from 1 million in 2015 to > 4 million in 2019^{5,10-12}. However, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in 2020 has had a significant impact on TB services. Data collected by the WHO from countries with a high TB burden demonstrated sharp drops in TB notifications in 2020 and, consequently, in LTBI screenings and preventive treatment¹². Only 15.5 million people initiated TPT, 52% of the 5-year (2018–2022) target of 30 million¹. This included 3.8 million people in 2022, which was above the pre-pandemic level of 3.6 million in 2019¹.

However, the challenges in treating LTBI are not limited to the COVID-19 health emergency other factors influence the performance of programs to prevent the disease. Several studies have demonstrated how safety (addressing adverse reactions during treatment and drug interactions) and adherence to treatment by the user (who is not affected by symptoms but must use medication daily for months) can influence the efficacy of LTBI treatment¹³⁻¹⁷.

Understanding the global scenario and the data reported in scientific studies is important for identifying ways to help health managers and services improve TPT with INH and, in turn, promote a reduction in TB transmission rates. The present study aimed to determine the

safety, effectiveness, and adherence to INH use for LTBI treatment as reported in scientific studies.

METHODS

This systematic review was conducted between January 2020 and March 2022 in accordance with the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines¹⁸. The study protocol was registered with PROSPERO¹⁹ under number CRD 42020176694.

Research question

What is the use adherence, effectiveness, and safety of INH for the treatment of LTBI?

To explain the clinical issue, the eligibility criteria and the research strategy were based on the PI(E)CO (population, intervention [exposure], comparison, and outcome) elements, as follows: population, LTBI; exposure, INH; comparison, not applicable; and outcome, safety, effectiveness and adherence²⁰.

Data sources and search strategy

A comprehensive literature search of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed/Medline, Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus, and Web of Science databases was performed for articles published from inception to March 2020. Articles were searched using Medical Subject Headings (MeSH) descriptors and other non-standard descriptors, including: “Latent Tuberculosis” and “Isoniazid.” The descriptors were adapted for each database and combined using the Boolean operators “OR” and “AND.” The words used in the search are listed in **Supplementary Table 1** The terms searched for the prevalence of INH use for LTBI.

Inclusion and exclusion criteria

Descriptive and analytical observational studies that fulfilled the following criteria were included: use of INH for LTBI; determined rate of use of INH; published in English, Portuguese, or Spanish; and published from inception to March 2020.

Theoretical studies, systematic reviews, case reports, congress abstracts, letters to the editor, results, and award reports were excluded. Studies that addressed INH use only in pediatric patients, had methodological limitations that precluded analysis for the type and frequency of adverse reactions, and did not report an abstract or full text were also excluded. Studies indexed in ≥ 2 databases (duplicated) were considered only once.

Study selection

After searching the databases, the selection process was performed in four stages: exclusion of pairwise and independent studies, analysis of article titles, evaluation of abstracts, full-text review of articles whose abstracts were selected, and manual screening of the references of the articles included after reading them in full. For stages 1 to 4, the studies were independently selected by two evaluators (BMCSA and MMT) using the Rayyan website²¹; for disagreements, a third evaluator analyzed and adjudicated the discrepancies. The overall degree of agreement between the evaluators at all stages was measured according to Rayyan and Cohen's kappa (κ) index²².

Data extraction

After article selection, the following data were extracted: author(s), year of publication, journal, study location, study type, study setting, study duration, type of sample selection, sample size, study limitations, clinical findings, rate of INH use, method for identifying adverse reactions, type of adverse reactions, severity of adverse reactions, rates of adverse reactions, management of adverse reactions, assessment of therapeutic responses, and other pertinent observations.

Quality assessment

Evaluation of study quality

Quality assessment of the included observational cohort and cross-sectional studies was performed using the Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies, for which 14 specific questions were answered with "Yes," "No" and "Not applicable"²³. After analyzing the instrument responses, the evaluators classified the study quality as good, fair, or poor, and comments on the decisions were documented in the latter cases. All quality assessments of the studies included in this systematic review were performed by two independent reviewers (BMCSA and MMT), and discrepancies were resolved by the consensus decision-making process.

RESULTS

A total of 6051 potentially relevant studies were retrieved, 73 of which were included in this systematic review (**Figure 1** and **Supplementary Table 2**)²⁴⁻⁹⁵. In the title and abstract evaluation stage, there was virtually perfect agreement (95.4% [2611/2737]) between the articles; Cohen's κ , 0.81), and in the evaluation of the full texts, there was virtually perfect agreement (92.5 % [347/390]; Cohen's κ : 0.84) between the evaluators.

Study characteristics

The studies included in this systematic review were conducted across countries in five continents (**Figure 2**). Three of the included studies did not report where they were conducted^{54,62,88}. The most frequent settings were: outpatient clinics and clinics (n = 41)^{24-26, 30, 35-38, 40-43, 46-52, 56-58, 61,67,68,71-73,75,81,82,84,85,87,89-95}; hospitals (n = 19)^{24,28,39,40,45,53,55,59,60,64,66,70,74,76,77,80,78,79,83}; and penitentiaries (n = 4)^{29,31,33,63}.

Most of the included studies (n = 49) did not specify patient profiles^{24-33,35-37,40-44,47,49,51,52,54,55,57-59,60,63-65,67,68,70,71,77,79,81-87,89,90,93,94}, four studies involved patients with inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases^{72,73,76,80}, four involved human immunodeficiency virus (HIV)-positive adults^{56,61,74,91}, four involved patients who transplanted or had transplants^{34,50,62,66}, and six involved health professionals^{38,39,45,48,78,88}.

Medications used

Regarding the various treatment alternatives for LTBI globally, among the studies analyzed, 53 used INH for 9 months^{24-28,30-34,38-46,49-54,58,61,63,64,67,69,72-74,76,77-79,80,81,82-87,89,91,92,94,95}, 40 used INH for 6 months^{24,26,27,29,34-36,39,42-44,47-49,53,55,56,57,59-62,64,65,67,68,70,71,72,74,75,84,86-90,93,94,95}, and two used INH for 12 months⁶⁶. Rifampicin monotherapy for 4 months was investigated in 28 studies^{25-28,32,35,37,40,41,43,44,45,48,51,52,53,54,58,63,64,65,69,71,76-78,81,90,78} (**Supplementary Table 2**).

Among the combination therapies for LTBI, 11 studies used INH + rifampicin^{49,63,71,74-76,78,79,81,88,90}, 10 used INH + rifapentine^{28,30,31,33,42,45,49,50,52,83}, eight used rifampicin + pyrazinamide^{24,29,43,47,51,63,68,89}, and three used rifampicin + INH + pyrazinamide + ethambutol^{46,49,74}. The drug combinations that were used less frequently for TB prophylaxis were rifampicin + INH^{24,40,67}, rifampicin + ethambutol⁷⁰, and rifampicin + INH + pyrazinamide^{24,68,74}.

INH use prevalence

Five studies that fulfilled the inclusion criteria reported separately the number and proportion of individuals who used INH for 6 and 9 months: 51 (41.8%) for 6 months, 26 (21.3%) for 9 months, and 22 (18.0%) for 6 months²⁴; 181 (9.1%) for 6 months and 1674 (84.0%) for 9 months⁴³; 7332 (54.9%) for 6 months, 4298 (32.2%) for 9 months; 263 (2%) for ≤ 4 months⁶⁷; 466 (77.8%) for 6 months and 80 (13.4%) for 9 months⁷⁴; 1 (4%) for 6 months, and 3 (13%) for 9 months⁵³.

A large variation in INH use prevalence was observed in studies that did not distinguish the duration of treatment: 68 studies reported 0.3% to 98.6% of the study participants used INH for LTBI; 15 (22.1%) had prevalence within the range of the 1st quartile, 13 (19.1%) in the

2nd quartile, 17 (25.0%) in the 3rd quartile, and 23 (33.8%) in the 4th quartile^{25-42,44-52,54-66,68-73,75-95} (**Supplementary Table 3**).

Treatment adherence

In the 52 studies that similarly reported measurements for adherence to treatment with INH, a large variation was observed, both in the number of participants—ranging from 5 to > 12,000 individuals—and in the adherence rate, which ranged from 18% to 100% of study participants completing INH treatment for LTBI. The studies conducted in Europe had more consistent adherence estimates with similar magnitudes when compared to other continents (**Figure 3** and **Supplementary Table 3**).

One (2.0%) study reported an adherence rate within the range of the 1st quartile, 10 (19.2%) in the 2nd quartile, 25 (48.1%) in the 3rd quartile and 16 (30.8%) in the 4th quartile^{25-27,29-31,33-38,40-42,46-52,54-61,63-65,67,70-73,77-79,80-84,87,88,90,91,95}.

Eight studies reported that INH treatment adherence rates differed from those in most studies, such as individuals who purchased doses, received 180 doses over the 7-month period, were compliant with therapy, completed < 6 months of treatment, completed 6 months and failed to complete the final 3 months^{24,32,39,43,44,45,62,94}. Twelve studies did not assess adherence to treatment with INH^{28,53,66,68,69,74,75,85,86,89,92,93}.

INH adverse events

An analysis of the types and frequencies of adverse events associated with INH was heterogeneous among the studies included in this review. In 38 studies, the most frequent events reported were hepatotoxicity, gastric intolerance, and neuropathy, the occurrence rates of adverse events from INH, ranged from < 1% to 48%^{24,25,26,30,31,33,34,37,40,41,42,45,47,50,51,54,56-58,62,63,64-66,68,71,73,76-79,81-83,86,88,89,91,95} (**Supplementary Table 4**). Two studies analyzed but did not identify adverse events among the participants^{55,60}.

The occurrence of adverse events from INH was not analyzed in 32 studies^{27-29,32,35,36,38,39,43,44,46,48,49,52,53,59,61,67,69,70,72,74,75,77,80,84,85,87,90,92-94}.

Treatment effectiveness

The effectiveness of INH treatment for LTBI was measured by a diagnosis of active TB; heterogeneity was observed in the follow-up period of the participants to identify this outcome; some researchers followed up only during INH use, others continued to follow up the participants after the end of treatment or used infectious disease reporting systems to identify TB activation in those who used INH for LTBI.

Regarding the assessment of active TB development during and/or after a follow-up period after INH use for LTBI, 20 studies reported a variation from < 1% to 19.7%, with the highest

rate among HIV-positive individuals who evolved to active TB after preventive therapy. In other participants, the rates did not exceed 10%, and most remained below 5%^{28,36,37,49,56,57,61-63,71,75,76,79,80,83,85-87,89,93}. Another 17 studies evaluated the effectiveness of INH treatment and did not identify active TB after the follow-up period^{30,34,41,46,48,50,53,55,60,66,72,73,84,88,91,92,94} (**Supplementary Table 5**).

Thirty-five studies did not assess INH effectiveness as a preventive therapy for TB with INH^{24,26-27,29,31-33,35,38-40,42-45,47,51,52,54,58,59,64,65,67-70,74,77,78,81,82,90,95,90}.

Methodological quality analysis

In general, the studies included in this systematic review demonstrated fair methodological quality. Thirty-six studies were considered to have good methodological quality^{25-28,32,34,39,41,42-44,46,47,49,50,52,54,58,61,62,64,66-68,70,74,77,79,80,81,83,87,88,93} and 37 had “regular” quality^{24,29-31,33,35-38,40,45,48,51,53,55-57,59,60,63,65,69,71-73,75,76,78,82,84-86,89,90-92,94,95}. The detailed results of the quality assessment using the Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies for the 73 studies included in this systematic review are summarized in **Figure 4** and **Supplementary Table 6**.

DISCUSSION

Although the efficacy of INH for TPT was first demonstrated > 60 years ago in randomized controlled trials conducted by the United States Health Services^{96,97,98,99}, to our knowledge, this was the first systematic review to investigate the use of INH for LTBI treatment and its safety, adherence, and effectiveness.

Rifapentine has been incorporated into the Brazilian Unified Health System and adopted within TPT strategies in other countries, and INH continues to be a recommended medication, both as monotherapy and in combination with rifapentine. Therefore, in the context of daily life, the safety, adherence, and effectiveness of this low-cost medicine continue to be relevant for health managers and professionals. In addition, it is worth highlighting the temporality impact of this review because the searches were concentrated in a period before the incorporation of the new TPT scheme.

LTBI treatment and systematic testing are strongly recommended in the guidelines for LTBI management worldwide, with evidence promoting an annual reduction of up to 10% in TB morbidity^{6,100}. The profiles of patients using INH for LTBI reflect these guidelines, in which INH was predominantly administered to individuals at greater risk for developing the active disease such as those living with HIV, adult and child contacts of patients with pulmonary

TB, patients initiating anti-tumor necrosis factor treatment, patients undergoing dialysis, and those preparing for transplantation^{6,101}.

The most studied outcomes were adverse events resulting from medication use and treatment adherence; fewer studies investigated the effectiveness of INH treatment as a preventive action against active TB in the medium and long term. All these aspects of treatment are relevant to the control and eradication of active TB worldwide; as such, it is important to determine the period during which individuals remain without risk for developing active TB.

The prevalence of INH use varied considerably among studies. As monotherapy with INH for 9 months was the most frequent, other anti-TB drugs, such as R and/or P, were also analyzed. Globally, INH regimens for 6 or 9 months are options; however, despite their proven efficacy, they carry a higher risk of toxicity and lower treatment completion rates, which reduces their efficacy. Nevertheless, there is a consensus that a 9-month regimen of INH therapy has been adopted as the standard comparator to assess shorter-course schedules¹⁰².

Adherence to INH treatment among the study participants varied greatly and was measured in most studies by treatment completion. This variation in the proportion of individuals who completed treatment for LTBI has also been reported in other systematic reviews^{13,103}. The most important factor for this treatment is the number of doses, not merely the duration of the treatment chosen⁸.

Although the importance for completion of LTBI treatment to control active TB globally is well-established in the literature and health services, adherence levels at treatment initiation and completion have been consistently suboptimal^{104,105}. Strategies have been adopted to increase treatment adherence rates such as reminder telephone calls before appointments, reminder cards delivered at the first appointment, and nursing home visits for participants who cannot physically attend appointments (s)¹⁰⁶.

Health professionals should seek strategies that best meet the profiles of patients treated with their service because adherence is a multifactorial activity. However, there is evidence that therapy-(treatment regimen) and disease-(duration) related factors have little or no impact on adherence¹⁰⁷.

It is important to emphasize that researchers and health professionals who want to measure treatment adherence, whether for LTBI or others, are clear about the existing methods and make use of them in their studies and/or health services and opt for those methods most consider reliable and practical.

We acknowledge that there is no perfect method and that multimeasure adherence approaches may be the best solutions. In this context, approaches or methods for measuring treatment

adherence can be both subjective and objective, including direct measures such as secondary database analysis, electronic medication packaging devices, pill counting, patient assessments, and self-reports. Subjective approaches often provide explanations for patient nonadherence, whereas objective measures contribute to a more accurate recording of a patient's behavior while taking medication¹⁰⁸.

The adverse events reported in these studies corroborate with those predicted in the literature and in the drug leaflet (product monograph); less than half of the study participants mainly experienced hepatotoxicity and gastric intolerance¹⁰⁹. A study from the Republic of Korea that analyzed data from a surveillance system for adverse events reported that among the anti-TB drugs, INH was the second most common in causing adverse events in patients (24%), with R being the first (28.7%). This systematic review, identified the most common adverse events were in the gastrointestinal system disorders (32.0%), followed by skin and the limbs (25.9%) and the liver and biliary system (14.2%)¹¹⁰.

However, Campbell et al.¹¹¹ analyzed phase 2 clinical trials and reported that a 4-month regimen of R resulted in approximately half of the INH adverse events during 9 months. Thus, the importance of surveillance and monitoring of treatment after the drug testing phases (phases 2 and 3 clinical trials) is noted for monitoring outcomes of the real-world level of treatment, especially those with evidence of a greater chance for causing adverse events.

The effectiveness of preventive active TB treatment can, be based on the screening of new TB cases in a population sample that underwent treatment for LTBI¹⁰³. Evaluation of INH treatment effectiveness was the outcome of less interest in the studies included in this review, which may be explained by the high cost of developing studies that conduct long-term participant follow-up and the need for laboratory screening over time to identify active disease.

Some of the included studies used approaches that made it possible to identify the relationship between the effectiveness and use of the drug because they evaluated both the activation of TB during INH use and followed the participants for a prolonged period after the completion or abandonment of treatment; thus it was possible to correlate treatment completion and active TB development. This type of assessment has positive potential in TB control and may be incorporated into health services as a treatment assessment tool and a quick-action measure in patients who may experience activation of *M. tuberculosis* bacterium¹¹².

Although studies in three languages were included, a limitation of this systematic review was language bias due to the non-inclusion of studies published in other languages from countries with a high burden of TB infection, such as studies published in French, Russian, Hindi, and

Mandarin¹¹³. Some articles (22) were not included because they required payment for access, and we had limited resources, or because they were not available in full, which could have impacted the results presented in this review. Adherence, safety, and effectiveness were either underestimated or overestimated. Another limitation was the methodological heterogeneity in identifying and reporting results, which limited direct comparisons between studies and, consequently, meta-analyses of the data.

Thus, we encourage future researchers to adopt clear and widely accepted definitions in the literature for treatment adherence and adverse events as well as the implementation of validated instruments to identify these outcomes, such as the Naranjo algorithm^{114,115}. The prevalence, use, and outcomes of other drugs that were not used as descriptors for the search strategy may have been underestimated.

Modeling studies have suggested that without linking the diagnosis and treatment of both active TB and LTBI, it will not be possible to achieve the targets for reducing TB cases by 2025 or its elimination by 2050¹¹⁶. The results of this review may help the scientific community improve methods and outcomes of interest for future evaluations of INH treatment for LTBI, as well as for health managers to understand the high use, safety, adherence, and effectiveness of INH treatment, its positive impacts, and the difficulties that need to be overcome for TB preventive treatment.

Understanding the treatment for LTBI is important to identify ways that can help health managers and services, and the general population improve prophylactic treatment with INH and consequently promote a reduction in TB transmission rates. Our findings indicated that INH has been widely used in the world as a prophylactic treatment for TB, with INH adherence rates > 50%. It is important to emphasize the importance of maintaining follow-up of patients who use INH because of the risk of developing adverse events from the drug. Despite the treatment challenges, we identified low rates of patients who used INH and developed active TB during the follow-up period. We believe that INH continues to contribute to TB control worldwide. The included studies demonstrated good prevention rates for active TB and that better care is needed, such as expanding access to treatments with safe regimens, improving therapeutic convenience for the patients, and more structured, frequent monitoring services for these patients.

Acknowledgments

We thank the researchers Ana Carolina Corrêa da Costa Sampaio, Jéssica Aires de Santana da Conceição, Luiza Habib Viera Garcia e Nailê Tassiara Calegari for their contribution in extracting data from the studies included in this review.

References

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
2. Busatto C, Reis AJ, Valim ADM, Nunes LDS., Carneiro M, Possuelo LG. Tuberculose ativa versus Tuberculose Latente: uma revisão de literatura. J Infect Control. 2015;4(3):60-4.
3. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259366>.
4. Bloom Br, Atun R. Back to the future: Rethinking global control of tuberculosis. Sci Transl Med. 2016;8(329):ps7. Available from: [10.1126/scitranslmed.aaf2944](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2944)
5. Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. Lancet Respir Med. 2020;8(1):19. Available from: [10.1016/S2213-2600\(19\)30418-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30418-7)
6. World Health Organization (WHO). Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization , 2015. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136471/9789241548908_eng.pdf
7. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46:1563–76. Available from: [10.1183/13993003.01245-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015)
8. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde - Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

9. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5:1–8. Available from: [10.1038/emi.2016.10](https://doi.org/10.1038/emi.2016.10)
10. Ross JM, Badje A, Rangaka MX, Walker AS, Shapiro AE, Thomas KK, et al. Isoniazid preventive therapy plus antiretroviral therapy for the prevention of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV.* 2021;8:e8-15. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30299-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30299-X)
11. Hsieh YL, Jahn A, Menzies NA, Yaesoubi R, Salomon JA, Girma B, et al. Evaluation of 6-Month Versus Continuous Isoniazid Preventive Therapy for Mycobacterium tuberculosis in Adults Living With HIV/AIDS in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(5):643–50. Available from: [10.1097/QAI.0000000000002497](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002497)
12. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
13. Liu Y, Birch S, Newbold KB, Essue BM. Barriers to treatment adherence for individuals with latent tuberculosis infection: A systematic search and narrative synthesis of the literature. *Int J Health Plann Manage.* 2018;33(2):e416–33. Available from: [10.1002/hpm.2495](https://doi.org/10.1002/hpm.2495)
14. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017;17:1-11. Available from: [10.1186/s12879-017-2377-x](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2377-x)
15. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):557–66. Available from: [10.1002/pds.4423](https://doi.org/10.1002/pds.4423)
16. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016;16:1-12. Available from: [10.1186/s12879-016-1550-y](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1550-y)
17. Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016;16:1-17. Available from: [10.1186/s12879-016-1549-4](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1549-4)

18. Matthew JP, Joanne EMK, Patrick M B, Isabelle B, Tammy CH, Cynthia D M. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
19. Booth A, Clarke M, Dooley G, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, et al. PROSPERO at one year: an evaluation of its utility. *Systematic Reviews*. 2013;2:1-7. Available from: [10.1186/2046-4053-2-4](https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-4)
20. Cooke A, Smith D, Booth A. Beyond PICO: The SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qual Health Res*. 2012;22(10):1435–43. Available from: [10.1177/1049732312452938](https://doi.org/10.1177/1049732312452938)
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5:1-10. Available from: [10.1186/s13643-016-0384-4](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4)
22. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
23. National Heart, Lung, and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools. National Heart, Lung, and Blood Institute Washington, DC: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2021. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
24. Diaz A, Diez M, Bleda MJ, Aldamiz M, Camafort M, Camino X, et al. Eligibility for and outcome of treatment of latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected people in Spain. *BMC Infect Dis*. 2010;10:1-8. Available from: [10.1186/1471-2334-10-267](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-267)
25. Young H, Wessolossky M, Ellis J, Kaminski M, Daly JS. A Retrospective evaluation of completion rates, total cost, and adverse effects for treatment of latent tuberculosis infection in a public health clinic in central Massachusetts. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):424–7. Available from: [10.1086/600394](https://doi.org/10.1086/600394)
26. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e292–97. Available from: [10.1016/j.ijid.2009.05.007](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.05.007)
27. Smith BM, Schwartzman K, Bartlett G, Menzies D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. *CMAJ*. 2011;183(3):173–9. Available from: [10.1503/cmaj.091824](https://doi.org/10.1503/cmaj.091824)
28. Flynn AG, Aiona K, Haas MK, Reves R, Belknap R. Clinical characteristics of active tuberculosis diagnosed after starting treatment for latent tuberculosis infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:1320–23. Available from: [10.1093/cid/ciz1157](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1157)

29. Lincoln T, Brannan GL, Lynch V, Conklin TJ, Clancey T, Rose DN, et al. Completing tuberculosis prophylaxis in jail: Targeting treatment and comparison of rifampin/pyrazinamide with isoniazid regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:306–11.
30. Sweeney TL, Ahern JW, Alston KW. Completion Rate and Safety of 12-Dose Isoniazid and Rifapentine for Latent Tuberculosis in a Predominantly Refugee Cohort. *Infect Dis Clin Pract*. 2017;25:272–74. Available from: [10.1097/IPC.0000000000000518](https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000000518)
31. Juarez-Reyes M, Gallivan M, Chyorny A, O'Keeffe L, Shah NS. Completion rate and side-effect profile of three-month isoniazid and rifapentine treatment for latent tuberculosis infection in an Urban county jail. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:1–3. Available from: [10.1093/ofid/ofv220](https://doi.org/10.1093/ofid/ofv220)
32. Rivest P, Street MC, Allard R. Completion rates of treatment for latent tuberculosis infection in Quebec, Canada From 2006 to 2010. *Can J Public Health*. 2013;104:235–39. Available from: [10.17269/cjph.104.3643](https://doi.org/10.17269/cjph.104.3643)
33. Wheeler C, Mohle-Boetani J. Completion Rates, Adverse Effects, and Costs of a 3-Month and 9-Month Treatment Regimen for Latent Tuberculosis Infection in California Inmates, 2011-2014. *Public Health Reports*. 2019;134:71S-79S. Available from: [10.1177/0033354919826557](https://doi.org/10.1177/0033354919826557)
34. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transplantation*. 2011;17:306–14. Available from: [10.1002/lt.22203](https://doi.org/10.1002/lt.22203)
35. Swift MD, Molella RG, Vaughn AI, Breeher LE, Newcomb RD, Abdellatif S, Murad MH. Determinants of latent tuberculosis treatment acceptance and completion in healthcare personnel. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:284–90. Available from: [10.1093/cid/ciz817](https://doi.org/10.1093/cid/ciz817)
36. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN, et al. Effectiveness of Isoniazid Treatment for Latent Tuberculosis Infection among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and HIV-Uninfected Injection Drug Users in Methadone Programs. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37:1686-92. Available from: [10.1086/379513](https://doi.org/10.1086/379513)
37. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest*. 2006;130:1712–17. Available from: [10.1378/chest.130.6.1712](https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1712)
38. Pollock NR, Kashino SS, Napolitano DR, Sloutsky A, Joshi S, Guillet J, et al. Evaluation of the Effect of Treatment of Latent Tuberculosis Infection on QuantiFERON-TB

Gold Assay Results. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:392–95. Available from: [10.1086/596606](https://doi.org/10.1086/596606)

39. Shukla SJ, Warren DK, Woeltje KF, Gruber CA, Fraser VJ. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a midwestern teaching hospital. *Chest.* 2002;122:1609–14. Available from: [10.1378/chest.122.5.1609](https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1609)
40. Eastment MC, McClintock AH, McKinney CM, Narita M, Molnar A. Factors that influence treatment completion for latent tuberculosis infection. *J Am Board Fam Med.* 2017;30:520–27. Available from: [10.3122/jabfm.2017.04.170070](https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.04.170070)
41. Page KR, Sifakis F, De Oca RM, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: A retrospective study. *Arch Intern Med.* 2006;166:1863–70. Available from: [10.1001/archinte.166.17.1863](https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1863)
42. Macaraig MM, Jalees M, Lam C, Burzynski J. Improved treatment completion with shorter treatment regimens for latent tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22:1344–49. Available from: [10.5588/ijtld.18.0035](https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0035)
43. Horsburgh JrCR, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest.* 2010;137:401–9. Available from: [10.1378/chest.09-0394](https://doi.org/10.1378/chest.09-0394)
44. Plourde PJ, Basham CA, Derksen S, Schultz J, McCulloch S, Larcombe L, et al. Latent tuberculosis treatment completion rates from prescription drug administrative data. *Can J Public Health.* 2019;110:705–13. Available from: [10.17269/s41997-019-00240-1](https://doi.org/10.17269/s41997-019-00240-1)
45. Arguello Perez E, Seo SK, Schneider WJ, Eisenstein C, Brown AE. Management of Latent Tuberculosis Infection among Healthcare Workers: 10-Year Experience at a Single Center. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;65:2105–11. Available from: [10.1093/cid/cix725](https://doi.org/10.1093/cid/cix725)
46. Medina-Gil C, Dehesa L, Vega A, Kerdel F. Prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe psoriasis taking biologic therapies in a dermatologic private practice in Miami, Florida. *Int J Dermatol.* 2015;54:846–52. Available from: [10.1111/ijd.12679](https://doi.org/10.1111/ijd.12679)
47. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: Improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest.* 2003;123:102–6. Available from: [10.1378/chest.123.1.102](https://doi.org/10.1378/chest.123.1.102)
48. Xu Y, Schwartzman K. Referrals for positive tuberculin tests in new health care workers and students: A retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2010;10:28. Available from: [10.1186/1471-2458-10-28](https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-28)

49. Fiske CT, Yan FX, Hirsch-Moverman Y, Sterling TR, Reichler MR. Risk factors for treatment default in close contacts with latent tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:421–27. Available from: [10.5588/ijtld.13.0688](https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0688)
50. Simkins J, Abbo LM, Camargo JF, Rosa R, Morris MI. Twelve-week rifapentine plus isoniazid versus 9-month isoniazid for the treatment of latent tuberculosis in renal transplant candidates. *Transplantation*. 2017;101:1468–72. Available from: [10.1097/TP.0000000000001329](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001329)
51. Cook PP, Maldonado RA, Yarnell CT, Holbert D. Safety and completion rate of short-course therapy for treatment of latent tuberculosis infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43:271–75. Available from: [10.1086/505398](https://doi.org/10.1086/505398)
52. McClintock AH, Eastment M, McKinney CM, Pitney CL, Narita M, Park DR, et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection: A retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1–8. Available from: [10.1186/s12879-017-2245-8](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2245-8)
53. Simkins J, Donato-Santana C, Morris MI, Abbo LM, Camargo JF, Anjan S, et al. Treatment of latent tuberculosis infection with short-course regimens in potential living kidney donors. *Transpl Infect Dis*. 2020;22:1–6. Available from: [10.1111/tid.13244](https://doi.org/10.1111/tid.13244)
54. Ronald LA, FitzGerald JM, Bartlett-Esquilant G, Schwartzman K, Benedetti A, Boivin JF, et al. Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: Population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. *European Respiratory Journal*. 2020;55:1902048. Available from: [10.1183/13993003.02048-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.02048-2019)
55. Bourlon C, Camacho-Hernández R, Fierro-Angulo OM, Acosta-Medina AA, Bourlon MT, Niembro-Ortega MD, et al. Latent Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Diagnostic and Therapeutic Strategies to Prevent Disease Activation in an Endemic Population. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:1350–54. Available from: [10.1016/j.bbmt.2020.03.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.013)
56. Picone CM, Freitas AC, Gutierrez EB, Avelino-Silva VI. Access and adherence to isoniazid preventive therapy and occurrence of active TB in a cohort of people living with HIV: A retrospective cohort study in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:1–7. Available from: [10.1590/S1678-9946202062008](https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062008)
57. Araújo NC, Cruz CM, Arriaga MB, Cubillos-Angulo JM, Rocha MS, Silveira-Mattos PS, et al. Determinants of losses in the latent tuberculosis cascade of care in Brazil: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020;93:277–83. Available from: [10.1016/j.ijid.2020.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.015)

58. Cataño JC, Morales M. Follow-up results of isoniazid chemoprophylaxis during biological therapy in Colombia. *Rheumatol Int.* 2015;35:1549–53. Available from: [10.1007/s00296-015-3249-6](https://doi.org/10.1007/s00296-015-3249-6)
59. Joza K, Gallego C, Muñoz L, Poropat A, Salomone C. Incidence of Latent Tuberculosis Infection in a study of household contacts treated in a General Hospital of the City of Buenos Aires. *Revista Americana de medicina respiratoria.* 2019;19:132–38.
60. Stucchi RSB, Boin IFSF, Angerami RN, Zanaga L, Ataide EC, Udo EY. Is isoniazid safe for liver transplant candidates with latent tuberculosis? *Transplantation proceedings.* 2012;44:2406–10. Available from: [10.1016/j.transproceed.2012.07.035](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.035)
61. Santos DTD, Garcia MC, AANFD C, Pieri FM, Meier DAP, Albanese SPR, et al. Latent tuberculosis infection in persons with HIV/AIDS, associated factors, and progression to active diseases. *Cad Saude Publica.* 2017;33:e00050916. Available from: [10.1590/0102-311X00050916](https://doi.org/10.1590/0102-311X00050916)
62. De Lemos AS, Vieira MAMS, Halpern M. Results of implementation of preventive recommendations for tuberculosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant.* 2013;13:3230–35. Available from: [10.1111/ajt.12470](https://doi.org/10.1111/ajt.12470)
63. López G, Wood M, Ayesta FJ. 10 Years of Innovation in the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: a Comparison Between Standard and Short Course Therapies in Directly Observed Therapy. *Rev Esp Sanid Penit.* 2011;13:3–14. Available from: [10.4321/s1575-06202011000100002](https://doi.org/10.4321/s1575-06202011000100002)
64. Fresard I, Bridevaux PO, Janssens JP. Adverse effects and adherence to treatment of rifampicine 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:4–8. Available from: [10.4414/smw.2011.13240](https://doi.org/10.4414/smw.2011.13240)
65. Pina JM, Clotet L, Ferrer A, Sala MR, Garrido P, Salleras L, et al. Cost-effectiveness of rifampin for 4 months and isoniazid for 6 months in the treatment of tuberculosis infection. *Respiratory Medicine.* 2013;107:768–77. Available from: [10.1016/j.rmed.2013.01.017](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.017)
66. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, González J, Navasa M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation.* 2002;74:1381–86. Available from: [10.1097/00007890-200211270-00006](https://doi.org/10.1097/00007890-200211270-00006)
67. Sentís A, Vasconcelos P, Machado RS, Caylà JA, Guxens M, Peixoto V, et al. Failure to complete treatment for latent tuberculosis infection and medical-associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;39:647-56. Available from: [10.1007/s10096-019-03765-y](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03765-y)

68. van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven P, Trompenaars MC, Kalisvaart N, et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:488–96. Available from: [10.1086/422645](https://doi.org/10.1086/422645)
69. Sarivalasis A, Bodenmann P, Langenskiold E, Lutchmaya-Flick C, Daher O, et al. High rate of completion of preventive therapy for latent tuberculosis infection among asylum seekers in a Swiss Canton. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:1–6. Available from: [10.4414/smw.2013.13860](https://doi.org/10.4414/smw.2013.13860)
70. Codecasa LR, Murgia N, Ferrarese M, Delmastro M, Repositi AC, Casali L, et al. Isoniazid preventive treatment: Predictors of adverse events and treatment completion. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:903–8. Available from: [10.5588/ijtld.12.0677](https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0677)
71. Villa S, Ferrarese M, Sotgiu G, Castellotti PF, Saderi L, Grecchi C, et al. Latent Tuberculosis Infection Treatment Completion while Shifting Prescription from Isoniazid-Only to Rifampicin-Containing Regimens: A Two-Decade Experience in Milan, Italy. *J Clin Med*. 2019;9:101. Available from: [10.3390/jcm9010101](https://doi.org/10.3390/jcm9010101)
72. Papay P, Primas C, Eser A, Novacek G, Winkler S, Frantal S, et al. Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- α inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:858–65. Available from: [10.1111/apt.12037](https://doi.org/10.1111/apt.12037)
73. Abreu C, Afonso J, Camila Dias C, Ruas R, Sarmento A, Magro F. Serial tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF α therapy. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1223–29. Available from: [10.1093/ecco-jcc/jjx080](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx080)
74. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:701–7.
75. Sichelidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1127–32.
76. Park SJ, Jo KW, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Yang SK., et al. Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:342–48. Available from: [10.5588/ijtld.14.0554](https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0554)
77. Park SH, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, et al. Prospective Cohort Study of Latent Tuberculosis. *Korean J Intern Med*. 2016;31:517–24. Available from: [10.3904/kjim.2015.095](https://doi.org/10.3904/kjim.2015.095)

78. Park SY, Lee E, Lee EJ, Kim TH, Kim YK. Screening and treatment of latent tuberculosis infection among healthcare workers at a referral hospital in Korea. *Infect Chemother.* 2019;51:355–64. Available from: [10.3947/ic.2019.51.4.355](https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.4.355)
79. Lee EH, Kang YA, Leem AY, Park MS, Kim YS, Kim SK, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Sci Rep.* 2017;7:1–8. Available from: [10.1038/s41598-017-06899-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06899-1)
80. Lee CK, Wong SHV, Lui G, Tang W, Tam LS, Ip M, et al. A prospective study to monitor for tuberculosis during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease and immune-mediated inflammatory diseases. *J Crohns Colitis.* 2018;12:954–62. Available from: [10.1093/ecco-jcc/jjy057](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy057)
81. Noh CS, Kim HI, Choi H, Kim Y, Kim CH, Choi JH, et al. Completion rate of latent tuberculosis infection treatment in patients aged 65 years and older. *Respiratory Medicine.* 2019;157:52–58. Available from: [10.1016/j.rmed.2019.09.004](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.004)
82. Cansu DÜ, Günçan S, Bilge NŞY, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Does isoniazid chemoprophylaxis increase the frequency of hepatotoxicity in patients receiving anti-TNF- α agent with a disease-modifying antirheumatic drug? *Eur J Rheumatol.* 2014;1:62-66. Available from: [10.5152/eurjrheumatol.2014.019](https://doi.org/10.5152/eurjrheumatol.2014.019)
83. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, Tsao TCY, Tsao SM. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine.* 2016;95:e4126. Available from: [10.1097/MD.00000000000004126](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004126)
84. Huang SF, Chen MH, Wang FD, Tsai CY, Fung CP, Su WJ. Efficacy of isoniazid salvage therapy for latent tuberculosis infection in patients with immune-mediated inflammatory disorders – A retrospective cohort study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51:784–93. Available from: [10.1016/j.jmii.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.04.001)
85. Cagatay T, Aydın M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1459–63. Available from: [10.1007/s00296-009-1170-6](https://doi.org/10.1007/s00296-009-1170-6)
86. Elbek O, Uyar M, Aydın N, Börekçi Ş, Bayram N, Bayram H, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol.* 2009;28:421–26. Available from: [10.1007/s10067-008-1067-x](https://doi.org/10.1007/s10067-008-1067-x)
87. Kyaw NTT, Kumar AMV, Kyaw KWY, Satyanarayana S, Magee MJ, Min AC, et al. IPT in people living with HIV in Myanmar: A five-fold decrease in incidence of TB disease

and all-cause mortality. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23:322–30. Available from: [10.5588/ijtld.18.0448](https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0448)

88. Almufty HB, Abdulrahman IS, Merza MA. Latent tuberculosis infection among healthcare workers in Duhok province: From screening to prophylactic treatment. *Trop Med Infect Dis.* 2019;4:85. [10.3390/tropicalmed4020085](https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020085)
89. Chee CBE, Teleman MD, Boudville IC, Do SE, Wang YT. Treatment of latent TB infection for close contacts as a complementary TB control strategy in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:226–31.
90. Chee CB, KhinMar KW, Gan SH, Barkham TM, Pushparani M, Wang YT. Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:282–87. Available from: [10.1164/rccm.200608-1109OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200608-1109OC)
91. Khawcharoenporn T, Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Apisarnthanarak A. QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test for tuberculosis prevention in HIV-infected patients. *Jpn J Infect Dis.* 2017;70:502–6. Available from: [10.7883/yoken.JJID.2016.480](https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2016.480)
92. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: Experience with 192 patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1083–86. [10.1007/s10067-008-0867-3](https://doi.org/10.1007/s10067-008-0867-3)
93. Atey TM, Bitew H, Asgedom SW, Endrias A, Berhe DF. Does Isoniazid Preventive Therapy Provide Better Treatment Outcomes in HIV-Infected Individuals in Northern Ethiopia? A Retrospective Cohort Study. *AIDS Res Treat.* 2020;2020:11. <https://doi.org/10.1155/2020/7025738>
94. Johnson JL, Geldenhuys H, Thiel BA, Toefy A, Suliman S, Pienaar B, et al. Effect of isoniazid therapy for latent tb infection on quantiferon-Tb gold in-Tube responses in adults with positive tuberculin skin test results in a high tb incidence area. *Chest.* 2014;145:612–17. Available from: [10.1378/chest.13-1232](https://doi.org/10.1378/chest.13-1232)
95. LaCourse SM, Deya RW, Graham SM, Masese LN, Jaoko W, Mandaliya KN, et al. Evaluation of the isoniazid preventive therapy care cascade among HIV-positive female sex workers in Mombasa, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76:74–81. Available from: [10.1097/QAI.0000000000001461](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001461)
96. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis.* 1967;95:935–43. Available from: [10.1164/arrd.1967.95.6.935](https://doi.org/10.1164/arrd.1967.95.6.935)

97. Mount FW, Ferebee SH. The Effect of Isoniazid Prophylaxis on Tuberculosis Morbidity among Household Contacts of Previously Known Cases of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:821-27. Available from: [10.1164/arrd.1962.85.6.821](https://doi.org/10.1164/arrd.1962.85.6.821)
98. Ferebee SH, Mount FW, Murray FJ, Livesay VT. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Nursing Research.* 1963;88:161-75. Available from: [10.1164/arrd.1963.88.2.161](https://doi.org/10.1164/arrd.1963.88.2.161)
99. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis Morbidity in a Controlled Trial of the Prophylactic Use of Isoniazid among Household Contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:490-510. Available from: [10.1164/arrd.1962.85.4.490](https://doi.org/10.1164/arrd.1962.85.4.490)
100. Dehghani K, Lan Z, Li P, Michelsen SW, Waites S, Benedetti A, et al. Determinants of tuberculosis trends in six Indigenous populations of the USA, Canada, and Greenland from 1960 to 2014: a population-based study. *Lancet Public Health.* 2018;3:e133–42. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30002-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30002-1)
101. Geremew D, Geremew H, Tamir M, Adem M, Tegene B, Bayleyegn B. Tuberculosis and isoniazid prophylaxis among adult HIV positive patients on ART in Northwest Ethiopia. *PloS one.* 2022;17:e0266803. Available from: [10.1371/journal.pone.0266803](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266803)
102. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
103. Noreen N, Rakesh J, Sadia L, Tiba R, Hafsa Z, Yook JH, et al. Use of Isoniazid Monotherapy in Comparison to Rifamycin-Based Regimen for the Treatment of Patients With Latent Tuberculosis: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14:e25083. Available from: [10.7759/cureus.25083](https://doi.org/10.7759/cureus.25083)
104. Bishara H, Ore L, Ravell DW. Compliance with latent tuberculosis treatment: a public health challenge. *Harefuah.* 2014;153:167-70.
105. Hirsch-Moverman Y, Shrestha-Kuwahara R, Bethel J, Blumberg HM, Venkatappa TK, Horsburgh CR, et al. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19:31-38. Available from: [10.5588/ijtld.14.0373](https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0373)
106. Liu Q, Abba K, Alejandria MM, Sinclair D, Balanag VM, Lansang MAD. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 (11):CD006594v. Available from: [10.1002/14651858.CD006594.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006594.pub3)

107. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors—an (updated) overview of systematic reviews. *Systematic reviews*. 2019;8:1-17. Available from: [10.1186/s13643-019-1014-8](https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8)
108. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;12. Available from: [10.1155/2015/217047](https://doi.org/10.1155/2015/217047)
109. Hayashi PH, Fontana RJ, Chalasani NP, Stolz AA, Talwalkar JA, Navarro VJ, et al. Under-reporting and Poor Adherence to Monitoring Guidelines for Severe Cases of Isoniazid Hepatotoxicity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1676-82. Available from: [10.1016/j.cgh.2015.02.024](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.024)
110. Chung SJ, Byeon S, Choi J. Analysis of Adverse Drug Reactions to First-Line Anti-Tuberculosis Drugs Using the Korea Adverse Event Reporting System. *J Korean Med Sci*. 2022;37:e128. Available from: [10.3346/jkms.2022.37.e128](https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e128)
111. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, Johnston JC, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:318-29. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30575-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30575-4)
112. Chee CB, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology*. 2018;23:893-900. Available from: [10.1111/resp.13346](https://doi.org/10.1111/resp.13346)
113. Pieper D, Livia P. Language restrictions in systematic reviews should not be imposed in the search strategy but in the eligibility criteria if necessary. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021;132:146-47. Available from: [10.1016/j.jclinepi.2020.12.027](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.027)
114. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: New approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003;327:1222–25. Available from: [10.1136/bmj.327.7425.1222](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7425.1222)
115. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30:239–45. Available from: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154)
116. Houben RM, Menzies NA, Sumner T, Huynh GH, Arinaminpathy N, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Feasibility of achieving the 2025 WHO global tuberculosis targets in South Africa, China, and India: a combined analysis of 11 mathematical models. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e806–15. Available from: [10.1016/S2214-109X\(16\)30199-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30199-1)

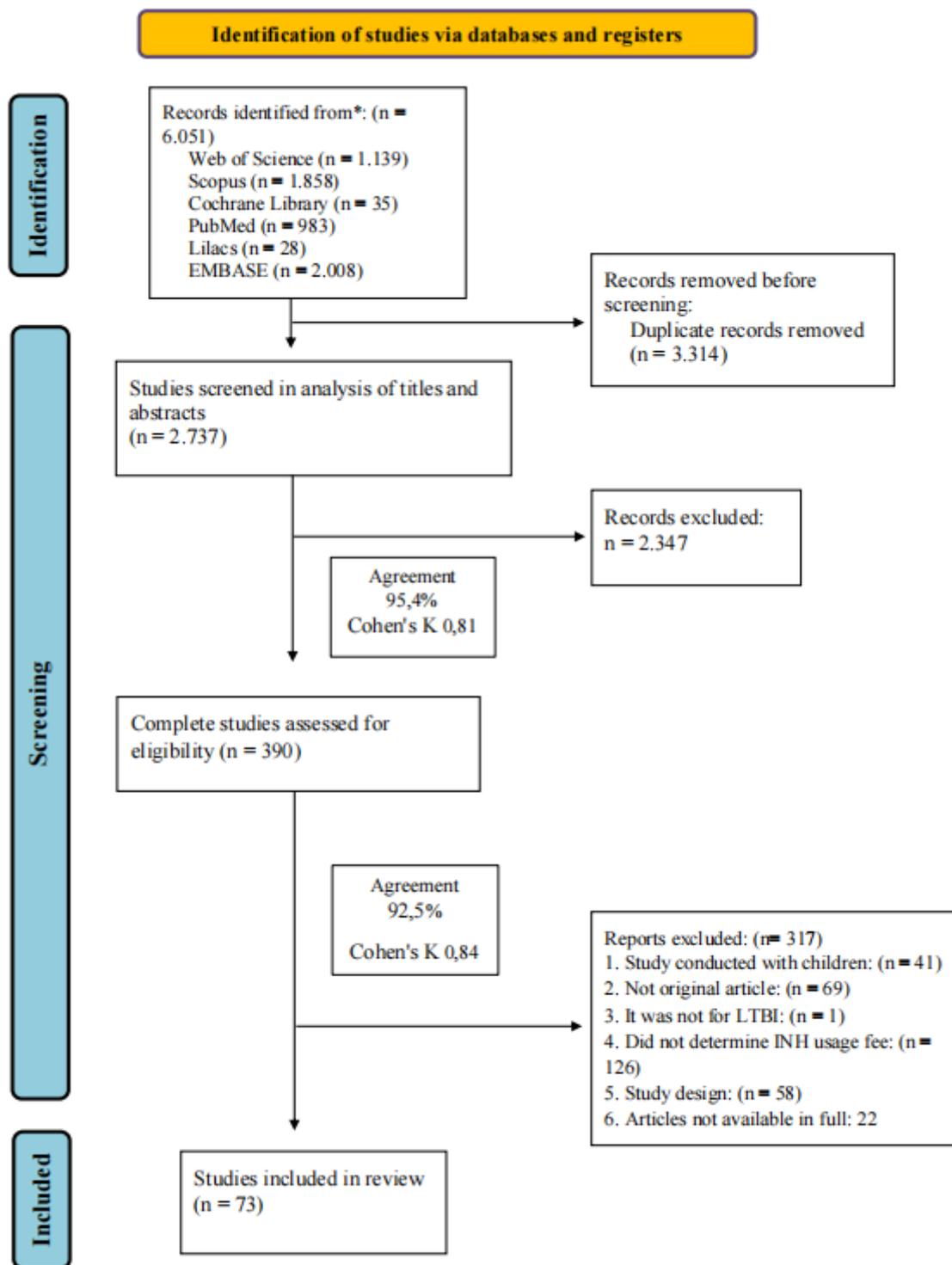


FIGURE 1: Study selection flowchart.
 INH, isoniazid; LTBI, latent tuberculosis infection.

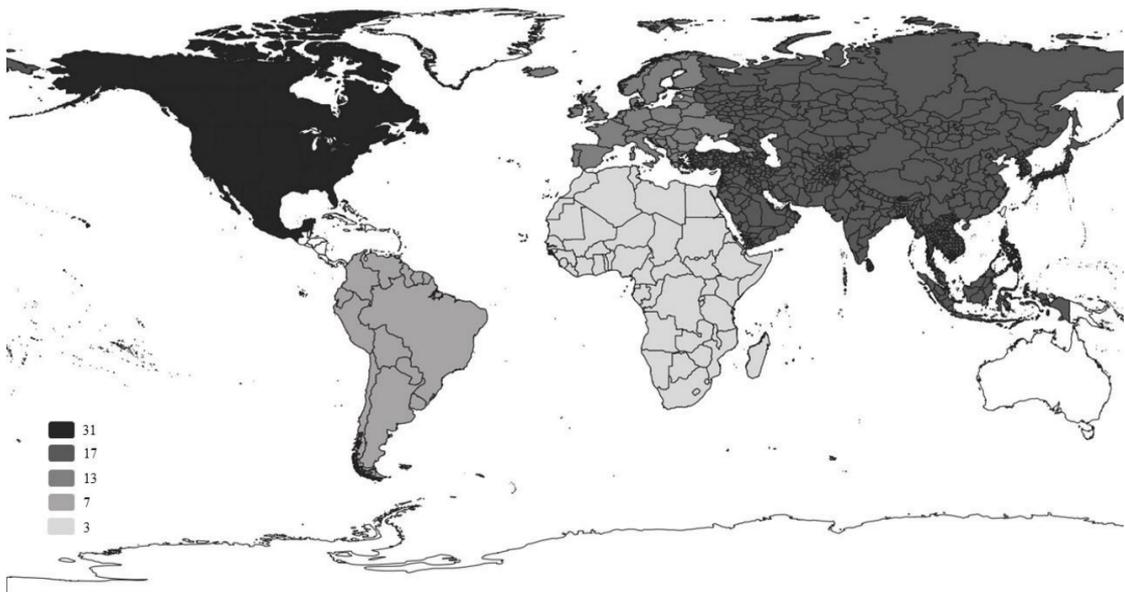


FIGURE 2: Number of studies included, by continent.

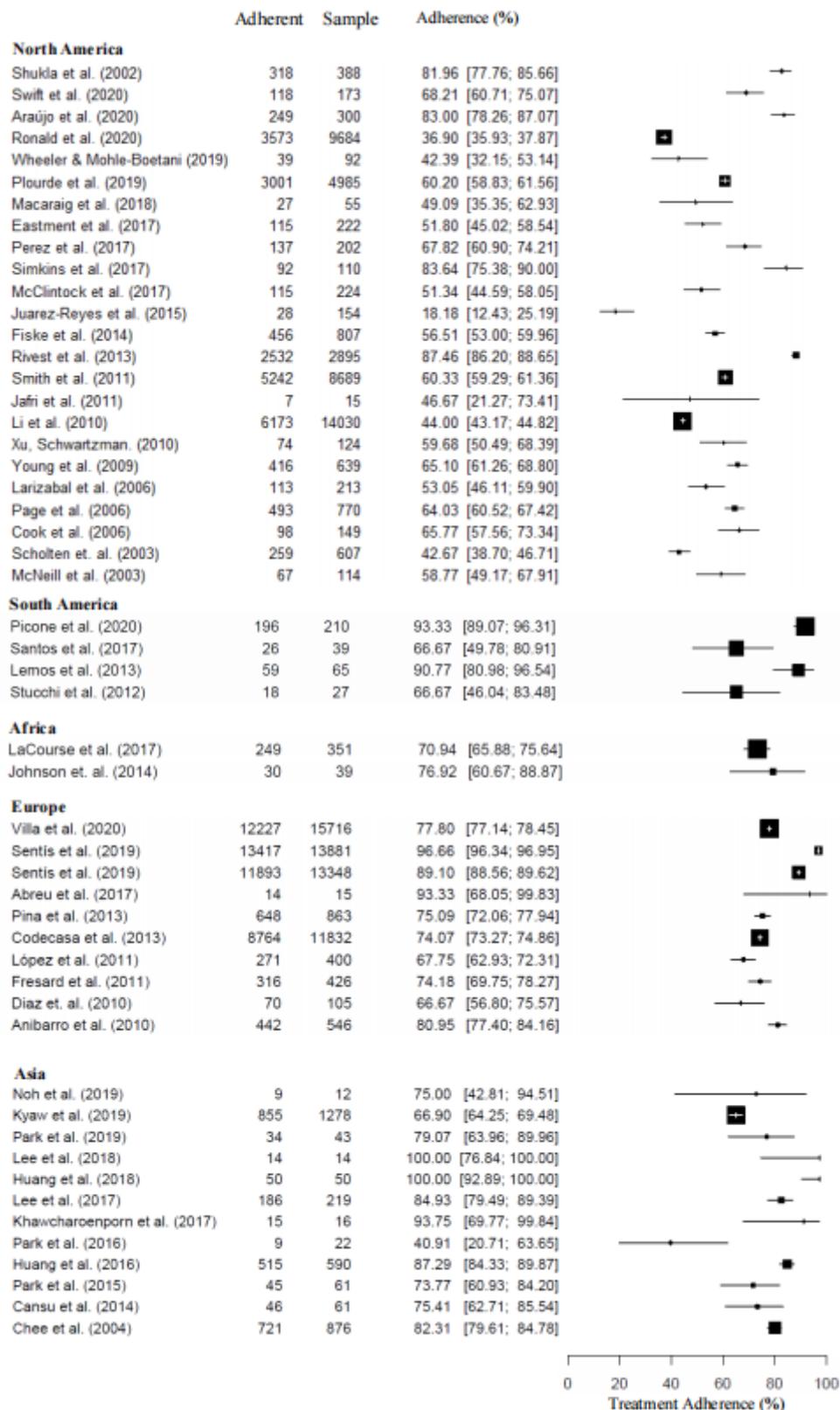


FIGURE 3: Treatment adherence in continents.

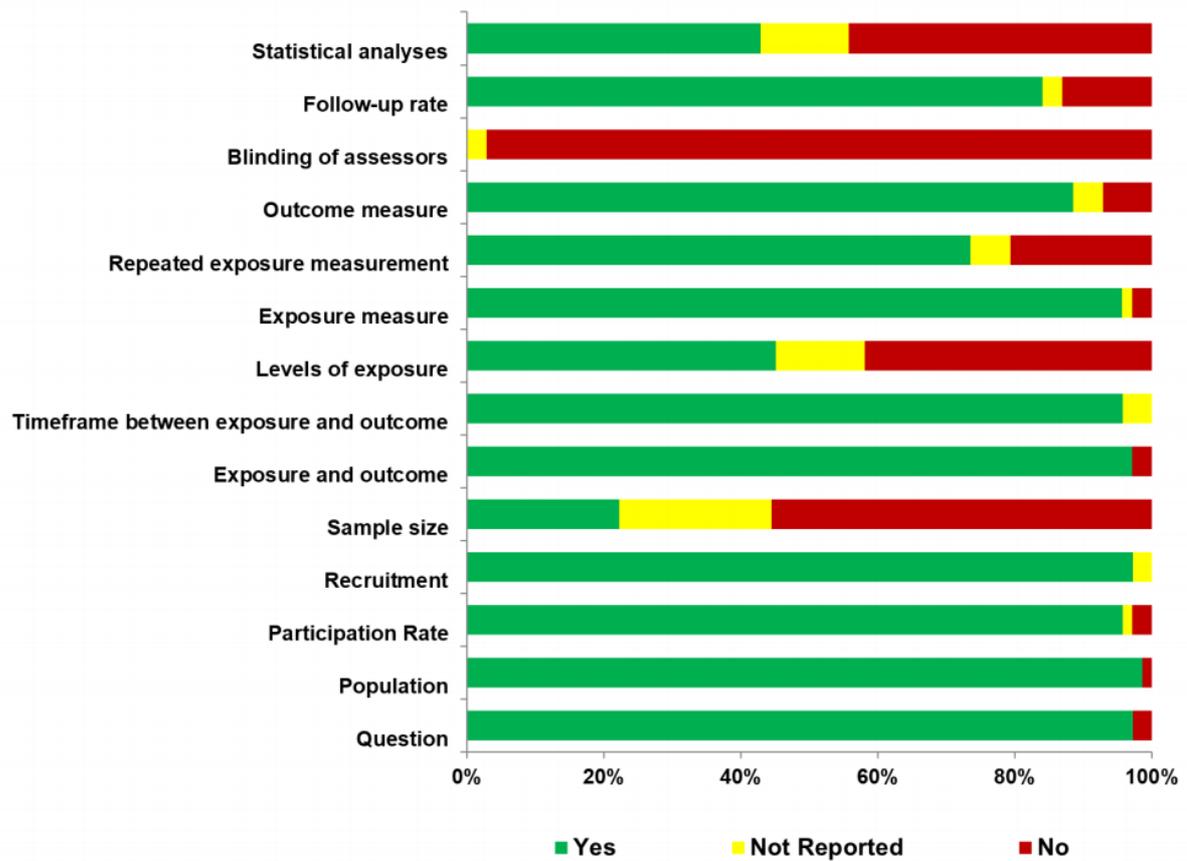


FIGURE 4: Quality assessment of cross-sectional studies.

Supplementary Material

[Supplementary Table 1](#)

[Supplementary Table 2](#)

[Supplementary Table 3](#)

[Supplementary Table 4](#)

[Supplementary Table 5](#)

[Supplementary Table 6](#)

APÊNDICES

QUESTIONÁRIO INICIAL AValiação da Implementação da Isoniazida 300mg para o Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb)	
ID:	<p style="text-align: center;"><u>É fundamental que haja a exclusão da tuberculose ativa previamente.</u></p> <p>1) Incluído na dose: () 3 cp 100mg () 1 cp 300mg</p> <p>1.1) Nº de doses prescritas para o tratamento completo: () 180 doses () 270 doses</p> <p>1.2) Nº de doses dispensadas no atendimento inicial: _____ doses.</p> <p>2) Data da entrevista: ____/____/____.</p>
DADOS DA NOTIFICAÇÃO	
3) UF:	4) Município de notificação:
5) Unidade de Saúde:	6) Número da notificação:
DADOS INDIVIDUAIS - estes dados podem ser buscados no prontuário e nas fichas de atendimento.	
7) Nome completo: _____	
7.1) Nome social: _____ (88) Não se aplica	
8) Nome da mãe: _____	
9) Data de nascimento: ____/____/____ 10) Sexo: (1) Masculino (2) Feminino 11) Peso: _____ kg	
12) Gestante: (1) Não (2) Sim (3) Não sabe (88) Não se aplica	
13) Considera-se de qual raça/cor: (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena (6) Ignorado (7) Não quis declarar	
14) Qual o seu estado civil? (1) Solteiro (2) Casado (3) União estável (4) Separado/ Divorciado (5) Viúvo	
15) Qual o seu nível de escolaridade? (1) Sem escolaridade (6) Ensino Médio incompleto (2) 1ª à 4ª série incompleta do Ensino Fundamental (7) Ensino Médio completo (3) 4ª série completa do Ensino Fundamental (8) Ensino Superior incompleto (4) 5ª à 8ª série incompleta do Ensino Fundamental (9) Ensino Superior completo (5) Ensino Fundamental completo (88) Não se aplica	
16) Qual a sua ocupação? (1) Estudante (2) Desempregado (3) Trabalha e estuda (4) Trabalhador aposentado (5) Trabalhador (6) Outro: _____	
16.1) Qual o seu tipo de vínculo de trabalho? (1) Empregado com carteira de trabalho assinada (5) Conta própria (2) Empregado pelo regime jurídico dos funcionários públicos (6) Empregador (3) Militar do exército, marinha, aeronáutica, polícia militar ou corpo de bombeiros (7) Não-remunerado (4) Empregado sem carteira de trabalho assinada (8) Estagiário/aprendiz (9) Seguro-desemprego (10) Auxílio-doença INSS (88) Não se aplica	
17) Qual a sua renda individual? R\$ _____ (88) Não se aplica	18) Qual a renda familiar? R\$ _____ (88) Não se aplica

19) Recebe algum benefício de transferência de renda governamental? (1) Não (2) Sim
19.1) Se sim, qual? _____ (88) Não se aplica 19.2) Valor: R\$ _____ (88) Não se aplica

20) Cartão Nacional do SUS:

DADOS DE RESIDÊNCIA

21) UF:	22) Município de residência:
23) Logradouro:	24) n°:
25) Bairro:	26) Complemento:
27) CEP: _____ - _____	28) Telefone: (____) _____

HÁBITOS DE VIDA - Agora nós vamos falar sobre alguns hábitos de vida relacionados à saúde:

29) Com que frequência o(a) sr.(a) toma bebidas alcoólicas?
(0) Nunca (1) Mensalmente ou menos (2) 2 a 4 vezes por mês
(3) 2 a 3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana

29.1) Nas ocasiões em que bebe, quantas doses o(a) sr.(a) consome tipicamente?
(0) 1 ou 2 (1) 3 ou 4 (2) 5 ou 6 (3) 7, 8 ou 9 (4) 10 ou mais

29.2) Com que frequência o(a) sr.(a) toma 6 ou mais doses de uma vez?
(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

29.3) Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, o(a) sr.(a) achou que não conseguiria parar de beber uma vez tendo começado?
(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

29.4) Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, o(a) sr.(a) não conseguiu fazer o que esperava por conta do álcool?
(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

29.5) Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, o(a) sr.(a) precisou beber pela manhã para se sentir bem ao longo do dia, após ter bebido no dia anterior?
(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

29.6) Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, o(a) sr.(a) se sentiu culpado ou com remorso depois de ter bebido?
(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

29.7) Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, o(a) sr.(a) foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido à bebida?
(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

29.8) Alguma vez na vida o(a) sr.(a) já causou ferimentos ou prejuízos a(o) sr.(a) mesmo(a) ou a outra pessoa após ter bebido?

(0) Nunca (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses

29.9) Alguma vez na vida algum parente, amigo, médico ou outro profissional da saúde já se preocupou com o fato de o(a) sr.(a) beber ou já sugeriu que parasse com o uso do álcool?

(0) Nunca (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses

30) Atualmente, o(a) sr(a) fuma algum produto do tabaco?

(1) Não fumo atualmente (2) Sim, diariamente (3) Sim, menos que diariamente

30.1) E no passado, o(a) sr(a) fumou algum produto do tabaco?

(1) Não, nunca fumei (2) Sim, diariamente (3) Sim, menos que diariamente

30.2) Que idade o(a) sr(a) tinha quando começou a fumar cigarro diariamente? _____ anos. (88) Não se aplica

30.3) Em média, quantos cigarros o(a) sr(a) fuma por dia ou por semana atualmente? _____ cigarros por dia e _____ cigarros por semana.

(1) Um ou mais por dia (2) Um ou mais por semana (3) Menos que uma vez por semana
(4) Menos do que um por mês (88) Não se aplica

30.4) Quanto tempo depois de acordar o(a) sr(a) normalmente fuma pela primeira vez?

(1) Até 5 minutos (2) De 6 a 30 minutos (3) De 31 a 60 minutos (4) Mais de 60 minutos (88) Não se aplica

30.5) Há quanto tempo o(a) sr(a) parou de fumar? _____ anos e _____ meses. (88) Não se aplica

Na sua vida qual(is) destas substâncias o(a) sr.(a) já usou? (considerar somente uso não prescrito pelo médico)

31.1) Maconha (1) Não (2) Sim **31.2) Cocaína, crack** (1) Não (2) Sim
31.3) Estimulantes, como anfetamina (1) Não (2) Sim **31.4) Inalantes** (1) Não (2) Sim
31.5) Hipnóticos, sedativos (1) Não (2) Sim **31.6) Alucinógenos** (1) Não (2) Sim
31.7) Opiáceos, opioides (1) Não (2) Sim
31.8) Outras: _____ (1) Não (2) Sim

Durante os três últimos meses, com que frequência o(a) sr.(a) utilizou essa(s) substância(s) que mencionou?

31.9) Maconha (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

31.10) Cocaína, crack (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

31.11) Estimulantes, como anfetamina (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

31.12) Inalantes (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

31.13) Hipnóticos, sedativos (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês
(2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

31.14) Alucinógenos (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

31.15) Opiáceos, opioides (0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente
(3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

31.16) Outras: _____ (0) Nunca
(1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias

HISTÓRIA DE SAÚDE - Agora nós vamos falar sobre algumas enfermidades e condições de saúde que o(a) senhor(a) possa ter ou que algum profissional de saúde já lhe disse que tem:

O(a) sr.(a) tem algumas dessas comorbidades associadas?

32.1) ALCOOLISMO: (1) Não (2) Sim

32.1.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.2) DIABETES: (1) Não (2) Sim

32.2.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.3) INSUFICIÊNCIA RENAL: (1) Não (2) Sim

32.3.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.3.2) Faz DIÁLISE: (1) Não (2) Sim

32.3.3) Há quanto tempo o(a) sr.(a) faz diálise? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.4) HIV: (1) Não (2) Sim

32.4.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.5) DOENÇA HEPÁTICA: (1) Não (2) Sim

32.5.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.6) HEPATITES VIRAIS (B/C): (1) Não (2) Sim

32.6.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.7) SILICOSE (1) Não (2) Sim

32.7.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.8) TRANSPLANTADO: (1) Não (2) Sim

32.8.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) fez o transplante? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.9) EPILEPSIA: (1) Não (2) Sim

32.9.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.10) USO DE CORTICOTERAPIA PROLONGADA: (1) Não (2) Sim

32.10.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) usa essa medicação? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.11) USO DE IMUNOSSUPRESSORES/ INIBIDORES DE TNF ALFA: (1) Não (2) Sim

32.11.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) usa essa medicação? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.12) NEOPLASIA (câncer): (1) Não (2) Sim

32.12.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.13) DEPRESSÃO: (1) Não (2) Sim

32.13.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.14) DOENÇA AUTOIMUNE: (1) Não (2) Sim

32.14.1) Há quanto tempo o(a) sr.(a) foi diagnosticado? _____ anos e _____ meses (88) Não se aplica.

32.15) Outras: _____ (88) Não se aplica.

POPULAÇÕES VULNERÁVEIS - Vou perguntar sobre algumas situações e, peço que responda:

- 33) O(a) sr.(a) se enquadra em algumas dessas situações?
- (1) Privado(a) de liberdade (2) Em situação de rua (3) Indígena (4) Profissionais de saúde
- (5) Morador(a) de asilo /abrigo/ albergue (6) Outro: _____ (88) Não se aplica

INVESTIGAÇÃO

Utilize a ficha de notificação ou prontuário para o preenchimento das informações (Q34 a Q42).

- 34) Descartado TB ativa (1) Não (2) Sim
- 34.1) Caso a TB ativa não tenha sido descartada, justifique: _____ (88) Não se aplica

35) BCG: (1) Sim, há menos de 2 anos (2) Sim, 2 anos ou mais (3) Não (4) Ignorado
36) Radiografia do Tórax: (1) Normal (2) Alteração não sugestiva de TB ativa (3) Alteração Sugestiva de TB ativa (4) Não Realizada
37) HIV: (1) Positivo (2) Negativo (3) Em Andamento (4) Não realizado 37.1) Data do diagnóstico (mês/ano): ____/____ (88) Não se aplica
38) IGRA: (1) Positivo (2) Negativo (3) Indeterminado (4) Não realizado 38.1) Data do IGRA(mês/ano): ____/____ (88) Não se aplica
39) Prova Tuberculínica (PT): (1) Não (2) Sim 39.1) Data da última PT (mês/ano): ____/____ (88) Não se aplica 39.2) Resultado da última PT: _____ mm (88) Não se aplica
40) Contato de TB: (1) Não (2) Sim (3) Não sabe (4) Ignorado
41) Nome do Caso Índice: _____ (88) Não se aplica
41.1) N° de contatos coabitantes do Caso Índice: _____ contatos (88) Não se aplica
42) Número do Sinan: _____ (88) Não se aplica
TRATAMENTO
<p>43) Assinale a principal indicação para tratamento da ILTB:</p> <p>Sem PT e sem IGRA realizados:</p> <p>(1) Pessoas vivendo com HIV contatos de TB pulmonar com confirmação laboratorial.</p> <p>(2) Pessoas vivendo com HIV com contagem de células CD4+ menor ou igual a 350 cel/µl.</p> <p>(3) Pessoas vivendo com HIV com registro documental de ter tido PT ≥ 5mm ou IGRA positivo e não submetido ao tratamento da ILTB na ocasião.</p> <p>(4) Pessoas vivendo com HIV com Radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB.</p> <p>PT ≥ 5mm ou IGRA positivo:</p> <p>(5) Contatos adultos e crianças, independentemente da vacinação prévia com BCG.</p> <p>(6) Pessoas vivendo com HIV com CD4+ maior que 350 cel/µl ou não realizado.</p> <p>(7) Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB.</p> <p>(8) Indivíduos em uso de inibidores do TNF-α.</p> <p>(9) Indivíduos em uso de corticosteroides (>15mg de Prednisona por mais de um mês).</p> <p>(10) Indivíduos em pré-transplante em terapia imunossupressora.</p> <p>PT ≥ 10mm ou IGRA positivo:</p> <p>(11) Silicose</p> <p>(12) Neoplasias de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas.</p> <p>(13) Neoplasias em terapia imunossupressora.</p> <p>(14) Insuficiência renal em diálise.</p> <p>(15) Diabetes mellitus.</p> <p>(16) Indivíduos baixo peso (< 85% do peso ideal).</p> <p>(17) Indivíduos tabagistas (>1 maço/dia).</p> <p>(18) Indivíduos com calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia.</p> <p>Conversão (segunda PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT):</p> <p>(19) Indivíduos contatos de TB confirmada por critério laboratorial.</p> <p>(20) Profissionais de saúde.</p> <p>(21) Profissional de laboratório de micobactéria.</p> <p>(22) Trabalhadores de instituições de longa permanência.</p>

(23) Trabalhador do sistema prisional.

(24) Outra: _____

MEDICAÇÕES – Agora vamos falar sobre seus medicamentos:

44) O(a) sr.(a) faz uso contínuo (mais de 6 meses) de alguma medicação? (1) Não (2) Sim

44.1) Se sim, qual(is) medicação(ões)? _____
_____ (88) Não se aplica

SINTOMAS – Agora vamos falar sobre alguns sintomas que o(a) sr.(a) possa ter:

Com que frequência o(a) sr.(a) tem alguns desses sintomas?

45.1) Dor de cabeça: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.2) Insônia: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.3) Euforia/ Agitação: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.4) Ansiedade: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.5) Sonolência: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.6) Depressão leve: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.7) Alucinações visuais: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.8) Alucinações auditivas: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.9) Confusão mental: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.10) Psicose: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.11) Crise convulsiva: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.12) Pesadelos: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.13) Tonturas: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.14) Encefalopatia tóxica ou coma: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.15) Náuseas: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.16) Vômitos: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.17) Dor no estômago: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.18) Hepatotoxicidade: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.19) Dor nas articulações: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.20) Acne em face / tronco: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.21) Icterícia: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.22) Prurido Cutâneo: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.23) Exantema ou hipersensibilidade: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.24) Sangramento anormal: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.25) Neuropatia periférica: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.26) Febre: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

45.27) Outros (descrever): _____ (88) Não se aplica

46) Algum desses sintomas o(a) levaram a procurar por atendimento médico? (1) Não (2) Sim

46.1) Se sim, qual local? (1) Posto, Centro ou Unidade Básica de Saúde (2) Policlínica (3) Hospital

(4) Pronto Socorro (5) Consultório isolado (6) Clínica Especializada (7) Farmácia (8) Unidade de Vigilância em Saúde (9) Outro: _____ (88) Não se aplica

46.2) Período da consulta (mês/ano): ____/____ (88) Não se aplica (2) Não se lembra

CONCLUSÃO

47) Unidade de Saúde:	48) Data de Início do Tratamento: ____/____/____
49) Observações:	
Nome do Investigador:	
CPF do Investigador:	Função do Investigador:
Assinatura do Investigador:	
MONITORAMENTO PLASMÁTICO	
50) Qual sua altura? _____ (3) Não sabe	
51) Você toma algum chá? (1) Não (2) Sim	
51.1) Qual? _____	51.2) Quantas vezes na semana? _____
52) Você bebe bebidas alcoólicas? (1) Não (2) Sim	
52.1) Se sim, quantas vezes na semana? _____	52.2) Quantidade/número de drinks? _____
53) Qual horário você toma o remédio para tuberculose? _____	
54) Como você toma o remédio para tuberculose? (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre	
54.1) Com alimento: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre	
54.2) Sem alimento: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre	
54.3) De estômago vazio: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre	
54.4) De estômago cheio: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre	
54.5) Se vazio, você espera quanto tempo para tomar o remédio? _____	
55) Quais outros remédios você está tomando? _____	
56) Que horas você toma seus remédios? _____	

**QUESTIONÁRIO DE ACOMPANHAMENTO / ENCERRAMENTO
 AVALIAÇÃO DA IMPLEMENTAÇÃO DA ISONIAZIDA 300MG PARA O TRATAMENTO DA INFECÇÃO
 LATENTE DA TUBERCULOSE (ILTb)**

ID:	1) Nome completo: _____
	1.1) Nome social: _____ (88) Não se aplica

2) DN: ___/___/___	3) Peso atual: _____ kg	4) Data do preenchimento: ___/___/___
--------------------	-------------------------	---------------------------------------

5) Regime de tratamento: () 3 cp 100mg () 1 cp 300mg
 5.1) N° de doses prescritas para o tratamento completo: _____ doses.

TRATAMENTO – Agora vamos falar sobre seu tratamento:

Acompanhamento de doses:

6.1) Mês e ano de tratamento: ___/___ . 6.2) N° de doses dispensadas neste mês e ano: _____ doses.

6.3) A maioria das pessoas tem dificuldades para tomar seus comprimidos, o(a) senhor(a) tem alguma dificuldade para tomar os seus? (1) Não (2) Sim

6.3.1) Qual(is) dificuldade(s)? _____ (88) Não se aplica.

6.4) Quantas vezes, nos últimos trinta dias, o(a) senhor(a) deixou de tomar os medicamentos? _____.

6.5) O(a) senhor(a) já esqueceu alguma vez de tomar os medicamentos? (1) Não (2) Sim

6.6) O(a) senhor(a) toma os medicamentos na hora indicada? (1) Não (2) Sim

6.7) Quando o(a) senhor(a) se encontra bem, deixa de tomar seus medicamentos? (1) Não (2) Sim

6.8) Quando o(a) senhor(a) se sente mal, deixa de tomar seus medicamentos? (1) Não (2) Sim

6.9) O(a) senhor(a) trouxe a cartela de medicamentos? (1) Não (2) Sim

6.9.1) N° de doses não tomadas (contagem da cartela): _____ (88) Não se aplica

SINTOMAS – Agora vamos falar sobre alguns sintomas que o(a) sr.(a) pode ter:

Com que frequência o(a) sr.(a) tem alguns desses sintomas?

7.1) Dor de cabeça: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.2) Insônia: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.3) Euforia/ Agitação: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.4) Ansiedade: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.5) Sonolência: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.6) Depressão leve: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.7) Alucinações visuais: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.8) Alucinações auditivas: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.9) Confusão mental: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.10) Psicose: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.11) Crise convulsiva: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.12) Pesadelos: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.13) Tonturas: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.14) Encefalopatia tóxica ou coma: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.15) Náuseas: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.16) Vômitos: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.17) Dor no estômago: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

7.18) Hepatotxicidade: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre

<p>7.19) Dor nas articulações: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.20) Acne em face / tronco: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.21) Icterícia: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.22) Prurido Cutâneo: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.23) Exantema ou hipersensibilidade: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.24) Sangramento anormal: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.25) Neuropatia periférica: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.26) Febre: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre 7.27) Outros (descrever): _____ (88) Não se aplica</p>	
<p>8) Algum desses sintomas o(a) levaram a procurar por atendimento médico? (1) Não (2) Sim 8.1) Se sim, qual local? (1) Posto, Centro ou Unidade Básica de Saúde (2) Policlínica (3) Hospital (4) Pronto Socorro (5) Consultório isolado (6) Clínica Especializada (7) Farmácia (8) Unidade de Vigilância em Saúde (9) Outro: _____ (88) Não se aplica 8.2) Período da consulta (mês/ano): ____/____ (88) Não se aplica (2) Não se lembra</p>	
<p>Para o preenchimento da Q09, obter informações no prontuário do paciente. 9) Enzimas hepáticas elevadas? TGO/AST: _____ TGP/ALT: _____ () Não avaliadas no período Padrão laboratorial: _____ Data: ____/____/____</p>	
<p>10) Recebe algum benefício de transferência de renda governamental? (1) Não (2) Sim 10.1) Se sim, qual? _____ (88) Não se aplica 10.2) Valor: R\$ _____ (88) Não se aplica</p>	
<p>11) ENCERRAMENTO – preencher apenas no encerramento: (88) Não se aplica (2) Sim, encerramento</p>	
<p>12) Motivo de encerramento: (1) Completou o tratamento. (2) Abandono (3) Suspenso por reação adversa. (4) TB ativa. (5) Óbito. (6) Transferência. 12.1) Em caso de óbito, durante o tratamento ou em até 30 dias após o tratamento, investigar a causa no SIM. Causa da morte: _____ (88) Não se aplica 12.1.1) O óbito se relaciona com o uso de Isoniazida? (1) Não (2) Sim (88) Não se aplica 12.2) Houve intervenção por motivo de reação adversa? (1) Não (2) Sim (88) Não se aplica 12.2.1) Caso tenha havido intervenção, qual foi? (1) Encaminhado para o serviço de referência (2) Indicação de Rifampicina (RMP 300mg) (3) Outro: _____ (88) Não se aplica 12.3) Data de Encerramento: ____/____/____</p>	
<p>CONCLUSÃO</p>	
13) Unidade de Saúde:	14) Município:
15) Data de Início do Tratamento: ____/____/____.	16) Data de Fim do Tratamento: ____/____/____.
17) Observações:	
Nome do(a) Investigador(a):	
CPF do(a) Investigador(a)	Função do(a) Investigador(a):
Assinatura do(a) Investigador(a):	
<p>MONITORAMENTO PLASMÁTICO</p>	
18) Qual sua altura? _____ (3) Não sabe (88) Não se aplica	
19) Você toma algum chá? (1) Não (2) Sim	
19.1) Qual? _____	19.2) Quantas vezes na semana? _____

- 20) Você bebe bebidas alcoólicas? (1) Não (2) Sim
20.1) Se sim, quantas vezes na semana? _____ 20.2) Quantidade/número de drinks? _____
- 21) Qual horário você toma o remédio para tuberculose? _____
- 22) Como você toma o remédio para tuberculose? (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre
- 22.1) Com alimento: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre
- 22.2) Sem alimento: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre
- 22.3) De estômago vazio: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre
- 22.4) De estômago cheio: (1) Nunca (2) Raramente (3) Às vezes (4) Frequentemente (5) Sempre
- 22.5) Se vazio, você espera quanto tempo para tomar o remédio? _____
- 23) Quais outros remédios você está tomando? _____
- 24) Que horas você toma seus remédios? _____

