

Testes de sensibilidade no contexto da tuberculose: contraditórios ou negligenciados?

Drug-susceptibility tests in tuberculosis: contradictory or neglected?



João Victor Soares Coriolano Coutinho^{1,2,3*}
Taiguara Fraga Guimarães^{4,5,6}
Renata de Bastos Ascenço Soares^{4,5,6}

¹ Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), Ambulatório de Micobactérias - Goiânia - Goiás - Brasil.

² Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG)/EBSEERH, Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) - Goiânia - Goiás - Brasil.

³ Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública - Goiânia - Goiás - Brasil.

⁴ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Curso de Medicina - Goiânia - Goiás - Brasil.

⁵ Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro - Goiânia - Goiás - Brasil.

⁶ Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), Enfermaria de Infectologia e Medicina Tropical - Goiânia - Goiás - Brasil.

RESUMO

A tuberculose continua a impactar negativamente a saúde pública, especialmente quando multidrogarresistente. Uma das estratégias neste contexto é a utilização de testes rápidos que identificam, por meio da biologia molecular, as principais mutações genéticas responsáveis pela resistência aos fármacos da primeira e segunda linhas do seu tratamento específico. Existem situações clínicas, no entanto, em que estes exames possuem limitações para sua detecção, motivo pelo qual todas as informações disponíveis precisam ser adequadamente coletadas e checadas. Relatamos aqui um caso onde os resultados laboratoriais apresentaram divergências entre metodologias moleculares e fenotípicas, ao mesmo tempo em que o conjunto destas informações todas não foi levado em conta no encerramento do caso. Levantou-se, assim, a discussão prática sobre a inobservância dos algoritmos assistenciais já estabelecidos, os quais merecem ser revisitados.

Descritores: Tuberculose Resistente a Drogas; Reação em cadeia da polimerase em Tempo Real; Testes Genotípicos; Relato de Caso.

ABSTRACT

A tuberculosis continues to negatively impact public health, especially when multidrug-resistant. One of the strategies in this context is the use of rapid tests that identify, through molecular biology, the main genetic mutations responsible for resistance to drugs of the first and second lines of its specific treatment. There are clinical situations, however, in which these exams have limitations for their detection, a reason why all available information must be properly collected and checked. We report here a case where laboratory results showed divergences between molecular and phenotypic methodologies, at the same time that the set of all this information was not taken into account in the closure of the case. It was raised, thus, the practical discussion about the non-compliance with already established algorithms, which deserve to be revisited.

Headings: Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Real-Time Polymerase Chain Reaction; Genetic Testing; Case Reports.



Submetido: 4 de março de 2025

Aceito: 5 de abril de 2025

Publicado: 23 de maio de 2025

*Autor para correspondência:

João Victor Soares Coriolano Coutinho

E-mail: jvevcmedico@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20250459

INTRODUÇÃO

Embora o Brasil não seja considerado um país de alta carga para a tuberculose multirresistente, a subdetecção destes casos e os resultados insatisfatórios para os desfechos de tratamento identificados nos últimos anos são uma ameaça real à eliminação da doença no nosso país ¹. Sendo assim, uma das metas com as quais o Brasil se comprometeu por ocasião da primeira Reunião de Alto Nível sobre a tuberculose realizada em 2018 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foi disponibilizar novos e melhores testes para o diagnóstico *point-of-care* e realizar

testes de suscetibilidade a medicamentos para, desta forma, diagnosticar com rapidez os casos de tuberculose resistente aos principais fármacos usados no tratamento¹.

É neste contexto que despontam as técnicas de biologia molecular, em especial a reação em cadeia de polimerase (PCR) para identificar o DNA do complexo *Mycobacterium tuberculosis*: além de ser um teste rápido molecular (TRM) que permite fazer o diagnóstico da tuberculose, ele também identifica mutações no gene *rpoB* que conferem resistência à rifampicina. Outro teste disponível é o de hibridização de sonda em linha (*Line Probe Assay* - LPA), capaz de detectar mutações que conferem resistência não apenas para a rifampicina, mas também a demais fármacos utilizados no tratamento de primeira e segunda linha²⁻⁴. Os testes comerciais mais utilizados em nosso meio são, respectivamente, o Xpert MTB/RIF® Ultra® (Cepheid) e o GenoType MTBDRplus® (Hain Lifescience).

Apesar de raras, há mutações fora da região alvo destes dois testes citados que, conseqüentemente, podem não ser detectadas⁵⁻⁷. Ao reconhecer esta limitação, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda que os mesmos sejam usados apenas para triagem rápida de resistência para a rifampicina, mantendo-se a cultura para micobactérias como método complementar, especialmente nos pacientes que vivem com HIV/AIDS (PVHA) ou naqueles que não estão evoluindo adequadamente com o tratamento^{4,6}.

Relatamos aqui um caso onde resultados conflitantes entre os diferentes testes para sensibilidade de *M. tuberculosis* foram vistos e interpretados tardiamente, fato que desmascarou uma inobservância aos algoritmos assistenciais já estabelecidos que, portanto, merecem ser revisitados.

RELATO DO CASO

Trata-se de uma mulher, ex-profissional do sexo, privada de liberdade por oito anos e em regime aberto há aproximadamente 30 dias antes da nossa primeira consulta. Sua história clínica remontava a cinco meses atrás, quando apresentou tosse com expectoração amarelada, febre vespertina (não aferida), sudorese noturna, dispneia aos médios esforços e perda de peso não quantificada. Na ocasião foi diagnosticada tuberculose na própria instituição penal através do TRM, sem detecção de resistência à rifampicina. A data deste primeiro exame corresponde ao "D1" da sequência cronológica que utilizaremos doravante, para fins didáticos. A partir deste diagnóstico, a paciente iniciou tratamento com RIPE (5 comprimidos em dose fixa combinada de rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg + pirazinamida 400 mg + etambutol

275 mg), por dois meses. Prosseguiu para a segunda fase com doses diárias de 750 mg de rifampicina e 375 mg de isoniazida por mais quatro meses, completando no D180 um total de seis meses de tratamento, ainda na penitenciária. Evoluiu com ganho de peso, melhora da dispneia e logo deixou de apresentar febre, no entanto manteve tosse produtiva durante todo o período. Referiu ter feito apenas uma radiografia de tórax e um único teste para HIV (o qual foi negativo) no começo do atendimento, sendo que não obtivemos acesso ao seu prontuário médico do sistema prisional.

Passados 30 dias do final do tratamento da tuberculose, agora já em regime de liberdade, a paciente voltou a ter episódios de febre vespertina (não termometrada), sudorese noturna e perda de peso, sendo então encaminhada de Unidade Básica de Saúde para o nosso serviço ambulatorial especializado no D210. Ao revisar os exames da paciente disponíveis no Gerenciador de Sistema Laboratorial (GAL) do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), constatamos que a mesma amostra coletada no D1 havia sido encaminhada para o exame de LPA, cujo resultado foi liberado no D73. Este LPA detectou mutação no gene *inhA* e não detectou mutações nos genes *katG* e *rpoB*, sendo o laudo liberado como "sensível à rifampicina e resistente à isoniazida". Aquela mesma amostra do D1 também foi semeada em meio de cultura líquido automatizado (BD BACTEC *Mycobacterium* Growth Indicator Tube - MGIT 960®), no qual houve crescimento de *M. tuberculosis* com teste de sensibilidade (SIRE®) demonstrando resistência para isoniazida e rifampicina e sensibilidade para estreptomicina, etambutol, amicacina, levofloxacina, moxifloxacina e bedaquilina. Estes dois últimos resultados foram liberados somente no D159.

Outra informação importante foi que, com as novas queixas apresentadas pela paciente, a mesma repetiu o teste de HIV na UBS, o qual desta vez veio positivo, sendo-lhe já prescrita terapia antirretroviral com tenofovir, lamivudina e dolutegravir. A primeira contagem da carga viral do HIV foi de 29 cópias/ml, linfócitos TCD4 de 1.360 células/mm³ e linfócitos TCD8 de 513 células/mm³ em amostra coletada no nosso primeiro atendimento (D210). Neste mesmo dia ainda, a paciente realizou uma tomografia computadorizada de tórax que evidenciou cavitações em ambos os ápices pulmonares e áreas com aspecto de árvore em brotamento (Figura 1). Diante do quadro clínico, das imagens radiológicas e dos exames laboratoriais disponíveis, definiu-se o diagnóstico de tuberculose ativa, multidroga resistente (TB-MDR) à rifampicina e isoniazida. O tratamento consistiu na prescrição de bedaquilina (400 mg por 14 dias seguidos

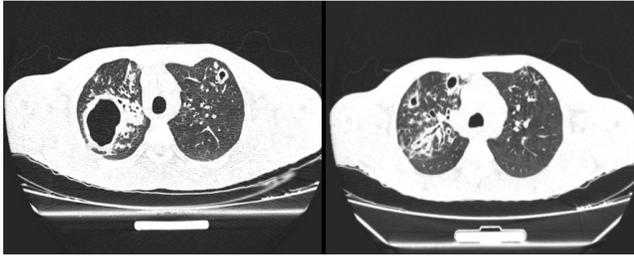


Figura 1. Cortes tomográficas de exame realizado em D210 evidenciando cavitações de paredes espessas em ambos os lobos superiores (maior à direita), associadas a consolidações. Também existem áreas com opacidades centrolobulares, aspecto de árvore em brotamento e bronquiectasias mais evidenciadas no pulmão direito.

de 200 mg três vezes por semana), levofloxacina (1.000 mg uma vez ao dia), terizidona (750 mg uma vez ao dia) e clofazimina (100 mg uma vez ao dia), esta

última em substituição à linezolida que estava em falta (desabastecimento provisório) no Brasil em 2024. A baciloscopia de uma nova amostra de escarro coletada no D210 foi negativa, porém o TRM foi positivo, novamente sem resistência à rifampicina (resultado liberado no D211). Uma segunda amostra coletada no D211 foi paucibacilar. Não houve crescimento de micobactérias na cultura deste escarro do D210, nem de outras duas amostras coletadas em D240 e D270 (cujas baciloscopias também foram negativas). O Quadro 1 apresenta a sequência cronológica de todos os exames específicos e os respectivos resultados deste caso, para fins didáticos. A paciente segue em acompanhamento ambulatorial com boa adesão ao tratamento, sem queixas clínicas e com melhora radiológica.

Quadro 1. Resumo dos exames realizados e respectivas datas de coleta e liberação dos resultados.

Data da coleta	Amostra clínica	Exame realizado	Técnica ou kit comercial	Resultado	Data da liberação
D1	Escarro	qPCR	Xpert MTB/RIF Ultra® (Cepheid)	DNA complexo <i>M. tuberculosis</i> detectado, sensível à rifampicina	D1
		LPA	GenoType MTBDRplus® (Hain Lifescience)	Gene <i>inhA</i> : mutação detectada Gene <i>katG</i> : mutação não detectada Gene <i>rpoB</i> : mutação não detectada	D73
		cultura	BD BACTEC <i>Mycobacterium</i> Growth Indicator Tube (MGIT) 960®	Complexo <i>M. tuberculosis</i>	D159
		Teste de Sensibilidade	BD BACTEC MGIT 960® SIRE®	Sensível à estreptomicina, etambutol, amicacina, levofloxacina, moxifloxacina e bedaquilina. Resistente à rifampicina e isoniazida	D159
D210	Escarro	pBAAR	coloração de Ziehl-Neelsen	Ausência de BAAR	D210
		qPCR	Xpert MTB/RIF Ultra® (Cepheid)	DNA complexo <i>M. tuberculosis</i> : detectado, sensível à rifampicina	D211
D211	Escarro	cultura	meio sólido Ogawa-Kudoh	Sem crescimento	-
		pBAAR	coloração de Ziehl-Neelsen	Presença de BAAR (1+/4+)	D211
D240	Escarro	pBAAR	coloração de Ziehl-Neelsen	Ausência de BAAR	D240
		cultura	meio sólido Ogawa-Kudoh	Sem crescimento	-
D270	Escarro	pBAAR	coloração de Ziehl-Neelsen	Ausência de BAAR	D270
		cultura	BD BACTEC <i>Mycobacterium</i> Growth Indicator Tube (MGIT) 960®	Sem crescimento	-

Legenda - D1 a D211: dias sequenciais; qPCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; LPA: hibridação por sonda em linha; pBAAR: pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes;®: marca comercial registrada.

DISCUSSÃO

Os testes de sensibilidade (TS) são fundamentais para que sejam detectadas possíveis resistências aos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose. Estes testes podem ser realizados por métodos fenotípicos e genotípicos, sendo que os genotípicos viabilizam um diagnóstico mais rápido e oportuno por poderem ser executados diretamente a partir da amostra inicial de escarro, desde que a baciloscopia ou o TRM já tenham sido positivos^{3,4}. Em contraponto, todos os métodos fenotípicos (e os genotípicos de amostras extrapulmonares ou pulmonares que não o escarro) só podem ser conduzidos a partir do isolado de cultura⁴.

O ensaio Xpert MTB/RIF[®] foi o primeiro teste rápido de biologia molecular pré-qualificado pela OMS para o diagnóstico de resistência na tuberculose e baseia-se na amplificação da “Região Determinante de Resistência à Rifampicina” (RDRR) do gene *rpoB* do *M. tuberculosis*. Está descrita, no entanto, uma menor sensibilidade do método no contexto de amostras paucibacilares em geral, bem como para detectar a mutação C533G do já citado gene *rpoB*². A versão Ultra[®] do Xpert MTB/RIF[®] foi desenvolvida para contornar estas limitações, assim como identificar as mutações Q513Q e F514F, ditas como silenciosas³. O LPA, por sua vez, permite detectar ou inferir mutações em outros genes além do *rpoB*, como o *inhA* e o *katG* para os medicamentos de primeira linha (sabidamente conhecidos pela relação de ocorrência do fenômeno de resistência aos principais fármacos como a rifampicina, a isoniazida e a etionamida) e os genes *gyrA*, *gyrB*, *rrs* e *eis* na segunda linha (os quais correspondem à resistência às fluoroquinolonas e aminoglicosídeos/peptídeos cíclicos)⁴.

No caso aqui relatado, apesar de ambos os testes (TRM e LPA) não terem detectado resistência à rifampicina, o LPA identificou a mutação de resistência à isoniazida – resultado disponível ainda no primeiro mês da segunda fase do tratamento básico da tuberculose. Este também seria o momento habitual ao longo do tratamento para que se tivesse acesso ao resultado da cultura para micobactérias que, infelizmente, só foi liberado depois de cinco meses. Apesar disso, a informação da resistência à isoniazida disponível no terceiro mês de tratamento já implicaria no encaminhamento da paciente ao nosso serviço, o qual é referência para casos com tuberculose resistente no estado de Goiás. Somado a isto, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda que: “se for identificada somente uma mutação inferida no gene *inhA*, sem mutação no gene *katG*, deve-se realizar o TS fenotípico para isoniazida e também o TS de 2ª linha,

além de iniciar o esquema para TB DR, conforme perfil de resistência”⁴.

Não sabemos se alguma baciloscopia de controle foi realizada (idealmente no segundo mês de tratamento) quando a paciente ainda estava privada de liberdade, enquanto ela própria nos relatou que não houve repetição de exame radiológico. A ausência destes dois exames pode influenciar nos desfechos de cura. Um estudo brasileiro realizado na Paraíba demonstrou que o não alcance da cura e o abandono do tratamento da tuberculose na população privada de liberdade estão associados, principalmente, com a não realização da baciloscopia de acompanhamento (e com a síndrome da imunodeficiência adquirida)⁸. Estas “pequenas” falhas (frequentemente subestimadas) no manejo da tuberculose podem ter grande repercussão na cadeia de processos e práticas assistenciais relacionadas aos cuidados com os doentes, impactando direta ou indiretamente não apenas na saúde do paciente em questão, mas na saúde pública como um todo. Neste caso específico, aliás, vale ressaltar ainda a evolução satisfatória da paciente (ganhou peso, melhorou da dispneia e não apresentou mais febre) apesar do tratamento inadequado, situação bastante comum que, todavia, não justifica a inobservância aos algoritmos preconizados⁶. Por fim, é preciso lembrar do resultado da cultura e do respectivo TS fenotípico que, embora liberados muito tardiamente, seriam outro motivo de encaminhamento da paciente a um centro de referência antes de se oficializar o final do tratamento.

Embora estejamos lidando basicamente com déficits no fluxo da comunicação intersetorial (por exemplo, no compartilhamento de informações entre o laboratório e o ponto de atendimento, no caso, o sistema prisional), cabe-nos entender melhor as limitações das técnicas laboratoriais. A maioria das mutações de interesse para a identificação da resistência aos tuberculostáticos ocorre nos códons cobertos pelo Xpert MTB/RIF[®] Ultra[®] e o GenoType MTBDRplus[®]. Existem outras menos frequentes, no entanto, que podem ocorrer fora da RDRR⁴. Chan et al. descreveram em 2023 um caso da mutação I572F identificada por sequenciamento genético do gene *rpoB*⁵, previamente já identificada em Hong Kong, África do Sul e Essuatini (antiga Suazilândia) – neste último país, acredita-se que 30% dos casos de tuberculose resistente não são diagnosticados por serem atribuídos a essa mutação⁷. Esta condição não foi investigada nem comprovada no nosso caso. O sequenciamento genético pode até ser justificável para fins epidemiológicos e de estudo dos perfis de resistência em determinado país, mas há que se levar em conta o tempo, custo e infraestrutura

necessários que acabam por não compensar o melhor custo-benefício que pode ser alcançado pelos algoritmos oficiais^{4,6}. E a realização de cultura para todos os casos de tuberculose confirmados pelo Xpert MTB/RIF® é parte integrante destes algoritmos, sobretudo em populações especiais como PVHA e os privados de liberdade, em que o encaminhamento de uma amostra para cultura deve ser simultâneo ao próprio TRM⁶.

É de se esperar que a tuberculose no sistema prisional enfrente entraves tanto intramuros (como a dificuldade de acesso a exames em laboratórios próprios)⁹ quanto extramuros (na sua conexão de referências e contrarreferências), ou mesmo em relação à baixa completude de dados de notificação compulsória¹⁰. Esta realidade, por si só, merece um enfrentamento mais eficaz das autoridades no sentido de minimizar o ambiente prisional como o principal determinante de transmissão da tuberculose (maior do que qualquer outro) – cifra que, no Brasil, já foi estimada como sendo de 36,9% para os encarcerados maiores de 15 anos¹¹. Mas também é uma realidade que deve despertar a atenção das equipes médicas para esta população vulnerável que, como tal, vive mais sujeita a agravantes como iniquidades e disparidades sociais, sanitárias, econômicas, comportamentais e culturais, muitas vezes sobrepostos ainda a uma maior limitação organizacional dos serviços de saúde que lhe são oferecidos.¹

CONCLUSÃO

Este relato de caso nos instiga a saber reconhecer e interpretar os resultados dos testes de sensibilidade aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose, destacando-se prioritariamente a responsabilidade e o compromisso de todos os envolvidos nos setores diagnósticos e assistenciais em “sempre checar” estas informações que, frequentemente, são disponibilizadas somente depois de meses. Não menos importante é o conhecimento necessário e a consequente adesão dos profissionais aos fluxos e algoritmos norteados pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico da Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [acesso 2025 mar 29]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023/view>
2. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *mBio*. 2017 Aug 29;8(4):e00812-7. DOI: 10.1128/mBio.00812-17
3. Domínguez EC, Boettger D, Cirillo, F, Cabelens F, Eisenach KD, Gagneux S, et al; TBNET; RESIST-TB networks. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESISTENT-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Jan;20(1):24-42. DOI: 10.5588/ijtld.15.0221
4. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Recomendações técnicas para laudo e interpretação do teste de hibridização em linha (Line Probe Assay - LPA) para tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [acesso 2025 mar 20]. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/recomendacoes-tecnicas-para-laudo-e-interpretacao-do-teste-de-hibridizacao-com-sonda-em-linha-line-probe-assay-lpa-para-tuberc.pdf/view>
5. Chan ACK, Chan MCH, Yip PCW, Yam WC, Chau CH, Lam RFM, et al. Grave impact of undetected rpoB I572F mutation on clinical course of multidrug-resistant tuberculosis: a case report. *Hong Kong Med J*. 2023 Feb;29(1):70-2. DOI: 10.12809/hkmj219735
6. 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. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [acesso 2025 mar 29]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-controle-da-tuberculose-no-brasil-2a-ed.pdf/view>
7. André E, Goeminne L, Colmant U, Berckert P, Niemann S, Delmee M. Novel rapid PCR or the detection of Ile491Phe rpoB mutation of *Mycobacterium tuberculosis*, a rifampicin-resistance-conferring mutation undetected

- by commercial assays. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Apr;23(4):267.e5-267.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.009
8. Alves KKAF, Borralho LM, Araújo AJ, Bernardino IM, Figueiredo TMRM. Fatores associados à cura e ao abandono do tratamento da tuberculose na população privada de liberdade. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200079. DOI: 10.1590/1980-549720200079
 9. Lôbo NMN, Portela MC, Sanchez AAMM. Análise do cuidado em saúde no sistema prisional do Pará, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2022 Dez;27(12):4423-34. DOI: 10.1590/1413-812320222712.10212022
 10. Rocha MS, Bartholomay P, Cavalcante MV, Medeiros FC, Codenotti SB, Pelissari DM, et al. Notifiable Diseases Information System (SINAN): main features of tuberculosis-related notification and data analysis. *Epidemiol Serv Saude.* 2020 Feb 17;29(1):e2019017. DOI: 10.5123/S1679-49742020000100009
 11. Liu YE, Mabene Y, Camelo S, Rueda ZV, Pelissari DM, Dockhorn Costa Johansen F, et al. Mass incarceration as a driver of the tuberculosis epidemic in Latin America and projected effects of policy alternatives: a mathematical modelling study. *Lancet Public Health.* 2024 Nov;9(11):e841-e51. DOI: 10.1016/S2468-2667(24)00192-0