

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

PAULO CÉSAR PEREIRA DOS SANTOS

Avaliação do efeito da vacinação com BCG, na prevenção da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, em profissionais de saúde adultos no Brasil

**Campo Grande - MS
2025**

PAULO CÉSAR PEREIRA DOS SANTOS

Avaliação do efeito da vacinação com BCG, na prevenção da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, em profissionais de saúde adultos no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda

**Campo Grande - MS
2025**



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Doutorado

Aos três dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e cinco, às catorze horas e trinta minutos, na modalidade eletrônica, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Julio Henrique Rosa Croda (UFMS), Anamaria Mello Miranda Paniago (UFMS) e Karla Regina Warszawski de Oliveira (FIOCRUZ), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho do aluno: **PAULO CÉSAR PEREIRA DOS SANTOS**, CPF ***.703.961-**, Área de concentração em Doenças Infecciosas e Parasitárias, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título **"AVALIAÇÃO DO EFEITO DA VACINAÇÃO COM BCG, NA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE ADULTOS NO BRASIL"** e orientação de Julio Henrique Rosa Croda. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra ao aluno que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	ASSINATURA	AVALIAÇÃO
Dr. Julio Henrique Rosa Croda (Interno)	 Documento assinado digitalmente ANAMARIA MELLO MIRANDA PANIAGO Data: 04/09/2025 17:00:17-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	Aprovado
Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago (Interno)	 Documento assinado digitalmente ANAMARIA MELLO MIRANDA PANIAGO Data: 04/09/2025 17:00:17-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	Aprovado
Dra. ANDREA DA SILVA SANTOS (Externo) (Suplente)		
Dra. Crhistinne Cavalheiro Maymone Goncalves (Interno) (Suplente)		
Dra. Karla Regina Warszawski de Oliveira (Externo)	 Documento assinado digitalmente KARLA REGINA WARSZAWSKI DE OLIVEIRA Data: 04/09/2025 16:52:11-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	Aprovado

RESULTADO FINAL:

☒ Aprovação ☐ Aprovação com revisão ☐ Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:	 Documento assinado digitalmente JULIO HENRIQUE ROSA CRODA Data: 08/09/2025 17:10:19-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	 Documento assinado digitalmente PAULO CESAR PEREIRA DOS SANTOS Data: 04/09/2025 16:54:37-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br
		Aluno

RESUMO

A vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) é atualmente a única vacina licenciada para a tuberculose (TB), oferecendo proteção comprovada contra as formas graves da doença na infância. Além disso, a BCG é capaz de induzir memória imunológica na imunidade inata, conhecida como imunidade treinada, que pode contribuir não apenas para a redução do risco de adoecimento por *Mycobacterium tuberculosis*, mas também para a prevenção da própria infecção. No entanto, sua eficácia em adultos permanece incerta e apresenta considerável variabilidade entre diferentes populações. Os profissionais de saúde apresentam maior risco de infecção por Mtb devido ao contato com os doentes, estando mais expostos à doença. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da resposta protetora da vacinação com BCG, contra a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, em profissionais de saúde adultos em três cidades brasileiras. Este estudo é derivado de um ensaio clínico randomizado e controlado, o estudo BRACE (NCT04327206). O estudo incluiu profissionais de saúde com mais de 18 anos de três localidades no Brasil: Manaus/AM, Campo Grande/MS e Rio de Janeiro/RJ, independentemente da vacinação prévia com BCG. Os participantes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber a vacina BCG ou placebo. O teste QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) foi utilizado para avaliar a infecção por TB antes da intervenção e no 12º mês pós vacinação. O desfecho primário foi a conversão do QFT ($\geq 0,35$ IU/mL) até 12 meses após a vacinação com BCG ou placebo, em participantes QFT negativos no início do estudo. O desfecho secundário foi a conversão sustentada (dois resultados positivos consecutivos), com intervalo mínimo de 6 meses, entre indivíduos com QFT negativo na inclusão. Análises exploratórias adicionais incluíram o uso de limiares alternativos para conversão do QFT ($\geq 0,7$; $\geq 2,0$; e $\geq 4,0$ IU/mL) e conversão até 12 meses em indivíduos com valor inicial de QFT $\leq 0,2$ IU/mL. Entre outubro de 2020 e abril de 2021, um total de 1.985 participantes foram incluídos no estudo, 996 indivíduos (50,2%) do grupo BCG e 989 (49,8%) do grupo placebo. Dos participantes, 1.475 (74,3%) eram mulheres, com idade média de 39 anos (intervalo interquartil: 32-47). Durante o primeiro ano, 34 (3,4%) de 996 participantes do grupo BCG apresentaram conversão inicial do QFT, em comparação com 32 (3,2%) de 989 no grupo placebo (razão de risco [RR]: 1,09; $p=0,791$). Dentre os que apresentaram conversão do QFT no período de 12 meses, 49 realizaram um teste subsequente. No grupo BCG, 15 (1,5%) apresentaram conversão sustentada, contra 19 (1,9%) dos 989 do grupo placebo (RR: 0,80; $p=0,510$). Utilizando um limiar de 0,7 UI/mL ou mais, ocorreram conversões em 15 (1,5%) BCG e 13 (1,3%) participantes do grupo placebo (RR: 1,15; $p=0,713$). Com um limiar de 2,0 UI/mL ou mais, foram registradas 6 (0,6%) conversões de BCG e 5 (0,5%) de placebo (RR: 1,18; $p=0,788$). Entre aqueles com QFT basal de 0,2 UI/mL, a conversão a 0,35 UI/mL ocorreu em 22 (2,3%) participantes do grupo BCG e 23 (2,4%) participantes do grupo placebo (RR: 0,96; $p=0,903$). A vacinação com BCG não reduziu o risco de conversão inicial e sustentada do QFT entre os profissionais de saúde, mesmo com a aplicação de limiares alternativos, que não mostraram diferenças significativas. Esses resultados reforçam a falta de evidências quanto à eficácia da revacinação com BCG em adultos para a prevenção da TB, e, desta forma, não justificam seu uso para esse fim.

Palavras-chave: Ensaio Clínico. Placebo. IGRA. Conversão. Tuberculose.

ABSTRACT

The Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine is currently the only licensed vaccine for tuberculosis (TB), providing proven protection against severe forms of the disease in childhood. In addition, BCG is able to induce immunological memory in innate immunity, known as trained immunity, which may contribute not only to reducing the risk of illness from *Mycobacterium tuberculosis* but also to preventing infection itself. However, its effectiveness in adults remains uncertain and shows considerable variability among different populations. Healthcare workers are at higher risk of *Mtb* infection due to contact with patients, making them more exposed to the disease. Thus, the aim of this study was to evaluate the effectiveness of the protective response of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult healthcare workers in three Brazilian cities. This study is derived from a randomized controlled clinical trial, the BRACE study (NCT04327206). The study included healthcare professionals over 18 years of age from three locations in Brazil: Manaus/AM, Campo Grande/MS, and Rio de Janeiro/RJ, regardless of prior BCG vaccination. Eligible participants were randomized in a 1:1 ratio to receive the BCG vaccine or a placebo. The QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) test was used to assess TB infection before the intervention and at the 12th month post-vaccination. The primary outcome was QFT conversion (≥ 0.35 IU/mL) up to 12 months after BCG or placebo vaccination, among participants who were QFT negative at baseline. The secondary outcome was sustained conversion (two consecutive positive results), with a minimum interval of 6 months, among individuals with negative QFT at enrollment. Additional exploratory analyses included the use of alternative thresholds for QFT conversion (≥ 0.7 ; ≥ 2.0 ; and ≥ 4.0 IU/mL) and conversion up to 12 months in individuals with a baseline QFT value ≤ 0.2 IU/mL. Between October 2020 and April 2021, a total of 1,985 participants were enrolled in the study, 996 individuals (50.2%) in the BCG group and 989 (49.8%) in the placebo group. Of the participants, 1,475 (74.3%) were women, with a median age of 39 years (interquartile range: 32-47). During the first year, 34 (3.4%) of 996 participants in the BCG group had initial QFT conversion, compared to 32 (3.2%) of 989 in the placebo group (risk ratio [RR]: 1.09; $p=0.791$). Among those who converted QFT in the 12-month period, 49 underwent a subsequent test. In the BCG group, 15 (1.5%) showed sustained conversion, compared to 19 (1.9%) of the 989 in the placebo group (RR: 0.80; $p=0.510$). Using a threshold of 0.7 IU/mL or higher, conversions occurred in 15 (1.5%) BCG and 13 (1.3%) placebo participants (RR: 1.15; $p=0.713$). With a threshold of 2.0 IU/mL or higher, there were 6 (0.6%) BCG conversions and 5 (0.5%) placebo conversions (RR: 1.18; $p=0.788$). Among those with a baseline QFT of 0.2 IU/mL, conversion to 0.35 IU/mL occurred in 22 (2.3%) BCG group participants and 23 (2.4%) in the placebo group (RR: 0.96; $p=0.903$). BCG vaccination did not reduce the risk of initial and sustained QFT conversion among healthcare workers, even with the application of alternative thresholds, which showed no significant differences. These results reinforce the lack of evidence regarding the efficacy of BCG revaccination in adults for the prevention of TB, and therefore do not justify its use for this purpose.

Keywords: Clinical Trial. Placebo. IGRA. Conversion. Tuberculosis.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CFP-10	Proteína do Filtrado de Cultura (da sigla em inglês CFP-10 - <i>Culture Filtrate Protein</i> - 10)
COVID-19	Doença do Coronavírus
ESAT-6	Alvo Antigênico Secretado Precoce 6 (da sigla em inglês ESAT-6 - <i>Early Secreted Antigen Target</i> - 6)
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (da sigla em inglês HIV - <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN- γ	Interferon Gama
IGRA	Ensaio de Liberação de Interferon Gama (da sigla em inglês IGRA - <i>Interferon Gamma Release Assay</i>)
ILTB	Infecção Latente da Tuberculose
IL	Interleucina
NK	<i>Natural killer</i>
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
QFT	QuantiFERON-TB
QFT Plus	QuantiFERON-TB Plus
RNA	Ácido ribonucleico
TT	Teste Tuberculínico
UI/mL	Unidades Internacionais por Mililitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1 Tuberculose	7
2.2 Diagnóstico e tratamento	8
2.3 Testagem de IGRA para infecção por tuberculose.....	11
2.4 Panorama epidemiológico da tuberculose	12
2.5 Tuberculose e profissionais de saúde	14
2.6 Vacinação contra a tuberculose	15
2.7 O desenvolvimento de vacinas contra a tuberculose	17
2.8 Revacinação com BCG contra a TB ativa.....	18
2.8 Revacinação com BCG contra a infecção por TB	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 Geral.....	21
3.2 Específicos	21
4 RESULTADOS.....	22
4.1 Effect of BCG vaccination against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial	23
5 CONCLUSÕES	30
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
Apêndice 1 – Material Suplementar 1.....	38
Apêndice 2 – Material Suplementar 2.....	40

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) com grande importância para a saúde global que se concentra, sobretudo, nos países de baixa e média renda. Apesar dos esforços para diminuir os coeficientes de incidência e mortalidade, as metas propostas pela Organização Mundial da Saúde para erradicar a doença, estão longe de serem alcançadas.

Algumas populações apresentam alto risco para TB, como é o caso dos profissionais da saúde. A contaminação da TB é um risco comum para os profissionais de saúde, e está relacionada ao ambiente, às condições ou circunstâncias em que o trabalho é realizado, ao grau e tipo de exposição no ambiente de trabalho e à propensão dos trabalhadores aos agentes biológicos na prática profissional. Sendo estes fatores inadequados, maior será a chance de exposição, contágio ou transmissão.

A Bacillus Calmette-Guérin (BCG) é a única vacina licenciada como método de prevenção contra as formas graves de TB, especificamente para crianças. Entretanto, a exposição a micobactérias ambientais, as variações genéticas e imunológicas entre diferentes regiões exercem influência sobre a heterogeneidade no desempenho da BCG, principalmente na fase adulta.

Apesar do potencial das novas vacinas candidatas para serem utilizadas na prevenção da TB, a complexidade do *M. tuberculosis*, as diversas respostas imunológicas entre diferentes grupos populacionais e a necessidade de dados abrangentes sobre segurança e eficácia constituem desafios significativos. Consequentemente, uma abordagem viável envolve reavaliar a vacina BCG por meio de ensaios clínicos controlados para explorar sua eficácia protetora contra a infecção por TB, especialmente em adultos. Estudos têm investigado a eficácia da revacinação com BCG como uma estratégia para aumentar a proteção contra a infecção por TB em adolescentes e adultos; no entanto, os resultados têm sido inconsistentes.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da resposta protetora da vacinação com BCG contra a infecção por *M. tuberculosis* em profissionais da saúde no Brasil.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Tuberculose

A TB é uma doença infecciosa que acomete os seres humanos há milênios. A causa da doença permaneceu desconhecida até 1882, quando o médico Robert Koch identificou o agente etiológico, que foi denominado Mtb, também chamado de Bacilo de Koch (Sakula, 1982; WHO, 2024). Os bacilos têm em média 2 a 4 por 0,3 a 0,5 μm de tamanho, embora possam ocorrer variações. O Mtb é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) aeróbico, com uma parede celular rica em lipídios, o que confere uma redução em sua permeabilidade, limitando a eficácia da maioria dos antibióticos (Leão *et al.*, 2004; Koneman *et al.*, 2020). A infecção ocorre através do trato respiratório por meio da inalação de aerossóis contendo bacilos, que são lançados por indivíduos infectados por meio da tosse, espirro ou fala. O principal local da infecção é o pulmão, correspondendo a 84% dos casos (TB pulmonar), apesar que a doença também pode comprometer outras partes do organismo (TB extrapulmonar). Indivíduos com TB pulmonar cavitária ou laríngea são os mais infecciosos, sendo capazes de transmitir a doença para até 10 a 15 pessoas dentro um ano (Brasil, 2019; WHO, 2024).

A progressão e o resultado da infecção por Mtb são influenciados por uma interação complexa de fatores do hospedeiro, do patógeno e do ambiente. Modelos experimentais de infecção por Mtb demonstraram que, após a exposição inicial, os bacilos começam a se replicar em três dias. Essa fase de replicação dura de 19 a 20 dias e é eventualmente controlada pela resposta imune adaptativa do hospedeiro. O estabelecimento de imunidade protetora contra Mtb pode variar amplamente entre indivíduos e é fortemente influenciado por fatores genéticos (Salgame *et al.*, 2015; Galagan, 2014; Ravesloot-Chávez; Dis; Stanley, 2021; Flynn; Chan, 2022).

A infecção por Mtb pode se apresentar em cinco estados distintos. No primeiro: a infecção se resolve, o que leva à cura; no segundo: a infecção pode permanecer latente (infecção latente da TB - ILTB), sem comprometimento imunológico significativo e, a progressão para a forma ativa da doença não é esperada em um curto período. Em indivíduos com ILTB, a infecção permanece clinicamente assintomática, e as micobactérias não se disseminam, permanecendo assim em 90-95% dos casos. Nos 5-10% restantes, ocorre reativação após longos períodos, resultando em doença clínica, denominada TB secundária; terceiro: a infecção é considerada incipiente quando pode

progredir para a doença ativa sem a presença de intervenções, mas que ainda não causou sintomas clínicos, anormalidades em exames de imagem ou evidências microbiológicas; quarto: na TB subclínica, o indivíduo não apresenta sintomas clínicos, porém pode ser detectada através de exames de imagem ou testes microbiológicos; e por fim a TB ativa se caracteriza pela apresentação de sintomas clínicos, anormalidades em exames de imagem e confirmação microbiológica da infecção por *Mtb*, sendo o quinto estado da doença (Pai *et al.*, 2016; Drain *et al.*, 2018).

Após a infecção, o risco de desenvolver a doença para a sua forma ativa é mais elevado nos primeiros dois anos, aproximadamente 5%, e tende a diminuir com o decorrer do tempo (Menzies *et al.*, 2018). Há vários fatores de risco que aumentam a probabilidade de progressão da doença. Isso inclui coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), desnutrição, diabetes, tabagismo e o consumo de álcool (WHO, 2024). Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada com TB (Houben; Dodd, 2016).

Os sintomas da TB tendem a se desenvolver gradualmente, sendo geralmente mais leves no início, contribuindo para demoras na busca por assistência médica. Os sintomas incluem tosse seca que progride para expectoração mucoide, purulenta ou até mesmo sanguinolenta, febre baixa e suores no período da noite, perda de apetite, falta de ar, dor no peito e perda de peso. A natureza insidiosa desses sintomas muitas vezes dificulta o diagnóstico e o tratamento precoce (Pai *et al.*, 2016; Brasil, 2019; WHO, 2024).

2.2 Diagnóstico e tratamento

Uma das principais estratégias para controlar a cadeia de transmissão da TB é por meio do diagnóstico precoce. O diagnóstico da TB é dependente do estágio da infecção. Para a identificação da doença ativa (sintomática) pode ser realizado uma avaliação clínica, baciloscopia (esfregaço de escarro), cultura, exames de imagem (radiografia de tórax) e testes rápidos moleculares. Por outro lado, a identificação da infecção latente por *Mtb* (assintomática) pode ser realizada por meios de testes imunológicos, como o ensaio de liberação de interferon gama (IGRA) (IFN- γ) e o teste tuberculínico (Brasil, 2019; Pai *et al.*, 2016; WHO, 2024). Como o *Mtb* pode afetar diferentes órgãos, seus sinais e sintomas podem distinguir dependendo do órgão afetado, o que exige uma abordagem diagnóstica individualizada (Brasil, 2019).

O diagnóstico laboratorial da TB é realizado, principalmente, por meio de baciloscopia ou cultura de amostras biológicas clínicas. A baciloscopia — ou exame direto para BAAR — envolve a preparação de um esfregaço a partir da amostra clínica e sua coloração utilizando o método padronizado de Ziehl-Neelsen (Koch; Cote, 1965). Esse método permanece sendo fundamental para o diagnóstico e o monitoramento do tratamento da infecção através da identificação da presença de bacilos, bem como o seu número observado sob o microscópio óptico. Quando realizada de forma adequada, a baciloscopia pode detectar cerca de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar (Brasil, 2008, 2019).

A cultura é considerada o método mais sensível e específico para o diagnóstico de TB, podendo aumentar a detecção em até 30% em pacientes com baciloscopia negativa. Esse método se baseia na inoculação de amostras clínicas em meios de cultura sólidos ou líquidos. Os meios sólidos mais utilizados são Löwenstein-Jensen (Jensen, Kai Adolf, 1954) e Ogawa-Kudoh (Kudoh; Kudoh, 1974), que possuem baixo custo e são menos propensos à contaminação. Entretanto, uma das limitações utilização desse método é o tempo prolongado necessário para observar o crescimento bacteriano, podendo variar de 14 a 30 dias e, em alguns casos, se estender até 8 semanas (Dinnes *et al.*, 2007).

A radiografia de tórax é uma importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico, especialmente em indivíduos com suspeita clínica de TB pulmonar. Achados radiográficos como cavidades, nódulos, consolidações, massas, infiltrados intersticiais (padrão miliar), derrame pleural e alargamento mediastinal podem sugerir doença ativa ou pregressa, bem como o tipo e a extensão do comprometimento pulmonar. Adicionalmente, algoritmos de inteligência artificial podem ser utilizados na interpretação desses achados em radiografias de tórax, contribuindo para o diagnóstico (Soares *et al.*, 2023). No entanto, por conta da sua variabilidade em especificidade, a radiografia de tórax pode ser utilizada em conjunto com exames laboratoriais como baciloscopia, cultura e/ou testes rápidos moleculares para confirmar a infecção por *Mtb* (Bombarda *et al.*, 2001; Brasil, 2019; Pai *et al.*, 2016).

Os testes rápidos moleculares para TB oferecem alta sensibilidade e especificidade, particularmente em indivíduos com resultados de baciloscopia e/ou cultura negativos (Arend; Soolingen, 2018; Opota *et al.*, 2019). Esses testes baseiam-se em técnicas de reação em cadeia da polimerase em tempo real para detectar o material genético do complexo *Mtb* diretamente em amostras clínicas. Além disso, eles podem identificar cepas com mutações no gene *rpoB*, gene que

confere resistência à rifampicina, um dos principais medicamentos utilizados no tratamento da TB (WHO, 2011; Chakravorty *et al.*, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a utilização do IGRA ou do TT como procedimentos aceitáveis para a detecção da infecção por TB. Ambos os testes avaliam uma resposta imunológica do indivíduo em contato com antígenos específicos do Mtb, diferentemente dos outros testes que buscam detectar a presença do patógeno (WHO, 2018).

O TT envolve a aplicação intradérmica de um derivado proteico purificado e a medição da induração no local da aplicação após 48 a 72 horas. Em contrapartida, os IGRAs avaliam a liberação de INF- γ pelas células T em resposta a antígenos específicos do Mtb em uma amostra de sangue. Embora ambos os testes sejam úteis em detectar a infecção por TB, eles possuem limitações importantes. Ambos não são capazes de distinguir entre infecção latente e TB ativa, e sua sensibilidade pode variar dependendo do estado imunológico do indivíduo (Pai *et al.*, 2014). Além disso, os resultados do TT podem apresentar falsos positivos em indivíduos que receberam a vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ou foram expostos a micobactérias não tuberculosas, enquanto os IGRAs são menos influenciadas pela vacinação prévia com BCG e apresentam menos susceptibilidade à imunossupressão (Zhou *et al.*, 2022).

A TB é uma doença curável com alta taxa de sucesso no tratamento, quando seguido corretamente (WHO, 2024). Entretanto, sem o diagnóstico e tratamento oportunos, a TB apresenta alta taxa de mortalidade (Tiemersma *et al.*, 2011). O regime de tratamento padrão para novos casos de TB e casos de retratamento, como recidiva após cura ou retorno após abandono do tratamento, para adultos e adolescentes com mais de 10 anos de idade dura seis meses e é dividido em duas fases distintas: a fase intensiva (ou de "ataque") e a fase de manutenção. A fase intensiva dura dois meses e envolve a administração de quatro medicamentos antituberculosos de primeira linha: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Essa fase visa reduzir rapidamente a carga bacteriana e controlar a transmissão da doença. A fase de manutenção consiste em apenas dois medicamentos — rifampicina e isoniazida — e é administrada ao longo dos quatro meses seguintes para eliminar quaisquer bacilos remanescentes e prevenir recidivas. As dosagens de cada medicamento são determinadas com base no peso corporal do indivíduo de forma que garanta segurança e eficácia do tratamento (WHO, 2022b; Brasil, 2019).

No Brasil, o ILTB é recomendado para crianças menores de 10 anos que são contatos de casos de TB pulmonar, apresentando TT ≥ 5 mm ou resultado positivo no IGRA, com prioridade

para aquelas com menos de 5 anos. O tratamento também é indicado para crianças com HIV, em pré-transplante ou sob imunossupressão. Em adultos e adolescentes, o tratamento é realizado quando o TT é ≥ 5 mm ou o IGRA é positivo em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), contatos, alterações radiológicas fibróticas, uso de anti-TNF, corticoides prolongados ou em pré-transplante; e quando o TT é ≥ 10 mm ou o IGRA é positivo em casos de silicose, neoplasias, diálise, quimioterapia imunossupressora, diabetes, baixo peso, tabagismo intenso ou calcificação isolada. O tratamento também é indicado para conversão tuberculínica recente em contatos, profissionais de saúde, laboratoristas e trabalhadores prisionais. Gestantes devem adiar o tratamento, exceto PVHIV, que devem iniciar após o terceiro mês de gestação. PVHIV têm prioridade máxima, com critérios específicos conforme a contagem de CD4, histórico de contato e radiografia. Contatos de TB multirresistente não recebem tratamento rotineiro, mas devem ser monitorados por pelo menos dois anos (Brasil, 2019).

2.3 Testagem de IGRA para infecção por tuberculose

O IGRA é uma ferramenta essencial no diagnóstico da infecção por TB. Atualmente, a OMS recomenda três testes: QuantiFERON® (QFT, QIAGEN), T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec) e TB-IGRA da Beijing Wantai (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co. Ltd) (WHO, 2022a). Os IGRAs oferecem especificidade aprimorada em comparação aos TT tradicionais utilizando antígenos específicos, incluindo o alvo antigênico secretado precoce 6 (ESAT-6) e proteína do filtrado de cultura 10 (CFP-10), para induzir respostas imunes sem os problemas de reatividade cruzada associados ao TT, particularmente em indivíduos vacinados com BCG ou expostos a micobactérias ambientais não tuberculosas (Hamada *et al.*, 2021; Nolt; Starke, 2021). Esses ensaios detectam a infecção por TB quantificando a liberação de INF- γ das células T após a exposição aos antígenos específicos. Apesar de sua especificidade aprimorada, os IGRAs têm limitações na previsão da progressão da TB latente para a ativa (Carranza *et al.*, 2020).

Uma meta-análise demonstrou que o IGRA apresentou um melhor desempenho do que TT para prever a TB em países com baixa incidência de TB. No entanto, esta diferença provém principalmente de um estudo e não afeta grandemente os resultados clínicos. Ambos os testes cumpriram o objetivo de desempenho mínimo da OMS, apresentando uma sensibilidade de $\geq 75\%$

em áreas com baixa incidência de TB, mas não obtiveram um desempenho tão eficaz em países com taxas de TB mais elevadas (Hamada *et al.*, 2023).

Estudos recentes exploraram limiares alternativos para interpretar os resultados do QFT, avaliando a precisão diagnóstica, a estabilidade longitudinal e o valor preditivo do QFT nesses limiares especificados. Indivíduos sem exposição conhecida ao Mtb demonstraram valores de IFN- γ abaixo de 0,2 UI/mL, indicativos de resultados verdadeiramente negativos. Além disso, indivíduos que apresentaram um aumento nos valores de IFN- γ do QFT de menos de 0,2 para mais de 0,7 UI/mL apresentaram uma incidência dez vezes maior de TB em comparação com aqueles que mantiveram valores abaixo de 0,2 UI/mL ao longo de um período de dois anos (Andrews *et al.*, 2017; Nemes *et al.*, 2017; Winje *et al.*, 2018). Estudos também demonstraram que níveis elevados de IFN- γ ($\geq 4,0$ UI/mL) sugerem uma conversão estável e uma maior probabilidade de infecção por TB tanto em crianças como em adultos (Andrews *et al.*, 2017; Winje *et al.*, 2018).

O IGRA também é importante para avaliar os perfis imunogênicos e a eficácia de vacinas candidatas contra TB, como, por exemplo, quantificando as respostas imunes a antígenos micobacterianos. A avaliação da liberação de IFN- γ em indivíduos vacinados serve como um indicador das respostas de células T específicas para o antígeno, fornecendo entendimento sobre a capacidade da vacina de estimular a imunidade adaptativa contra a TB (Tkachuk *et al.*, 2020; Tovar; Moreno; Sanz, 2023; Tameris *et al.*, 2025). Além disso, o IGRA pode servir como um indicador indireto de infecção por Mtb em estudos cujo objetivo é avaliar a eficácia de uma vacina candidata contra a TB (Nemes *et al.*, 2018; Tait *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2025).

2.4 Panorama epidemiológico da tuberculose

A TB continua sendo um grande desafio global para a saúde. Após ser superada pela doença do coronavírus (COVID-19) por três anos consecutivos, em 2023, a TB voltou a ser a principal causa de morte em todo o mundo causada por um único agente infeccioso, ocasionando quase o dobro de mortes em comparação ao HIV e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (WHO, 2024).

A OMS estabeleceu metas como parte da estratégia para eliminar a TB (2016-2035), que está alinhada aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), estabelecidos pela Organização das Nações Unidas (UN, 2015; WHO, 2024). Essas metas incluem erradicação global

da TB até 2030 (ODS - 3), reduzir o número absoluto de mortes por TB em 75% até 2025 e 95% até 2035 e diminuir a taxa de incidência em 50% até 2025 e 90% até 2035, comparado com a linha de base de 2015. No entanto, apesar dos esforços realizados nos últimos anos, essas metas ainda estão distantes de serem alcançadas (Uplekar *et al.*, 2015; WHO, 2024).

Em 2023, aproximadamente 10,8 milhões de pessoas desenvolveram TB, um baixo aumento em relação aos 10,7 milhões de 2022, e muito superior aos 10,4 milhões em 2021 e 10,1 milhões em 2020 (WHO, 2024).

O aumento global da incidência de TB entre 2022 e 2023 foi impulsionado principalmente pelo crescimento populacional. Em 2023, a taxa de incidência de TB foi de 134 casos novos por 100.000 habitantes, representando um aumento de 0,2% em comparação com 2022. A maioria dos casos de TB continua a ocorrer nos 30 países com alta incidência, que juntos representaram 87% do total global em 2023. Apenas cinco países foram responsáveis por 56% de todos os casos em todo o mundo: Índia (26%), Indonésia (10%), China (6,8%), Filipinas (6,8%) e Paquistão (6,3%) (WHO, 2024).

A TB afeta indivíduos de todas as idades e sexos; no entanto, em 2023, os homens adultos (≥ 15 anos) foram os mais afetados pela doença, com uma estimativa de 6,0 milhões de casos, representando 55% de todos os casos de TB. Estima-se que 3,6 milhões (33%) de casos ocorreram em mulheres adultas, e 1,3 milhão de casos entre crianças e adolescentes jovens (com idade entre 0 e 14 anos), equivalente a 12% do total estimado. Entre todos os casos de TB, 6,1% ocorreram em PVHIV

, com essa proporção diminuindo de forma constante ao longo dos anos. (WHO, 2024).

Globalmente, a incidência de TB tem diminuído em um ritmo insuficiente para atingir o primeiro marco para o fim da TB. Entre 2015 e 2023, a redução cumulativa da incidência foi de apenas 8,3%, bem abaixo da meta de 50% em 2025. Algumas regiões, como Europa e África, apresentaram progressos notáveis, com reduções de 27% e 24%, respectivamente, sendo as únicas regiões que superaram o marco inicial estabelecido. Em contraste, a Região das Américas apresentou um aumento na incidência em 20%. Um total de 79 países alcançaram reduções estimadas de pelo menos 20% entre 2015 e 2023 (WHO, 2024).

Em termos de mortalidade, o número de mortes diminuiu pelo segundo ano consecutivo. Globalmente, em 2023, a TB causou cerca de 1,25 milhão de mortes, incluindo 1,09 milhão entre pessoas soronegativas e 161.000 entre PVHIV. Este número representa um declínio em relação às

estimativas de 1,32 milhão de mortes em 2022, 1,42 milhão em 2021 e 1,40 milhão em 2020. Também fica abaixo do nível antes da pandemia da COVID-19 de 1,34 milhão de mortes relatado em 2019 (WHO, 2024).

Um padrão semelhante foi observado na mortalidade por TB. Embora o número global de mortes tenha diminuído gradualmente, a redução não foi rápida o suficiente para atingir o marco de 35% em 2020, atingindo apenas 14% no mesmo período. As maiores reduções nas mortes relacionadas à TB ocorreram nas regiões europeia e africana, com reduções cumulativas de 31% e 19%, respectivamente (WHO, 2024).

No Brasil, entre 2013 e 2015, observou-se um declínio constante na incidência, mas essa tendência foi revertida com aumentos registrados em 2016 e 2019, seguidos por um declínio em 2020, após o qual a incidência voltou a aumentar até 2023. Em 2024, foram notificados 84.308 novos casos de TB, correspondendo a um coeficiente de incidência de 39,7 casos por 100.000 habitantes, representando uma redução de 0,8% em relação aos números observados no ano anterior (84.994). Em 2023, a TB causou 6.025 mortes no Brasil, resultando em um coeficiente de mortalidade de 2,8 mortes por 100.000 habitantes (Brasil, 2025).

Esses coeficientes de incidência e mortalidade permaneceram relativamente estáveis entre 2013 e 2020, com apenas pequenas flutuações ao longo destes anos. Entretanto, houve um aumento em 11,9% entre 2020 e 2021, seguido novamente por um aumento de 13,5% em 2022 em relação ao ano anterior (Brasil, 2025).

No Brasil, diversas ações são implementadas para reduzir a incidência e a mortalidade por TB. Isso inclui manter uma alta cobertura vacinal com BCG - particularmente em crianças menores de um ano-, garantir o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno, expandir a vigilância da doença e promover a investigação e o tratamento da ILTB (Brasil, 2019).

2.5 Tuberculose e profissionais de saúde

Os profissionais de saúde, particularmente em países com alta incidência de TB, enfrentam um risco elevado de infecção por TB e adoecimento por TB devido à sua exposição a casos de TB e a implementação inconsistente de medidas de controle de infecção (Apriani *et al.*, 2019; Joshi *et al.*, 2006; Uden *et al.*, 2017; Zwerling *et al.*, 2012).

Uma revisão sistemática realizada com estudos em países de baixa e média renda relatou que a prevalência de ILTB (TT positivo) entre profissionais de saúde variou de 33% a 79% (Joshi *et al.*, 2006). Em uma outra revisão sistemática onde incluiu 85 estudos de 26 países de baixa e média renda, a prevalência de IGRA positivo variou entre 9% e 86%, com média de 39%. Em países onde a incidência de TB foi de ≥ 300 por 100.000 habitantes, a prevalência mais alta foi observada (IGRA: estimativa combinada de 56%). A taxa de incidência anual, estimada pelo IGRA, variou de 10% a 30%, com média de 18% (Apriani *et al.*, 2019).

Em áreas com incidência de TB baixa a moderada, a prevalência de resultados positivos para infecção por TB, utilizando o IGRA em profissionais de saúde, apresentou ser notavelmente menor em comparação com resultados positivos de TT (Zwerling *et al.*, 2012). Por outro lado, em regiões com alta incidência de TB, a prevalência de testes positivos não diferiu consistentemente. Os resultados de IGRAs demonstraram uma forte correlação com fatores de risco de exposição ocupacional à TB em cenários de baixa e moderada incidência (Ringshausen; Schablon; Nienhaus, 2012; Zwerling *et al.*, 2013).

A relação entre a taxa de notificação de TB entre profissionais de saúde e a taxa de notificação de TB na população adulta geral reflete a eficácia do controle da infecção por TB nas unidades de saúde; idealmente, essa relação deveria ser próxima de 1. No entanto, em 2023, essa relação foi superior a 1 em 12 países que relataram cinco ou mais casos de TB entre profissionais de saúde — uma leve redução em comparação aos 14 países registrados tanto em 2022 quanto em 2021 (WHO, 2024). No Brasil, 1.284 casos de TB ocorreram em profissionais da saúde, representando um aumento de 13,2% em relação ao ano anterior (1.134) (Brasil, 2024, 2025).

2.6 Vacinação contra a tuberculose

A BCG é a única vacina licenciada atualmente disponível para a prevenção de TB, sendo utilizada globalmente há quase um século. Derivada de *Mycobacterium bovis* atenuado, a BCG não previne completamente contra a infecção, mas reduz o risco das formas mais graves de TB em crianças, como TB miliar, meningite tuberculosa e disseminada, e continua sendo amplamente administrada em todo o mundo como parte dos programas nacionais de imunização (Foster *et al.*, 2021; Lange *et al.*, 2022; Setiabudiawan *et al.*, 2022; WHO, 2024). No Brasil, o Programa Nacional

de Imunizações estabeleceu a meta de vacinar pelo menos 90% das crianças menores de um ano com BCG (Brasil, 2019).

Uma das características distintivas da vacina BCG é sua capacidade de induzir a chamada imunidade treinada em células do sistema imunológico inato, como monócitos, macrófagos e células *natural killer* (NK) (Chen *et al.*, 2023; Covián *et al.*, 2019; Foster *et al.*, 2021). Este processo envolve uma reprogramação funcional duradoura dessas células, conferindo-lhes características semelhantes à "memória imunológica", geralmente atribuída ao sistema imunológico adaptativo. A imunidade treinada é mediada por alterações epigenéticas, como modificações nos padrões de metilação das histonas associadas a genes específicos, e por reprogramação metabólica, que alteram a expressão gênica e aumentam a capacidade de reconhecimento e resposta a patógenos (Foster *et al.*, 2021; Lowrie *et al.*, 2024). Após a vacinação, essas células passam a produzir maiores quantidades de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina -1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral (TNF- α), quando expostas novamente ao Mtb ou a outros agentes infecciosos (Koeken *et al.*, 2020). Este estado de "prontidão" resulta em uma resposta inflamatória mais rápida e eficaz, proporcionando não apenas proteção contra a TB, mas também um efeito protetor cruzado contra diversos outros patógenos, incluindo alguns vírus respiratórios e até doenças autoimunes (Chen *et al.*, 2023; Covián *et al.*, 2019; Lowrie *et al.*, 2024).

Além disso, embora a imunidade treinada aumente a capacidade geral do sistema imunológico inato de responder a infecções, a vacinação com BCG pode reduzir a inflamação sistêmica, sugerindo um papel diferenciado no equilíbrio das respostas imunológicas (Koeken *et al.*, 2020). Essa redução na inflamação sistêmica é particularmente notável, pois não compromete a capacidade dos macrófagos e neutrófilos de combater o Mtb (Bickett *et al.*, 2020). A capacidade de induzir imunidade treinada, ao mesmo tempo em que modera a inflamação sistêmica, sugere que a BCG justifica maior exploração para diversas aplicações terapêuticas, potencializando seus efeitos moduladores no sistema imunológico (Koeken *et al.*, 2020).

No entanto, a eficácia da vacina BCG contra a TB demonstra variabilidade geográfica, principalmente em função da exposição a micobactérias não tuberculosas (MNT). Essas micobactérias podem induzir imunidade cruzada, resultando em variações na proteção contra a TB. Tal interferência ocorre porque tanto as MNTs quanto a vacina BCG podem desencadear respostas imunes semelhantes, criando uma sobreposição que pode diminuir a eficácia da imunidade induzida exclusivamente pela BCG contra a infecção por Mtb. (Shah *et al.*, 2019; Verma; Chan;

Ordway, 2020; Kumar, 2021). Estudos mostram que a exposição a MNTs pode influenciar a imunologia da vacina BCG, afetando a proteção conferida contra a TB. Essa interação complexa sugere que a exposição às MNTs pode alterar a resposta imune gerada pela BCG, potencialmente desviando parte da resposta imune para combater as MNT em vez da Mtb (Abate *et al.*, 2019; Shah *et al.*, 2019).

A latitude também desempenha um papel na influência da eficácia da BCG, sendo a proteção geralmente maior em populações que residem em latitudes mais altas, onde a exposição a micobactérias ambientais é menor. Desta forma, essa interferência reduzida permite que a BCG desencadeie uma resposta imune mais reforçada (van Dorst *et al.*, 2024). Além da exposição ambiental, as diferenças genéticas e imunológicas entre as regiões contribuem ainda mais para a variabilidade no desempenho da BCG (Verma; Chan; Ordway, 2020; Kumar, 2021).

Uma meta-análise indicou que a eficácia global da vacinação com BCG contra todas as formas de TB foi de 18% (razões de chances ajustadas [aOR] 0,82; IC95% 0,74–0,91). Em relação à faixa etária, observou-se proteção significativa apenas em crianças menores de 5 anos (aOR 0,63; IC95% 0,49–0,81). Entre os participantes com 10 anos ou mais, a maior eficácia foi identificada em indivíduos com 35 anos ou mais, embora sem significância estatística. Nos indivíduos com teste tuberculínico ou IGRA positivos, a BCG proporcionou proteção significativa em todas as idades, com destaque para menores de 5 anos e no grupo de 5–9 anos. Nos indivíduos sem testes positivos, a vacina não demonstrou ser protetora, exceto em crianças menores de 5 anos (aOR 0,54; IC95% 0,32–0,90). Houve proteção significativa em mulheres (aOR 0,53; IC95% 0,36–0,79), mas não em homens (aOR 0,82; IC95% 0,55–1,23) (Martinez *et al.*, 2022).

Essa variabilidade tem estimulado extensas pesquisas com o objetivo de identificar os mecanismos de ação da vacina e desenvolver vacinas contra a TB mais eficazes (Foster *et al.*, 2021; Setiabudiawan *et al.*, 2022).

2.7 O desenvolvimento de vacinas contra a tuberculose

Atualmente, existem 15 vacinas candidatas para a prevenção da infecção por TB e a doença da TB em várias fases de ensaios clínicos (quatro na Fase I, cinco na Fase II e seis na Fase III), indicando um cenário promissor (WHO, 2024). O desenvolvimento de vacinas compreende uma variedade nas abordagens, incluindo vacinas vivas atenuadas, inativadas, subunidades adjuvantes

(proteínas), ácido ribonucleico (RNA) e vetores virais (Schrager *et al.*, 2020). O uso inovador de adjuvantes, que aumentam a imunogenicidade das vacinas, tem sido um aspecto crucial desta nova geração de vacinas candidatas contra a TB (Wang *et al.*, 2024).

Pesquisas estão se concentrando na imunidade inata "treinada" e induzir uma resposta robusta nas células T CD4⁺ Th1/Th17 por seus potenciais papéis no aumento das respostas protetoras, essencial para a imunidade a longo prazo contra a TB (Scriba; Netea; Ginsberg, 2020; Franco; Peri, 2021). Uma candidata promissora, a vacina M72/AS01E, demonstrou aproximadamente 49,7% de eficácia na proteção contra TB em adultos já infectados com *Mtb* durante os ensaios de fase IIb (Tait *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de vacinas está agora mais alinhado com as metas para a erradicação da TB, enfatizando a prevenção da TB pulmonar em adolescentes e adultos, que são as principais fontes de transmissão da TB (Uplekar *et al.*, 2015; WHO, 2024). Além disso, estudos recentes que utilizam modelagem matemática estão auxiliando na compreensão do potencial impacto epidemiológico de novas vacinas, subsidiando, assim, o desenvolvimento de estratégias de implementação para maximizar o impacto populacional (Weerasuriya *et al.*, 2020; Sumner *et al.*, 2024).

Embora haja otimismo, ainda existem obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina que seja amplamente aceita e eficaz. A natureza complexa do *Mtb*, as diferentes respostas imunológicas entre diferentes populações e a necessidade de dados completos de segurança e eficácia representam desafios consideráveis (Fatima *et al.*, 2020; Zhuang *et al.*, 2023, 2024; Wang *et al.*, 2024). No entanto, o panorama das vacinas contra a TB está evoluindo rapidamente, com múltiplas candidatas em desenvolvimento com potencial para, eventualmente, fornecer cobertura abrangente contra essa persistente ameaça global à saúde.

2.8 Revacinação com BCG contra a TB ativa

A revacinação com BCG contra a TB ativa tem sido explorada como um potencial estratégico para aumentar a proteção contra a TB, particularmente em adolescentes e adultos que podem ter imunidade reduzida ou risco aumentado de exposição. Essa estratégia busca aumentar a resposta imunológica atribuída pela vacinação inicial com BCG, comumente administrada na infância. Entretanto, os resultados têm sido inconclusivos. Esses resultados inconsistentes

destacam a complexidade da resposta imune contra a TB e apoiam que a eficácia da revacinação com BCG pode ser influenciada por diferentes fatores como: idade na revacinação, estado imunológico basal, exposição ambiental a outras micobactérias e variações nas localizações geográficas na epidemiologia da TB (Mangtani *et al.*, 2014; Bannister *et al.*, 2021).

No Malawi, um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, em larga escala, foi conduzido para avaliar a eficácia da revacinação com BCG na prevenção de TB ativa. O estudo incluiu mais de 46.000 participantes com idades entre 3 meses e 70 anos. Após um período de acompanhamento de 6 a 9 anos, o estudo não encontrou proteção geral significativa contra a TB confirmada com a segunda dose de BCG (taxa de incidência: 1,43 [0,88–2,35], $p=0,15$), sugerindo uma incidência ligeiramente maior, embora não estatisticamente significativa, no grupo vacinado em comparação com o placebo (Karonga Prevention Trial Group, 1996). Além disso, o acompanhamento estendido para 30 anos, confirmaram os achados iniciais, não mostrando evidências evidentes de um efeito protetor forte ou consistente da revacinação com BCG contra todas as formas de TB nesse contexto. No entanto, análises de subgrupos revelaram que houve eficácia protetora modesta em grupos específicos. Um leve grau de proteção foi observado entre indivíduos HIV-negativos, e mostrou haver proteção aumentada quando a segunda dose da vacina BCG foi administrada durante a infância, indicando que o momento da revacinação e a imunocompetência do hospedeiro podem influenciar a eficácia da vacina (Glynn *et al.*, 2021).

Em um ensaio clínico aberto, randomizado por conglomerados, conduzido no Brasil, a revacinação com BCG foi administrada sem a utilização de placebo em adolescentes de 7 a 14 anos na cidade de Manaus e Salvador. Esses participantes foram acompanhados por cinco anos através da vinculação de registros de casos novos ao programa de controle nacional da TB. A revacinação com BCG demonstrou uma eficácia geral modesta de 9%, sendo 12% em Salvador e -2% em Manaus (Rodrigues *et al.*, 2005). Após nove anos, a eficácia geral aumentou ligeiramente para 12%. Notavelmente, os resultados variaram conforme a localização. Em Salvador, foi observado um efeito protetor modesto, com eficácia de 19%, enquanto em Manaus, nenhuma evidência de proteção foi encontrada (1%). Autores sugerem que a maior eficácia em Salvador pode ter ocorrido em resposta a uma menor exposição a micobactérias não tuberculosas, comparado a Manaus, onde a presença destas micobactérias é maior (Barreto *et al.*, 2011).

2.8 Revacinação com BCG contra a infecção por TB

Em contrapartida, estudos têm investigado a eficácia da revacinação com BCG na prevenção da infecção por Mtb. Nesses estudos, a detecção da infecção após a revacinação foi avaliada por meio de testes IGRA, que permitem identificar a conversão de estado negativo para positivo como indicativo de infecção recente. Esse método possibilita monitorar de forma indireta a aquisição da infecção e avaliar o potencial protetor da revacinação em diferentes contextos epidemiológicos (Nemes *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2025).

Um estudo realizado na África do Sul envolveu adolescentes de 12 a 17 anos que haviam sido imunizados com BCG no período neonatal e apresentaram resultados negativos para infecção por Mtb, conforme determinado pelo ensaio QuantiFERON-TB In-tube (QFT-IT) e para HIV. A conversão do QFT-IT (resultado negativo seguido de positividade com uma concentração de interferon- $\gamma \geq 0,35$ IU/mL) foi definida como evidência de infecção por Mtb, enquanto a conversão sustentada do QFT-IT foi considerada evidência de infecção persistente (dois resultados positivos consecutivos). Nesta população, a revacinação com BCG não demonstrou eficácia na prevenção da conversão inicial para um estado positivo no QFT-IT. No entanto, o estudo revelou que a revacinação com BCG reduziu significativamente a taxa de conversão sustentada para QFT-IT em 45,4% ($p = 0,03$) (Nemes *et al.*, 2018).

Em um estudo recente conduzido na África do Sul, a eficácia da revacinação com BCG na prevenção da conversão sustentada de IGRA foi avaliada em adolescentes com idades entre 10 e 18 anos, previamente vacinados com BCG e com resultados negativos para QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT Plus) e HIV. Neste estudo, a conversão sustentada de QFT foi considerada evidência de infecção persistente por Mtb, definida como um resultado negativo seguido de dois resultados positivos consecutivos. A revacinação com BCG nesses adolescentes não conferiu proteção contra a infecção sustentada por Mtb em comparação com o grupo placebo, apresentando taxas de 7,1% no grupo BCG e 7,0% no grupo placebo. (Schmidt *et al.*, 2025).

Devido à falta de evidências suficientes que sustentem a eficácia do BCG na prevenção da TB pulmonar em adultos, a OMS não recomenda a sua utilização em indivíduos deste grupo etário (Mangtani *et al.*, 2014; Bannister *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o efeito da vacinação com BCG na prevenção da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em profissionais de saúde adultos no Brasil.

3.2 Específicos

Avaliar o efeito da vacinação com BCG na prevenção da conversão inicial de QuantiFERON Plus em profissionais de saúde adultos sem infecção prévia por *M. tuberculosis*.

Avaliar o efeito da vacinação com BCG na prevenção da conversão sustentada de QuantiFERON Plus em profissionais de saúde adultos sem infecção prévia por *M. tuberculosis* no período de 12 meses.

Avaliar valores de limiar alternativos de QuantiFERON Plus para conversão de $\geq 0,7$ UI/mL, $\geq 2,0$ UI/mL e $\geq 4,0$ UI/mL.

Avaliar valores de limiar alternativos de conversão de QuantiFERON Plus em 12 meses em indivíduos com um valor inicial de QuantiFERON Plus de 0,2 UI/mL ou menos.

4 RESULTADOS

Os resultados obtidos na presente tese serão apresentados sob a forma de manuscrito, submetido, aceito e publicado em revista científica indexada.

Artigo: *Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial.*

Revista: *The Lancet Infectious Diseases*

Fator de impacto (Journal Citation Reports® 2024, Clarivate 2025): 31.0

Data de publicação: 26/02/2024

4.1 Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial

Articles



Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial

Paulo Cesar Pereira dos Santos, Nicole Louise Messina, Roberto Dias de Oliveira, Patricia Vieira da Silva, Marco Antonio Moreira Puga, Margareth Dalcolmo, Glaucé dos Santos, Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, Bruno Araújo Jardim, Fernando Fonseca de Almeida e Val, Nigel Curtis, Jason R Andrews*, Julio Croda*

Summary

Background The effectiveness of BCG vaccine for adult pulmonary tuberculosis remains uncertain. In this study, we aimed to evaluate the effect of vaccination with BCG-Denmark to prevent initial and sustained interferon- γ release assay conversion in Brazilian health-care workers.

Methods This substudy is a nested randomised controlled trial embedded within the BRACE trial (NCT04327206). Specifically, this substudy enrolled Brazilian health-care workers (aged ≥ 18 years) from three sites in Brazil (Manaus, Campo Grande, and Rio de Janeiro) irrespective of previously receiving BCG vaccination. Participants were excluded if they had contraindications to BCG vaccination, more than 1 month of treatment with specific tuberculosis treatment drugs, previous adverse reactions to BCG, recent BCG vaccination, or non-compliance with assigned interventions. Those eligible were randomly assigned (1:1) to either the BCG group (0.1 mL intradermal injection of BCG-Denmark [Danish strain 1331; AJ Vaccines, Copenhagen]) or the placebo group (intradermal injection of 0.9% saline) using a web-based randomisation process in variable-length blocks (2, 4, or 6), and were stratified based on the study site, age (<40 , ≥ 40 to <60 , ≥ 60 years), and comorbidity presence (diabetes, chronic respiratory disease, cardiac condition, hypertension). Sealed syringes were used to prevent inadvertent disclosure of group assignments. The QuantiFERON-TB Gold (QFT) Plus test (Qiagen; Hilden, Germany) was used for baseline and 12-month tuberculosis infection assessments. The primary efficacy outcome was QFT Plus conversion (≥ 0.35 IU/mL) by 12 months following vaccination in participants who had a negative baseline result (<0.35 IU/mL).

Findings Between Oct 7, 2020, and April 12, 2021, 1985 (77.3%) of 2568 participants were eligible for QFT Plus assessment at 12 months and were included in this substudy; 996 (50.2%) of 1985 were in the BCG group and 989 (49.8%) were in the placebo group. Overall, 1475 (74.3%) of 1985 participants were women and 510 (25.7%) were men, and the median age was 39 years (IQR 32–47). During the first 12 months, QFT Plus conversion occurred in 66 (3.3%) of 1985 participants, with no significant differences by study site ($p=0.897$). Specifically, 34 (3.4%) of 996 participants had initial QFT conversion in the BCG group compared with 32 (3.2%) of 989 in the placebo group (risk ratio 1.09 [95% CI 0.67–1.77]; $p=0.791$).

Interpretation BCG-Denmark vaccination did not reduce initial QFT Plus conversion risk in Brazilian health-care workers. This finding underscores the need to better understand tuberculosis prevention in populations at high risk.

Funding Bill & Melinda Gates Foundation, the Minderoo Foundation, Sarah and Lachlan Murdoch, the Royal Children's Hospital Foundation, Health Services Union NSW, the Peter Sowerby Foundation, SA Health, the Insurance Advisernet Foundation, the NAB Foundation, the Calvert-Jones Foundation, the Modara Pines Charitable Foundation, the United Health Group Foundation, Epworth Healthcare, and individual donors.

Copyright © 2024 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

Tuberculosis remains a substantial health problem that affects millions of people and is one of the leading causes of death worldwide.¹ Once the infection is acquired, its control relies on both the adaptive and innate immune responses, and protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* varies considerably between individuals.^{2–4} BCG is the only vaccine approved for the prevention of tuberculosis and has been used for more than a century.^{5,6} The BCG vaccine offers protection

against pulmonary, meningeal, and disseminated tuberculosis in young children, but its efficacy in adults is uncertain.^{7,8} Although new vaccines show promise in preventing tuberculosis among individuals with established infection,^{9,10} the paucity of established preclinical models and human immunological markers for protection has hampered the development of a more effective vaccine.^{9,11}

Revaccination with BCG has been assessed as a strategy to enhance the protection against tuberculosis among

Lancet Infect Dis 2024; 24: 594–601

Published Online
February 26, 2024

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00818-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00818-6)

See [Comment](#) page 559

*Contributed equally

For the Portuguese translation of the abstract see Online for appendix 1

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul—UFMS, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil (P C P dos Santos MS, P V da Silva PhD, M A M Puga PhD, J Croda MD PhD); Infectious Diseases Group, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, VIC, Australia (N L Messina PhD, Prof N Curtis PhD); Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia (N L Messina, Prof N Curtis); Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

(Prof R D de Oliveira PhD); Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil (Prof R D de Oliveira); Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil (M Dalcolmo PhD, G dos Santos BSc); Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil (M Dalcolmo, G dos Santos); Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil (M V G de Lacerda PhD, B A Jardim MSc, F F de Almeida e Val PhD); Instituto Leônidas & Maria Deane, Oswaldo Cruz Foundation Ministry of Health, Amazonas, Brazil

Research in context

Evidence before this study

Tuberculosis is a leading cause of death worldwide and remains a substantial challenge to global health, impacting millions of people. Protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* varies considerably from person to person. The BCG vaccine is the only approved vaccine for preventing tuberculosis. Although the BCG vaccine provides protection against pulmonary, meningeal, and disseminated tuberculosis in young children, its effectiveness in adults is uncertain. Novel vaccines have the potential to prevent tuberculosis in already infected individuals, but the paucity of preclinical models and reliable human immunological markers for protection has hindered the development of these new vaccines.

We searched PubMed for studies published in English from Aug 11, 2021, to July 7, 2023, using the search terms ("tuberculosis" OR "interferon gamma release assay" OR "QuantiFERON") AND ("BCG" OR "Bacille Calmette-Guérin") AND trial. We selected clinical trials that evaluated the efficacy of BCG revaccination regardless of the use of a placebo. Revaccination as a strategy to improve tuberculosis protection in adolescents and adults has shown mixed results. In a trial comparing BCG revaccination with a placebo in Malawi, no protective effect against tuberculosis was observed. A cluster-randomised vaccination study in Brazil also showed no overall tuberculosis protection, although low vaccine efficacy of 19% was observed in one site. A placebo-controlled trial in South Africa focusing on BCG revaccination in adolescents found no protection against QuantiFERON-TB Gold In-tube assay (QFT) conversion. However, revaccination did lead to a 45% reduction

($p=0.03$) in the secondary outcome of sustained QFT conversion. In the absence of sufficient evidence for the effectiveness of BCG in preventing pulmonary tuberculosis among adults, WHO does not recommend its use in this age group.

Added value of this study

Previous randomised trials found conflicting evidence for BCG revaccination in prevention of tuberculosis, with no evidence of protection in Malawi and modest protection observed in one of two sites in Brazil. In our nested randomised controlled trial across multiple centres, we did not find evidence of effectiveness of BCG vaccination against QFT conversion or sustained QuantiFERON conversion, as proxies for *M tuberculosis* infection, in Brazilian health-care workers. These findings differ from the results of a randomised trial in South Africa, which found evidence of protection against the exploratory point of sustained QFT conversion.

Implications of all the available evidence

The understanding of whether vaccines, including BCG, can prevent *M tuberculosis* infection is essential, acknowledging that our current tests, such as interferon- γ release assays, are imperfect proxies that reflect T-cell sensitisation. In this context, this trial did not find evidence that BCG reduces risk of QFT conversion or sustained conversion in health-care workers in a country with a high incidence of tuberculosis. These results add evidence to the uncertain role of BCG revaccination in adults for the prevention of tuberculosis, and current data do not support its use for this indication.

adolescents and adults, but the findings have yielded mixed results.⁸ A placebo-controlled trial of repeat BCG vaccination in Malawi provided evidence of no major protection against tuberculosis,¹² whereas a cluster-randomised repeat vaccination trial in Brazil found modest efficacy in one of two study sites.¹³ A recent placebo-controlled trial of BCG revaccination among adolescents found that revaccination did not prevent QuantiFERON-TB Gold In-tube assay (QFT) conversion; however, BCG revaccination reduced the rate of QFT sustained conversion, a secondary outcome.¹¹

Because of the uncertainty of conclusive evidence for the ability of BCG vaccination in preventing pulmonary tuberculosis in adults,⁸ BCG vaccination is not recommended in this age group by WHO.¹⁴ In this study, we therefore aimed to evaluate the effect of vaccination with BCG-Denmark on the prevention of initial and sustained QFT Plus conversion in adult Brazilian health-care workers without previous *M tuberculosis* infection.

Methods

Study design and participants

This substudy is a nested randomised controlled trial that is embedded within the international, multicentre,

randomised, controlled, phase 3 trial of BCG vaccination to protect health-care workers against COVID-19 (ie, the BRACE trial [NCT04327206]) done in Australia, the Netherlands, Spain, the UK, and Brazil.¹⁵ The BRACE trial aimed to investigate an off-target effect of the BCG vaccine in reducing the incidence and severity of COVID-19 infection compared with a placebo in this population. For this substudy, we only included participants from Brazil, because of the high tuberculosis burden compared with the other countries in the BRACE trial.¹

This substudy involved three sites in Brazil (Campo Grande, Manaus, and Rio de Janeiro). We enrolled adult health-care workers (aged ≥ 18 years), irrespective of whether they had previously received BCG vaccination. Individuals were eligible for the parent trial if they worked in a health-care setting or had personal contact with patients.¹⁶ We included participants who consented to be contacted for future ethically approved projects and had the QFT Plus assay done at enrolment and 12 months of follow-up. Participants were excluded from the parent trial if they had any contraindication to BCG vaccination; had received more than 1 month of treatment with isoniazid, rifampicin, or quinolone; had a previous

(MV G de Lacerda); Infectious Diseases, The Royal Children's Hospital Melbourne, Parkville, VIC, Australia (Prof N Curtis); Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA (Prof J R Andrews MD); Fiocruz Mato Grosso do Sul, Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil (J Croda); Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA (J Croda)

Correspondence to: Dr Julio Croda, Fiocruz Mato Grosso do Sul, Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, Mato Grosso do Sul 79074-460, Brazil julio.croda@fiocruz.br

adverse reaction to the BCG vaccine (ie, substantial local reaction [abscess] or suppurative lymphadenitis); or had BCG vaccine administered in the last year.

The quality assurance of the gathered data in Brazil was done by the Clinical Research Platform of the Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro, Brazil). The Royal Children's Hospital Melbourne (number 62586) served as the primary Human Research Ethics Committee, and the protocol received approval from all participating sites.

Randomisation and masking

An independent statistician randomly assigned participants (1:1) to either the BCG group or placebo group, using a web-based randomisation process on the Research Electronic Data Capture platform (REDCap [versions 10.1.2 and 10.7.1]).¹⁷ Randomisation was in randomly permuted blocks of variable length (2, 4, or 6), and stratified by study site, age (<40, ≥40 to <60, and ≥60 years), and by the presence of comorbidity (diabetes, respiratory disease, heart condition, or hypertension).

The unmasking was restricted to those responsible for preparing and administering the intervention (BCG or placebo) and safety review. Participants, investigators, statisticians, and other trial staff who engaged in follow-up and data collection remained masked to the randomisation group. The preservation of allocation concealment was a priority, and strategies such as central randomisation and sealed syringes were used to prevent inadvertent disclosure of group assignments.

Procedures

The REDCap platform was used for data collection. Previous BCG vaccination was ascertained by participants self-reporting. Following randomisation, participants assigned to the BCG group received 0.1 mL intradermal BCG vaccine (BCG-Denmark; AJ Vaccines; Copenhagen; batch numbers 118019D and 119053A), amounting to $2\text{--}8 \times 10^5$ colony forming units of *Mycobacterium bovis* (Danish strain 1331) in the deltoid muscle region. Those assigned to the placebo group received a 0.1 mL intradermal saline placebo (0.9% sodium chloride) in the deltoid muscle region.

The QFT Plus (Qiagen; Hilden, Germany) test was done on day 0 (baseline) and repeated at 12 months. A follow-up QFT Plus testing was done after a further 6 months on participants who had initial conversion by 12 months to assess whether the QFT Plus conversion was sustained. We used QFT Plus conversion as a marker of *M. tuberculosis* infection to assess the protective effect of BCG vaccination compared with a placebo.

The QFT Plus test measures the amount of interferon- γ (IFN- γ) produced by cells in heparinised whole blood after exposure to specific antigens from *M. tuberculosis*. The test comprises four blood collection tubes (Nil, TB1, TB2, and Mitogen). TB1 and TB2 antigen tubes have a mixture of proteins (ESAT-6 and CFP-10) to stimulate

cell-mediated immune responses from CD4⁺ T-helper lymphocytes. The TB2 antigen tube has additional peptides targeted to induce a response from CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes. The detection of IFN- γ (IU/mL) by ELISA is used to identify these responses. The Nil tube adjusts for background, and its value is subtracted from the TB1 and TB2 antigens and Mitogen IFN- γ concentrations. A Nil IFN- γ value of more than 8.0 IU/mL is interpreted as indeterminate. An assay is positive if an IFN- γ response to either TB1 or TB2 antigen is above the Nil IFN- γ value (≥ 0.35 IU/mL). The Mitogen tube is a positive control, and a low response (< 0.5 IU/mL) indicates an indeterminate result.¹⁸ For this study, we considered the highest IFN- γ value produced by either antigen tube to assess conversion. This approach is consistent with the manufacturer's recommendation and interpretation of the assay results, which uses the 0.35 IU/mL threshold for either antigen tube. We additionally applied other thresholds (< 0.2 , ≥ 0.7 , ≥ 2.0 , and ≥ 4.0 IU/mL) based on previous studies.^{19–21}

At baseline and again at 12 and 18 months, 4 mL of peripheral blood was collected for QFT Plus testing. The QFT Plus assay was done according to the manufacturer's instructions. Briefly, the blood samples collected from each participant were incubated ($36\text{--}38^\circ\text{C}$ for 16–24 h) for cell stimulation. After the incubation, the supernatants were harvested and stored at -80°C before they were tested in batches. ELISA was done, and the plates were read by using a microplate reader (LMR-96; Loccus; São Paulo, Brazil) fitted with a 450 nm filter and a 630 nm reference filter. Each site (Campo Grande, Manaus, and Rio de Janeiro) was responsible for processing and testing their samples and following the same protocol.

Outcomes

The primary efficacy outcome was QFT Plus conversion (≥ 0.35 IU/mL) by 12 months following BCG or placebo vaccination in participants who had a negative baseline result (< 0.35 IU/mL). The secondary outcome was sustained conversion, defined as two consecutive positive QFT Plus results at least 6 months apart among individuals with a baseline negative QFT.

We also evaluated the following additional exploratory outcomes: alternative QFT Plus threshold values for QFT conversion (≥ 0.7 IU/mL, ≥ 2.0 IU/mL, and ≥ 4.0 IU/mL); and QFT Plus conversion by 12 months in individuals with an initial QFT Plus value of 0.2 IU/mL or less. These alternative thresholds and definitions were selected based on recent studies evaluating the accuracy, stability, and predictive value of QFT Plus using these thresholds.^{19–21}

Statistical analysis

Before unmasking, on the basis of 1985 participants being enrolled and a QFT Plus conversion rate of 3.3%, we estimated a power of 78% to detect a 50% reduction in conversion for a two-sided test with an α of 0.05. The

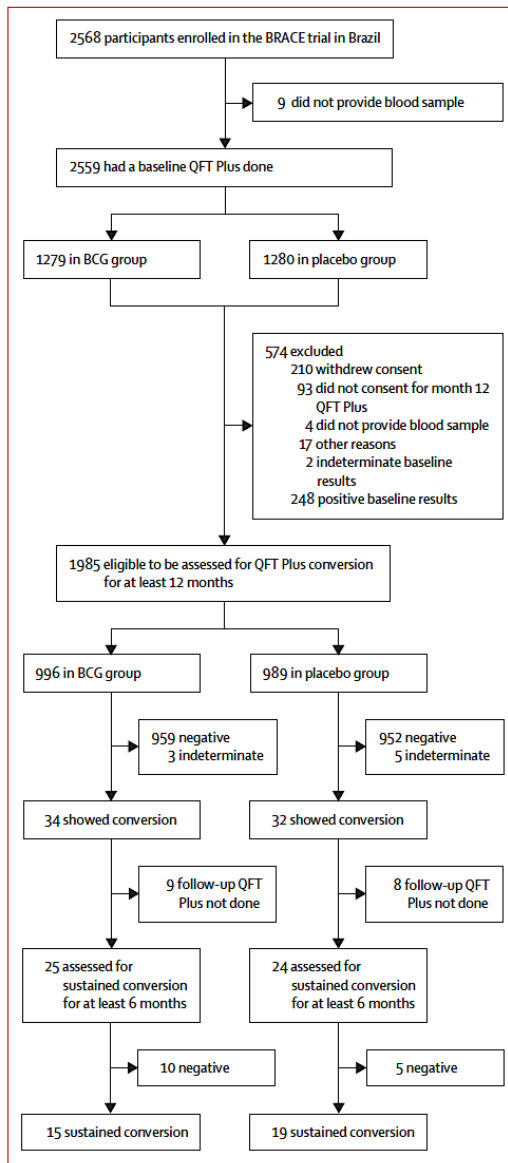


Figure 1: Study flowchart
QFT=QuantiFERON TB Gold.

primary analysis used an intention-to-treat approach, including all randomly assigned participants according to initial allocation with a negative baseline QFT Plus result who underwent the month 12 QFT assay. We used Poisson regression models with adjustments for predefined strata (ie, site, age, and presence of comorbidity) used in the randomisation, estimating risk ratios (RRs) along with 95% CIs using sandwich estimators. We extended our evaluation to include

	BCG group (n=996)	Placebo group (n=989)
Sex		
Female	723 (72.6%)	752 (76.0%)
Male	273 (27.4%)	237 (24.0%)
Age (years)	39.0 (31.0–47.0)	40.0 (32.0–48.0)
Coexisting condition	223 (22.4%)	228 (23.1%)
Diabetes	35 (3.5%)	40 (4.0%)
Chronic respiratory disease	51 (5.1%)	42 (4.2%)
Cardiovascular disease or hypertension	137 (13.8%)	146 (14.8%)
Any alcohol use	479 (48.1%)	459 (46.4%)
Smoker	96 (9.6%)	106 (10.7%)
Previous BCG vaccination status		
No	37 (3.7%)	40 (4.0%)
1–5 years ago	7 (0.7%)	11 (1.1%)
>5 years ago	952 (95.6%)	938 (94.8%)
Previous positive tuberculin skin test		
No	948 (95.2%)	918 (92.8%)
Not sure	23 (2.3%)	31 (3.1%)
Yes	25 (2.5%)	40 (4.0%)
Occupation		
Allied health	123 (12.3%)	125 (12.6%)
Administrative or clerical	84 (8.4%)	89 (9.0%)
Physician	36 (3.6%)	36 (3.6%)
Nurse or midwife	97 (9.7%)	103 (10.4%)
Other role	518 (52.0%)	527 (53.3%)
Patient service assistant or hospital maintenance	138 (13.9%)	109 (11.0%)
Site		
Campo Grande	546 (54.8%)	545 (55.1%)
Rio de Janeiro	291 (29.2%)	293 (29.6%)
Manaus	159 (16.0%)	151 (15.3%)

Data are n (%) or median (IQR).

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics at baseline in the intention-to-treat population

individuals with a negative baseline QFT result, irrespective of whether they underwent the QFT Plus testing. We also did a per-protocol population analysis comprising individuals who received their allocated intervention.

In secondary analyses, we replicated these models and expanded them to incorporate additional covariates, including gender, the quantity and nature of comorbidities, and past BCG vaccination status. This extension applied to both the intention-to-treat and per-protocol populations.

We did all analyses using R (version 4.3.0). This substudy is embedded in the BRACE trial, and is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT04327206.

Role of the funding source

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

	BCG group	Placebo group	Risk ratio (95% CI)	p value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/996 (3.4%)	32/989 (3.2%)	1.09 (0.67–1.77)	0.791
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/996 (1.5%)	19/989 (1.9%)	0.80 (0.41–1.57)	0.510
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/996 (1.5%)	13/989 (1.3%)	1.15 (0.55–2.45)	0.713
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/996 (0.6%)	5/989 (0.5%)	1.18 (0.36–3.85)	0.788
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/996 (0.2%)	3/989 (0.3%)	0.64 (0.11–3.84)	0.633
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/957 (2.3%)	23/950 (2.4%)	0.96 (0.53–1.74)	0.903

Data are n/N (%), unless otherwise specified. QFT=QuantIFERON-TB Gold. *All analyses were done in the intention-to-treat population.

Table 2: Outcomes by study group*

Results

Between Oct 7, 2020, and April 12, 2021, a total of 2568 participants were enrolled in the BRACE trial in Brazil (figure 1). Nine (0.4%) of 2568 participants enrolled were excluded for not having blood samples collected at randomisation. 2559 participants had a baseline QFT Plus done, of whom 574 (22.4%) were excluded and 1985 (77.6%) were eligible to be assessed for QFT Plus conversion at 12 months. In total, 996 (50.2%) of 1985 were in the BCG group and 989 (49.8%) were in the placebo group. The baseline characteristics showed comparability between the two groups (table 1). Overall, 1475 (74.3%) of 1985 participants were women and 510 (25.7%) were men, and the median age was 39 years (IQR 32–47).

During the first 12 months, QFT Plus conversion occurred in 66 (3.3%) of 1985 participants, with no significant differences by study site ($p=0.897$). Specifically, 34 (3.4%) of 996 participants had initial QFT conversion in the BCG group compared with 32 (3.2%) of 989 in the placebo group (RR 1.09 [95% CI 0.67–1.77]; $p=0.791$; table 2). Among participants with QFT Plus conversion by 12 months, 25 (74%) of 34 in the BCG group and 24 (75%) of 32 in the placebo group had a follow-up QFT Plus done at least 6 months later (figure 1). Overall, 15 (1.5%) of 996 had a sustained QFT Plus conversion in the BCG group and 19 (1.9%) of 989 in the placebo group (RR 0.80 [95% CI 0.41–1.57]; $p=0.510$; figure 2).

When using an alternative positivity threshold of 0.7 IU/mL or more, 15 (1.5%) of 996 conversions were observed in the BCG group and 13 (1.3%) of 989 in the placebo group (RR 1.15 [95% CI 0.55–2.45]; $p=0.713$). The BCG group had six (0.6%) of 996 conversions with a positivity threshold of 2.0 IU/mL or more, whereas the placebo group had five (0.5%) of 989 conversions (RR 1.18 [95% CI 0.36–3.85]; $p=0.788$). Furthermore, QFT Plus conversion in those with a baseline QFT Plus of 0.2 IU/mL with a positivity threshold of 0.35 IU/mL or more occurred in 22 (2.3%) of 957 in the BCG group and 23 (2.4%) of 950 in the placebo group (RR 0.96 [95% CI 0.53–1.74]; $p=0.903$).

Additional analysis of outcomes in the per-protocol population, encompassing individuals who were allocated with negative QFT Plus at baseline, and presenting results for both those who underwent the month 12 QFT Plus test and those who did not, along with the secondary analyses, is detailed in appendix 2 (pp 5–8).

Discussion

In this nested randomised controlled trial, we evaluated the efficacy of BCG vaccination in preventing *M tuberculosis* infection, as measured by QFT Plus responses, in adult health-care workers from three sites in Brazil. Most participants had been previously vaccinated with BCG, so the majority assigned to the BCG group were being revaccinated. We found that the BCG-Denmark vaccine did not prevent either QFT Plus conversion by 12 months or sustained QFT Plus conversion compared with placebo. Although event frequency was low, we did not find evidence for protection against QFT Plus conversion infection using any of the study definitions. BCG-Denmark, a vaccine prequalified by WHO, was selected because of its widespread global use. Although variations in the protective efficacy of different BCG vaccine strains have been proposed, this aspect remains unexplored in the context of BCG revaccination. Notably, studies on BCG revaccination have used distinct BCG strains, such as BCG-Moreau in Brazil,¹³ BCG-Glaxo in Malawi,¹² and BCG-Denmark in South Africa.¹¹ Further investigation is warranted to understand the potential effect of BCG strain variability.

The results of this trial add to the mixed evidence concerning the efficacy of BCG revaccination for the prevention of tuberculosis infection or disease. In an open-label, cluster-randomised trial, with BCG revaccination and no placebo done in Brazil with adolescents aged 7–14 years, BCG revaccination showed efficacy of 9% (95% CI –16 to 29) over 5 years²² and 12% (–2 to 24) in 9 years of follow-up.¹³ However, in one of the study cities (Salvador), modest efficacy (19% [95% CI 3 to 33]) was reported, whereas in the other trial city

See Online for appendix 2

(Manaus) no evidence of protection was reported (1% [-27 to 27]).¹³

In Malawi, a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BCG revaccination, including more than 46 000 participants aged between 3 months and 70 years, found no significant overall protection against confirmed tuberculosis infection after 6–9 years of follow-up (incidence rate ratio 1.43).²³ In addition, in the 30-year follow-up, this population was concluded to have a high HIV prevalence and no evidence for a strong protective effect of repeat BCG against all forms of tuberculosis. However, some evidence exists for modest protection against HIV-negative tuberculosis and protection when the second vaccine was given in childhood.¹²

By contrast, in a trial done in South Africa¹¹ in adolescents aged between 12 years and 17 years with an initial negative QFT test, although BCG revaccination did not show efficacy in preventing initial QFT conversion, sustained QFT conversion was reduced by 45.4% ($p=0.03$) compared with placebo. The event rate in the placebo group was considerably higher in the South African study (15.8% QFT conversion at 24 months) than in our study (3.2% at 12 months), as expected from the higher tuberculosis incidence and burden of infection in South Africa than in Brazil. Further, the 6-month reversion probability following conversion in the placebo group was 20.8% compared with 24.5% in the South African study, which could point towards either a lower average exposure dose or a higher proportion of false-positive conversions in our study. The latter is a possibility, given that the positive predictive value for a QFT conversion is lower in lower incidence settings, as evidenced by the very high reversion rates (>75%) observed in health-care workers in the USA.^{24,25} However, the proportion reverting in our trial and based on very small numbers ($n=49$), although not statistically significant, was twice as high in the BCG group (ten [40%] of 25) than in the placebo group (five [21%] of 24). The South African trial found that the difference between the groups was primarily driven by reversions in the BCG group, leading the authors to postulate that the BCG effects were primarily through enhancing mycobacterial infection control.

Several plausible explanations exist for the contrasting findings between our study and the South African study. Despite both countries having substantial tuberculosis burden, exposure rates are much higher in the South African communities where that trial was done, as evidenced by lower QFT conversion rates in Brazil. In lower transmission settings, conversions are more likely to be false positives, which could bias findings towards the null. Additionally, studies have suggested that BCG efficacy might vary according to latitude or non-tuberculous mycobacteria exposure.^{8,26,27}

The South African trial assessed the efficacy of BCG revaccination in preventing both conversion and

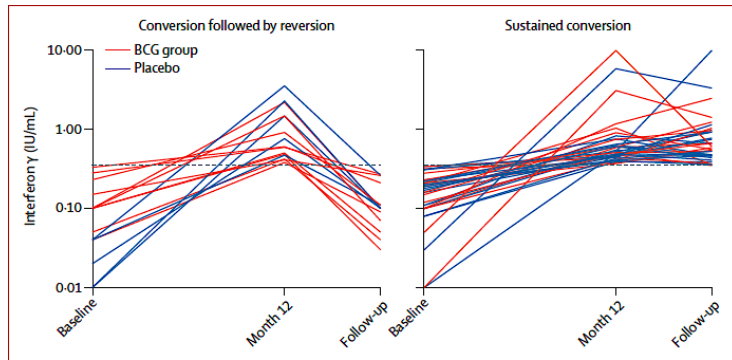


Figure 2: Longitudinal interferon γ values by groups over time in individuals with QFT Plus conversion
Longitudinal interferon γ values of the 49 participants ($n=25$ in BCG group; $n=24$ in placebo group) at baseline, month 12, and follow-up 6 to 12 months after month 12. Each line represents data for one participant; not shown are data for participants who did not have a QFT Plus conversion and those who had missing QFT results after the initial conversion. The dashed line denotes the manufacturer's recommended threshold for a positive test (≥ 0.35 IU/mL). QFT=Quantiferon TB Gold.

sustained conversion, revealing a 50% protection rate supported by 80% statistical power.¹¹ Our findings, indicating a 50% protection rate in the BCG group (1.6%) for conversion at 12 months compared with the placebo group (3.2%), correspond to a statistical power of 64.4%. Although this substudy was not originally designed to evaluate tuberculosis prevention through BCG vaccination, its statistical power is not unduly unfavourable.

Previous studies have shown that high IFN- γ concentrations (≥ 4.0 IU/mL) predict stable conversion and increased risk of tuberculosis infection in infants and adults.^{20,21} The South African trial found a 45.1% reduction in QFT conversions of more than 4.0 IU/mL, similar to the findings against sustained QFT conversion. In our study, only two (0.2%) of 995 participants had conversions of more than 4.0 IU/mL, precluding comparison of this endpoint.

Our study has some limitations. We did not have detailed information about participant exposure to patients with tuberculosis, which would have been a valuable indicator of infection risk. Another limitation is that 17 (26%) of 66 who converted by 12 months did not undergo QFT Plus follow-up testing. Consequently, this omission contributed to our study having reduced power to assess sustained QFT Plus conversion compared with the South African study.¹¹ Furthermore, our per-protocol analyses and all analyses restricted to individuals without missing data have the potential for selection biases, whereby missing data might have differed by study group. Additionally, we used QFT Plus conversion and sustained conversion as proxies for *M. tuberculosis* infection, consistent with other studies. However, IFN- γ release assays only measure T-cell sensitisation to *M. tuberculosis* antigens, and studies have shown both imperfect sensitivities in active disease^{28,29} and high rates of presumed false-positive

- 26 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698–702.
- 27 Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g4643.
- 28 Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 100–11.
- 29 Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 45–55.
- 30 Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon- γ assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 349–55.

5 CONCLUSÕES

Os resultados indicaram que a revacinação com BCG não reduziu o risco de conversão inicial no ensaio QFT entre participantes sem infecção prévia por Mtb, em comparação com o grupo placebo. Além disso, não foi observada diferença significativa na taxa de conversão sustentada ao longo de um período de 12 meses, sugerindo que a revacinação com BCG não ofereceu proteção contra infecção persistente neste contexto.

Análises adicionais exploraram valores limiares alternativos para conversão QFT ($\geq 0,7$ UI/mL, $\geq 2,0$ UI/mL e $\geq 4,0$ UI/mL), além da conversão em indivíduos com níveis basais muito baixos de interferon-gama ($\leq 0,2$ UI/mL). Em todas essas medidas, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos vacinado com BCG e placebo. Esses resultados reforçam a conclusão de que a revacinação com BCG não previne efetivamente a infecção por Mtb em adultos previamente não infectados, mesmo em ambientes de alta exposição.

Os achados, obtidos por meio de múltiplas abordagens analíticas em uma população sob alto risco de infecção, corroboram a evidência de que a revacinação com BCG não previne de forma eficaz a infecção por Mtb em adultos previamente não infectados, contrastando com resultados anteriores que sugeriam uma redução significativa da conversão sustentada. Considerados em conjunto com investigações prévias que avaliaram o mesmo desfecho, esses resultados indicam a ausência de benefício consistente na prevenção primária, mesmo em contextos de alta exposição.

Esses resultados destacam a necessidade urgente de investimento em estratégias vacinais inovadoras e mais eficazes, capazes de induzir imunidade protetora contra a infecção e a progressão para a doença ativa. Além disso, reforçam o papel crítico da pesquisa translacional e clínica na identificação de candidatos vacinais promissores e no direcionamento de políticas de saúde pública voltadas para a prevenção e o controle sustentado da TB em escala global.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATE, G. *et al.* BCG Vaccination Induces *M. avium* and *M. abscessus* Cross-Protective Immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00234/full>. Acesso em: 12 ago. 2025.

ANDREWS, J. R. *et al.* Serial QuantiFERON testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study. **The Lancet. Respiratory medicine**, England, v. 5, n. 4, p. 282–290, 2017.

APRIANI, L. *et al.* Latent tuberculosis infection in healthcare workers in low- and middle-income countries: an updated systematic review. **The European respiratory journal**, England, v. 53, n. 4, p. 1801789, 2019.

AREND, S. M.; SOOLINGEN, D. van. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra: a matter of dead or alive. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 8–10, 2018.

BANNISTER, S. *et al.* The safety of BCG revaccination: A systematic review. **Vaccine**, Netherlands, v. 39, n. 20, p. 2736–2745, 2021.

BARRETO, M. L. *et al.* Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. **Vaccine**, v. 29, n. 31, p. 4875–4877, 2011.

BICKETT, T. E. *et al.* Characterizing the BCG Induced Macrophage and Neutrophil Mechanisms for Defense Against *Mycobacterium tuberculosis*. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1202, 2020.

BOMBARDA, S. *et al.* Imagem em tuberculose pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, p. 329–340, 2001.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2024**. [S. l.]: Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2025/boletim-epidemiologico-tuberculose-2025>. Acesso em: 24 jan. 2025.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2025**. [S. l.]: Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2025/boletim-epidemiologico-tuberculose-2025>. Acesso em: 24 jan. 2025.

BRASIL. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 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. Acesso em: 7 maio 2024.

BRASIL. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf. Acesso em: 7 maio 2024.

CARRANZA, C. *et al.* Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 2006, 2020.

CHAKRAVORTY, S. *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**, v. 8, n. 4, p. e00812-17, 2017.

CHEN, J. *et al.* BCG-induced trained immunity: history, mechanisms and potential applications. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, n. 1, 2023. Disponível em: Acesso em: 21 maio 2025.

COVIÁN, C. *et al.* BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.02806/full>. Acesso em: 9 ago. 2025.

DINNES, J. *et al.* A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. **Health Technology Assessment (Winchester, England)**, v. 11, n. 3, p. 1–196, 2007.

DRAIN, P. K. *et al.* Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, p. e00021-18, 2018.

FATIMA, S. *et al.* Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. **Life sciences**, Netherlands, v. 252, p. 117594, 2020.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. Immune cell interactions in tuberculosis. **Cell**, v. 185, n. 25, p. 4682–4702, 2022.

FOSTER, M. *et al.* BCG-induced protection against Mycobacterium tuberculosis infection: Evidence, mechanisms, and implications for next-generation vaccines. **Immunological Reviews**, v. 301, n. 1, p. 122–144, 2021.

FRANCO, A. R.; PERI, F. Developing New Anti-Tuberculosis Vaccines: Focus on Adjuvants. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 78, 2021.

GALAGAN, J. E. Genomic insights into tuberculosis. **Nature Reviews Genetics**, v. 15, n. 5, p. 307–320, 2014.

GLYNN, J. R. *et al.* BCG re-vaccination in Malawi: 30-year follow-up of a large, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Global Health**, v. 9, n. 10, p. e1451–e1459, 2021.

HAMADA, Y. *et al.* Predictive performance of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for incident tuberculosis: an individual participant data meta-analysis. **eClinicalMedicine**, v. 56, p. 101815, 2023.

HAMADA, Y. *et al.* Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. **The European Respiratory Journal**, v. 58, n. 5, p. 2100167, 2021.

HOUBEN, R. M. G. J.; DODD, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLoS medicine**, United States, v. 13, n. 10, p. e1002152, 2016.

JENSEN, KAI ADOLF. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. v. 24, p. 78–112, 1954.

JOSHI, R. *et al.* Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. **PLoS medicine**, v. 3, n. 12, p. e494, 2006.

KARONGA PREVENTION TRIAL GROUP. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. **The Lancet**, v. 348, n. 9019, p. 17–24, 1996.

KOCH, M. L.; COTE, R. A. Comparison of fluorescence microscopy with ziehl-neelsen stain for demonstration of acid-fast bacilli in smear preparations and tissue sections. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 91, p. 283–284, 1965.

KOEKEN, V. A. *et al.* BCG vaccination in humans inhibits systemic inflammation in a sex-dependent manner. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 10, p. 5591–5602, 2020.

KONEMAN, E. W. *et al.* **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

KUDOH, S.; KUDOH, T. A simple technique for culturing tubercle bacilli. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 51, n. 1, p. 71–82, 1974.

KUMAR, P. A Perspective on the Success and Failure of BCG. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.778028/full>. Acesso em: 29 maio 2025.

LANGE, C. *et al.* 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. e2–e12, 2022.

LEÃO, S. *et al.* **Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria.** [s.l.]: [s.n.], 2004.

LOWRIE, D. B. *et al.* Multi-omics analysis reveals that linoleic acid metabolism is associated with variations of trained immunity induced by distinct BCG strains. **Science Advances**, v. 10, n. 14, 2024. Disponível em: Acesso em: 21 maio 2025.

MANGTANI, P. *et al.* Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 58, n. 4, p. 470–480, 2014.

MARTINEZ, L. *et al.* Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. **The Lancet. Global health**, v. 10, n. 9, p. e1307–e1316, 2022.

MENZIES, N. A. *et al.* Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 18, n. 8, p. e228–e238, 2018.

NEMES, E. *et al.* Optimization and Interpretation of Serial QuantiFERON Testing to Measure Acquisition of Mycobacterium tuberculosis Infection. **American journal of respiratory and critical care medicine**, United States, v. 196, n. 5, p. 638–648, 2017.

NEMES, E. *et al.* Prevention of M. tuberculosis Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. **The New England journal of medicine**, United States, v. 379, n. 2, p. 138–149, 2018.

NOLT, D.; STARKE, J. R. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. **Pediatrics**, v. 148, n. 6, p. e2021054663, 2021.

OPOTA, O. *et al.* The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 11, p. 1370–1376, 2019.

PAI, M. *et al.* Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. **Clinical microbiology reviews**, United States, v. 27, n. 1, p. 3–20, 2014.

PAI, M. *et al.* Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 16076, 2016.

RAVESLOOT-CHÁVEZ, M. M.; DIS, E. V.; STANLEY, S. A. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. **Annual Review of Immunology**, v. 39, n. Volume 39, 2021, p. 611–637, 2021.

RINGSHAUSEN, F. C.; SCHABLON, A.; NIENHAUS, A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, v. 7, n. 1, p. 6, 2012.

RODRIGUES, L. C. *et al.* Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. **The Lancet**, v. 366, n. 9493, p. 1290–1295, 2005.

SAKULA, A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. **Thorax**, v. 37, n. 4, p. 246–251, 1982.

SALGAME, P. *et al.* Latent tuberculosis infection--Revisiting and revising concepts. **Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)**, v. 95, n. 4, p. 373–384, 2015.

SCHMIDT, A. C. *et al.* BCG Revaccination for the Prevention of Mycobacterium tuberculosis Infection. **The New England journal of medicine**, v. 392, n. 18, p. 1789–1800, 2025.

SCHRAGER, L. K. *et al.* The status of tuberculosis vaccine development. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. e28–e37, 2020.

SCRIBA, T. J.; NETEA, M. G.; GINSBERG, A. M. Key recent advances in TB vaccine development and understanding of protective immune responses against Mycobacterium tuberculosis. **Seminars in Immunology**, v. 50, p. 101431, 2020.

SETIABUDI AWAN, T. P. *et al.* Protection against tuberculosis by Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination: A historical perspective. **Med**, v. 3, n. 1, p. 6–24, 2022.

SHAH, J. A. *et al.* Nontuberculous Mycobacteria and Heterologous Immunity to Tuberculosis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 220, n. 7, p. 1091–1098, 2019.

SOARES, T. R. *et al.* Evaluation of chest X-ray with automated interpretation algorithms for mass tuberculosis screening in prisons: a cross-sectional study. **Lancet Regional Health. Americas**, v. 17, p. 100388, 2023.

SUMNER, T. *et al.* Modelling the health and economic impacts of M72/AS01E vaccination and BCG-revaccination: Estimates for South Africa. **Vaccine**, v. 42, n. 6, p. 1311–1318, 2024.

TAIT, D. R. *et al.* Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 25, p. 2429–2439, 2019.

TAMERIS, M. *et al.* Safety, reactogenicity, and immunogenicity of MTBVAC in infants: a phase 2a randomised, double-blind, dose-defining trial in a TB endemic setting. **eBioMedicine**, v. 114, 2025. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(25\)00072-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(25)00072-6/fulltext). Acesso em: 2 jun. 2025.

TIEMERSMA, E. W. *et al.* Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. **PLOS ONE**, v. 6, n. 4, p. e17601, 2011.

TKACHUK, A. P. *et al.* Safety and Immunogenicity of the GamTBvac, the Recombinant Subunit Tuberculosis Vaccine Candidate: A Phase II, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. **Vaccines**, v. 8, n. 4, p. 652, 2020.

TOVAR, M.; MORENO, Y.; SANZ, J. Addressing mechanism bias in model-based impact forecasts of new tuberculosis vaccines. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 5312, 2023.

UDEN, L. *et al.* Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. ofx137, 2017.

UN. **Global Sustainable Development Report - 2015 Edition Advance Unedited Version**. [S. l.: s. n.], 2015. Disponível em: Acesso em: 11 out. 2024.

UPLEKAR, M. *et al.* WHO's new end TB strategy. **Lancet (London, England)**, v. 385, n. 9979, p. 1799–1801, 2015.

VAN DORST, M. M. A. R. *et al.* Immunological factors linked to geographical variation in vaccine responses. **Nature Reviews. Immunology**, v. 24, n. 4, p. 250–263, 2024.

VERMA, D.; CHAN, E. D.; ORDWAY, D. J. Non-Tuberculous Mycobacteria Interference with BCG-Current Controversies and Future Directions. **Vaccines**, v. 8, n. 4, p. 688, 2020.

WANG, H. *et al.* Enhancing TB Vaccine Efficacy: Current Progress on Vaccines, Adjuvants and Immunization Strategies. **Vaccines**, v. 12, n. 1, p. 38, 2024.

WEERASURIYA, C. K. *et al.* New tuberculosis vaccines: advances in clinical development and modelling. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 6, p. 661–681, 2020.

WHO. **Global tuberculosis report 2024**. Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2024.

WHO. **Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management**. Geneva: World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531235>. Acesso em: 9 set. 2024.

WHO. **Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system**. Geneva: World Health Organization, 2011. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf. .

WHO. **Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection: WHO policy statement**. Geneva: World Health Organization, 2022a. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351191/9789240042346-eng.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2024.

WHO. **WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Susceptible Tuberculosis Treatment**. Geneva: World Health Organization, 2022b. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf. Acesso em: 10 nov. 2024.

WINJE, B. A. *et al.* Stratification by interferon- γ release assay level predicts risk of incident TB. **Thorax**, p. thoraxjnl-2017-211147, 2018.

ZHOU, G. *et al.* Positive rates of interferon- γ release assay and tuberculin skin test in detection of latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of 200,000 head-to-head comparative tests. **Clinical Immunology**, v. 245, p. 109132, 2022.

ZHUANG, L. *et al.* Mycobacterium tuberculosis: immune response, biomarkers, and therapeutic intervention. **MedComm**, v. 5, n. 1, p. e419, 2024.

ZHUANG, L. *et al.* Next-Generation TB Vaccines: Progress, Challenges, and Prospects. **Vaccines**, v. 11, n. 8, p. 1304, 2023.

ZWERLING, A. *et al.* Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. **Thorax**, v. 67, n. 1, p. 62–70, 2012.

ZWERLING, A. *et al.* Repeat IGRA Testing in Canadian Health Workers: Conversions or Unexplained Variability?. **PLOS ONE**, v. 8, n. 1, p. e54748, 2013.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Material Suplementar 1

THE LANCET Infectious Diseases

Supplementary appendix 1

\

This translation in Portuguese was submitted by the authors and we reproduce it as supplied. It has not been peer reviewed. *The Lancet's* editorial processes have only been applied to the original in English, which should serve as reference for this manuscript.

Esta tradução em português foi submetida pelos autores e nós não fizemos quaisquer alterações. Esta versão não foi revista por pares. O processo editorial do The Lancet só foi aplicado à versão original em inglês, que deve servir como referência para este artigo.

Supplement to: dos Santos PCP, Messina NL, de Oliveira RD, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2024; published online Feb 26. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00818-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00818-6).

Efeito da vacina BCG contra a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em trabalhadores de saúde adultos brasileiros: um ensaio clínico aninhado

Resumo

Contexto: A eficácia da vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) para a tuberculose pulmonar em adultos permanece incerta. Neste estudo, objetivamos avaliar o efeito da vacinação com BCG-Dinamarca para prevenir a conversão inicial e sustentada do ensaio de liberação de interferon-gama em trabalhadores de saúde brasileiros.

Métodos: Este subestudo é parte de um ensaio clínico randomizado, o estudo BRACE (NCT04327206), que avaliou a vacina BCG-Dinamarca em trabalhadores de saúde brasileiros (com idade ≥ 18 anos) de Manaus, Campo Grande e Rio de Janeiro, sem considerar se já haviam sido vacinados com BCG. Foram excluídos os participantes com contraindicações à vacina BCG, tratamento prolongado (>1 mês) com medicamentos antituberculose, reações adversas prévias ao BCG, vacinação recente com BCG ou não adesão às intervenções propostas. Os elegíveis foram alocados aleatoriamente (1:1) para receber uma injeção intradérmica de 0,1 mL de BCG-Dinamarca [cepa dinamarquesa 1331; AJ Vacinas, Copenhague] ou de solução salina a 0,9%, usando um sistema web de randomização em blocos de tamanhos variados (2, 4 ou 6), estratificado por local do estudo, faixa etária (<40 , ≥ 40 a <60 , ≥ 60 anos) e comorbidades (diabetes, doença respiratória crônica, condição cardíaca e hipertensão). Seringas obliteradas evitaram a revelação das atribuições do grupo. O teste QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) Plus (Qiagen; Hilden, Alemanha) foi usado para medir a infecção por tuberculose nas avaliações basais e de 12 meses. O desfecho primário de eficácia foi a conversão do QFT Plus ($\geq 0,35$ UI/mL) em 12 meses nos participantes com resultado basal negativo ($<0,35$ UI/mL).

Resultados: Entre 07 de outubro de 2020 e 12 de abril de 2021, 1985 (77,3%) dos 2568 participantes foram elegíveis para a avaliação QFT Plus de 12 meses e foram incluídos neste subestudo; 996 (50,2%) dos 1985 estavam no grupo BCG e 989 (49,8%) estavam no grupo placebo. No geral, 1475 (74,3%) dos 1985 participantes eram mulheres e 510 (25,7%) eram homens, e a idade média era de 39 anos (IQR 32–47). Durante os primeiros 12 meses, a conversão QFT Plus ocorreu em 66 (3,3%) dos 1985 participantes, sem diferenças significativas por local do estudo ($p=0,897$). Especificamente, 34 (3,4%) dos 996 participantes tiveram conversão QFT inicial no grupo BCG em comparação com 32 (3,2%) dos 989 no grupo placebo (razão de risco 1,09 [IC 95% 0,67–1,77]; $p=0,791$).

Interpretação: A vacinação com BCG-Dinamarca não reduziu o risco de conversão inicial do QFT Plus em trabalhadores de saúde brasileiros. Este achado destaca a necessidade de melhor compreender a prevenção da tuberculose em populações de alto risco.

Financiamento: A Bill & Melinda Gates Foundation, a Minderoo Foundation, a Sarah and Lachlan Murdoch, a Royal Children's Hospital Foundation, a Health Services Union NSW, a Peter Calvert-Jones Foundation, a Modara Pines Charitable Foundation, a United Health Group Foundation, a Epworth Healthcare, e doadores individuais.

Apêndice 2 – Material Suplementar 2

THE LANCET

Infectious Diseases

Supplementary appendix 2

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed.
We post it as supplied by the authors.

Supplement to: dos Santos PCP, Messina NL, de Oliveira RD, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2024; published online Feb 26. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00818-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00818-6).

Appendix to Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial

Paulo Cesar Pereira dos Santos, M.S.¹, Nicole Messina^{2,3}, Ph.D., Roberto Dias de Oliveira, Ph.D.^{4,5}, Patricia Vieira da Silva, Ph.D.¹, Marco Antonio Moreira Puga, Ph.D.¹, Margareth Dalcolmo, Ph.D.^{6,7}, Glaucé dos Santos, B.Sc.^{6,7}, Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, Ph.D.^{8,9}, Bruno Araújo Jardim, M.Sc.⁸, Fernando Fonseca de Almeida e Val, Ph.D.⁸, Nigel Curtis, Ph.D.^{2,3,10}, Jason Andrews, M.D.^{11*}, Julio Croda, Ph.D.^{1,12,13*}

* These authors contributed equally.

1. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS, Campo Grande, MS, Brazil.
2. Infectious Diseases Group, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, Australia.
3. Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia.
4. Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Dourados, MS, Brazil.
5. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, Brazil.
6. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil
7. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.
8. Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil.
9. Instituto Leônidas & Maria Deane, Oswaldo Cruz Foundation Ministry of Health, Amazonas, Brazil.
10. Infectious Diseases, The Royal Children's Hospital Melbourne, Parkville, Victoria, Australia.
11. Stanford University School of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford, CA, United States of America.
12. Fiocruz Mato Grosso do Sul, Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, MS, Brazil.
13. Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA.

Table of Contents

Supplementary Results	2
Supplementary Table 1. The primary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the intention-to-treat population (regardless of Month 12 QFT performed).*	2
Supplementary Table 2. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the intention-to-treat population (Month 12 QFT available).*	3
Supplementary Table 3. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the intention-to-treat population (regardless of Month 12 QFT performed).*	4
Supplementary Table 4. The primary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (Month 12 QFT available).*	5
Supplementary Table 5. The primary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (regardless of Month 12 QFT performed).*	6
Supplementary Table 6. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (Month 12 QFT available).*	7
Supplementary Table 7. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (regardless of Month 12 QFT performed).*	8

Supplementary Results

Supplementary Table 1. The primary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the intention-to-treat population (regardless of Month 12 QFT performed).*

	BCG group	Placebo group	RR (95% CI)	p-value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/1129 (3.0)	32/1140 (2.8)	1.09 (0.66 to 1.77)	0.727
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/1129 (1.3)	19/1140 (1.7)	0.81 (0.41 to 1.60)	0.546
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/1129 (1.3)	13/1140 (1.1)	1.17 (0.56 to 2.51)	0.671
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/1129 (0.5)	5/1140 (0.4)	1.21 (0.37 to 3.95)	0.757
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/1129 (0.2)	3/1140 (0.3)	0.66 (0.11 to 3.97)	0.654
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL, and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/1078 (2.0)	23/1093 (2.1)	0.99 (0.55 to 1.78)	0.971

Data are n/N (%), unless otherwise specified. *All analyses were done in the intention-to-treat population. QFT=QuantiFERON-TB Gold.

Supplementary Table 2. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the intention-to-treat population (Month 12 QFT available).*

	BCG group	Placebo group	RR (95% CI)	p-value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/996 (3.4)	32/989 (3.2)	1.05 (0.65 to 1.71)	0.833
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/996 (1.5)	19/989 (1.9)	0.79 (0.40 to 1.56)	0.490
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/996 (1.5)	13/989 (1.3)	1.14 (0.54 to 2.40)	0.727
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/996 (0.6)	5/989 (0.5)	1.14 (0.35 to 3.75)	0.825
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/996 (0.2)	3/989 (0.3)	0.62 (0.10 to 3.73)	0.611
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL, and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/957 (2.3)	23/950 (2.4)	0.95 (0.53 to 1.72)	0.873

Data are n/N (%), unless otherwise specified. *All analyses were done in the intention-to-treat population. QFT=QuantiFERON-TB Gold.

Supplementary Table 3. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the intention-to-treat population (regardless of Month 12 QFT performed).*

	BCG group	Placebo group	RR (95% CI)	p-value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/1129 (3.0)	32/1140 (2.8)	1.08 (0.66 to 1.75)	0.762
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/1129 (1.3)	19/1140 (1.7)	0.81 (0.41 to 1.60)	0.551
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/1129 (1.3)	13/1140 (1.1)	1.17 (0.56 to 2.46)	0.681
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/1129 (0.5)	5/1140 (0.4)	1.17 (0.36 to 3.85)	0.792
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/1129 (0.2)	3/1140 (0.3)	0.64 (0.11 to 3.86)	0.634
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL, and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/1078 (2.0)	23/1093 (2.1)	0.98 (0.54 to 1.76)	0.940

Data are n/N (%), unless otherwise specified. *All analyses were done in the intention-to-treat population. QFT=QuantiFERON-TB Gold.

Supplementary Table 4. The primary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (Month 12 QFT available).*

	BCG group	Placebo group	RR (95% CI)	p-value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/995 (3.4)	32/985 (3.2)	1.06 (0.66 to 1.73)	0.799
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/995 (1.5)	19/985 (1.9)	0.80 (0.40 to 1.57)	0.504
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/995 (1.5)	13/985 (1.3)	1.15 (0.54 to 2.45)	0.716
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/995 (0.6)	5/985 (0.5)	1.17 (0.36 to 3.85)	0.790
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/995 (0.2)	3/985 (0.3)	0.64 (0.11 to 3.84)	0.632
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL, and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/956 (2.3)	23/946 (2.4)	0.96 (0.53 to 1.73)	0.896

Data are n/N (%), unless otherwise specified. *All analyses were done in the per-protocol population. QFT=QuantiFERON-TB Gold.

Supplementary Table 5. The primary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (regardless of Month 12 QFT performed).*

	BCG group	Placebo group	RR (95% CI)	p-value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/1127 (3.0)	32/1136 (2.8)	1.09 (0.67 to 1.77)	0.731
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/1127 (1.3)	19/1136 (1.7)	0.81 (0.41 to 1.60)	0.542
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/1127 (1.3)	13/1136 (1.1)	1.17 (0.56 to 2.50)	0.672
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/1127 (0.5)	5/1136 (0.4)	1.20 (0.37 to 3.95)	0.758
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/1127 (0.2)	3/1136 (0.3)	0.66 (0.11 to 3.96)	0.654
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL, and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/1076 (0.2)	23/1089 (0.3)	0.99 (0.55 to 1.78)	0.968

Data are n/N (%), unless otherwise specified. *All analyses were done in the per-protocol population. QFT=QuantiFERON-TB Gold.

Supplementary Table 6. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (Month 12 QFT available).*

	BCG group	Placebo group	RR (95% CI)	p-value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/995 (3.4)	32/985 (3.2)	1.05 (0.65 to 1.71)	0.842
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/995 (1.5)	19/985 (1.9)	0.79 (0.40 to 1.55)	0.339
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/995 (1.5)	13/985 (1.3)	1.14 (0.54 to 2.40)	0.731
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/995 (0.6)	5/985 (0.5)	1.14 (0.35 to 3.74)	0.827
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/995 (0.2)	3/985 (0.3)	0.62 (0.10 to 3.72)	0.610
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL, and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/956 (2.3)	23/946 (2.4)	0.95 (0.53 to 1.71)	0.867

Data are n/N (%), unless otherwise specified. *All analyses were done in the per-protocol population. QFT=QuantiFERON-TB Gold.

Supplementary Table 7. The secondary analysis of QuantiFERON results stratified by study arm in the per-protocol population (regardless of Month 12 QFT performed).*

	BCG group	Placebo group	RR (95% CI)	p-value
Primary outcome				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	34/1127 (3.0)	32/1136 (2.8)	1.08 (0.66 to 1.75)	0.768
Secondary outcome				
Sustained conversion (positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	15/1127 (1.3)	19/1136 (1.7)	0.81 (0.41 to 1.60)	0.545
Exploratory outcomes				
QFT conversion (positivity threshold ≥ 0.70 IU/mL)	15/1127 (1.3)	13/1136 (1.1)	1.17 (0.56 to 2.46)	0.682
QFT conversion (positivity threshold ≥ 2.00 IU/mL)	6/1127 (0.5)	5/1136 (0.4)	1.17 (0.36 to 3.84)	0.794
QFT conversion (positivity threshold ≥ 4.00 IU/mL)	2/1127 (0.2)	3/1136 (0.3)	0.64 (0.11 to 3.85)	0.633
QFT conversion (baseline QFT < 0.20 IU/mL, and positivity threshold ≥ 0.35 IU/mL)	22/1076 (0.2)	23/1089 (0.3)	0.98 (0.54 to 1.76)	0.936

Data are n/N (%), unless otherwise specified. *All analyses were done in the per-protocol population. QFT=QuantiFERON-TB Gold.