



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

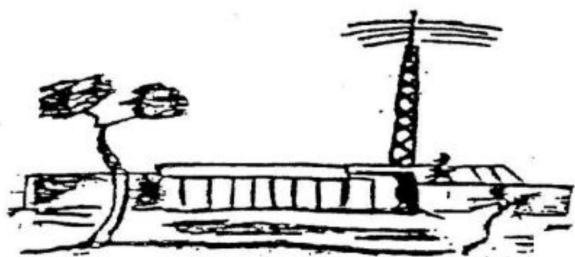
Bruno Oliveira e Lima

**RESPOSTA AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE
DROGA RESISTENTE NA REGIÃO CENTRO-OESTE, 2008-2017.**

**BRASÍLIA
17 de junho de 2020**

**RESPOSTA AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE
DROGA RESISTENTE NA REGIÃO CENTRO-OESTE, 2008-2017.**

Bruno Oliveira e Lima



Dissertação de conclusão de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília para a obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Professor Dr. Gerson Oliveira
Penna

Co-orientador: Professor Dr. Mauro Niskier
Sanchez

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira e Lima, Bruno

RESPOSTA AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE DROGA RESISTENTE NA REGIÃO CENTRO-OESTE, 2008-2017 / Bruno Oliveira e Lima; orientador Gerson Oliveira Penna; Co-orientador Mauro Niskier Sanchez. -- Brasília, 2020.

46 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) -- Universidade de Brasília, 2020.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose Multi-droga Resistente. I. Oliveira Penna, Gerson, orient. II. Niskier Sanchez, Mauro, co-orient. III. Título.

**RESPOSTA AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE
DROGA RESISTENTE NA REGIÃO CENTRO-OESTE, 2008-2017.**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**DATA DE APRESENTAÇÃO
17 de junho de 2020**

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Gerson Oliveira Penna – Membro titular Orientador –
NMT/UnB – gerson.penna@fiocrz.br

Professor Wildo Navegantes – Membro titular Interno – NMT/UnB –
wildo74@gmail.com

Professor Felipe Teixeira de Mello Freitas – Escola Superior de Ciência da
Saúde do DF - Membro titular Externo – felipetmf@gmail.com

Professora Elisabeth Carmem Duarte – Membro suplente – NMT/UnB –
eduarte@unb.br

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família, a começar pela minha mãe Ida, por me ensinar que o melhor caminho é o conhecimento. A minha avó Ivone que foi exemplo da importância do trabalho. A minha esposa Larissa, pelo incentivo, paciência e amor e ao meu filho Bento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores Dr. Mauro Sanchez e Dr. Gerson Penna por toda a paciência e perseverança em me auxiliar com todas as dificuldades.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 Classificação da TB resistente segundo a OMS.	Página 15
Tabela 2 Classificação dos desfechos do tratamento segundo a OMS.	Página 21
Artigo Tabela 1. Características da população do estudo.	Página 31
Artigo Tabela 2. Modelo para a estimação das associações das exposições de tratamentos.	Página 33
Artigo Tabela 3. Avaliação do viés atribuível ao desfecho composto.	Página 34
Quadro 1 – Esquema básico de tratamento para adultos e adolescentes MS/Brasil.	Página 19
Quadro 2 – Esquema básico de tratamento para crianças menores de 10 anos MS/Brasil.	Página 20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação de países prioritários para TB, TB-HIV e MDR-TB – 2016 a 2020. Página 17

Figura 2: DAG demonstrando as variáveis condicionantes do desfecho Página 32

Artigo – Figura 1: DAG demonstrando as variáveis condicionantes do desfecho Página38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BACO – *Bias Attributable to Composite Outcome*

DAG – Gráfico Acíclico Direcionado

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana.

MS – Ministério da Saúde.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

RR-TB – Tuberculose com monorresistência a rifampicina.

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

SITE-TB – Sistema de Informação de Tratamento Especiais da Tuberculose.

TARV – Terapia Antirretroviral.

TB – Tuberculose.

TB-MDR – Tuberculose Multi-droga resistente.

TBXDR – Tuberculose extensivamente resistente.

TDO – Tratamento diretamente observado.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não contou com apoio financeiro externo

ÍNDICE

Ficha Catalográfica	-----	Página 3
Folha de rosto	-----	Página 4
Dedicatória	-----	Página 5
Agradecimentos	-----	Página 6
Lista de quadros e tabelas	-----	Página 7
Lista de figuras	-----	Página 8
Lista de abreviaturas e siglas	-----	Página 9
Financiamento	-----	Página 10
Índice	-----	Página 11
Resumo	-----	Página 12
<i>Abstract</i>	-----	Página 13
Introdução	-----	Página 14
Justificativa	-----	Página 29
Objetivos	-----	Página 30
Materias e métodos	-----	Página 30
Aspectos éticos	-----	Página 33
Artigo	-----	Página 34
Conclusões	-----	Página 48
Referências bibliográficas	-----	Página 49

RESUMO

Premissa: As dificuldades impostas pela tuberculose multidroga resistente (TB-MDR) para o tratamento e implicações prognósticas determina a necessidade de conhecimento sobre fatores associados a desfechos desfavoráveis nesse contexto, na presente pesquisa temos como objetivos elucidar essa questão.

Métodos: Estudo de coorte não concorrente dos casos de tuberculose com tratamentos especiais na Região Centro-Oeste entre 2008 e 2017, com pacientes selecionados no sistema de notificação para tratamentos especiais de tuberculose (SITE-TB).

Foi elaborado um Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) considerando as variáveis medidas e algumas não medidas para identificar o set mínimo de variáveis para condicionar a estimação das associações entre as variáveis pré-selecionadas (álcool e tipo de paciente) e o desfecho composto entre óbito, abandono e falência do tratamento.

Posteriormente foi realizada uma análise de variáveis condicionais com uma regressão de Poisson robusta, considerando-se associação relevante estatisticamente aquelas que apresentaram $p < 0,05$.

Para as associações de interesse, foi avaliada a presença de viés associado ao desfecho composto calculando o índice *Bias Attributable to Composite Outcome (BACO)*.

Resultados: Como resultado, observou-se que o reingresso pós-abandono esteve associado a 2.65 (IC95%: 1,29-5,45) vezes o risco de desfecho desfavorável (desfecho composto: morte, abandono ou falência) comparado com os pacientes novos sem antecedente de tratamentos prévios. Os índices BACO para as associações das categorias do tipo de paciente foram significativamente inferiores a 1 ($p < 0.001$).

Conclusão: Pacientes em reingresso pós-abandono tiveram um risco significativamente maior de desfecho malsucedido comparado com aqueles pacientes novos. Essa associação poderia ainda estar subestimando o efeito do abandono a julgar pelo índice BACO.

ABSTRACT

Background: The difficulties imposed by multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) for treatment and prognostic implications determine the importance of studies about factors associated with unfavorable outcomes, in this research we aim to clarify this matter.

Methods: Non-concurrent cohort study of tuberculosis cases with special treatments in the Midwest region between 2008 and 2017, with patients selected in the notification system for special tuberculosis treatments (SITE-TB).

A Directed Acyclic Graph (DAG) was elaborated considering the measured and some non-measured variables to identify the minimum set of variables to condition the estimation of the associations between the pre-selected variables (alcohol and type of patient) and the unsuccessful outcome.

Subsequently, an analysis of conditional variables was performed with a robust Poisson regression, considering statistically relevant association those that presented $p < 0.05$.

For associations of interest, the presence of bias associated with the composite outcome was assessed by calculating the *Bias Attributable to Composite Outcome* (BACO) index.

Results: It was observed that post-default reentry was associated with 2.65 (95% CI: 1.29-5.45) times the risk of unfavorable outcome (composite outcome: death, default or failure) compared with new patients with no previous treatment. The BACO indices for association in patient type categories were significantly less than 1 ($p < 0.001$).

Conclusion: Patients on re-entry after default had a significantly higher risk of unsuccessful outcome compared to new patients. This association could still be underestimating the effect judging by the BACO index.

I. INTRODUÇÃO:

A tuberculose (TB) é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, tem apresentação clínica espectral que tem como manifestação mais comum a forma pulmonar, podendo ainda afetar outros sítios, classificada como tuberculose extrapulmonar. É doença ancestral, permanecendo um problema de saúde mundial. Está entre as dez principais causas de óbito no mundo e como a principal causa de mortalidade específica por doença infecciosa, apesar de existir tratamento efetivo⁽¹⁾.

O *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo aeróbio estrito que não se apresenta na natureza em forma livre. Se constitui em bacilos retos ou discretamente curvos, imóveis e não formadores de cápsulas ou esporos, com parede celular rica em lipídios, reduzindo a efetividade de antibióticos e aumentando a sua resistência à destruição macrofágica^(2,3). Tem seu crescimento condicionado por diversos fatores, principalmente a concentração de oxigênio, presença de nutrientes e o pH. Este patógeno é bastante resistente ao resfriamento, congelamento e desidratação, e sensível ao calor, luz solar e radiação ultravioleta^(2,4).

A disseminação se dá pelas vias aérea prioritariamente, com os pacientes portadores de doença pulmonar lançando os bacilos no ambiente através da tosse, espirro e fala. Inicialmente são liberadas as gotículas de Pfluger, sendo grandes e com grande quantidade de bacilos. Posteriormente estas desidratam, formando partículas menores contendo um ou dois bacilos, denominados núcleos de Wells. Apenas pacientes bacilíferos, aqueles com TB pulmonar ou laríngea com baciloscopia positiva, tem capacidade de transmitir a doença. Estima-se que cada paciente nesta condição infecte de 10 a 15 pessoas^(1,3).

Uma vez no novo hospedeiro o *M. tuberculosis* apresenta inúmeros mecanismos de evasão imune, principalmente na resistência à destruição macrofágica, se proliferando dentro destas células, com posterior disseminação linfática⁽²⁾.

Diversos fatores estão implicados no controle da infecção primária ou manifestação da doença a depender da virulência do bacilo, da fonte infectante e das características do indivíduo infectado⁽⁵⁾.

Mesmo após o controle imune da infecção primária, o bacilo apresenta a capacidade de latência, inibindo sua multiplicação por muitos anos e não sendo atacado pelo sistema imune. Esta característica se reflete clinicamente no intervalo entre a infecção primária e a reativação da doença^(3,4) Existe evidencia tanto epidemiológica quanto genética de que um terceiro grupo de pacientes apresentarão a doença a partir de uma reinfecção exógena anos após a infecção primária, sendo a reinfecção exógena e a reativação endógena os dois principais mecanismos para a tuberculos⁽⁶⁾.

Mesmo em condições ideais a multiplicação do *M. tuberculosis* demora mais de 18 horas para um ciclo completo, explicando as características pouco específicas dos seus sintomas e sua demorada progressão clínica⁽²⁾.

Estima-se que 1,7 bilhões de pessoas estejam infectadas no mundo, sendo que de 5% a 10% dessas apresentarão a doença⁽¹⁾. Entre indivíduos portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV), entretanto, cerca de 50% dos pacientes infectados manifestarão tuberculose durante a vida⁽⁴⁾.

Todas essas questões representam um desafio ao controle da TB, uma vez que pacientes infectados assintomáticos estão sobre risco de apresentar a doença a depender de fatores desencadeantes⁽⁴⁾.

I.1 Situação epidemiológica

A tuberculose é exemplo marcante da interação entre patógeno e hospedeiro, com resposta imune relacionada tanto à imunidade inata quanto adquirida . Estima-se que 1,7 bilhões de pessoas sejam infectadas pelo bacilo no mundo, entretanto, cerca de 10 milhões apresentam a doença por ano^(1,7).

A distribuição dos casos de TB é mundial, entretanto a incidência é extremamente variável regionalmente. Estima-se que em 2017 90% dos

pacientes eram adultos, a maioria homens. Do total dos pacientes 9% deles eram coinfectados com HIV, com 72% desse subgrupo localizado na África⁽¹⁾.

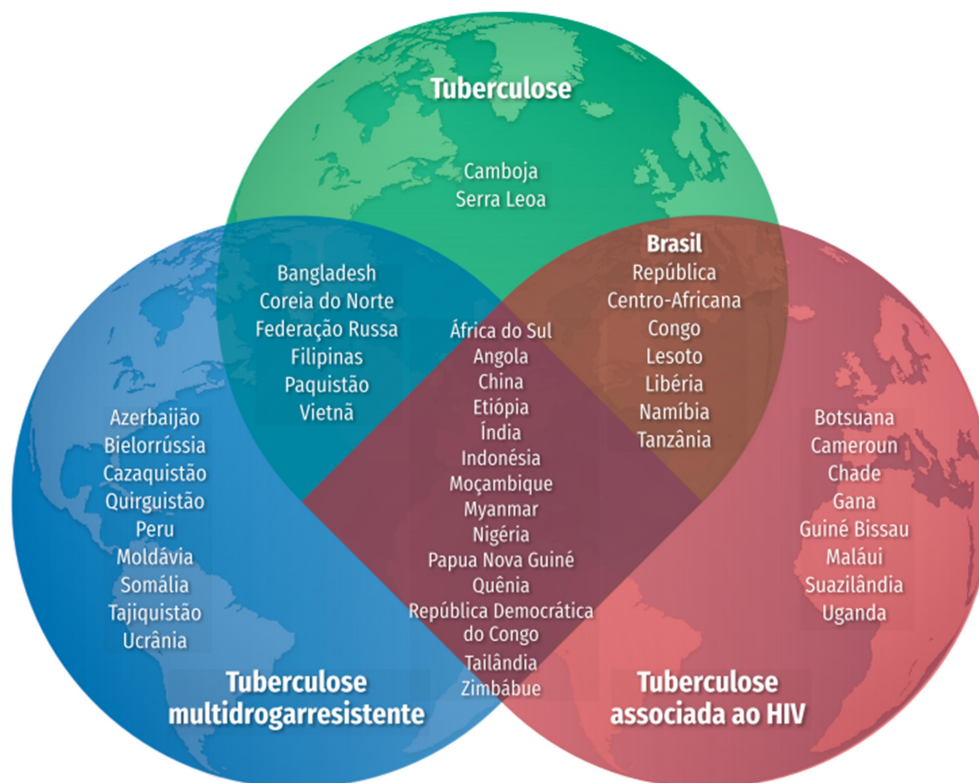
Como exemplo da heterogeneidade epidemiológica entre as regiões do globo ressalta-se que dois terços dos casos se concentram em oito países (Índia, China, Indonésia, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesh e África do Sul), todos países com grande população e baixo desenvolvimento social. As regiões das Américas e Europa correspondem a 6% dos casos⁽¹⁾.

A carga de doença pode ser mensurada pela incidência, prevalência ou mortalidade específicas, subdivididas entre TB, MDR-TB e infecção HIV-TB. A OMS seleciona os países com alta carga após um processo de consulta amplo, selecionando 20 países pela incidência absoluta estimada e outros 10 países nos termos da incidência per capita entre os ainda não incluídos no critério anterior. Desta forma cada subdivisão é composta por 30 países. O Brasil está classificado como um país de elevada carga da doença por ser um dos países com maior número de casos de TB e também por ser um dos países alta taxa de infecção TB-HIV. Os países de alta carga da doença de acordo com a OMS estão representados na Figura 1⁽¹⁾.

Existe grande esforço internacional no controle da doença, estando a TB contemplada no item 3 dos objetivos do crescimento sustentável, no subgrupo 3.3: Em 2030, acabar com a epidemia de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas e combater as hepatites, doenças relacionadas à água e outras doenças comunicáveis”. Ainda é citada no item 3.8 como indicador de cobertura básica de prevenção, tratamento e intervenções de cuidado⁽¹⁾.

No mesmo ínterim a estratégia *End TB*, idealizada pela OMS apresenta uma série de objetivos a serem alcançados até 2035, com múltiplos passos intermediários. Esses estão relacionados com a queda do número de mortes por TB, na diminuição da incidência e na porcentagem de domicílios afetados de forma catastrófica pela doença, além de vários outros indicadores e alvos relacionados⁽¹⁾.

Figura 1 – Classificação de países prioritários para TB, TB-HIV e MDR-TB – 2016 a 2020. Adaptado de OMS^(1,8).



Mesmo com esses objetivos e estratégias ainda em desenvolvimento observou-se queda da incidência em todo mundo a uma taxa de 2% ao ano. Quanto à mortalidade no mundo estima-se que a TB causou a morte de 1,3 milhões de pessoas entre pessoas HIV negativo em 2018, com queda de 29% neste índice desde o ano de 2000, sendo que 5% desde 2005. Já entre os pacientes HIV positivos ocorreram mais 300.000 mortes no mesmo ano, com queda de 44% desde 2000. A taxa de mortalidade está caindo 3% ao ano em média, com diminuição global de 42% desde 2000. Em 2017 a taxa de letalidade estimada foi de 16%, com meta de redução para 10% em 2020⁽¹⁾.

No contexto da redução dos indicadores de TB, o Brasil elaborou o Plano Nacional de Controle da TB, com estratégias disseminadas em todos os níveis de atenção em saúde assim como em todas as etapas de controle

de TB. Este projeto tem entre suas metas a diminuição do coeficiente de incidência para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e o coeficiente de mortalidade para menos de 1 óbito por 100 mil habitantes em 2035 ^(3,8).

No Brasil observa-se queda do coeficiente de incidência na ordem de 1% ao ano entre 2009 e 2018, sendo neste último ano foram notificados mais de 72.000 casos, com um coeficiente de incidência de 34,8 casos/100 mil habitantes. Embora tenha ocorrido essa queda no período recente ocorreu um aumento no número de casos em 2017 e 2018 se comparados ao período de 2014 a 2016⁽⁹⁾, talvez por maior adesão aos sistemas de notificação ou por fatores sócio-econômicos relacionados à crise econômica enfrentada pelo país.

Os coeficientes de mortalidade por TB também apresentaram declínio, variando de 2,57 por 100 mil habitantes para 2,2 por 100 mil habitantes entre 2008 em 2017. Apresentando decréscimo anual médio de 2,1%, com queda entre 2008 e 2012 e posterior estabilização⁽⁹⁾.

Ainda no território nacional 72,7% dos casos foram novos de TB foram confirmados laboratorialmente em 2018, mesmo após a disponibilização do teste rápido, facilitando tanto o diagnóstico laboratorial quanto a identificação de resistência a rifampicina^(9,10).

Os casos de retratamento, totalizaram 16,2%, entre esses a cultura de escarro foi realizada em 31,1% dos casos, mesmo constando no protocolo do Ministério da Saúde que todos os pacientes nessa situação devem ter material encaminhado para análise. Entre os casos com cultura positiva o teste de sensibilidade foi realizado em 43% dos pacientes. A testagem para HIV entre os casos novos de TB foi realizada em 75,5% das vezes e a ofertada terapia antirretroviral (TARV) para 47,4% dos coinfectados, novamente a aplicação do teste rápido e disponibilização da TARV deveria ser universal⁽⁹⁾.

Em relação ao tratamento, 36,9% dos casos novos receberam tratamento diretamente observado (TDO), com taxa de abandono no mesmo ano foi de 10,8%, o dobro do preconizado pela OMS, sendo o abandono ao

tratamento um dos principais fatores de risco para a resistência do bacilo. A taxa de cura dos casos novos com confirmação laboratorial foi de 71,4%% em 2017. Entre os casos novos de TB MDR a proporção de cura foi de 59,3% em relação ao ano de 2016(9,11).

A Região Centro-Oeste apresenta o menor coeficiente de incidência entre as regiões brasileiras, de 20,8 por 100.000 habitantes em 2018, sendo a variação entre os estados entre 11,5/100.000 habitantes no Distrito Federal e 38,7/100.000 habitantes em Mato Grosso. Em 2018 a Região Centro-Oeste registrou coeficiente de mortalidade de 1.3 por 100.000hab., com taxa de abandono ao tratamento nos casos novos com confirmação laboratorial de 11,2% novamente em 2017. Segundo o ultimo boletim epidemiológico do MS foram realizados cultura de escarro a 35,1% dos casos, os pacientes diagnosticados com TB realizaram teste de triagem para HIV na região em 75% das vezes, ofertando-se TARV em casos de coinfeção a 51,2% dos pacientes. O tratamento diretamente observado foi oferecido em 34,9% das vezes. A taxa de cura entre os casos novos por TB multidroga resistente e com resistência à rifampicina foi de 58,8%⁽⁹⁾.

I.2 Situação epidemiológica da TB resistente

Para fins de definição quanto aos tipos de resistência, foram utilizados os critérios da OMS, conforme sumarizado na tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da TB resistente segundo a OMS(12).

Classificação	Definição
Multiresistente (TB-MDR)	Resistência às duas drogas de primeira linha, rifampicina e isoniazida.
Resistência rifampicina (RR-TB)	a Monorresistência a rifampicina
Resistência isoniazida	a Monorresistência a isoniazida
Monorresistente polirresistente	e Resistência a uma ou mais drogas, não incluindo as duas drogas de primeira linha.

Extensivamente resistente (TBXDR)	Resistência a rifampicina e isoniazida, ainda resistência à pelo menos uma quinolona e uma droga injetável de segunda linha.
--	--

A Organização Mundial de Saúde estima que, no mundo, aproximadamente 3% dos casos novos de TB e 18% dos casos já tratados decorram de doença multidroga resistente, com a estimativa de 558.000 casos incidentes no mundo de MDR-TB em 2017. A estimativa para as Américas é de 2,7% para os casos novos e 14% para os já tratados. Nos países com alta incidência de TB em que há sistema de controle para os casos resistentes há uma tendência de aumento nos casos de resistência, mesmo naqueles países em que a incidência global vem diminuindo⁽¹⁾.

A TB resistente ao tratamento assume papel de destaque, dificultando as ações de controle da doença. Alguns países apresentam incidência elevada desses casos, como observado em alguns países do leste europeu, onde um terço dos casos em tratamento é correspondente a TB resistente⁽¹³⁾.

Para o Brasil há uma estimativa da OMS que a incidência de MDR-TB varie entre 6% e 11% dos casos⁽¹⁴⁾. Em 2014 foram notificados 260 casos novos de monorresistência, 81 de polirresistência, 371 de multirresistência e 56 casos de TBXDR. Ocorreu nesse ano diminuição do número de casos multirresistentes, com aumento dos casos de monorresistência⁽¹⁰⁾.

Estudo realizado em São Paulo encontrou resistência ao ofloxacina em 83,4% das amostras com resistência extensa ao tratamento. A partir de amostras com resistência multidrogas 2,8% apresentaram resistência a todas as drogas de primeira e segunda linha testadas. Entre essas amostras após análises genéticas foi possível agrupar 59% das cepas em *clusters*, evidência de transmissão dos patógenos resistentes⁽¹⁵⁾.

Avaliando-se nacionalmente os desfechos dos casos novos de TB resistentes ao tratamento 58% dos pacientes encerraram como cura ou completaram o tratamento, 6,3% com falha ao tratamento, com 17,7% de

abandonos e 10,6% de óbitos. Ainda foram relatados encerramento por outras causas em 1,2% dos casos, todos referentes ao ano de 2012⁽¹⁰⁾.

I.3 Sistemas de Vigilância e Informação em TB

As estratégias de vigilância epidemiológica em tuberculose participam centralmente do controle da doença, sendo necessária a integração dos vários níveis de atenção à saúde. Esses cumprem papel primordial na detecção de sintomáticos respiratórios, na busca e avaliação de pacientes contactantes e na supervisão e busca ativa de pacientes que abandonam o tratamento. Igualmente o treinamento das equipes assistenciais no diagnóstico da doença, assim como na prevenção da transmissão em serviços de saúde.

(3)

Encontra-se ainda alçada dos serviços de saúde a notificação da TB, uma vez que encontra-se na lista de doenças de notificação compulsória do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) brasileiro. Esse sistema compreende a lista de doenças que por sua importância clínica e epidemiológica apresentam notificação compulsória em nosso país. Este sistema é o responsável em consolidar os dados sobre todos os casos do agravo. Uma vez constatada resistência ao tratamento ou necessidade de tratamento especial por outro motivo o caso deve ser encerrado no Sinan e notificado no SITE-TB⁽³⁾.

A TB resistente é descrita no Brasil desde a década de 1950, entretanto ações organizadas para detecção da doença só foram iniciadas nos anos 90 por meio do I Inquérito Nacional de Resistência dos Fármacos Anti-TB. No ano 2000 a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde assumiu a vigilância passiva dos casos de TB resistente a partir das notificações das unidades de referência⁽¹⁶⁾.

No ano de 2004 foi criado então o Sistema TBMR, no intuito de aprimorar a notificação e acompanhamento dos pacientes com MDR-TB,

descentralizar a vigilância epidemiológica, gerar uma fonte de dados para pesquisa e melhora na logística e distribuição de insumos. Afim de expandir a vigilância epidemiológica e melhor atender as especificidades da TB resistente esse sistema foi aprimorado, desde 2013 sendo denominado SITE-TB(16), finalizando sua implantação em 2013 Sua implantação foi finalizada em 2013 e tem como vantagem em relação ao sistema anterior a possibilidade de classificação dos casos em TB monoresistente, multirresistente, polirresistente ou extensivamente resistente; enquanto anteriormente apenas os casos com suspeita de multirresistência eram notificados, em 2015 atingindo 229 centros de referência secundários e terciários alimentando o sistema⁽¹⁰⁾.

No SITE-TB os casos podem ser classificados como TB com esquema especial, tuberculose droga resistente e micobactéria não tuberculosa . Ainda devem ser classificados de acordo com o tipo de entrada como caso novo, reingresso após abandono, recidiva, falência do primeiro tratamento, falência ao retratamento, mudança de esquema ou mudança do padrão de resistência⁽⁵⁾.

No caso da TB droga resistente há necessidade de classificação da resistência encontrada no bacilo conforme identificado no teste de sensibilidade. A classificação utilizada por este sistema apresenta as categorias de monorresistência, quando apresentado resistência a apenas um fármaco, polirresistência, quando a dois ou mais fármacos excetuando-se a rifampicina e isoniazida, multiresistência, quando resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida, resistência extensiva, com resistência a rifampicina e isoniazida associada à quinolona e um injetável de segunda linha e resistencia a rifampicina isolada⁽⁵⁾.

Os casos podem ser encerrados como cura, tratamento completo, abandono, falência, óbito por TB, óbito por outra causa, transferência para outro país, mudança de esquema, mudança de diagnóstico e outras. Os paciente de TB resistente devem ser acompanhados por pelo menos 5 anos, para o diagnóstico e tratamento precoce dos casos de recidiva⁽⁵⁾. O

Ministério da Saúde utiliza os mesmos desfechos descritos de acordo com a OMS, como exposto na tabela 2.

Tabela 2 – Classificação dos desfechos do tratamento segundo a OMS(17).

Classificação	Definição
Cura	TB pulmonar com cultura negativa no último mês de tratamento e em pelo menos uma ocasião anterior.
Tratamento completo	Caso finalizado sem evidência de falência, porém sem confirmação laboratorial.
Abandono	Paciente com TB que não iniciou o tratamento ou quando o mesmo foi interrompido por dois meses consecutivos ou mais.
Falência	TB com cultura positiva no quinto mês ou depois, durante o tratamento
Óbito	Morte por qualquer motivo em paciente com TB.

I.4. Tratamento da TB

O tratamento anti TB ideal tem como objetivo atender a três prerrogativas: ter atividade bactericida precoce, ser capaz de prevenir a resistência ao tratamento e ter atividade esterilizante. Este é organizado em duas fases, sendo a primeira fase intensiva, com rápida diminuição da carga bacilar e da capacidade de disseminação. Já a fase de manutenção objetiva a eliminação dos bacilos latentes ou persistentes e a redução do risco de recidiva⁽³⁾.

O esquema básico para adultos e adolescentes compreende o uso de quatro fármacos na fase intensiva, com duração de dois meses e dois fármacos na fase de manutenção, com quatro meses de duração (Quadro 1). No tratamento de crianças a fase intensiva é realizada com três fármacos e a manutenção novamente com dois (Quadro 2)⁽³⁾.

Quadro 1 – Esquema básico de tratamento para adultos e adolescentes MS/Brasil⁽³⁾.

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Fonte: (RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT PLUS, 2005; WHO, 2003). Adaptado de BRASIL, 2011.

R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.

¹A apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível.

Quadro 2 – Esquema básico de tratamento para crianças menores de 10 anos MS/Brasil⁽³⁾.

FASES DO TRATAMENTO	FÁRMACOS	PESO DO PACIENTE						
		Até 20Kg	≥21Kg a 25Kg	≥26Kg a 30Kg	≥31Kg a 35Kg	≥36Kg a 39Kg	≥40Kg a 44Kg	≥45Kg
		Mg/Kg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1.000	1.000	1.500	1.500	2.000
4RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Adaptado da OMS, 2014.

Quanto ao local de tratamento nos casos novos e retratamento devem ser realizados na atenção básica, as apresentações meningoencefálicas e osteoarticulares devem ser encaminhadas à unidade hospitalar e posteriormente a atenção secundária, nesses casos a fase de manutenção do tratamento é estendida para 7 meses. Pacientes que façam uso de

esquemas diferentes do esquema básico por efeitos adversos, comorbidade e falência terapêutica devem ser encaminhados também à atenção secundária, ficando reservados aos casos com resistência comprovada o acompanhamento nas referências terciárias⁽³⁾.

O tratamento de paciente com coinfeção por HIV devem receber o tratamento padrão para TB, tanto nas drogas utilizadas quanto no tempo de tratamento. É primordial ainda o tratamento com TARV, sendo que o momento de início da terapia deverá ser decidido a depender do grau de imunossupressão do paciente, evitando a ocorrência da síndrome de reconstituição imune. Outro cuidado no tratamento desses pacientes é a substituição da rifampicina pela rifabutina, uma vez que a primeira apresenta interações medicamentosas com múltiplos antirretrovirais. Esse cuidado combinado oferece melhor controle do HIV, maior sobrevida e diminui também a chance de recidiva da TB(18–20).

I.5 Resistência ao tratamento e fatores de risco

A resistência ao tratamento para TB configura-se como uma ameaça aos programas de controle e prevenção desta doença, sendo relatado aumento na incidência de resistência ao tratamento em todo o mundo(1,21)Entre outros fatores, a TB resistente ao tratamento aumenta o período em que os pacientes permanecem bacilíferos, podendo aumentar o risco de disseminação das cepas resistentes ao tratamento⁽²²⁾.

Esta pode ser classificada como primária, quando o paciente não tem história prévia de tratamento para TB, ou seja aqueles infectados com cepas já resistentes. Já os pacientes com resistência com resistência secundária são aqueles em tratamento atual ou com tratamento prévio por mais de 30 dias(23).

Pacientes acometidos por TB resistente ao tratamento apresentam pior prognóstico em nosso meio, devido ao aumento no tempo necessário para a cura, além a aumentar sobremaneira os custos do tratamento^(21,22). Apesar de muitas referências afirmarem que o metabolismo das cepas

multirresistentes em geral ser menor comparado às micobactérias sensíveis ao tratamento, existem relatos de surgimento de cepas com virulência aumentada e resistência ao tratamento assim como com maior capacidade de disseminação, com relatos de transmissão das cepas já resistentes(24,25).

Um dos principais fatores associados a TB resistente a fármacos é o abandono ao tratamento, com aumento de até cinco vezes comparado aos pacientes em primeira terapia, sendo maior quanto mais tardio(26,27).

Pesquisa realizada no estado da Paraíba, quantitativa e qualitativa, encontrou como fatores relacionados ao abandono do tratamento o etilismo, uso de drogas ilícitas, efeitos adversos, aspectos socioeconômicos, motivos religiosos, dificuldades de acesso à assistência, vínculo ruim com os profissionais de saúde e a sensação de cura antes do término do tratamento(28).

Coorte retrospectiva de Viana *et al.* no estado do Rio de Janeiro descreve maior risco para o abandono do tratamento em pacientes com menos de 8 anos de estudo e também para aqueles que reingressaram após abandono. O mesmo trabalho encontrou como fator associado a menor risco de abandono idade maior que 50 anos(11). Preocupa o fato de muitos pacientes com TB resistente abandonaram o tratamento mesmo o tendo iniciado o sob supervisão direta⁽²¹⁾.

A TB apresenta-se como a primeira causa de mortalidade entre os pacientes vivendo com HIV, sendo que 11% de todas as mortes por HIV no mundo ocorrem nos coinfectados⁽¹⁾. Deve ser ofertado a todos os pacientes com diagnóstico de TB testagem rápida para HIV e TARV caso o diagnóstico seja estabelecido(20). No Brasil 75,5% dos pacientes com diagnóstico de TB foram testados para HIV e entre os casos novos de coinfeção a TARV foi disponibilizada a 47,4% dos doentes no ano de 2018⁽⁹⁾.

Apesar da associação importante entre HIV, mortalidade e prevalência da TB há pouca evidência de relação direta entre soropositividade e resistência ao tratamento de TB. entre os estudos analisados apenas um encontrou relação de risco estatisticamente significativa para essa

coinfecção, e apenas nos pacientes sem tratamento prévio(21,25,29,30). A coinfeção HIV/TB também não representou maior risco de infecção por cepas TBX-DR em comparação com cepas MDR-TB⁽¹⁵⁾.

O tabagismo também aparece como fator de risco em diversos estudos, além de contribuir para o prolongamento do tempo em que o escarro continua positivo(21,25,27,29,30). Outros fatores de risco apresentam resultados divergentes como o uso de drogas ilícitas, o local do diagnóstico, o etilismo, diabetes mellitus como comorbidade prévia e a positividade da cultura de escarro ao diagnóstico(21,25,27,29,30).

Outro fator importante no controle da TB resistente ao tratamento é o seu diagnóstico, muitas vezes demorado e só realizado em unidades secundárias e terciárias de assistência à saúde, quando deveria ser realizado na atenção primária. Para tanto é importante estabelecer protocolos de diagnóstico rápido e conhecer as cepas resistentes circulantes nos territórios, ainda investindo na estrutura para coleta de exames e treinamento específico das equipes assistenciais⁽²¹⁾. Corroborando para a melhor efetividade do tratamento sob essas condições, um estudo norte americano que estabeleceu protocolo para diagnóstico rápido não encontrou diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com TB resistente e não resistente, tanto na negativação dos escarros e culturas quanto no prognóstico dos pacientes⁽²²⁾.

I.6 Diagnóstico da resistência

No esforço no reconhecimento e melhora dos resultados no tratamento da TBDR o Ministério da Saúde adotou desde 2014 o teste rápido para detecção de resistência a rifampicina (TRM-TB - GeneXpert™), que apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 99%. Sendo que em 2017 ocorreu a expansão deste método com a aquisição pelo Ministério da Saúde de mais 70 aparelhos para realização deste exame, totalizando 248 aparelhos naquele ano(10,31). Este exame está indicado para o diagnóstico da TB pulmonar e laríngea em adultos e crianças, atentando-se ao fato de

que neste último grupo a sensibilidade é bastante menor, uma vez que raramente são bacilíferas. Deve-se, portanto, associar a avaliação por escore clínico. O TRM-TB pode ainda ser utilizado para análise de líquido, linfonodos e outros tecidos, também acentuando-se que a sensibilidade nesses materiais é menor(31,32).

O teste de TRM-TB detecta o material genético de microrganismos vivos ou mortos, não devendo ser utilizado para controle do tratamento, Nos casos de retratamento o TRM-TB pode ser utilizado para o diagnóstico de resistência à rifampicina, sendo necessária a avaliação por baciloscopia do escarro e culturas, com teste de sensibilidade antimicrobiana tanto para o diagnóstico quanto para verificação de resistência a outras medicações(31,32).

Há evidências que esse teste tenha melhor acurácia que os testes de escarro em amostras com baixo nível de detecção, como descrito por Casela Et al, em que em 175 mesas condições a bacterioscopia foi negativa, totalizando 92,5% das amostras com baixo nível de detecção no TRM-TB(33).

Quanto ao diagnóstico da resistência à rifampicina foi demonstrado alto valor preditivo (90,2%) positivo no estudo de Trajman *et al.* com confirmação dessa resistência em testes de sensibilidade fenotípicos em 82% dos casos, mesmo em um contexto de baixa prevalência(34).

O teste de escarro continua no protocolo do Ministério da Saúde de forma complementar ao TRM-TB, para amostras insuficientes para o teste molecular e principalmente para o controle do tratamento, uma vez que a reação em cadeia de polimerase detecta o material genético do bacilo da TB por tempo indeterminado, apesar do tratamento⁽¹⁰⁾.

Atualmente as indicações para cultura para tuberculose adotadas pelo Ministério da Saúde do Brasil compreendem os casos sintomáticos respiratórios com clínica e exames radiológicos compatíveis, mas com múltiplos escarros negativos, casos suspeitos de TB paucibacilar, em populações de difícil coleta como crianças e indígenas, pacientes com tratamento prévio, imunodeprimidos com baciloscopia positiva, casos

suspeitos de infecção por micobactérias não causadoras de TB. Ainda está indicado nos pacientes com baciloscopia positiva após 2 meses de tratamento e todos os pacientes com indicação de retratamento. Ainda deve ser realizada para fins de vigilância epidemiológica, na tentativa de determinar a prevalência de resistência primária ao tratamento(35). Deve ser utilizado ainda como exame confirmatório para pacientes com TRM-TB positivo, como teste para resistência à outras drogas(10,31).

II - JUSTIFICATIVA:

É de primordial importância conhecer os desfechos do tratamento para TB resistente e seus fatores associados na Região Centro-Oeste, inclusive pela escassez de estudos sobre o tema no Brasil.

Entende-se que focar em fatores de risco para desfechos desfavoráveis pode trazer informações importantes na construção de políticas específicas para o controle da doença, assim como diagnosticar aqueles indivíduos que devem ser acompanhados mais atentamente.

O impacto da TB-MDR para o indivíduo é bastante conhecido, como referendado pelos dados epidemiológicos já relatados. O tratamento dessa condição é difícil, envolve múltiplas drogas e traz maior risco de falência, óbito e efeitos adversos(9,36).

Para as políticas de saúde pública também há importância no diagnóstico de TB-MDR, evitando a transmissão de bacilos resistentes na comunidade, novamente impactando diretamente os indicadores da TB no país(10,31).

Após avaliação da literatura, os fatores mais consistentemente encontrados como variáveis de exposição para os desfechos analisados em TB-MDR foram o “álcool” e a exposição a tratamentos prévios, consistentemente relacionados à desfechos desfavoráveis.

A escolha pelo uso de um gráfico acíclico direcionado traz o benefício de tentar identificar fatores de risco, com ajuste para variáveis específicas partindo de uma base teórica, fortalecendo o vínculo entre risco e desfecho(37).

A decisão por utilizar um desfecho composto advém do desejo de se aumentar o poder estatístico da amostra. Apesar dos desfechos óbito, falência e abandono ao tratamento serem bastante diferentes em relação ao indivíduo cometido, para o controle da doença apresentam interesse semelhante.

Afim de mitigar o viés atribuível ao desfecho composto utilizamos ferramenta estatística proposta por Diaz-Quijano. Trata-se de divisão logarítmica entre o desfecho composto e seu componente mais importante. Inicialmente utilizando uma combinação não linear de fatores baseado no método Delta, calculando-se os intervalos de confiança e realizando Teste de Wald para a hipótese nula ($BACO=1$). Apesar deste ter sido teorizado em estudos de intervenção o autor sugere seu uso em estudos observacionais(38).

III - OBJETIVOS:

1. Objetivo geral.

Avaliar fatores associados à resposta ao tratamento em pacientes com TB droga resistente entre 2008 e 2017, na região centro-oeste.

2. Objetivos específicos.

(I) Descrever a população com tuberculose droga resistente e os desfechos clínicos destes pacientes identificados com infecção resistente ao tratamento.

(II) Avaliar a associação o abandono ao tratamento prévio e o uso de álcool aos desfechos desfavoráveis no tratamento da tuberculose resistente.

IV - MATERIAIS E MÉTODOS:

Estudo de coorte não concorrente dos casos de tuberculose com tratamentos especiais na Região Centro-Oeste entre 2008 e 2017. A população do estudo incluiu todos os pacientes notificados no Sistema de Tratamentos Especiais para Tuberculose (SITE-TB) residentes na Região Centro-Oeste do Brasil.

A população foi incluída por local de residência dos indivíduos (no Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), avaliando-se características sociodemográficas e clínicas com o objetivo de identificar fatores de risco para desfechos desfavoráveis: morte, abandono ou falência. Referente a TB-MDR utilizou-se as definições adotadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS)(1).

Os desfechos analisados foram agrupados em dois grupos para análise. Os desfechos cura e tratamento completo foram incluídos como favoráveis, sendo utilizados como desfechos referência na análise. Por outro lado, os desfechos desfavoráveis, utilizados como desfechos de interesse, agruparam as categorias óbito, falência e abandono do tratamento. Aqueles pacientes em que o desfecho não estava referido no banco de dados foram excluídos da análise, sendo no total encontrados 243 pacientes no total inicialmente e 235 após as exclusões.

A fim de utilizar uma representação sistemática das relações causais entre os fatores de exposição e o desfecho optou-se em construir um Gráfico Acíclico Direcionado. Esta ferramenta estatística para análise de inferência causal já é classicamente empregada em epidemiologia na determinação do grupo mínimo de variáveis de ajuste objetivando minimizar vieses de confundimento⁽³⁷⁾.

Após levantamento teórico prévio, os fatores mais consistentemente encontrados na literatura como variáveis de exposição para os desfechos analisados em TB-MDR foram o “álcool” e a exposição a tratamentos prévios. Essa última variável, também chamada “tipo de paciente”, correspondeu a uma de 3 categorias: caso novo sem tratamentos prévio, caso novo com tratamento prévio, e, reingresso após abandono. Já os dados para o uso de álcool foram coletados a partir da auto referência dos pacientes.

Construiu-se então o DAG com uso da aplicação “Dagitty”, disponível na rede mundial de computadores utilizando essas duas variáveis como as de interesse (cor verde na figura). Avaliou-se então o número de variáveis de ajuste necessárias (figura 2) considerando as variáveis medidas (cor

vermelha na figura) e algumas não medidas (cor cinza na figura) para identificar o grupo mínimo de variáveis para condicionar a estimação das associações entre as variáveis pré-selecionadas (álcool e tipo de paciente) e o desfecho desfavorável. Aquelas variáveis que foram medidas mas não entraram no modelo de regressão final estão representadas no gráfico em azul.

As implicações de independência testáveis do DAG, foram avaliadas usando testes apropriados segunda a natureza da variável. Uma vez que o número de variáveis analisadas foi elevada o nível de significância foi corrigido usando o método de Holm-Bonferroni, começando com um valor de 0.05. Quando alguma implicação foi rejeitada o DAG foi revisado e, caso fosse modificado, as implicações de independência resultantes foram testadas novamente. No final, nenhuma das implicações de independência do DAG resultante foi rejeitada. Isto se interpretou como indicador de consistência entre o DAG e os dados disponíveis⁽³⁷⁾.

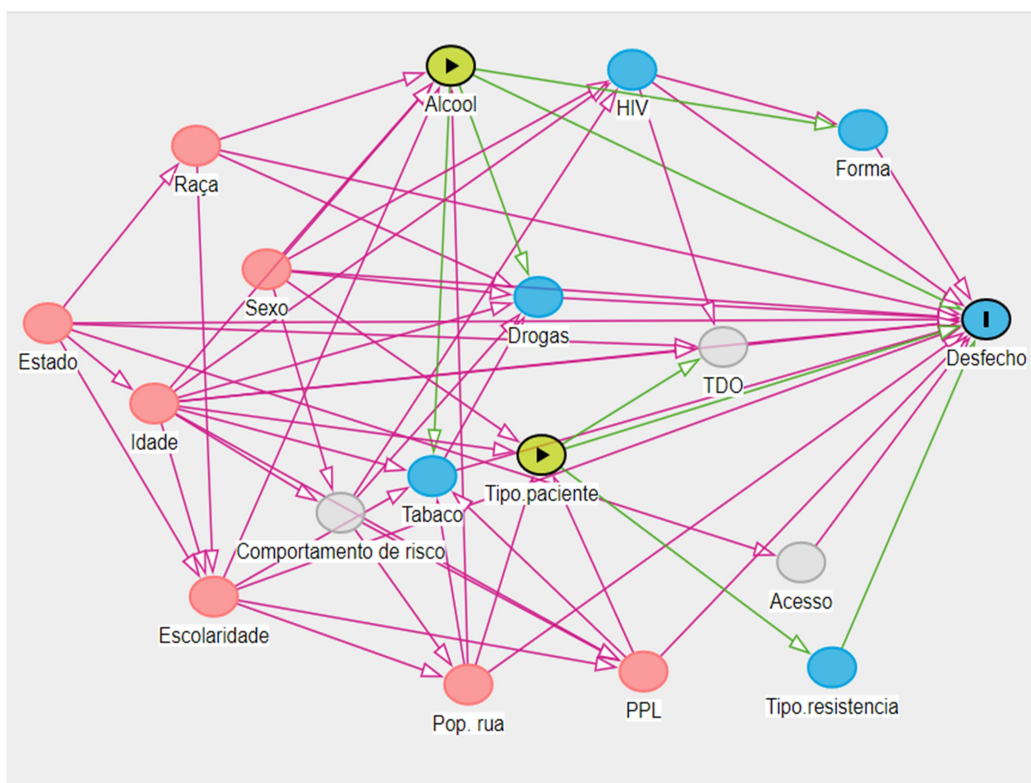


Figura 2: DAG demonstrando as variáveis condicionantes do desfecho

Verde: Variáveis de interesse.

Azul: Variáveis aferidas que não entraram no modelo final de regressão estatística.

Vermelho: Variáveis afetadas que não entraram no modelo final de regressão estatística.

Cinza: Variáveis potencialmente relacionadas não contidas no banco de dados.

Segundo o DAG, as variáveis necessárias para ajuste foram: escolaridade, idade, tipo de paciente, população de rua, raça e sexo.

Em virtude da categoria “população de rua” predizer perfeitamente um desfecho positivo (ausência do desfecho desfavorável), essa variável foi condicionada excluindo o subgrupo exposto. O ajuste pelas demais variáveis foi realizado usando uma regressão múltipla (Poisson robusta) e as medidas de associação obtidas foram interpretadas como riscos relativos. Considerou-se como associação estatisticamente significativa aquela com $p < 0.05$.

Para as associações de interesse, afim de mitigar o viés atribuível ao desfecho composto utilizamos ferramenta estatística proposta por Diaz-Quijano. Trata-se de divisão logarítmica entre o desfecho composto e seu componente mais importante. Inicialmente utilizando uma combinação não linear de fatores baseado no método Delta, calculando-se os intervalos de confiança e realizando Teste de Wald para a hipótese nula ($BACO=1$)

Considerou-se que houve um BACO significativo quando o valor de p foi $< 0,005$ e sugestivo quando foi maior desse valor, mas inferior a $0,05$. Para essa avaliação, mortalidade por qualquer causa foi considerado como desfecho de referência, usando as estimações ajustadas pelas variáveis sugeridas pelo DAG.

O programa estatístico utilizado foi o STATA V.12. Os dados foram tabulados a partir das bases de dados do sistema de origem. Inicialmente aferiu-se a quantidade de dados faltantes (missing data) para avaliação da completitude do banco. A variável de interesse com maior proporção de dados incompletos foi escolaridade com 15% de observações sem informação.

V – ASPECTOS ÉTICOS

Todo o estudo observou a legislação nacional e internacional que regem pesquisa envolvendo seres humanos. Foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília. Parecer número 12780019.5.0000.5558.

VI – ARTIGO

Fatores prognósticos em pacientes com tuberculose droga resistente no Brasil, 2008-2017.

Autores:

Bruno Oliveira e Lima ^(1,2,3,4)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7812-0406>

Mauro Niskier Sanchez ⁽¹⁾

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0472-1804>

José Mário Nunes da Silva ^(5,6)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-0939>

Fredi Alexander Diaz-Quijano ⁽⁷⁾

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1134-1930>

Gerson Oliveira Penna ^(1,8)

ORCID <http://orcid.org/0000-0001-8967-536X>

Correspondência: Bruno Oliveira e Lima brunoescs@hotmail.com

(1) Núcleo de Medicina Tropical – Universidade de Brasília (NMT-UNB), Brasil.

(2) Escola Superior de Ciências da Saúde do Distrito Federal (ESCS - DF)

(3) Hospital da Criança de Brasília José de Alencar

(4) Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB)

(5) Laboratório de Inferência Causal em Epidemiologia da Universidade de São Paulo (LINCE-USP), Brasil.

(6) Doutorando em Epidemiologia, Escola de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, Brasil.

(7) Departamento de Epidemiologia, Escola de Saúde Pública,
Universidade de São Paulo, Brasil. Brasil.

(8) Escola Fiocruz de Governo, Fiocruz Brasília, Brasil.

SUMÁRIO:

Premissa: A tuberculose multidroga resistente (TB-MDR) favorece a manutenção do ciclo de transmissão da doença e compromete o alcance das metas para o controle da doença no Brasil. Além disso, aumenta a probabilidade de falência, abandono e óbito do paciente. Conhecer se fatores selecionados - álcool e reingresso pós-abandono - estão associados à esses desfechos desfavoráveis podem colaborar para melhor manejo desses casos e é o objetivo do presente estudo.

Objetivos:

Destacando-se as dificuldades impostas pela TB-MDR para o tratamento e implicações prognósticas da mesma, esse estudo teve como objetivo elucidar se o consumo de álcool e o abandono prévio são fatores associados a desfechos desfavoráveis nesse contexto.

Métodos: Estudo de coorte não concorrente dos casos de TB com tratamentos especiais, residentes na Região Centro-Oeste, notificados ao Sistema de notificação para tratamentos especiais de tuberculose (SITE-TB), entre 2008 e 2017.

As exposições de interesse (variáveis independentes) foram consumo de álcool (auto-referido) e reingresso pós-abandono (categoria do campo “tipo de paciente” no SITE-TB). A variável de desfecho (variável dependente composta) foi “desfecho desfavorável”, incluindo se sim o abandono, a falência e o óbito, e se não todos os demais desfechos (cura e conclusão do tratamento). Para a construção do modelo causal, foi elaborado um Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) considerando potenciais confundidores e variáveis mediadoras medidas e não medidas. Assim foi possível identificar um conjunto mínimo de variáveis de ajuste para a estimação das associações de interesse (álcool e reingresso pós-abandono com desfecho desfavorável). Posteriormente foi realizada uma análise multivariada com uma regressão de Poisson robusta respeitando o DAG sempre que as variáveis relevantes tenham sido mensuradas. Associação relevante estatisticamente foram aquelas que apresentaram valor de $p < 0,05$. A presença de viés associado ao desfecho composto foi avaliada pelo índice *Bias Attributable to Composite Outcome (BACO)*.

Resultados: Em análise ajustada, observou-se que pacientes TB-MDR com reingresso pós-abandono apresentaram 2.65 (IC95%: 1.29-5.45) vezes o risco de desfecho desfavorável comparado com os pacientes novos sem antecedente de tratamentos prévios. Referir consumo de álcool não se associou com o desfecho. O índice BACO para a associação entre reingresso pós-abandono e o desfecho foi significativamente inferior a 1 ($p < 0.001$), indicando subestimação da referida associação.

Conclusão: Pacientes em reingresso pós-abandono tiveram um risco significativamente maior de desfecho desfavorável (morte, abandono e/ou falência) comparado com pacientes em primeiro tratamento. Essa associação pode ainda estar subestimando o efeito do reingresso pós-abandono a julgar pelo índice BACO

INTRODUÇÃO:

A tuberculose (TB) é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, tem apresentação clínica espectral que tem como manifestação mais comum a forma pulmonar, podendo ainda afetar outros sítios. Está entre as dez principais causas de óbito no mundo e como a principal causa de mortalidade específica por doença infecciosa, apesar de existir tratamento efetivo.¹

O Brasil está classificado como um país de elevada carga da doença por ser um dos países com maior número de casos de TB e também por ser um dos países alta taxa de coinfeção TB-HIV.¹

A Região Centro-Oeste apresenta o menor coeficiente de incidência entre as regiões brasileiras, de 20.8 por 100.000 habitantes em 2018, sendo a variação entre os estados entre 11.5/100.000 habitantes no Distrito Federal e 38.7/100.000 habitantes em Mato Grosso. Em 2018 a Região Centro-Oeste registrou coeficiente de mortalidade de 1.3 por 100.000hab., com taxa de abandono ao tratamento nos casos novos com confirmação laboratorial de 11.2% novamente em 2017. Segundo o último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (MS) foram realizados cultura de escarro a 35.1% dos casos, os pacientes diagnosticados com TB realizaram teste de triagem para HIV na região em 75% das vezes, ofertando-se Terapia antirretroviral (TARV) em casos de coinfeção a 51.2% dos pacientes. O tratamento diretamente observado foi oferecido em 34.9% dos pacientes. A taxa de cura entre os

casos novos por TB multidroga resistente e com resistência à rifampicina foi de 58,8%.²

A resistência ao tratamento para TB ameaça o controle e prevenção da mesma, sendo relatado aumento na incidência de resistência ao tratamento em todo o mundo.^{1,3} Entre outros fatores, a TB resistente ao tratamento aumenta o período em que os pacientes permanecem bacilíferos, podendo aumentar o risco de disseminação das cepas resistentes ao tratamento.⁴ Há ainda a dificuldade em atender prerrogativas importantes do tratamento, tais como ter atividade bactericida precoce, ser capaz de prevenir a resistência ao tratamento e ter atividade esterilizante.⁵ A resistência ao tratamento também determina pior prognóstico, aumento no tempo necessário para a cura, além de aumentar os custos do tratamento.^{3,4}

OBJETIVOS

Destacando-se as dificuldades impostas pela TB-MDR para o tratamento e implicações prognósticas da mesma, esse estudo teve como objetivo elucidar se o consumo de álcool e o abandono prévio são fatores associados a desfechos desfavoráveis nesse contexto.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Estudo de coorte não concorrente dos casos de tuberculose com tratamentos especiais na Região Centro-Oeste entre 2008 e 2017. A população do estudo incluiu todos os pacientes notificados no Sistema de Tratamentos Especiais para Tuberculose (SITE-TB) residentes na Região Centro-Oeste do Brasil.

A população foi incluída por local de residência dos indivíduos (Estados do Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), avaliando-se características sociodemográficas e clínicas com o objetivo de identificar fatores de risco para desfechos malsucedidos: morte, abandono ou falência. Referente a TB-MDR utilizou-se as definições adotadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).¹

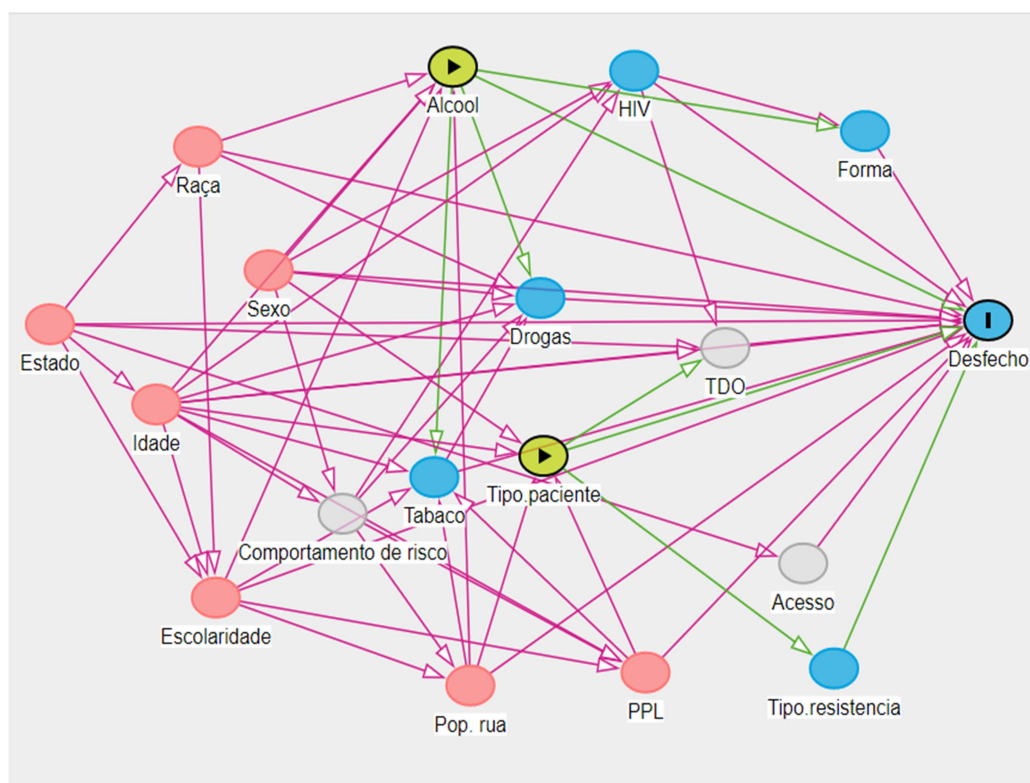
Para análise dos desfechos, os mesmos foram agrupados para análise entre favoráveis (cura ou tratamento completo) e desfavoráveis (óbitos, abandono e falência do tratamento).

Como variáveis de exposição foram predefinidos o “álcool” e a exposição a tratamentos prévios. Essa última variável, também chamada “tipo de paciente”, correspondeu a uma de 3 categorias: caso novo sem tratamentos prévio, caso novo com tratamento prévio, e, reingresso após abandono.

Foi elaborado um Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) (Imagem 1) considerando as variáveis medidas e algumas não medidas (cor cinza na figura) para identificar o set mínimo de variáveis para condicionar a estimação das associações entre as variáveis pré-selecionadas (álcool e tipo de paciente) e o desfecho desfavorável.

As implicações de independência testáveis do DAG, foram avaliadas usando testes apropriados segunda a natureza da variável e o nível de significância foi corrigido usando o método de Holm-Bonferroni, começando com um valor de 0.05. Quando alguma implicação foi rejeitada o DAG foi revisado e, caso fosse modificado, as implicações de independência resultantes foram testadas novamente. No final, nenhuma das implicações de independência do DAG resultante foi rejeitada. Isto se interpretou como indicador de consistência entre o DAG e os dados disponíveis.⁶

Figura 1: DAG demonstrando as variáveis condicionantes do desfecho



Verde: Variáveis de interesse.

Azul: Variáveis aferidas que não entraram no modelo final de regressão estatística.

Vermelho: Variáveis aferidas que não entraram no modelo final de regressão estatística.

Cinza: Variáveis potencialmente relacionadas não contidas no banco de dados.

Segundo o DAG, as variáveis pelas que foi necessário ajustar foram: Escolaridade, Idade, Tipo de paciente, População de rua, Raça, Sexo.

Em virtude da categoria “População de rua” predisse perfeitamente um desfecho positivo (ausência do desfecho malsucedido), essa variável foi condicionada excluindo o subgrupo exposto. O ajuste pelas demais variáveis foi realizado usando uma regressão múltipla (Poisson robusta) e as medidas de associação obtidas foram interpretadas como riscos relativos. Considerou-se como associação estatisticamente significativa aquela com $p < 0.05$.

Para as associações de interesse, foi avaliada a presença de viés associado ao desfecho composto calculando o índice *Bias Attributable to Composite Outcome (BACO)* e testando se foram diferentes da unidade. Considerou-se que houve um BACO significativo quando o valor de p foi < 0.005 e sugestivo quando foi maior desse valor, mas inferior a 0.05 .⁷ Para essa avaliação, mortalidade por qualquer causa foi considerado como desfecho de referência, usando as estimações ajustadas pelas variáveis sugeridas pelo DAG.

O programa estatístico utilizado foi o *STATA V.12*. Os dados foram tabulados a partir das bases de dados do sistema de origem. Inicialmente aferiu-se a quantidade de dados faltantes (*missing data*) para avaliação da completude do banco. A variável de interesse com maior proporção de dados incompletos foi escolaridade com 15% de observações sem informação.

Aspectos éticos

Os procedimentos do estudo observaram a legislação nacional e internacional que regem pesquisa envolvendo seres humanos. Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília. Parecer número 12780019.5.0000.5558.

RESULTADOS:

O total de pacientes elegíveis identificados no SITE-TB foi de 243, sendo que destes 235 apresentavam a variável desfecho disponível, sendo todos esses incluídos na análise. Avaliando-se os pacientes dos dois grupos de desfechos encontramos um predomínio do sexo masculino e da raça/cor não branca. A Faixa etária predominante foi entre 30 e 49 anos. A maioria dos indivíduos afirmou serem usuários de

álcool e uma pequena parte da população era moradora de rua. Em geral, o grupo com desfecho favorável não foi diferente do grupo controle, exceto pelo reingresso após abandono, em que apresentou 5·96% dos pacientes nos indivíduos com desfecho favorável e 24·75% no grupo com desfecho desfavorável. As características gerais da população de estudo estão sumarizadas na tabela 1.

Tabela 1. Características da população. do estudo

Variáveis	Desfecho favorável		Desfecho desfavorável	
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual
Sexo				
Feminino	31	23·13%	24	23·76%
Masculino	103	76·87%	77	76·24%
Raça/cor				
Branca	27	20·15%	22	21·78%
Não Branca	107	79·85%	79	78·22%
Faixa etária				
15 a 29 anos	35	26·12%	18	17·82%
30 a 49 anos	64	47·76%	64	63·37%
Acima de 50 anos	35	26·12%	19	18·81%
Tipo de paciente				
Caso novo	122	91·04%	62	61·39%
Caso novo com tratamento	4	2·99%	12	11·88%

anterior					
Reingresso após abandono	8	5·97%	25	24·75%	
Recidiva	0	0%	2	1·98%	
Escolaridade em anos					
Até 3	15	13·27%	17	20·48%	
4-7	51	45·13%	32	38·55%	
8-11	35	30·97%	30	36·14%	
12 ou +	12	10·62%	4	4·82%	
Uso de álcool					
Sim	101	75·37%	74	73·27%	
Não	33	24·63%	27	26·73%	
População de rua					
Sim	35	26·12%	25	24·75%	
Não	99	73·88%	76	75·25%	

Na análise do DAG e regressão multinomial, observou-se que o reingresso pós-abandono esteve associado a 2·65 (IC95%: 1·29-5·45) vezes o risco de desfecho desfavorável comparado com os pacientes novos sem antecedente de tratamentos prévios. Por outro lado, a referência ao uso de álcool não apresentou associação significativa com o desfecho. O modelo estatístico foi ajustado pelo sexo, a idade, raça/cor, escolaridade e pertencer a população de rua, esses não se associando significativamente com o desfecho analisado. Observou-se ainda gradiente de proteção contra o desfecho desfavorável à medida que a escolaridade aumenta (Tabela 2).

Tabela 2. Estimação entre reingresso após abandono e consumo de álcool com o desfecho desfavorável para TB-MDR – Centro-Oeste – Brasil, 2007-2018.

Variáveis	RR _{bruto}	IC95%	P	RR _{ajust}	IC95%	P
Tipo de paciente						
Caso novo	1·0			1·0		
Caso novo com tratamento anterior	1·46	0·75-2·81	0·452	1·36	0·66-2·79	0·339
Reingresso após abandono	2·81	1·45-5·46	0·002	2·65	1·29-5·45	0·008
Álcool	1·06	0·77-1·48	0·711	0·92	0·64-1·34	0·695
Idade (anos)	1·00	0·99-1·01	0·478	1·00	0·99-1·01	0·881

Sexo – masculino	0.98	0.69- 1.38	0.910	1.17	0.81- 1.71	0.403
Raça/cor – Não Branca vs Branca	0.95	0.66- 1.34	0.758	0.72	0.50- 1.04	0.082
Escolaridade em anos						
Até 3	1.0			1.0		
4-7	0.73	0.47- 1.11	0.139	0.60	0.40- 0.90	0.014
8-11	0.87	0.57- 1.32	0.511	0.73	0.49- 1.09	0.126
12 ou +	0.47	1.19- 1.17	0.105	0.42	0.17- 1.01	0.054
População de rua	0.96	0.68- 1.35	0.814	0.95	0.66- 1.37	0.796

Os índices BACO para as associações das categorias do tipo de paciente foram significativamente inferiores a 1 ($p < 0.001$). Isso sugere que o uso do despecho composto poderia estar associado a uma subestimação da associação entre o tipo de paciente e o prognóstico. Para a associação do álcool o resultado foi sugestivo dessa mesma tendência chegando a inverter a direção do coeficiente calculado para mortalidade (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação do viés atribuível ao despecho composto.

Variável	Coeficientes dos despechos		Índice BACO (IC95%)	Valor p *
	Composto	Óbito		
Tipo de paciente				
Caso novo com tratamento anterior	0.31	17.18	0.02 (-0.02; 0.06)	<0.001
Reingresso após abandono	0.98	17.98	0.05 (0.01; 0.1)	<0.001
Álcool	-0.7	0.43	-0.17 (-1.24; 0.9)	0.03

*para a hipótese nula: índice BACO=1.

DISCUSSÃO:

Os achados principais da análise realizada referem-se ao tipo de entrada, com pacientes em reingresso pós-abandono apresentando um risco significativamente maior de despecho malsucedido comparado com aqueles pacientes novos. O uso de álcool não aparece associado ao despecho desfavorável nessa análise. A associação entre reingresso pós-

abandono e desfecho desfavorável foi estimada em RR=2,65 (IC95%: 11,29 a 5,45; p=0,008). Essa associação pode ainda estar subestimando o efeito do abandono a julgar pelo índice BACO.

Já foi previamente associada relação de risco entre tratamentos prévios e surgimento de TB-MDR, contribuindo para o achado de abandono anterior é um fator de risco para um mal prognóstico. Também já foi postulado que um paciente que abandonou o tratamento anteriormente apresenta maior risco de novo abandono.⁸

Sobre o tipo de entrada, do ponto de vista estatístico, temos dificuldades em comparar nossos achados com os previamente publicados, uma vez que a categorização sobre falência prévia, tratamento prévio e abandono ao tratamento prévio são bastante heterogêneos. Um estudo brasileiro analisou especificamente o reingresso após abandono, com achados significativos tanto para um novo abandono (RR 6·5 IC 2·29-18·46 p=<0·001), quanto para o óbito (RR 9·36 IC 2·08-42·07 p=<0·001).⁹

Estudos de meta-análise utilizaram como parâmetro o retratamento, sem especificar se após falha ou abandono também descrevem essa variável como um fator de risco como nos trabalhos de Eshetie et al (8·11 IC 7·52-8·74 p=<0·001)¹⁰, (OR 2·17 IC 1·55-2·52 p=<0·001)⁸ e na pesquisa de Torres et al (OR 1·6 IC 1·5-1·6).¹¹

A análise do abandono ao tratamento em TB-MDR é complexo e está relacionada a acesso a serviços de saúde de qualidade, ao desconhecimento sobre a evolução da doença, atraso em procurar o atendimento médico, indisponibilidade de tratamento diretamente observado, sensação de melhora antes do fim do tratamento.¹⁰ Devemos ainda avaliar os custos do retratamento tanto para o paciente e sua família quanto para o estado, assim como a possibilidade do mesmo apresentar sequelas de tratamentos anteriores mal sucedidos, maior número de drogas necessárias ao tratamento da MDR-TB e maior incidência de eventos adversos.^{4,12,13}

Surpreendentemente um trabalho do estado de São Paulo descreveu o abandono prévio como um fator de proteção para um prognóstico pior (RR 0·06 IC0·03-0·11).¹³ Neste artigo argumenta-se que os pacientes já tratados anteriormente podem receber maior atenção e apoio dos serviços de saúde, entretanto esse achado deve ser melhor observado de acordo com resultados estudos subsequentes.

Dois estudos que avaliaram especificamente abandono prévio não encontraram significância em seus resultados, ambos apresentam uma amostra pequena e amplo intervalo de confiança, além de terem avaliados múltiplas subclassificações nessa variável.^{14,15}

Os achados da amostra avaliada em relação à distribuição entre os gêneros são compatíveis com a literatura, com maior incidência no sexo masculino em todo o mundo¹. Esse achado se repete universalmente nos trabalhos sobre o tema. Apesar desse predomínio, assim como em nossa amostra, esse componente não se configura como um fator de risco em diversos cenários analisados em países diferentes como Brasil^{9,13}, Etiópia^{16,17}, Sudão¹⁵, Paquistão^{15,18}, Índia^{19,20}, Suíça²¹, Estados Unidos²², Coreia do Sul²³, Egito²⁴ e Letônia²⁵.

Há achado contrário em dois estudos de meta-análise com amostra bastante robusta, sendo os dois utilizando como desfecho o sucesso do tratamento de TB-MDR. No primeiro destes o sexo masculino diminuiu o risco do desfecho positivo (OR 0.61 IC 0.459-0.819 p=0.001).²⁶. Outra meta-análise que analisou os desfechos positivos, contemplando 151 estudos em diversos países encontrou significância estatística para o sexo feminino (OR 1.2 IC 1.1-1.3).¹¹ Esses dois estudos apresentam amostra muito superior à do presente estudo, provavelmente explicando as diferenças nos achados.

Outra evidência da influência do tamanho amostral nos achados referentes ao sexo na TB-MDR se apresenta em um estudo prospectivo de mortalidade realizado na Coreia do Sul, com 1407 pacientes acompanhados entre 5 a 8 anos, com o sexo masculino apresentando para o óbito (RR 1.36 IC 1.09-1.69 p=<0.001).²⁷

Uma menor idade relacionou-se com melhor prognóstico em alguns estudos, novamente com dificuldade na padronização das análises, uma vez que cada artigo avalia essa variável partindo de diferentes categorizações. No estudo de Khan et al ter menos de 40 anos conferiu proteção quanto à um pior prognóstico (RR 0.250 IC 0.114-0.549 p=0.001).¹⁴ Já na meta-análise de Johnston *Et al.* uma idade maior que 65 anos foi relacionado a um menor risco de sucesso terapêutico (OR 2 IC 1.6-2.4 p=<0.0001).²⁶ Parece ser consenso que uma idade mais avançada é um fator de risco para mortalidade geral, assim como para o acúmulo de comorbidades, tornando esses pacientes mais suscetíveis a eventos adversos relacionados ao tratamento da tuberculose. Também já foi descrito que a idade é um fator relacionado a maior tempo de recuperação da doença.^{14,27}

Achado interessante relatado de que idade maior que 50 anos seria protetora para o abandono (RR 0.11 IC 0.03-0.41 p=<0.001), postulando-se que pacientes nessa idade procuram mais atendimento e mantêm maior contato com os serviços de saúde.⁹

O uso de álcool está relacionado a diversos fatores de pior prognóstico, como o abandono ao tratamento de TB e de outras doenças, o abuso de outras drogas e como fator de piora de outras comorbidades.^{20,28} O álcool também influencia a resposta imunológica dos pacientes com TB, além de ser relacionado à maior número de doses omitidas e eventos adversos mais frequentes, podendo também alargar o tempo de resposta ao tratamento.¹¹

Em publicações anteriores o álcool já foi relacionado ao risco de pior prognóstico (RR 4.3 IR 1.1-17.6)²⁰, (OR 4.3 IC 1.1-17.6)²⁸ em pacientes com TB-MDR, assim como fator relacionado a menor chance de sucesso terapêutico (OR 0.408 IC 0.300-0.629 $p=<0.001$)²⁶ e a abstinência alcoólica foi relacionada a maior sucesso terapêutico (OR 2 IC 1.6-2.4 $p=<0.0001$).¹¹

Assumimos que o alcoolismo é um fator de vulnerabilidade social muito importante em nossa população. Compreendemos que o alcoolismo é um assunto sensível e nem sempre o alcoolista se percebe na situação ou está disposto a conversar sobre o tema. Nossa base de dados advém de dados secundários, onde não podemos aferir a qualidade do preenchimento do formulário. Também não são utilizados rotineiramente escalas de diagnóstico e classificação de alcoolismo quando do preenchimento da. Outra questão que se impõe é que a região centro-oeste do país apresenta incidência moderada de alcoolismo, ao passo que o único trabalho realizado em uma única região citado anteriormente foi realizado num local de alta incidência.^{20,29}

A educação apresentou gradiente de proteção na faixa mais elevada, apesar de esse fator não ser significativo estatisticamente. Já foi relacionada ao abandono do tratamento em estudos anteriores, sendo que no Brasil é comumente utilizada para inferir o status social dos indivíduos. Em um estudo a educação não influenciou no risco de óbito.⁹ Um segundo estudo indiano encontrou o analfabetismo como fator importante de prognóstico ruim, entretanto as diferenças basais entre a população indiana e brasileira talvez possa explicar essas diferenças.¹⁹ Outra pesquisa realizada no estado de São Paulo também não encontrou relação de risco entre menor escolaridade e pior prognóstico.¹³ Entre outros determinantes tanto o estado de São Paulo quanto a região Centro-Oeste tem índices de desenvolvimento humano geral e para a educação altos, provavelmente tornando o fator educacional menos importante do que em outras localidades.³⁰ Possivelmente ainda as políticas públicas de distribuição de renda e melhora ao acesso ao

sistema de saúde também diminuem o impacto da baixa escolaridade nos desfechos.⁹

A relação entre questões raciais e o prognóstico da TB-MDR ainda foram pouco exploradas. Entre toda a bibliografia analisada apenas um artigo se debruçou sobre a questão e também não encontrou relação entre os dois fatores, mesmo fatores raciais serem relacionados a status sócio econômico no Brasil.¹³

Similarmente a questão dos moradores de rua igualmente não foram avaliadas em estudos para TB-MDR.

CONCLUSÃO:

Embora esse estudo não tenha número de óbitos suficientes para avaliar a associação entre as exposições e mortalidade, nos permite afirmar que, nessa amostra, pacientes em reingresso pós-abandono tiveram um risco significativamente maior de desfecho negativo comparado com aqueles pacientes novos.

Essa associação pode estar subestimando o efeito do abandono a julgar pelo índice BACO.

Recomenda-se assim, estudos futuros em escala maior que possibilitem avaliar os efeitos dos outros potenciais preditores para o desfecho considerado.

REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Global Health TB Report. 2018.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2019; **50**.
- 3 Pedro H da SP, Nardi SMT, Pereira MIF, *et al*. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; **110**: 235–41.
- 4 Marks SM, Flood J, Seaworth B, *et al*. Treatment Practices, Outcomes, and Costs of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, United States, 2005–2007. *Emerg Infect Dis* 2014; **20**: 812–21.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2018.
- 6 Textor J, Zander B Van Der, Gilthorpe MS. Robust causal inference using directed acyclic graphs : the R package ‘ dagitty ’. 2017; : 1–8.
- 7 Diaz-quijano FA, Ph D. Bias Attributable to Composite Outcome.

- 2020; : 1–15.
- 8 Eshetie S, Gizachew M, Alebel A, Van Soolingen D. Tuberculosis treatment outcomes in Ethiopia from 2003 to 2016, and impact of HIV co-infection and prior drug exposure: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; **13**: 1–18.
 - 9 Viana PV de S, Redner P, Ramos JP. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica* 2018; **34**. DOI:10.1590/0102-311x00048217.
 - 10 Eshetie S, Gizachew M, Dagne M, *et al*. Multidrug resistant tuberculosis in Ethiopian settings and its association with previous history of anti-tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; **17**. DOI:10.1186/s12879-017-2323-y.
 - 11 Torres NMC, Rodríguez JJQ, Andrade PSP, Arriaga MB, Netto EM. Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2019; **14**: 1–24.
 - 12 Ayé R, Wyss K, Abdualimova H, Saidaliev S. Household costs of illness during different phases of tuberculosis treatment in Central Asia: a patient survey in Tajikistan. 2010 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/18>.
 - 13 Arroyo LH, Ramos ACV, Yamamura M, *et al*. Predictive model of unfavorable outcomes for multidrug-resistant tuberculosis. *Rev Saude Publica* 2019; **53**: 77.
 - 14 Khan MA, Mehreen S, Basit A, *et al*. Characteristics and treatment outcomes of patients with multi-drug resistant tuberculosis at a tertiary care hospital in Peshawar, Pakistan. *Saudi Med J* 2015; **36**: 1463–71.
 - 15 Ali MH, Alrasheedy AA, Kibuule D, Godman B, Hassali MA, Ali HMH. Assessment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment outcomes in Sudan; findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; **17**: 927–37.
 - 16 Alene KA, Viney K, McBryde ES, Tsegaye AT, Clements ACA. Treatment outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis in north-west Ethiopia. *Trop Med Int Heal* 2017; **22**: 351–62.
 - 17 Woldeyohannes D, Assefa T, Aman R, Tekalegn Y, Hailemariam Z. Predictors of time to unfavorable treatment outcomes among patients with multidrug resistant tuberculosis in Oromia region,

- Ethiopia. *PLoS One* 2019; **14**: 1–14.
- 18 Javaid A, Ullah I, Masud H, *et al.* Predictors of poor treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24**: 612–7.
- 19 Patel S V., Nimavat KB, Alpesh PB, *et al.* Treatment outcome among cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) in Western India: A prospective study. *J Infect Public Health* 2016; **9**: 478–84.
- 20 Duraisamy K, Mrithyunjayan S, Ghosh S, *et al.* Does alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? A population-based study in Kerala, India. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11**: 712–5.
- 21 Helbling P, Altpeter E, Egger JM, Zellweger JP. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2014; **144**: 1–7.
- 22 Chan ED, Laurel V, Strand MJ, *et al.* Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**: 1103–9.
- 23 Jeon DS, Shin DO, Park SK, *et al.* Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *J Korean Med Sci* 2011; **26**: 33–41.
- 24 Gadallah MA, Mokhtar A, Rady M, El-Moghazy E, Fawzy M, Kandil SK. Prognostic factors of treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Egypt. *J Formos Med Assoc* 2016; **115**: 997–1003.
- 25 Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, *et al.* Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005; **365**: 318–26.
- 26 Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; **4**. DOI:10.1371/journal.pone.0006914.
- 27 Kim DH, Kim HJ, Park SK, *et al.* Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**: 113–9.
- 28 Samuels JP, Sood A, Campbell JR, Ahmad Khan F, Johnston JC. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; **8**: 1–13.

- 29 Laranjeira R, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R. I Levantamento Nacional Sobre Os Padrões De Consumo De Álcool. 2007.
- 30 PNUD. Radar IDHM. 2016
http://www.atlasbrasil.org.br/2013/data/rawData/RadarIDHM_Analise.pdf (accessed Feb 18, 2020).

VII - CONCLUSÕES:

Embora esse estudo não tenha número de óbitos suficientes para avaliar a associação entre as exposições e mortalidade, nos permite afirmar que, nessa amostra, pacientes em reingresso pós-abandono tiveram um risco significativamente maior de desfecho negativo comparado com aqueles pacientes novos. É importante para os gestores e assistentes do sistema de saúde conhecerem esse fato para direcionarem recursos para esse perfil de pacientes.

Essa associação pode estar subestimando o efeito do abandono a julgar pelo índice BACO.

Quanto aos outros fatores de risco avaliados, talvez o risco relacionado ao sexo masculino possa ter sido subestimado pelo tamanho da amostra, uma vez que estudos com N maior encontraram essa associação. Quanto ao alcoolismo a natureza da coleta dos dados e abordagem não sistemática do assunto pode trazer imprecisão aos dados.

Na avaliação da escolaridade e da idade há grande heterogeneidade na categorização para a análise, dificultando a comparação entre este trabalho e os anteriores. A avaliação dos fatores de risco entre os pacientes em situação de rua ainda não foi avaliada em outros artigos, ficando como lacuna para interpretações posteriores.

Recomenda-se, por fim, a abordagem em estudos futuros com escala maior, que possibilitem avaliar os efeitos dos outros potenciais preditores para o desfecho considerado.

Outra abordagem necessária são estudos qualitativos para aprofundamento das causas relacionadas ao abandono do tratamento. Também são preeminentes estudos para avaliar a qualidade da atenção e o

acesso dos pacientes aos serviços de saúde, além de estudos que avaliem o tratamento diretamente observado nesses casos especificamente.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization. Global Health TB Report. 2018. 277 p.
2. Autores V. Veronesi: Tratado de infectologia/ editor científico Roberto Focaccia. 5^a edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2015.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2018. 25–363 p.
4. Luna JAC. A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). UICTER; 2004.
5. Ministério da Saúde, Brasil. GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Vol. Volume Único, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2017.
6. Cardona PJ. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question? *Int J Mycobacteriology* [Internet]. 2016;5(4):400–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.09.017>
7. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016 Oct 1;13(10).
8. Ministério da Saúde B. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2017. 52 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico.* 2019;50.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Bol Epidemiológico Secr Vigilância em Saúde-MS* [Internet]. 2015;46(9):1–19. Available from:

<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui----o-no-site.pdf>

11. Viana PV de S, Redner P, Ramos JP. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarristente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(5).
12. World Health Organization WH, Global Tuberculosis Programme. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis : 2016 update. Who [Internet]. 2016;(October):56. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/250125>
13. Falzon D, Mirzayev F, Wares F, Baena IG, Zignol M, Linh N, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):150–60.
14. WHO. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. Who. 2017. 1–262 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>
15. Gallo JF, Pinhata JMW, Simonsen V, Galesi VMN, Ferrazoli L, Oliveira RS. Prevalence, associated factors, outcomes and transmission of extensively drug-resistant tuberculosis among multidrug-resistant tuberculosis patients in São Paulo, Brazil: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Aug 1;24(8):889–95.
16. Bartholomay P, Pinheiro RS, Pelissari DM, Arakaki-Sanchez D, Dockhorn F, Rocha JL, et al. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas*. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2019;28(2):1–12.
17. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Vol. 18, World Health Association. 2013.
18. Maruza M, Albuquerque MFPM, Braga MC, Barbosa MTS, Byington R, Coimbra I, et al. Survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment: A prospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):618–24.

19. Maruza M, Militão Albuquerque MFP, Coimbra I, Moura L V., Montarroyos UR, Miranda Filho DB, et al. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernambuco, Brazil: A prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11.
20. Brasil M da S. Manejo da infecção pelo hiv em adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo. 2018. 412 p.
21. Pedro H da SP, Nardi SMT, Pereira MIF, Oliveira RS, Suffys PN, Gomes HM, et al. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(2):235–41.
22. Marks SM, Flood J, Seaworth B, Hirsch-Moverman Y, Armstrong L, Mase S, et al. Treatment Practices, Outcomes, and Costs of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, United States, 2005–2007. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014 May;20(5):812–21. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/5/13-1037_article.htm
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. Tuberculose Multirresistente - Guia de Vigilância Epidemiológica. 1ª edição. Rio de Janeiro; 2007.
24. Grandjean L, Gilman RH, Martin L, Soto E, Castro B, Lopez S, et al. Transmission of Multidrug-Resistant and Drug-Susceptible Tuberculosis within Households: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med* [Internet]. 2015;12(6):1–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001843>
25. Brito RC, Mello FCQ, Andrade MK, Oliveira H, Costa W, Matos HJ, et al. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(1):24–33.
26. Girum T, Muktar E, Lentiro K, Wondiye H, Shewangizaw M.

- Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis of the prevalence, determinants and treatment outcome. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2018 Dec;4(1).
27. Wu B, Zhang L, Liu Z, He H, Pan A, Wang F, et al. Drug-resistant tuberculosis in Zhejiang Province, China: An updated analysis of time trends, 1999–2013. *Glob Health Action* [Internet]. 2017;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1293925>
 28. Couto DS De, Carvalho RN, Azevedo EB de, Moraes MN De, Pinheiro PGOD, Faustino EB. Fatores determinantes para o abandono do tratamento da tuberculose: representações dos usuários de um hospital público. *Saúde em Debate* [Internet]. 2014;38(102):572–81. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-1104.20140053>
 29. Espinal M, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim S, RE, Tlali et al. Determinant of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(January):887–93.
 30. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni V do V, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2017;51:1–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100230&lng=en&tlng=en
 31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil Primeiro ano da implantação Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil [Internet]. 2015. 63 p. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf>
 32. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose: nota informativa no. 9. Brasília,

- Brasil.: Ministério da Saúde; 2014.
33. Casela M, Cerqueira SMA, Casela T de O, Pereira MA, Santos SQ dos, Del Pozo FA, et al. Teste rápido molecular para tuberculose : avaliação do impacto de seu uso na rotina em um hospital de referência. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):112–7.
 34. Trajman A, Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cobelens F, van den Hof S. High positive predictive value of Xpert in a low rifampicin resistance prevalence setting. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 Dec;44(6):1711–3. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00115514>
 35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. 436 p.
 36. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal S de V à S. Boletim Epidemiológico Tuberculose 02/2016 [Internet]. 2016. Available from: http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/Informativo_Epidemiologico_de_Tuberculosis_-_n_02.pdf
 37. Textor J, Zander B Van Der, Gilthorpe MS. Robust causal inference using directed acyclic graphs : the R package ‘ dagitty .’ 2017;1–8.
 38. Diaz-quijano FA, Ph D. Bias Attributable to Composite Outcome. 2020;1–15.