



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Patricia Bartholomay Oliveira

**VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO
BRASIL E FATORES ASSOCIADOS AOS DESFECHOS
DESFAVORÁVEIS DE TRATAMENTO**

BRASÍLIA

2019

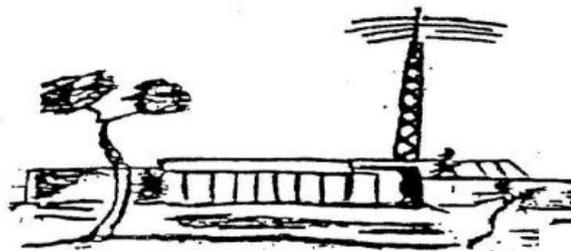
VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO BRASIL E FATORES ASSOCIADOS AOS DESFECHOS DESFAVORÁVEIS DE TRATAMENTO

Patricia Bartholomay Oliveira

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília para a obtenção do título de doutora em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof^o. Dr. Wildo Navegantes de Araujo

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Rejane Sobrino Pinheiro



**Brasília
2019**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de
Brasília. Acervo

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

BB287v Bartholomay Oliveira, Patricia
Vigilância da tuberculose drogarresistente no Brasil e
fatores associados aos desfechos desfavoráveis de
tratamento / Patricia Bartholomay Oliveira; orientador
Wildo Navegantes de Araújo; co-orientador Rejane Sobrino
Pinheiro. -- Brasília, 2019.
157 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2019.

1. Sistemas de Informação. 2. Tuberculose Resistente a
Múltiplos Medicamentos. 3. Vigilância. 4. Epidemiologia. 5.
Resultado do tratamento. I. Navegantes de Araújo, Wildo ,
orient. II. Sobrino Pinheiro, Rejane , co-orient. III.
Título.

**VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO
BRASIL E FATORES ASSOCIADOS AOS DESFECHOS
DESFAVORÁVEIS DE TRATAMENTO**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

BANCA EXAMINADORA

Wildo Navegantes de Araujo – Universidade de Brasília (orientador)

Rejane Sobrino Pinheiro – Universidade Federal do Rio de Janeiro (co-orientadora)

Afrânio Lineu Kritski – Universidade Federal do Rio de Janeiro (membro titular)

Elisabeth Carmen Duarte – Universidade de Brasília (membro titular)

Mauro Niskier Sanchez – Universidade de Brasília (membro titular)

Walter Massa Ramalho – Universidade de Brasília (suplente)

Dedico esta tese ao
meu filho Antonio Oliveira Cerroni.

AGRADECIMENTOS

Enfim os agradecimentos. Diferente do mestrado, a trajetória do doutorado é longa. E para mim posso considerá-la mais longa ainda pois vivi uma grande transformação no meio dessa jornada. Me tornei mãe e passei por um turbilhão de emoções ao longo dos quatro anos e meio do doutorado.

Os agradecimentos começam para a minha família. Mesmo de longe estão sempre ali comemorando cada vitória comigo. Pai e mãe vocês tiveram sucesso na missão que hoje considero uma das mais importante da vida, criar filhos. Prepararam eu e meus irmãos para seguirmos nossos caminhos e fazermos diferença por onde cada um de nós escolheu passar. Isso me ajudou nessa caminhada. Obrigada.

Ao meu marido, parceiro, amigo e porto seguro, Matheus. Você certamente é tão responsável quanto eu por esse trabalho ter sido cumprido. Seu apoio é sempre incondicional. Na maioria das vezes não precisa ser solicitado. Você está sempre ali com uma mão estendida e pronto para atravessar qualquer tempestade do meu lado como se fosse uma garoa.

Meu filho Antonio. Perder alguns momentos do seu crescimento foi um dos preços mais caros desse trabalho, mas tenho certeza que mesmo assim aproveitamos muito durante seus primeiros três anos de vida. Hoje você é um dos motivos para eu querer seguir em frente em busca de novas conquistas. Obrigada por ser tão especial e ter vindo para multiplicar o amor na nossa família.

Aos meus irmãos, Cristina e Eduardo, o agradecimento é por serem tão diferentes e se complementarem para dividir a vida comigo. A espera pelos nossos encontros e férias torna meus dias melhores.

Minha amiga/irmã de longos telefonemas, Gisele. Nossas trocas e nossa cumplicidade tornam a minha vida mais leve pois sei que tem alguém que pensa sempre muito parecido comigo e me entende completamente. A minha “família BSB”, Juliano, Bianca, Rafaela, Greice, José Luis e Guilherme, que estiveram comigo em muitos finais de semana de descanso, quando consegui manter os momentos de diversão entre o pensamento recorrente de que precisava me dedicar e finalizar o doutorado.

Aos meus colegas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Deles recebo o apoio diário. Minha sala de aula permanente. Nossa troca de

experiências, vontade de ver todos crescendo e a busca para fazer o melhor pelo controle da tuberculose no Brasil nos torna uma ótima equipe de trabalho. Daniele Pelissari, com você dividi cada passo que dei durante o doutorado. Fernanda Dockhorn, Gabriela Drummond, Marli Rocha, Kleydson Andrade e minha chefe Denise Arakaki-Sanchez, obrigada por tudo.

Aos professores da banca de qualificação e defesa. Obrigada por dedicarem um tempo para contribuir com o meu trabalho.

Aos meus orientadores, Wildo e Rejane. Obrigada por formarem essa tríade de trabalho comigo. Além de ensinar, o relacionamento que se constrói entre orientadores e orientandos é muito importante para que a jornada seja prazerosa e de sucesso. Para mim foi uma jornada de muito aprendizado e muito prazerosa, graças a essa tríade que formamos. Obrigada por entenderem minha tripla jornada de mãe, servidora do Ministério da Saúde e doutoranda.

Aos indivíduos atrás dos números que estudamos. Estamos longe de acabar com a tuberculose como problema de saúde pública, mas podem ter certeza que sempre tentarei fazer o melhor trabalho possível para que isso aconteça.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação racional dos medicamentos contra tuberculose	18
Quadro 2: Sistemas de informação e suas principais características	32
Quadro 3: Objetivos dos três relacionamentos probabilísticos realizados	35
Quadro 4: Características do estudo analítico	39

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1: Linha do tempo da implantação da vigilância epidemiológica da tuberculose drogarristente no Brasil 48

Figura 2: Síntese do perfil do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) 49

Figura 3: Fluxo de notificação dos casos confirmados de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) 51

Figura 4: Bloco de informações e variáveis da ficha de notificação e boletim de acompanhamento do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) 53

Artigo 2

Figura I: Fluxograma dos processos realizados para análise da qualidade dos dados a partir do relacionamento do SITE-TB, do Sinan, do GAL e do SIM 73

Figura II: Diagrama de Venn e estimador de Chapman dos casos de tuberculose com indicação de esquema especial por drogarristência notificados no SITE-TB e Sinan, Brasil, 2013 a 2016 74

Figura III: Distribuição dos encerramentos no SITE-TB após o relacionamento probabilístico com o SIM, classificados em causa básica TB, causa associada TB, óbitos por outras causas com o capítulo da causa básica e não encontrados no SIM, Brasil*, 2013 a 2016 78

Artigo 3

Figura I: Fluxograma de seleção da população de estudo 97

Figura II: Representação gráfica do modelo final da regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarristente, Brasil, 2013 e 2014. (980 casos) 108

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1: Usuários, perfis de acesso e número de instituições cadastradas no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) por unidade da federação e região do Brasil, janeiro de 2018 **57**

Artigo 2

Tabela 1: Subnotificação dos casos novos de tuberculose no SITE-TB identificados no GAL, e padrão de resistência dos casos subnotificados, SITE-TB e GAL. Unidades Federadas e Brasil* 2014 a 2016. **75**

Tabela 2: Coeficiente Kappa com ajuste PABAK obtido entre o encerramento do SITE-TB e o desfecho óbito no SIM. Brasil*, 2013 a 2016. **79**

Artigo 3

Tabela 1: Distribuição geral e por tipo de encerramento dos casos novos pulmonares de tuberculose drogarresistente, segundo características as variáveis do estudo. Brasil, 2013 e 2014. **98**

Tabela 2: Razão de chance bruta de cada desfecho desfavorável dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente, segundo variáveis do estudo. Brasil, 2013 e 2014. (980 casos) **102**

Tabela 3: Modelo final resultado da regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente, Brasil, 2013 e 2014. (980 casos) **106**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BK	Bacilo de Koch
TB	Tuberculose
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
AntiTB	Medicamentos efetivos contra a TB
TB DR	Tuberculose Drogarresistente
R	Rifampicina
H	Isoniazida
S	Estreptomicina
TB MDR	Tuberculose com Multirresistência
TB XDR	Tuberculose com Resistência Extensiva
TB RR	Tuberculose com Resistência à Rifampicina identificada por meio do GeneXpert MTB/RIF®
BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
TS	Teste de sensibilidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
RTR-TB	Rede de Teste Rápido para Tuberculose
SUS	Sistema Único de Saúde
E	Etambutol
Z	Pirazinamida
DFC	Dose Fixa Combinada
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PAS	Ácido Paraminossalicílico
PPL	Pessoas Privadas de Liberdade
PSR	População em Situação de Rua
IC	Intervalo de Confiança
APS	Atenção Primária à Saúde
RAS	Redes de Atenção à Saúde
CIB	Comissão Intergestores Bipartite
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação

LACEN	Laboratórios Centrais de Saúde Pública
CRPHF	Centro de Referência Professor Helio Fraga
Sistema TBMR	Sistema Tuberculose Multidrogarresistente
MSH	<i>Management Sciences for Health</i>
SITE-TB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
SP	São Paulo
UF	Unidades Federadas
MNT	Micobacteria Não Tuberculosa
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
MS	Ministério da Saúde
DO	Declaração de Óbito
GAL	Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial
BRICS	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
CID	Códigos Internacionais de Doença
PABAK	<i>Prevalance and Bias Adjusted Kappa</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
RESS	Revista de Epidemiologia e Serviços de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
USAID	<i>United States Agency for International Development</i>
TUDO	Tratamento diretamente observado
TBWeb	Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose
Aids	Síndrome da Imunodeficiência adquirida
e-SIC	Sistema Eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão
Capex	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
MEC	Ministério da Educação
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
GVS	Guia de Vigilância em Saúde
CPF	Cadastro de Pessoa Física
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

Lfc	Levofloxacino
Mfx	Moxifloxacino
Ofx	Ofloxacino
Am	Amicacina
Cm	Capreomicina
Log	Logaritmo
TARV	Terapia Antirretroviral

FINANCIAMENTO

Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Código de Financiamento 001.

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	JUSTIFICATIVA	29
3.	OBJETIVOS.....	30
3.1	Objetivo Geral.....	30
3.2	Objetivos Específicos.....	30
4.	MÉTODOS.....	31
4.1	Tipo, local e período do estudo	31
4.2	Fontes de dados	31
4.3	População de estudo.....	32
4.4	Processamento e análise de dados.....	33
4.5	Critérios de inclusão e exclusão	40
4.6	Softwares.....	41
4.7	Aspectos éticos	41
5.	RESULTADOS.....	43
5.1	Primeiro artigo.....	43
5.2	Segundo artigo.....	65
5.3	Terceiro artigo	90
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	119
7.	CONCLUSÕES.....	121
8.	REFERÊNCIAS	122
9	APÊNDICES	129
	Apêndice I - Descrição dos relacionamentos entre a base de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) com o Sistema de Agravos de Notificação (Sinan), Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).	129

Apêndice II – Quadro com a descrição das variáveis independentes utilizadas no estudo	134
Apêndice III – Fluxograma de realização da regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar multidrogarresistente, Brasil, 2013 e 2014.	137
Apêndice IV - Modelos criados para cada bloco utilizado na regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar multidrogarresistente, Brasil, 2013 e 2014. (980 registros)	138
10 ANEXOS	141
Anexo I: Ficha de notificação e boletim de acompanhamento para os casos de tuberculose drogarresistente notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB).	141
Anexo II: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.	144
Anexo III: Primeira página do artigo intitulado “Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas”, publicado na Revista de Epidemiologia e Serviços de Saúde (RESS).	148
Anexo IV: Submissão do artigo intitulado “Lacunas da Tuberculose Drogarresistente: relacionando sistemas de informação” para a Revista Cadernos de Saúde Pública	149

RESUMO

BARTHOLOMAY, Patricia. Vigilância da tuberculose drogarresistente no Brasil e fatores associados aos desfechos desfavoráveis de tratamento. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.55

Resumo: mundialmente, em 2017, foram estimados 558 mil casos de tuberculose multidrogarresistente (TB MDR). Desses, apenas 160 mil foram diagnosticados e 139 mil tratados. Nesse ano o Brasil detectou 55% (1.110) dos casos de TB MDR e o percentual de cura deles em 2015 foi 60%. O Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) foi desenvolvido para a vigilância dos casos especiais de TB, onde inclui-se a TB drogarresistente (DR). Os objetivos desta tese foram: descrever a implantação e as características do SITE-TB, analisar a cobertura e a confiabilidade do sistema e analisar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis de tratamento (abandono, falência e óbito) dos casos novos pulmonares de TB DR. Foi realizado um estudo descritivo sobre o SITE-TB e, a partir de relacionamentos probabilísticos, foi avaliada a cobertura e a confiabilidade dele. Os registros do SITE-TB de TB DR, com início de tratamento entre 2013 e 2016, foram relacionados com os registros: (i) do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), com diagnóstico de 2001 a 2016; (ii) do Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL), com liberação do exame que confirmasse TB DR entre 2014 e 2016, e (iii) do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) de 2013 a 2016, que mencionaram a TB como causa básica/associada. No relacionamento com o Sinan, avaliamos a cobertura e estimou-se a subnotificação dos casos com o método de captura-recaptura, utilizando o estimador de Chapman. No relacionamento com o GAL, identificamos os casos não notificados no SITE-TB e com o SIM, avaliamos a confiabilidade do encerramento óbito no SITE-TB, pelo coeficiente Kappa. Posteriormente realizou-se um estudo, do tipo coorte histórica, para identificar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de TB DR pulmonar que iniciaram o tratamento em 2013 e 2014, por regressão logística multinomial. Um modelo para cada bloco de variáveis foi criado incluindo as variáveis com valor de $p < 0,10$ na análise bivariada. Foram mantidas em cada bloco apenas as variáveis com valor de $p < 0,10$, considerando estratégia *backward*. Para o modelo final foram mantidas as variáveis com valor de $p < 0,05$ e aplicou-se o teste da adequação do ajuste. Estimou-se 2.945 (intervalo com 95% de confiança [IC95%]:2.365-3.602) casos novos de TB DR e 517 casos deixaram de ser notificados nos três anos avaliados. Foram encontrados no GAL 542 indivíduos não notificados no SITE-TB em cada um dos três anos avaliados. Classificou-se como excelente, PABAK 0,86 (IC95%:0,85-0,87), a concordância entre o desfecho óbito do SITE-TB e o SIM. Na análise multinomial identificamos que os fatores relacionados aos desfechos desfavoráveis são distintos. Fatores individuais e de acompanhamento do tratamento relacionaram-se com o abandono. Para a falência, se destacam as características clínicas e do tratamento proposto, bem como de acompanhamento. O óbito esteve associado com as características individuais, clínicas, do tratamento proposto e do

acompanhamento. Essa especificidade dos fatores associados reflete a complexidade do cuidado prestado aos indivíduos com TB DR. Novos tratamentos e a implementação do acesso ao diagnóstico são ações que podem modificar os desfechos da TB DR.

Abstract: globally in 2017, there were estimated 558,000 incident cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Of these, only 160,000 were diagnosed and 139,000 started treatment. In that year, Brazil detected 55% (1,110) of MDR-TB incident cases estimated and the treatment success rate in 2015 was 60%. The Special Tuberculosis Treatment Information System (SITE-TB) was developed to monitor special TB cases, including drug-resistant TB (DR-TB). The objectives of this thesis were: to describe the implantation and characteristics of SITE-TB, to evaluate the coverage and reliability of the system and to analyze the factors associated with unfavorable outcomes (default, failure and death) of pulmonary TB incident cases. A descriptive study of SITE-TB was carried out and, based on probabilistic linkage, we evaluated its coverage and reliability. The DR-TB records notified on SITE-TB that started treatment between 2013 and 2016, were linked with records from: (i) the Notification Disease Information System (Sinan), that were diagnosed from 2001 to 2016, (ii) the Laboratory Environment Management System (GAL) that the release of the exam occurred between 2014 and 2016 and confirm DR-TB and, (iii) the Mortality Information System (SIM) from 2013 to 2016, which referred to TB as the underlying or associated cause. The linkage with Sinan evaluated the coverage and estimated underreporting of the cases with the capture-recapture method, using the Chapman estimator. The linkage with GAL identified cases that were not reported on SITE-TB and with the SIM, we evaluated the reliability of the death outcome on SITE-TB by the Kappa coefficient. Subsequently, a retrospective cohort study was carried out to identify the factors associated with unfavorable outcomes of pulmonary DR-TB incident cases that started treatment in 2013 and 2014 by multinomial logistic regression. A model for each block of variables was created including variables with p value <0.10 in the bivariate analysis. Only variables with a value of p <0.10 were considered in each block, with backward strategy. For the final model, the variables with a value of p <0.05 were maintained and the adjustment adequacy test were applied. Were estimated 2,945 (95% confidence interval [95% CI]: 2,365-3,602) DR-TB incident cases and 517 cases were not reported on SITE-TB in the three years evaluated. 542 individuals not reported on SITE-TB were found on GAL in each of the three years evaluated. The agreement between death outcome on SITE-TB and SIM was classified as excellent, PABAK 0.86 (95% CI: 0.85 0.87). In the multinomial analysis we identified that the factors related to unfavorable outcomes are different. Individual and follow-up treatment factors were related to default. For failure, the clinical characteristics and the treatment proposed, and follow-up treatment are highlighted. Death were associated with the individual and clinical characteristics, treatment proposed and the follow-up of the treatment. This specificity of the associated factors reflects the complexity of DR-TB patients care. New treatments and the implementation of diagnosis access are actions that can modify DR-TB outcomes.

1. INTRODUÇÃO

Conhecido como *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da tuberculose (TB) é um microrganismo aeróbio, de forma bacilar. Seu crescimento depende da presença de oxigênio e do valor do pH. É altamente resistente ao frio, congelamento e secagem, e muito sensível ao calor, luz solar e radiação ultravioleta. Sob condições metabólicas adversas, a bactéria entra em estado latente e a multiplicação pode ser adiada por anos. Estas características ajudam o microrganismo a sobreviver nos seres humanos, que são o seu principal hospedeiro (Caminero, 2004).

Também conhecido como o bacilo de Koch (BK), o agente causador da TB geralmente afeta os pulmões (tuberculose pulmonar), mas também pode afetar outros locais (tuberculose extrapulmonar). A doença é transmitida pelo ar por pessoas com TB pulmonar que ainda não iniciaram o tratamento. As formas exclusivamente extrapulmonares não transmitem a doença (Brasil, 2019a, 2017a)

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (Houben and Dodd, 2016), porém um pequeno percentual das pessoas infectadas desenvolve a doença. A infecção pelo BK pode ocorrer em qualquer idade, mas no Brasil, dada a intensa circulação do bacilo, geralmente ocorre na infância (Brasil, 2019a). A infecção tuberculosa, sem doença, significa que os bacilos estão presentes no organismo, mas o sistema imune está mantendo-os sob controle.

A infecção recente é um dos fatores relacionados à ocorrência da TB. O risco de adoecimento é maior nos primeiros anos após a infecção e diminui, porém, ainda podendo ocorrer depois de cinco anos da infecção (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011). Fatores de risco individuais também são associados, como por exemplo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), insuficiência renal ou transplante renal e uso de inibidores de fator de necrose tumoral (TNF) (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011). A evolução do quadro clínico também dependerá do indivíduo estar sendo infectado pela primeira vez (primo-infecção), ou reinfestado (reinfecção exógena). A probabilidade de adoecer em uma primo-infecção depende da virulência do bacilo, duração e

intensidade da exposição, da fonte infectante e das características genéticas dos indivíduos infectados. Em novo contato, após uma infecção natural ou induzida pela vacina do Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), a resistência dependerá da resposta imunológica (Brasil, 2017a).

Para cerca de 90% dos indivíduos os bacilos da TB mantêm-se sob controle em estado latente durante toda a vida, sendo controlado pelo sistema de defesa imunológica. Em torno de 5% dos indivíduos desenvolvem TB primária, enquanto outros 5% desenvolvem a doença nos estágios finais da vida (reativação) (Caminero, 2004). Esta situação muda significativamente nos indivíduos infectados pelo HIV, dos quais 50% a 60% quando infectados por *Mycobacterium tuberculosis* desenvolverão TB ativa no decorrer de sua vida (Caminero, 2004).

Desde a década de 1950, com o descobrimento dos primeiros medicamentos efetivos contra a TB (antiTB), a doença é considerada curável. Entretanto, o uso indiscriminado dos antibióticos, tem selecionado cepas de *Mycobacterium tuberculosis* com resistência a diferentes medicamentos antiTB, fazendo com que os indivíduos com TB e com a presença dessas cepas, tenham dificuldade para curar a doença (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011). Há três tipos principais de resistência à tuberculose: a resistência natural, a resistência primária e a resistência adquirida, sendo essa última o tipo de resistência mais frequente (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011).

A resistência natural existe de forma espontânea em toda a população bacilar numerosa. É explicada pela ocorrência de mutações nas cepas para adaptar-se ao ambiente e sobreviver. Pode se considerar uma grande arma do BK para defender-se dos medicamentos antiTB (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011). A resistência primária é resultado da exposição à tuberculose drogarresistente (TB DR), com consequente infecção por bacilos resistentes, em pessoas nunca tratadas para TB. A transmissão da TB DR ocorre da mesma maneira que a TB sensível (WHO, 2015a). A resistência adquirida ocorre durante o tratamento, após a exposição/infecção por bacilo sensível. Resulta do inadequado ou incompleto regime de tratamento para TB, com a seleção de bacilos mutantes resistentes. É consequência de monoterapia real ou encoberta por medicamentos ineficazes para a cepa que o indivíduo apresenta. O uso irregular dos medicamentos, assim como os abandonos frequentes, são as

principais causas da TB DR adquirida (Caminero, 2004; Farga, V. and Caminero, J.A., 2011).

Entre as formas de resistência ainda é importante citar a resistência cruzada que se apresenta a uma droga nunca antes utilizada mas que tem grande semelhança química com outra já utilizada. Pode acontecer entre as fluorquinolonas e os aminoglicosídeos entre si (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011).

A TB DR pode ser classificada em cinco padrões de resistência:

- Monorresistência: resistência a somente um fármaco antiTB.
- Polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto à associação rifampicina (R) e isoniazida (H). Uma das mais frequentes polirresistências encontradas no Brasil é a que envolve H e estreptomicina (S), pelo longo tempo de uso de ambos os fármacos no país.
- Multirresistência (TB MDR): resistência a pelo menos R e H, os dois mais importantes fármacos para o tratamento da TB.
- Resistência extensiva (TB XDR): resistência à R e H, acrescida de resistência à fluoroquinolona (qualquer delas) e aos injetáveis de 2ª linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).
- Resistência à rifampicina (TB RR): resistência à R identificada por meio do GeneXpert MTB/RIF® exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, portanto sem outras resistências conhecidas) (Brasil, 2019a).

Diagnóstico

A baciloscopia ou exame microscópico é a pesquisa de Bacilo-Álcool-Ácido-Resistente (BAAR) em um esfregaço de amostra clínica e é de importância fundamental para o diagnóstico da TB em adultos e para o controle de tratamento (Brasil, 2019a, 2008).

A baciloscopia apresenta baixa sensibilidade, variando entre 25% a 65% quando comparada com o exame de cultura. Entretanto, a sensibilidade da baciloscopia varia com o tipo de lesão, o tipo e número de amostras, a atenção e persistência do microscopista. Para os casos de TB pulmonar que são fontes

de infecção para a comunidade, a baciloscopia apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 90% (Brasil, 2008). Em pacientes com baixa carga bacilar nas amostras respiratórias, como aqueles infectados por HIV ou portadores de outras doenças imunossupressoras, a sensibilidade fica em torno de 30% (Sester et al., 2014). Essa dificuldade para diagnosticar oportunamente aumenta o tempo de contato entre os pacientes sem tratamento e indivíduos não doentes, mantendo a cadeia de transmissão da doença (Brasil, 2019a).

O exame de cultura para micobactérias adiciona em média 20% de casos de TB pulmonar naquelas não confirmados pela baciloscopia. Esse exame também permite a posterior identificação da espécie de micobactéria isolada e o teste de sensibilidade (TS) aos medicamentos antiTB, assim como a realização de várias técnicas moleculares (Brasil, 2008). A especificidade desse exame para o diagnóstico da TB é maior do que 99%, e a especificidade absoluta é conseguida quando são feitos os testes de identificação para o Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (Brasil, 2008). A cultura é o método de referência (padrão-ouro) para avaliar um novo método diagnóstico para TB (Caminero, 2004); e é indicada nos seguintes casos: suspeita clínica e/ou radiológica de TB com baciloscopia repetidamente negativa, suspeitos de TB com amostras paucibacilares (poucos bacilos); suspeitos de TB com dificuldades de obtenção da amostra (por exemplo, crianças), suspeitos de TB extrapulmonar e casos suspeitos de infecções causadas por micobactérias não tuberculosas (Brasil, 2019a). Exame de cultura com identificação e TS, independentemente do resultado da baciloscopia, estão indicados nos seguintes casos: contatos de casos de TB DR, pacientes com antecedentes de tratamento prévio, pacientes imunodeprimidos, pacientes com exame de baciloscopia positiva no final do segundo mês de tratamento, pacientes com falência ao tratamento da TB e em investigação de populações com maior risco de albergarem cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente (Brasil, 2019a). São consideradas populações de risco para albergarem cepas resistentes os profissionais de saúde, população privada de liberdade, pacientes internados em hospitais que não adotam medidas de biossegurança, pessoas que vivem em instituições de longa permanência ou com difícil abordagem subsequente (população em situação de rua, indígenas) (Brasil, 2019a).

Os métodos disponíveis para o TS pelos laboratórios do país são: o método das proporções, que utiliza meio sólido e tem seu resultado após 42 dias de incubação, e os métodos que utilizam o meio líquido, com resultados disponíveis após cinco a 13 dias (Brasil, 2019a).

Nos últimos anos, uma inovação para o diagnóstico de TB tem sido discutida amplamente pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e por diversos países. Em 2004, foi lançado o sistema GeneXpert MTB/RIF[®], uma plataforma que simplifica os processos necessários para a realização de testes moleculares. O GeneXpert MTB/RIF[®], máquina de fácil manipulação, proporciona o diagnóstico da TB em menos de duas horas, fazendo simultaneamente a detecção de *Mycobacterium tuberculosis* e testando a resistência dessa cepa à rifampicina (Evans, 2011). Essas características são vantajosas quando comparamos esse novo teste com a baciloscopia direta, cuja única vantagem é o custo reduzido ao comparar com o GeneXpert MTB/RIF[®] (Evans, 2011). Desde o início da sua utilização foi necessário incluir uma nova categoria (TB RR) na classificação dos casos de TB DR, como já foi apresentado (WHO, 2014).

De acordo com a OMS, já existe uma base sólida de evidências para apoiar o uso generalizado do GeneXpert MTB/RIF[®] para detecção de TB RR (WHO, 2013). O Brasil realizou em 2011 um estudo piloto para estimar, em condições programáticas, de rotina, o impacto da implementação do GeneXpert MTB/RIF[®] na taxa de detecção de casos de TB pulmonar e na detecção de TB MDR nas cidades do Rio de Janeiro e Manaus. Os resultados obtidos mostraram que o GeneXpert MTB/RIF[®], no Brasil chamado de teste rápido molecular para TB (TRM-TB), aumenta a detecção de casos confirmados laboratorialmente quando comparado à baciloscopia e apresenta impacto positivo no tempo para início do tratamento, além de antecipar o diagnóstico da resistência à rifampicina (Durovni et al., 2014). O Brasil adquiriu 249 equipamentos de GeneXpert MTB/RIF[®], que foram distribuídos nos laboratórios de 135 municípios das 26 Unidades Federadas e do Distrito Federal (Brasil, 2019b). Em 2018 a carga de TB dos municípios que compõem a Rede de Teste Rápido para Tuberculose (RTR-TB) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi de 57%. Entretanto, mesmo com a expansão da RTR-TB nos últimos anos, apenas 36,1% dos casos novos de TB pulmonar realizaram TRM-TB no país (Brasil, 2019c).

Tratamento

Antes do descobrimento dos medicamentos antiTB, indicava-se para o doente repouso, boa alimentação e condições de higiene. Isso, unido com o isolamento necessário para evitar o contágio, levou a construção de sanatórios por todo o mundo para o tratamento da TB. Os primeiros estudos controlados mostraram que o repouso, pelo menos quando associado com o tratamento quimioterápico, não é necessário (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011).

Ao descobrir os primeiros medicamentos para o tratamento da TB, também se descobriu que a monoterapia não era eficaz. Já no início da década de 1960 tinha-se conhecimento dos tratamentos eficazes, mas, ao mesmo tempo, sabia-se que estratégias para evitar a administração dos medicamentos durante longos períodos de tratamento e a simplificação dos esquemas terapêuticos eram necessárias para garantir desfechos mais favoráveis (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011). Desde então, a simplificação do tratamento é alvo de pesquisas para que se consiga eliminar a TB como um problema de saúde pública.

Os tratamentos atuais, com medicamentos associados, tem os seguintes objetivos: matar rapidamente os bacilos que estão se multiplicando com os medicamentos bactericidas como a H e a R; prevenir o desenvolvimento de resistência aos medicamentos a partir de associação de medicamentos, especialmente H, R e o etambutol (E), e esterilizar lesões com os medicamentos como R, pirazinamida (Z) e, em menor grau a H, para prevenir recidivas (Farga, V. and Caminero, J.A., 2011). Diante disso, a OMS recomenda como primeira escolha para o tratamento de casos novos de TB sensível a associação de RHZE por dois meses (fase intensiva), seguido de RH por mais quatro meses (fase de manutenção), totalizando seis meses de tratamento (WHO, 2010). A OMS ainda recomenda que os medicamentos sejam utilizados em doses fixas combinadas (DFC) para impedir a risco de realização de monoterapias e facilitar a adesão ao tratamento pela redução do número de comprimidos ingeridos (WHO, 2010).

No Brasil, em 2009, o sistema de tratamento da TB foi revisto pelo Programa Nacional de Controle da TB (PNCT) e seu Comitê Técnico Assessor. Com base nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos antiTB, que mostrou aumento da resistência primária à H, introduziu-se o E como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois

primeiros meses) do esquema básico. Atualmente o esquema básico é composto de R, H, Z e E na fase intensiva e RH na fase de manutenção (quatro meses restantes) (Brasil, 2019a). A apresentação farmacológica desse esquema passou a ser em DFC dos quatro medicamentos (RHZE) e dos dois medicamentos da fase de manutenção (RH), seguindo as recomendações da OMS. Para as crianças (abaixo de 10 anos), permanece a recomendação do esquema RHZ (Brasil, 2019a).

Outras mudanças que ocorreram no sistema de tratamento da TB foram a extinção do esquema I reforçado e do esquema III. Para todos os casos de retratamento, inicia-se o tratamento com esquema básico até a liberação do resultado do exame de cultura, identificação e TS. Os casos que evoluem para falência do tratamento devem ser criteriosamente avaliados quanto ao histórico terapêutico, à adesão aos tratamentos anteriores e à comprovação de resistência aos medicamentos. Tais casos receberão o esquema padronizado para TB DR ou esquemas especiais individualizados, de acordo com os resultados apresentados (Brasil, 2019a). Enquanto o tratamento para TB sensível com esquema básico dura seis meses, o tratamento para TB DR deve ser realizado por 18 a 24 meses, na dependência da curva de negatificação bacteriológica, considerando-se também a evolução clínica e radiológica. Pacientes que apresentem baciloscopia e/ou cultura positiva no sexto mês deverão completar 24 meses de tratamento (Brasil, 2019a).

Assim como para os casos de TB sensível, o desenho do esquema terapêutico para TB DR deve contar com pelo menos quatro fármacos efetivos (nunca usados anteriormente ou com elevada probabilidade de que sejam sensíveis), contendo pelo menos dois fármacos essenciais (com capacidade bactericida e esterilizante), mais dois fármacos acompanhantes (ação protetora aos essenciais contra a resistência adquirida) (Caminero, J.A., 2016). A classificação racional dos fármacos antiTB descrita no Quadro 1 é a utilizada no Brasil.

Quadro 1: Classificação racional dos medicamentos contra a TB.

Grupo 1 Fármacos de 1ª linha (orais)	Essenciais Isoniazida, rifampicina e pirazinamida
	Acompanhantes Etambutol
Grupo 2 Flourquinolonas	Essenciais Levofloxacino (altas doses) e moxifloxacino
Grupo 3 Injetáveis	Essenciais Estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina
Grupo 4 Fármacos de 2ª linha menos eficazes	Acompanhantes Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona e PAS (ácido paraminossalicílico)
Grupo 5 Fármacos de 2ª linha com menor experiência clínica	Essenciais Linezolida, bedaquilina, delamanid
	Acompanhantes Clofazimina, carbapenem, amoxicilina/clavulanato de potássio

Fonte: (Caminero, J.A., 2013)

Determinantes Sociais

A TB é uma das doenças que mais emblematicamente demonstra relação com a pobreza e a exclusão social (Brasil, 2012; Hanson, C., 2002). Os determinantes da doença incluem, além dos fatores de risco individuais, fatores demográficos, sociais e econômicos, como moradia precária, baixa escolaridade, superpopulação, dificuldade de acesso aos serviços públicos e escassez de alimentos (Lönnroth et al., 2009; Odone et al., 2014; San Pedro and Oliveira, 2013). No Brasil podemos considerar a TB como uma doença que contribui para a manutenção do quadro de desigualdade (Brasil, 2010a; San Pedro and Oliveira, 2013), pois atinge preferencialmente pessoas de baixa renda e ainda reduz a produtividade laboral dos indivíduos acometidos (Hotez et al., 2009).

A distribuição da ocorrência da TB ocorre de forma desigual em todo o mundo, concentrando-se nos grupos sociais marginalizados (Hargreaves et al.,

2011). No Brasil, afeta principalmente áreas marginalizadas dos grandes centros urbanos. Em decorrência das más condições de vida, da dificuldade de acesso aos serviços públicos de saúde e até mesmo do comprometimento imunológico, certos grupos populacionais têm mais risco para desenvolver a doença e são considerados populações especiais para o controle da TB (Brasil, 2012). São eles: pessoas vivendo com HIV, pessoas privadas de liberdade (PPL), população em situação de rua (PSR) e indígenas (Brasil, 2019a).

Cenário Epidemiológico

Segundo a OMS, estima-se que, em 2017, cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram TB, dos quais 1,2 milhão estavam associados ao HIV e desses, somente 64% foram detectados e tratados. Para o mesmo ano foram estimados 1,3 milhão de óbitos por TB, e um adicional de 300 mil óbitos em pessoas com TB vivendo com o HIV (WHO, 2018). Anualmente o coeficiente de incidência apresenta queda de 2% e para o coeficiente de mortalidade por TB a queda é de 3% (WHO, 2018). Nos próximos anos a queda desses dois coeficientes precisa ser de 4% a 5% e de 10% ao ano, respectivamente, para que se alcance as metas da Estratégia pelo Fim de Tuberculose, de reduzir o coeficiente de incidência em 90% e o número absoluto de óbitos em 95% até 2035, quando comparado com os resultados de 2015 (WHO, 2018).

Tendo em vista essa nova era para o controle da TB, orientada pela Estratégia pelo Fim da Tuberculose, a OMS redefiniu a classificação de países prioritários para o período de 2016 a 2020. Essa nova classificação é composta por três listas de 30 países, segundo características epidemiológicas: 1) carga de tuberculose, 2) TB MDR e 3) coinfeção TB-HIV. Alguns países aparecem em mais de uma lista, somando assim, um total de 48 países prioritários para a abordagem da TB (WHO, 2016).

O Brasil encontra-se em duas dessas listas, ocupando a 20ª posição na classificação de carga da doença e a 19ª quanto à coinfeção TB-HIV (WHO, 2016). Em 2018 foram notificados 72.788 casos novos de tuberculose, o que corresponde a um coeficiente de incidência igual a 34,8 casos/100 mil habitantes. Embora, de 2009 a 2018, tenha sido observada uma queda média anual de 1,0%, o coeficiente de incidência aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período de 2014 a 2016. Em relação aos óbitos em 2017 foram

registrados 4.534 óbitos por TB, resultando em um coeficiente de mortalidade igual a 2,2 óbitos/100 mil habitantes. De 2008 a 2017, o decréscimo médio anual do indicador foi igual a 2,1%, com queda de 2008 a 2012 e posterior estabilização (Brasil, 2019b). Um dos motivos para o aumento do coeficiente de incidência da TB nos dois últimos anos pode estar relacionado com as mudanças no contexto social e econômico do país nos últimos anos (Brasil, 2019b). Esse aumento, somado a estabilização do coeficiente de mortalidade é motivo de preocupação ao considerarmos as metas previstas no Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Esse plano, seguindo a Estratégia pelo Fim da TB da OMS, propõe metas semelhantes para 2035 de reduzir o coeficiente de incidência para menos de 10 casos/100 mil habitantes e o coeficiente de mortalidade para menos de 1 óbito para cada 100 mil habitantes (Brasil, 2017b).

Em relação à TB DR, segundo a OMS, é necessária uma ação urgente para melhorar a cobertura e qualidade do diagnóstico e o tratamento (WHO, 2018). Dos 558 mil casos estimados de TB MDR/RR para 2017, apenas 160 mil foram diagnosticados e notificados, e 139 mil (25%) iniciaram tratamento com medicamentos de 2ª linha (WHO, 2018). A China e a Índia são responsáveis por 40% dos casos de TB MDR/RR que não iniciaram o tratamento (WHO, 2018).

Os primeiros relatos de resistência aos fármacos antiTB no Brasil fazem referência à cidade do Rio de Janeiro e datam de 1958-1959. Nos anos seguintes, relatos semelhantes foram encontrados em outras capitais, expondo um problema de abrangência nacional (Maciel et al., 2012). Até a década de 1990, a vigilância da TB DR deu-se por meio de um Inquérito Nacional de Resistência dos Fármacos AntiTB, realizado entre 1995 e 1997 (Braga et al., 2002). Em 2000, o Brasil iniciou a vigilância epidemiológica da TB MDR de forma passiva, a partir das notificações preenchidas pelos serviços de referência de TB (Dalcolmo et al., 2007). Entre os anos de 2006 e 2007 realizou-se o II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos AntiTB e, comparando com os dados do I Inquérito, identificou-se um aumento na resistência primária à H, passando de 4,4 para 6,0% (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 5,2%-6,8%) (Kritski, 2010). Os resultados desse inquérito são utilizados pela OMS para calcular, a partir do número de casos estimados, o total de casos pulmonares de TB MDR estimados (WHO, 2018).

De acordo com a OMS, o Brasil detecta cerca de 87% dos casos de TB sensível estimados. Especificamente para os casos de TB MDR/RR, no ano de 2017 o Brasil diagnosticou apenas 55% dos casos estimados, isso equivale a 1.110 casos diagnosticados entre os 2.000 casos estimados (WHO, 2018). Chamo atenção que irei utilizar a sigla TB MDR quando estiver me referindo aos casos de TB com resistência à R e H e TB DR quando estiver me referindo aos casos de TB com qualquer drogaresistência.

A diferença entre os casos estimados e reportados aponta para o não conhecimento da totalidade dos casos pelo sistema de vigilância da doença do país, seja pela subnotificação de casos diagnosticados ou pelo acesso dificultado aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento.

A tuberculose nas redes de atenção à saúde no Brasil

A Atenção Primária à Saúde (APS) é considerada o centro de comunicação das Redes de Atenção à Saúde (RAS), a coordenadora do cuidado do cidadão, responsável pelo fluxo da atenção nos diversos pontos e níveis da rede. Organizar o serviço em RAS tem como objetivo prestar uma atenção integral, de qualidade, resolutiva, de forma regionalizada, com integração entre os diversos pontos de atenção, que, de fato, atenda às necessidades da população adscrita. Para que a rede cumpra seu papel, é imprescindível que a APS esteja minimamente organizada, de forma territorializada e com sua população cadastrada. (Brasil, 2019a, 2011a, 2010b).

Desde 2004, o PNCT do Brasil recomenda que todos os casos de TB sejam identificados nos serviços de atenção primária (Villa et al., 2009). É de responsabilidade da equipe de APS, seja estratégia saúde da família ou unidade de saúde tradicional, a busca ativa das pessoas com suspeita de TB, o acompanhamento e tratamento, bem como o encaminhamento para outro nível de atenção, quando for o caso, garantindo sempre a vinculação do usuário com a equipe de APS, seguindo os princípios da universalidade, acessibilidade, coordenação do cuidado, vínculo e continuidade, integralidade, responsabilização, humanização, equidade e participação social (Brasil, 2019a).

Os Programas de Controle da Tuberculose estabelecidos nas esferas municipais, estaduais e federal devem promover a correta implantação e/ou implementação de condições adequadas (capacitação, acesso a exames,

medicamentos e referências) em unidades de atenção básica, auxiliando também a identificar necessidades e credenciar, quando necessário, unidades de referência secundária e terciária (Brasil, 2019a). Deve-se identificar as unidades de referência de acordo com a magnitude dos casos, distâncias geográficas, recursos humanos, estrutura e facilidade de acesso. A definição local das referências deve ser pactuada na Comissão Intergestores Bipartite – CIB, principalmente quando se relaciona a mais de um município (Brasil, 2019a). As unidades de referência para TB devem contar com equipe multidisciplinar para a condução de casos de maior complexidade. Essas unidades podem estar instaladas em policlínicas, centros de referências ou hospitais, conforme a conveniência dos municípios (Brasil, 2019a).

A responsabilidade dos serviços, denominados de referência secundária, é tratar pacientes que apresentaram efeitos adversos “maiores”, como psicose ou hepatotoxicidade e comorbidades como transplantados, imunodeprimidos, hepatopatias e indivíduos com insuficiência renal crônica. As referências terciárias devem atender os casos de TB DR (Brasil, 2017a).

Vigilância epidemiológica da tuberculose no Brasil

O objetivo da vigilância epidemiológica da TB é reduzir a morbimortalidade por TB, conhecer a magnitude da doença, sua distribuição e tendência e os fatores associados, fornecendo subsídios para as ações de controle (Brasil, 2019a). O caso suspeito, chamado de sintomático respiratório, é o indivíduo com tosse com duração de 3 semanas ou mais, acompanhada ou não de outros sinais e sintomas sugestivos de TB. Se a doença estiver localizada em outra parte do corpo (tuberculose extrapulmonar), os sintomas dependerão da área acometida (Brasil, 2019a). Ao confirmar um caso de TB, por critério clínico ou epidemiológico, deve-se notificar no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (Brasil, 2019a).

Nos anos 2000, ao iniciar a vigilância epidemiológica da TB MDR, a definição de caso confirmado de TB MDR era: pacientes com diagnóstico confirmado por cultura e identificação de *Mycobacterium tuberculosis* e TS com resistência à R e H e mais um fármaco. O diagnóstico da resistência aos fármacos de primeira linha (R e H) era feito pelos laboratórios de referência estadual, ou Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), e pelo laboratório

de referência nacional do Centro de Referência Professor Helio Fraga (CRPHF) (Barreto and Martins, 1999). Até então, não existia um registro informatizado dos casos de TB MDR. Para o monitoramento desses casos, o CRPHF criou uma planilha digitada no *Microsoft Office Excel®*, que incluiu os casos diagnosticados desde 1994 (Brasil, 2007). Em 2004 foi desenvolvido um sistema *online* para notificação dos casos de TB MDR, o Sistema TBMR (Brasil, 2007)

O PNCT, em 2011, publicou o “Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil” e, seguindo a recomendação da OMS, igualou-se a definição de caso de TB MDR à universalmente utilizada (resistência a pelo menos R e H identificada pelo TS) (Brasil, 2011b).

Diante da evolução do diagnóstico da TB DR, da necessidade de monitorar todas as pessoas com TB DR e não apenas com TB MDR, alterar o modelo de vigilância da TB DR, incluindo a vigilância passiva a partir das notificações, e controlar a dispensação dos medicamentos antiTB, além de produzir informações epidemiológicas sobre TB DR no Brasil, o CRPHF e o projeto *Management Sciences for Health - MSH/Brasil* aprimoraram o Sistema TBMR, que passou a se chamar Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB). Desde então, todos os casos com indicação de esquema especial devem ser encerrados no Sinan como mudança de esquema, falência ou TB DR, notificados no SITE-TB e encaminhados para tratamento em unidades de referência secundárias e terciárias (Brasil, 2017a).

São considerados casos com indicação de esquema especial de TB aqueles que tiveram contra-indicação de uso do esquema básico, seja pela ocorrência de reações adversas, certas doenças associadas ou por resistência a algum medicamento antiTB (Brasil, 2017a). Adicionalmente, casos com monorresistência à H ou R devem ser encerrados no Sinan como TB DR e, posteriormente, notificados no SITE-TB, independentemente do esquema de tratamento utilizado. Não são considerados tratamentos especiais os casos de coinfeção TB-HIV em que a R for substituída pela rifabutina e aqueles com algum tipo de complicação durante o tratamento com o esquema básico que farão a introdução do esquema com cada medicamento de uma vez. Esses últimos só devem ser notificados no SITE-TB após a definição do esquema especial definitivo (Brasil, 2017a).

Desde 2013 o SITE-TB está implantado em todo o país com exceção do estado de São Paulo (SP) que, manteve, até outubro de 2017, a notificação apenas dos casos de TB MDR no sistema. Depois dessa data, todos os casos em tratamento com esquemas especiais do estado de SP passaram a ser notificados no SITE-TB.

A implantação do SITE-TB e o avanço no diagnóstico levaram ao fortalecimento da vigilância da TB DR. Desde o início da utilização desse sistema, a responsabilidade, tanto pela vigilância das pessoas com TB com indicação de tratamento especial, quanto pela gestão do sistema, é do PNCT.

Sistemas de informação

- **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)**

O Sinan foi implantado em 1993 e é um sistema que consolida informações sobre a ocorrência de doenças e agravos que ocorrem no território nacional definidos na Lista de Doenças de Notificação Compulsória (Rouquayrol and Gurgel, 2013). Esta lista é composta por 48 doenças e agravos, entre elas a TB, selecionados segundo os critérios de magnitude, vulnerabilidade e transcendência (Brasil, 2016).

Utilizado em todo o território nacional, o Sinan é um sistema informatizado que tem como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo sistema de vigilância epidemiológica das três esferas de Governo, por meio de uma rede informatizada, para apoiar o processo de investigação e dar subsídios a análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória (Brasil, 2002).

O alto percentual de casos de TB notificados no Brasil entre os casos estimados pela OMS (87%) (WHO, 2018) revela uma elevada cobertura do sistema, quando consideradas as proporções continentais e heterogeneidade socioeconômica do país. Casos em que o diagnóstico de resistência aos medicamentos seja feito no momento do diagnóstico da doença também devem ser notificados no Sinan-TB, mesmo que se saiba que o caso será posteriormente notificado e acompanhado no SITE-TB. A recomendação é que todos os casos ao serem diagnosticados, independentemente do esquema de tratamento proposto, sejam notificados no Sinan-TB (Brasil, 2017a).

A ficha de notificação/investigação do Sinan é composta por dados gerais sobre o indivíduo, antecedentes, epidemiológicos, dados clínicos, laboratoriais e sobre o tratamento. Além da ficha, o Sinan-TB ainda possui um boletim de acompanhamento onde constam dados obtidos ao longo do tratamento e no momento do encerramento (Brasil, 2019a).

- **Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)**

O SITE-TB é a principal ferramenta responsável pela vigilância dos casos com indicação de esquema especial de TB no Brasil. Trata-se de um sistema *online*, complementar ao Sinan, que permite notificar, acompanhar e encerrar os casos com indicação de esquema especial acompanhados nas unidades de referência, secundárias e terciárias, para o tratamento da doença (Brasil, 2017a). Seu processo de implantação foi finalizado em 2013 e atualmente é utilizado por todas as Unidades Federadas (UF).

Os casos com indicação de esquema especial notificados no SITE-TB deverão ser classificados como:

- TB com esquema especial – qualquer caso de tuberculose sensível ou sem comprovação laboratorial de resistência, que utilize outro tratamento, diferente do esquema básico ou rifabutina na coinfeção TB-HIV.
- TB DR – caso de tuberculose com qualquer tipo de resistência comprovada por TS ou GeneXpert MTB/RIF®.
- MNT – casos com identificação de micobactérias não tuberculosas pelos métodos laboratoriais (cultura para micobactéria com identificação de espécie) (Brasil, 2017a).

Os casos de MNT notificados no SITE-TB serão aqueles identificados a partir do diagnóstico diferencial de TB (Brasil, 2019a).

Os casos notificados no SITE-TB são validados por uma equipe de médicos especialistas que avaliam desde o histórico de tratamentos anteriores, características clínicas, exames laboratoriais e tratamento proposto. Uma vez validado, o caso recebe numeração sequencial gerada pelo próprio sistema, que é o número identificador de cada paciente e que também identifica o número de tratamentos daquele paciente que foram registrados no SITE-TB (Brasil, 2017a).

Além da notificação dos casos com indicação de esquema especial, deve-se realizar no SITE-TB a gestão de medicamentos dos pacientes registrados. Os medicamentos para esse tipo de tratamento só são liberados depois da notificação e validação do caso (Brasil, 2017a).

Assim como o Sinan-TB, o SITE-TB é composto de ficha de notificação e boletim de acompanhamento. A ficha de notificação é composta por dados de identificação do indivíduo; dados do caso como unidade de saúde de origem, unidade de notificação, data da notificação e do diagnóstico, tipo de paciente (caso novo ou retratamento por abandono, recidiva, falência ou mudança no padrão de resistência), forma clínica, peso, altura e índice de massa corporal; tratamento atual e tratamentos anteriores, doenças e fatores associados, outras informações adicionais como: raça/cor da pele, ocupação, escolaridade e local de provável contágio e dados sobre a consulta médica. No boletim de acompanhamento é possível obter informações sobre a evolução do caso, reações adversas, necessidade de alteração de esquema de tratamento, data da próxima consulta e encerramento do tratamento (anexo I) (Brasil, 2019d).

A maioria das variáveis da ficha de notificação desse sistema é de preenchimento obrigatório, o que qualifica as informações geradas pelas notificações. Entretanto podemos considerá-lo como um sistema novo e a avaliação da qualidade dos dados e a análise dos indicadores pelos programas de TB tem se tornado rotina de forma gradual ao longo dos últimos anos.

- **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)**

O Sistema de Informações Sobre Mortalidade – SIM, desenvolvido pelo Ministério da Saúde (MS), em 1975, é produto da unificação de mais de quarenta modelos de instrumentos utilizados ao longo dos anos. Em 1979 o sistema foi informatizado e, 12 anos depois, com a implantação do SUS e sob a premissa da descentralização, teve a coleta de dados repassada à atribuição dos Estados e Municípios, por meio das suas respectivas Secretarias de Saúde (Brasil, 2018a).

O objetivo do sistema é coletar dados sobre mortalidade no país a fim de fornecer informações sobre mortalidade para todas as instâncias do sistema de saúde (Brasil, 2001). A Declaração de Óbito (DO) é o documento-base do SIM e

deve ser preenchida em todos os óbitos (naturais e violentos), incluindo crianças que nascem vivas e morrem logo após o nascimento (Brasil, 2009). As variáveis da DO, que deve ser assinada pelo médico, permite construir indicadores e processar análises epidemiológicas que contribuam para a eficiência da gestão em saúde (Brasil, 2009). A DO é composta por nove blocos: bloco de preenchimento exclusivo do Cartório de Registro Civil, identificação do falecido, residência, local de ocorrência do óbito, bloco específico para óbitos fetais e de menores de um ano, condições e causas do óbito, dados do médico que assinou a DO, bloco sobre causas externas e um bloco específico para ser preenchido em caso de ausência de médico no localidade de ocorrência do óbito (Brasil, 2009).

O SIM é considerado padrão-ouro para os dados de mortalidade do país. Em uma publicação que classifica os sistemas de informação de mortalidade entre zero e cinco estrelas, levando em consideração os códigos *garbage*, classificou o SIM como quatro estrelas. De 1980 a 2015, o percentual de códigos *garbage* do SIM reduziu de 35% para 18% (GBD 2016 Causes of Death Collaborators, 2017).

- **Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)**

Trata-se de um sistema *online* que tem como objetivos: a informatização de toda a rede de laboratórios que realiza exames laboratoriais de interesse de saúde pública, de amostras de origem humana, animal e ambiental; o controle da qualidade dos resultados dos diagnósticos de TB, hanseníase e malária recebidos pela rede de laboratórios públicos, privados ou mistos e a disponibilização dos dados laboratoriais para as vigilâncias epidemiológicas e ambientais nos âmbitos municipal, estadual e nacional (Brasil, 2018b).

A implantação do sistema teve início em 2009. Atualmente todos os estados brasileiros têm o sistema implantado, porém a utilização ainda não é obrigatória. Com a implantação do GAL nos estados brasileiros foi possível criar uma base de dados nacional para receber todos os exames laboratoriais do país que foram liberados pelos laboratórios de saúde pública (Jesus et al., 2013). Para TB, todos os exames para diagnóstico e acompanhamento estão incluídos no GAL quando realizados nos laboratórios que aderiram ao sistema. Em 2017, 39% dos municípios brasileiros incluíram pelo menos um exame de TB no GAL

(Brasil, 2019c). Estão disponíveis no sistema dados sobre a unidade requisitante, data da solicitação, dados de identificação do indivíduo, data da coleta, tipo de exame, técnica realizada, dados da amostra, do laboratório executor, data da liberação e resultados.

Desfecho de TBDR

De acordo com (Falzon et al., 2015) a TB MDR influenciará o futuro do controle global da TB. Dos 138 países que reportaram resultados de tratamento de TB MDR/RR para a OMS, o percentual de cura no ano de 2015 foi de 55% (WHO, 2018). No Brasil, em 2015, o percentual de cura dos casos novos de TB MDR/RR diagnosticados foi de 60% (WHO, 2018). Mesmo com os progressos registrados na expansão dos cuidados de TB MDR/RR, são necessários esforços para garantir o acesso mais amplo ao diagnóstico e ao tratamento na maioria dos países com maior carga de TB MDR/RR.

Assim como para TB sensível, são fatores relacionados positivamente ao abandono de tratamento da TB DR, o alcoolismo, uso de drogas ilícitas e a instabilidade econômica (Kendall et al., 2013). Além dos fatores individuais, estudos também têm demonstrado que a eliminação de barreiras de acesso ao tratamento e/ou a provisão de incentivos financeiros melhoram a adesão a terapias de longo prazo (Jaiswal et al., 2003; Thiam et al., 2007; van Hoorn et al., 2016). Uma avaliação sistemática identificou vários fatores relacionados ao sucesso do tratamento da TB MDR. Maior escolaridade e realização do tratamento diretamente observado foram relacionados positivamente com o sucesso de tratamento. Já a presença do HIV, idade do doente, prevalência de TB XDR apresentaram associação negativa com o desfecho (Weiss et al., 2014). Outra revisão sistemática com estudos realizados na Etiópia mostrou que os principais preditores de mortalidade para os pacientes de TB MDR foram presença de doenças e agravos associados, efeitos colaterais aos medicamentos, má absorção, sorologia positiva para o HIV e menor peso ao iniciar o tratamento (Girum et al., 2018).

2. JUSTIFICATIVA

Segundo OMS, o Brasil não é considerado um país prioritário para o controle da TB MDR/RR, considerando-se a carga da doença. Entretanto, a detecção desses casos é um desafio para o país. De 2014 a 2017, o percentual de detecção dos casos de TB MDR/RR estimados para o Brasil pela OMS variou entre 40% e 63% (WHO, 2018, 2017, 2016, 2015b), resultado semelhante a alguns países do grupo do BRICS (Rússia e Índia) (WHO, 2018). A China, em 2017 apresentou menor detecção (22% de casos diagnosticados entre os casos estimados pela WHO) e a África do Sul mais de 100% de detecção (WHO, 2018).

O SITE-TB, sistema de informação desenvolvido para a vigilância dos casos de TB com indicação de esquema especial, onde inclui-se os casos de TB DR, é uma ferramenta nova que tem sido pouco explorado pela gestão dos programas de controle da TB e pelos pesquisadores. Sua descrição e avaliação da qualidade dos dados irá contribuir para maior utilização do sistema. O percentual de cura dos casos de TB MDR/RR diagnosticados no Brasil em 2015 foi de apenas 60% (WHO, 2018). O reconhecimento de fatores associados aos desfechos desfavoráveis entre os casos de TB DR contribuirá para o controle desses casos no Brasil.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever e avaliar o sistema de informação utilizado para o monitoramento dos casos de tuberculose drogarresistente e analisar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis de tratamento dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente notificados no Brasil

3.2 Objetivos Específicos

Objetivo 1: descrever o processo de implantação e as características do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB);

Objetivo 2: avaliar a cobertura e confiabilidade dos dados disponíveis no SITE-TB de 2013 a 2016;

Objetivo 3: analisar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis de tratamento (abandono, falência e óbito) dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente com início de tratamento entre os anos de 2013 e 2014.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo, local e período do estudo

Foi realizado um estudo descritivo para caracterizar o processo de implantação e as características do SITE-TB e, a partir de relacionamentos probabilísticos, foram avaliadas a cobertura e a confiabilidade desse sistema com os registros de 2013 a 2016. Posteriormente, foi realizado um estudo analítico, do tipo coorte histórica, com o objetivo de identificar os fatores associados a desfechos desfavoráveis de tratamento (abandono, falência e óbito) dos casos novos de TB DR pulmonar que iniciaram o tratamento no Brasil em 2013 e 2014.

4.2 Fontes de dados

Para a descrição do histórico de implantação e das características do SITE-TB utilizou-se referências bibliográficas e documentos técnicos do PNCT. Para os relacionamentos probabilísticos, além do SITE-TB, utilizou-se como fonte de dados o Sinan-TB, o GAL e o SIM. A base de dados resultante dos relacionamentos probabilísticos foi utilizada para o estudo analítico, seguindo os critérios necessários para selecionar os registros a serem estudados.

Os dados do SITE-TB, Sinan-TB e SIM foram exportados em outubro de 2017. Os dados do GAL foram exportados em dezembro de 2017.

O quadro 2 resume as principais características dos sistemas de informação que foram utilizados.

Quadro 2- Sistemas de informação e suas principais características

Nome	Responsável pela gestão	Abrangência	Informações
Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)	Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde	Nacional, porém sem cobertura universal Observação: somente os casos de TB MDR do estado de São Paulo eram registrados no SITE-TB no período do estudo	Notificação e acompanhamento de casos de TB com indicação de tratamentos especiais
Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)	Unidade técnica do Sinan/Coordenação Geral de Vigilância e Respostas às Emergências de Saúde Pública/Ministério da Saúde	Nacional	Notificação e acompanhamento de casos de TB
Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)	Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas/Ministério da Saúde	Nacional	Notificação de óbitos
Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)	Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública/ Ministério da Saúde	Nacional, porém sem cobertura universal Observação: nem todos os laboratórios de saúde pública tinham implantado esse sistema até o momento da coleta de dados	Exames laboratoriais realizados pelos laboratórios de saúde pública

TB: tuberculose

TB MDR: tuberculose multirresistente

4.3 População de estudo

A população de estudo foram os casos de TB DR notificados no SITE-TB com data de início de tratamento entre os anos de 2013 a 2016 no Brasil. Para qualificação das informações foi realizado o relacionamento dos dados do SITE-TB com os registros do Sinan-TB com data de diagnóstico de 2001 a 2016, com

os dados do SIM de 2013 a 2016, que mencionaram como causa básica ou associada os códigos internacionais de doença (CID) referentes à TB (compreendidos no intervalo de A15 a A19), e com os registros do GAL, com data de liberação do exame entre os anos de 2014 e 2016 e resultados que confirmavam resistência aos medicamentos antiTB, seja pelo TS ou GeneXpert MTB/RIF®. Casos encerrados como óbito no SITE-TB e que não foram encontrados no relacionamento com o SIM foram procurados individualmente na base de dados completa do SIM dos anos de 2013 a 2016 pelo nome do indivíduo, nome da mãe e data de nascimento. Para o estudo analítico foram considerados somente os casos novos de TB RR/MDR/XDR pulmonar com data do início de tratamento entre os anos de 2013 e 2014.

4.4 Processamento e análise de dados

Descrição da implantação e das características do SITE-TB

A partir de busca em referências bibliográficas, incluindo documentos técnicos do PNCT, foram descritos os principais marcos históricos que envolveram a implantação do SITE-TB. Além disso, descreveu-se como é realizada a coleta, o processamento e a análise de dados do sistema, as variáveis disponíveis, atualizações e limitação dos dados, bem como é feito o acesso e para que se utilize o sistema.

Relacionamentos probabilísticos

Para o relacionamento de bases de dados entre SITE-TB, Sinan-TB, GAL e o SIM foi utilizado o método probabilístico, que utiliza campos comuns com o objetivo de identificar, com probabilidades estabelecidas, se os registros pareados pertencem ao mesmo indivíduo (Camargo Jr, Kenneth R. de and Coeli, Claudia Medina, 2007). Durante o relacionamento probabilístico são realizadas algumas etapas até a obtenção da base final com a identificação dos registros que foram pareados.

Etapas:

- 1- Padronização dos campos comuns das bases de dados a serem utilizados no relacionamento: consiste na uniformização desses

- campos de modo que erros fonéticos e de grafia sejam contornados, minimizando sua influência no processo de pareamento dos registros;
- 2- Blocagem: consiste na criação de blocos lógicos de registros dos arquivos a serem relacionados, permitindo que a comparação entre registros se faça de uma forma mais rápida, restrita aos registros dos blocos formados;
 - 3- Aplicação de algoritmos: comparação aproximada de cadeias de caracteres que levam em consideração possíveis erros fonéticos e de digitação (ex: Manuel e Manoel seriam reconhecidos como a mesma pessoa);
 - 4- Cálculo de escores: sumarizam o grau de concordância global entre registros do mesmo par (feito pelo *software* ReLink III);
 - 5- Pareamento: consiste na definição de limiares para a classificação dos pares de registros relacionados em pares verdadeiros, não pares e pares duvidosos dentro de cada etapa de blocagem;
 - 6- Revisão manual dos pares duvidosos: classificação de todos os pares como pares verdadeiros ou não pares (Camargo Jr, Kenneth R. de and Coeli, Claudia Medina, 2007).

SITE-TB e Sinan-TB

O relacionamento probabilístico com o Sinan-TB para responder ao objetivo 2 foi realizado para avaliar a cobertura (Lima et al., 2009) e estimar a subnotificação dos casos de TB DR no SITE-TB, isso porque os casos de TB confirmados, em caso de diagnóstico de TB DR, são encerrados no Sinan e notificados no SITE-TB, com exceção dos casos de monorresistência à S, Z e E que mantêm o uso do esquema básico de tratamento (Brasil, 2017a).

Para o estudo analítico o objetivo desse relacionamento era obter o histórico de tratamentos anteriores ao diagnóstico da TB RR/MDR.

SITE-TB e GAL

O objetivo desse relacionamento foi avaliar a cobertura (Lima et al., 2009), do SITE-TB, a partir da subnotificação de casos com diagnóstico de TB DR no GAL. Foram selecionados os registros do GAL que tinham diagnóstico de resistência aos fármacos antiTB, seja por meio de TS ou GeneXpert MTB/RIF®,

e relacionou-se com os registros do SITE-TB, com exceção dos casos de monorresistência à S, Z e E, que mantêm o uso do esquema básico de tratamento (Brasil, 2017a). Ao final, foi avaliada a base de dados que continha registros do GAL com diagnóstico de resistência aos fármacos antiTB e que não foram relacionados com nenhum registro do SITE-TB.

SITE-TB e SIM

O terceiro relacionamento teve como objetivo avaliar a confiabilidade (Lima et al., 2009) dos desfechos de tratamento do SITE-TB ao comparar com os registros do SIM e ainda qualificá-los para o estudo analítico. Foram selecionados os registros do SIM que mencionaram como causa básica ou associada os códigos referentes à TB (compreendidos no intervalo de A15 a A19) e relacionou-se com os registros do SITE-TB. Casos encerrados como óbito no SITE-TB e que não foram encontrados no relacionamento foram procurados individualmente na base de dados completa do SIM pelo nome do indivíduo nome da mãe e data de nascimento.

O quadro 3 faz um resumo dos três relacionamentos probabilísticos que foram realizados. Os passos de cada relacionamento probabilístico realizado estão descritos no apêndice I.

Quadro 3: Objetivos dos três relacionamentos probabilísticos realizados

	SITE-TB
Sinan	avaliar a cobertura e estimar a subnotificação dos casos no SITE-TB (objetivo 2) e obter o histórico de tratamentos anteriores ao diagnóstico da tuberculose drogarresistente (objetivo 3)
GAL	avaliar a cobertura no SITE-TB (Lima et al., 2009), a partir da subnotificação de casos com diagnóstico de TB DR no GAL (objetivo 2)
SIM	avaliar a confiabilidade dos desfechos de tratamento do SITE-TB ao comparar com os registros do SIM (objetivo 2) e qualificá-lo para o estudo analítico (objetivo 3)

SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose

Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

GAL: Gerenciador de Ambiente Laboratorial

SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade

Estimativa do número de casos de TB DR a partir do relacionamento do SITE-TB com o Sinan

Para estimar o número de casos de TB DR e a possível subnotificação de casos no SITE-TB, a partir do relacionamento com o Sinan, aplicou-se o método de captura-recaptura, utilizando o estimador de Chapman. Esse método foi desenvolvido no campo da ecologia para a estimação de populações de animais selvagens, onde era preciso ter como pressupostos para sua utilização a coleta de duas amostras independentes em dois momentos distintos de uma população de animais fechada, homogênea em relação aos atributos que determinam a probabilidade de seleção (Coeli et al., 2000). O estimador de Chapman, apresentado na equação 1, calcula a população de casos e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (Stroup, 1994). A magnitude da subnotificação no SITE-TB foi calculada pela diferença entre a estimativa do total de casos e a quantidade de casos registradas no sistema de informação.

Equação 1:

$$Ne = \frac{(S1 + 1)(S2 + 1)}{A + 1} - 1$$

onde Ne é a estimativa do número total de casos, $S1$ é o número de casos novos de TB DR do SITE-TB, $S2$ é o número de casos encerrados no Sinan como TB DR e A é o número de casos em ambos os sistemas.

Subnotificação no SITE-TB a partir do relacionamento do SITE-TB com o GAL

Os indivíduos notificados no GAL com diagnóstico de drogarresistência e não notificados no SITE-TB foram descritos, segundo UF. Quando existia mais de um exame por indivíduo, foi mantido para análise apenas um exame por ano com o resultado de resistência de maior importância, seguindo a ordem: TB XDR, TB MDR, TB RR, monorresistente à R, monorresistente à H e polirresistência.

Confiabilidade do encerramento a partir do relacionamento do SITE-TB com o SIM

Para a análise da confiabilidade do encerramento do SITE-TB, foi realizada a descrição das causas de óbito e foi calculado o coeficiente Kappa. Para o cálculo do coeficiente Kappa, foram agrupados os casos considerando óbito e não óbito e utilizou-se a seguinte classificação: pobre (≤ 0), superficial (0-0,2), razoável (0,21-0,4), moderada (0,41-0,6), substancial (0,61-0,8) e excelente (0,81-1) (Landis. JR and Koch, JJ, 1977). Foi realizado o teste de Bowker para avaliar a simetria da tabela, com a opção de utilizar o Kappa com ajuste (PABAK - *Prevalance and Bias Adjusted Kappa*) (Brito, Claudia et al., 2005; Landis. JR and Koch, JJ, 1977)

Estudo analítico

Para o estudo analítico foi criada uma base de dados do SITE-TB com os resultados dos relacionamentos com o Sinan-TB e o SIM. Foram considerados somente os casos novos de TB RR/MDR/XDR pulmonar com data do início de tratamento entre os anos de 2013 e 2014.

A variável dependente foi o desfecho de tratamento dos casos. Foi realizada uma análise de regressão logística para relacionar o desfecho com as exposições estudadas. Julgamos não ser conveniente classificar o desfecho de tratamento dicotomicamente (favorável e desfavorável) por existir diferenças entre os casos que apresentam desfecho desfavorável (abandono, falência e óbito). Dessa forma, realizou-se uma regressão logística multinomial para identificação dos fatores associados ao desfecho de tratamento dos casos novos de TB DR (John P. Hoffmann, 2016).

No estudo proposto, o desfecho "*sucesso terapêutico*", que foi composto de casos novos encerrados como "*cura*" ou "*tratamento completo*", foi utilizado como referência para a variável resposta, sendo essa comparada com as demais categorias ("*sucesso terapêutico*" vs. "*abandono*"; "*sucesso terapêutico*" vs. "*falência*" e "*sucesso terapêutico*" vs. "*óbito*").

O modelo de regressão logística multinomial com quatro categorias na variável dependente, tendo a categoria "zero" como referência, é apresentado nas equações a seguir:

$$\ln\left(\frac{P(Y = 1|X)}{P(Y = 0|X)}\right) = \alpha_1 + \sum_{j=1}^l \beta_{1j} X_j$$

$$\ln\left(\frac{P(Y = 2|X)}{P(Y = 0|X)}\right) = \alpha_2 + \sum_{j=1}^l \beta_{2j} X_j$$

$$\ln\left(\frac{P(Y = 3|X)}{P(Y = 0|X)}\right) = \alpha_3 + \sum_{j=1}^l \beta_{3j} X_j$$

Uma vez que Y representa o desfecho do tratamento, um valor igual a 0 identifica sucesso terapêutico, igual a 1 representa abandono, igual a 2 indica falência e igual a 3 representa óbito. Para $k = 1, \dots, 3$, α_k é o intercepto da equação referente à probabilidade de ocorrência do desfecho k em relação à probabilidade de sucesso terapêutico, e β_{kj} é o coeficiente da variável X_j nesta equação, com $j = 1, \dots, l$. Desse modo, l é o número de variáveis utilizadas na equação do modelo de regressão multinomial.

As variáveis independentes utilizadas no estudo foram classificadas em quatro blocos (bloco I: características individuais; bloco II: características clínicas e do tratamento proposto; bloco III: características de acompanhamento do tratamento e bloco IV: histórico de TB). Essa classificação, bem como as categorias e a descrição de cada uma delas, encontra-se no apêndice II.

As categorias “*não*” e “*não sabe*” das variáveis sobre doenças e agravos associados (alcooolismo, diabetes, tabagismo, uso de drogas ilícitas e outras) foram agrupadas formando a categoria “*não/não sabe*”, pois o SITE-TB não permite diferenciá-las.

Realizou-se uma descrição das variáveis independentes para caracterização da população do estudo por meio de distribuições de frequências. Para a identificação dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento da TB DR, excluiu-se os registros com preenchimento ignorado quando eles representavam menos de 5% dos registros da variável. Quando o percentual foi 5% ou mais, os registros foram mantidos e criou-se uma categoria específica denominada “*ignorado*”.

Um modelo para cada bloco de variáveis foi criado. Variáveis com associação estatisticamente significativa (valor de $p < 0,10$) na análise bivariada da regressão multinomial foram incluídas nos modelos separados de cada bloco de variáveis, utilizando a estratégia *backward*. De cada modelo elaborado foram

consideradas as variáveis com valor de $p < 0,10$ para serem incluídas no modelo final. Seguindo com a estratégia *backward*, foram mantidas no modelo final apenas as variáveis estatisticamente significantes, considerando o valor de $p < 0,05$ (apêndice III). Esse modelo foi apresentado graficamente pelo logaritmo das medidas de associação obtidas.

As possíveis mudanças nas estimativas dos coeficientes foram avaliadas a cada passo realizado da modelagem. O modelo escolhido foi avaliado quanto à discriminação (capacidade do modelo de classificar corretamente as observações em categorias de resultados) e à calibração (se as probabilidades estimadas pelo modelo concordam com os resultados observados) pelo teste de adequação do ajuste (*goodness-of-fit test*) (Fagerland, M.W. et al., 2008; Hosmer, D. W. and Lemeshow, S., 1980).

O *odds ratio* (OR) foi a medida de associação utilizada, juntamente com seus intervalos de 95% de confiança (IC95%).

O quadro 4 resume as principais características do estudo analítico que irá responder ao objetivo 3.

Quadro 4: Características do estudo analítico

Estudo de coorte histórica	identificar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis (abandono, falência e óbito) dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente
Área e população	Casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente do Brasil
Fonte de dados	SITE-TB, Sinan e SIM
Período	Início de tratamento registrado do SITE-TB em 2013 e 2014
Variável dependente	“sucesso terapêutico” vs. “abandono”; “sucesso terapêutico” vs. “falência” e “sucesso terapêutico” vs. “óbito”
Análise	Regressão logística multinomial

SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

4.5 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo todos os casos de TB DR notificados com início de tratamento entre os anos de 2013 e 2016 no Brasil, independentemente do tipo de resistência.

Para responder ao objetivo 2

No relacionamento do SITE-TB com o Sinan, foram considerados pares os registros do SITE-TB, com data de início de tratamento de 2014 a 2016, relacionados com registros do Sinan com data de diagnóstico entre os anos de 2013 a 2016. No relacionamento com o GAL também foram considerados somente os registros do SITE-TB a partir de 2014, pois considerou-se a total implantação do SITE-TB no país para avaliar a cobertura do sistema.

No relacionamento com o Sinan foram excluídos da análise os três últimos meses dos registros do Sinan, por apresentar um número de subnotificações maior do que o restante do período avaliado. Para o relacionamento com o GAL, o mês de dezembro de 2016 foi excluído da análise. Isso se fez nesses dois relacionamentos, pois os registros do Sinan e do GAL encontrados nos meses excluídos podem ter sido notificados no SITE-TB com data de início de tratamento a partir de janeiro de 2017, período não incluído neste trabalho.

Casos encerrados como TB DR no Sinan com diagnóstico no ano de 2013 não encontrados no SITE-TB não foram considerados subnotificação, pois eles poderiam ter sido notificados no SITE-TB em 2013, ano não incluído no relacionamento com o Sinan.

No relacionamento do SITE-TB com o SIM foram analisados somente os registros do SITE-TB com data de início de tratamento entre 2013 e 2014, devido ao longo período de tratamento esperado para TB DR (18 a 24 meses).

Para responder ao objetivo 3

Foram incluídos apenas os casos novos de TB RR/MDR/XDR pulmonar com data de início de tratamento entre 2013 e 2014 e, ainda, foram excluídos do estudo os casos que ainda permaneciam em tratamento no momento da

exportação da base de dados, em transferência para dar continuidade ao tratamento em outra unidade de saúde, mudança de esquema, TBDR ou que estavam encerrados como outras.

No relacionamento do SITE-TB com o Sinan foram considerados pares os registros do SITE-TB de interesse com registros do Sinan, com data de diagnóstico entre os anos de 2001 a 2014.

No relacionamento do SITE-TB com o SIM foram utilizados os mesmos critérios de pareamento do objetivo 2.

4.6 Softwares

Para o relacionamento das bases de dados foi utilizado o ReLink III. Para o estudo analítico foi utilizado o *software* Stata/SE 12®, licença obtida pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Outras análises e a preparação das bases de dados foram realizadas no TabWin versão 3.2, *software* R com auxílio dos pacotes *data.table* e *tidyr* e o pacote Office®, licença obtida pela pesquisadora.

4.7 Aspectos éticos

O projeto realizado trata-se de um estudo observacional composto de uma parte descritiva e outra analítica retrospectiva, que utilizará fontes de dados secundários, implicando riscos mínimos para os sujeitos da pesquisa sem necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados necessitaram ser identificados para o relacionamento probabilístico que foi realizado com as bases de dados do SITE-TB, Sinan-TB, GAL e SIM. Com os dados pessoais disponíveis identificamos os indivíduos a fim de relacionar as informações das diversas bases de dados utilizadas. Após a etapa inicial de relacionamento de base de dados, as variáveis de identificação como nomes ou quaisquer tipos de caracterização pessoal foram removidas da base de dados utilizada para as análises e os resultados foram apresentados de forma agregada.

Não há benefícios diretos para a população do estudo, entretanto, a qualificação da vigilância da TB DR e o conhecimento dos fatores associados

aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de TB DR poderá beneficiá-los indiretamente.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (C.A.A.E 72432117.1.0000.5558 em 26/10/2017) (anexo II).

5. RESULTADOS

5.1 Primeiro artigo

Esse artigo foi submetido à Revista de Epidemiologia e Serviços de Saúde (RESS), aprovado para publicação no dia 11 de fevereiro de 2019 e publicado no volume 28, número 2, de 2019, link: <https://cutt.ly/TcFFvu> (anexo III). A estrutura do artigo seguiu o modelo sugerido pela RESS para descrever sistemas de informação nacionais e respondeu ao objetivo 1 da tese.

Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas

Título resumido em português: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)

Special Tuberculosis Treatment Information System (SITE-TB): background, description and perspectives

Sistema de Información de Tratamientos Especiales de Tuberculosis (SITE-TB) en Brasil: historia, descripción y perspectivas

Patricia Bartholomay¹ patricia.bartholomay@gmail.com

Rejane Sobrino Pinheiro² rejanesp07@gmail.com

Daniele Maria Pelissari³ daniele.pelissari@gmail.com

Denise Arakaki-Sanchez³ denise.arakaki@saude.gov.br

Fernanda Dockhorn³ fernanda.dockhorn@saude.gov.br

Jorge Luiz Rocha⁴ jorgeluiz.rocha@yahoo.com.br

Estefania Quilma Andrade de Araújo Penna³ sitetbquilma@gmail.com

Draurio Barreira⁵ draurio@gmail.com

Wildo Navegantes de Araújo¹ wildo74@gmail.com

Margareth Dalcolmo⁴ margarethdalcolmo@gmail.com

¹Universidade de Brasília, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Brasília-DF, Brasil

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

³Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Brasília-DF, Brasil

⁴Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Centro de Referência Professor Helio Fraga, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

⁵Unitaid, Genebra, Suíça

Endereço para correspondência:

Patricia Bartholomay – SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D Edifício PO700 – CEP: 70719-040, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

E-mail: patricia.bartholomay@gmail.com

Resumo: O Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) surgiu da necessidade principal de monitorar, rotineiramente, todas as pessoas com tuberculose drogarresistente (TB DR) no Brasil, e qualificar o controle dos fármacos antituberculose. Desenvolvido pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga e pelo projeto Management Sciences for Health/Brasil, esse sistema *online* foi implantado em 2013, em todas as Unidades da Federação. Além da TB DR, no SITE-TB são registradas pessoas com tuberculose sensível com indicação de esquema especial, e aquelas com micobacterioses não tuberculosas identificadas por diagnóstico diferencial de tuberculose. Toda pessoa com tuberculose confirmada deve ser notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Em situações nas quais se faz necessário tratamento com esquema especial, o caso é encerrado no Sinan e notificado no SITE-TB. Profissionais das unidades de referência para tuberculose fazem a notificação e acompanhamento desses casos no sistema, assim como a gestão dos medicamentos.

Palavras-chave: Sistemas de Informação; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Vigilância; Epidemiologia

Abstract: The Special Tuberculosis Treatment Information System (SITE-TB) arose mainly from the need to routinely monitor all persons with drug-resistant tuberculosis (DR-TB) in Brazil, as well as to qualify tuberculosis drug control. Developed by the Professor Hélio Fraga Reference Center and the Management Sciences for Health/Brazil Project, this online system was implemented in 2013 in all Brazilian states. In addition to DR-TB, the system registers people with drug sensitive tuberculosis with special regimen indications, and those with nontuberculous mycobacterial infections identified by differential diagnosis of tuberculosis. All confirmed tuberculosis cases should be notified on the Notifiable Diseases Information System (SINAN). In situations where treatment with special regimens is necessary, the case is closed on SINAN and notified on SITE-TB. Professionals from tuberculosis reference centers report and monitor these cases on the system, as well as managing tuberculosis drugs.

Keywords: Information Systems; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Surveillance; Epidemiology

Resumen: El Sistema de Información de Tratamientos Especiales de Tuberculosis (SITE-TB) surgió principalmente de la necesidad de monitorear rutinariamente todas las personas con tuberculosis drogarresistente (TB-DR) en Brasil y cualificar el control de drogas antituberculosis. Desarrollado por el Centro de Referencia Profesor Hélio Fraga y el proyecto Management Sciences for Health/Brasil, este sistema online fue implantado en 2013 en todos los estados del país. Además de TB-DR, el SITE-TB registra personas con tuberculosis sensible con indicación de régimen especial, y aquellas con micobacteriosis no tuberculosas identificadas por diagnóstico diferencial de tuberculosis. Toda

persona con tuberculosis confirmada debe ser notificada en el Sistema de Información de Agravamientos de Notificación (SINAN). Para situaciones en las que se hace necesario tratamiento con régimen especial, el caso se cierra en el SINAN y se notifica en el SITE-TB. Los profesionales de las unidades de referencia para TB son los que hacen la notificación y seguimiento de estos casos en el sistema, así como la gestión de las drogas antituberculosis.

Palabras clave: Sistemas de Información; Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos; Vigilancia; Epidemiología.

Apresentação

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil não é considerado prioritário para o controle da tuberculose multidrogarresistente (TB MDR), considerando-se a carga da doença. Entretanto, a detecção desses casos é um desafio para o país. De 2014 a 2016, o percentual de detecção por meio da vigilância dos casos de TB MDR estimados pela OMS para o Brasil variou entre 40 e 63%.¹⁻³ Os primeiros relatos de resistência aos fármacos antituberculose (antiTB) no país fazem referência à cidade do Rio de Janeiro e datam de 1958-1959.⁴ Nos anos seguintes, relatos semelhantes foram encontrados em outras capitais, expondo um problema de abrangência nacional.⁴ Até a década de 1990, a vigilância da tuberculose drogarresistente (TB DR) deu-se por meio do I Inquérito Nacional de Resistência dos Fármacos AntiTB, realizado entre 1995 e 1997.⁵

Em 2000, por iniciativa do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), o qual, à época, fazia parte da estrutura organizacional da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, o Brasil iniciou a vigilância epidemiológica da TB MDR, de forma passiva, a partir da notificação dos casos pelos serviços de referência de TB.⁶ Então, a definição de caso confirmado de TB MDR era a seguinte: pacientes com diagnóstico confirmado por cultura e identificação de *Mycobacterium tuberculosis* e teste de sensibilidade (TS) com resistência à rifampicina (R) e à isoniazida (H) e mais um fármaco. Os casos prováveis de TB MDR eram aqueles com falência do esquema de retratamento (esquema III), com sensibilidade à R ou à H.⁶ O diagnóstico da resistência aos fármacos de 1ª linha (R e H) era feito pelos laboratórios de referência estadual, ou Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), e pelo laboratório de referência nacional do CRPHF.⁷

A informatização dos dados, incluindo as pessoas diagnosticadas desde 1994, teve início em planilha digitada no aplicativo Microsoft Office Excel®. Em 2004, mediante um convênio entre o CRPHF e o Projeto Management Sciences for Health (MSH/Brasil), financiado pela United States Agency for International Development (USAID), foi desenvolvida a principal ferramenta para monitorar a TB MDR no Brasil: o Sistema TBMR.⁸ Este sistema tinha como objetivos aprimorar a notificação e acompanhar as pessoas com TB MDR, fortalecer e descentralizar o Programa de Vigilância Epidemiológica da TB MDR, permitir a realização de avaliações e pesquisas por meio da manutenção do sistema de informação atualizado e controlar a logística de medicamentos específicos nos níveis central e periférico.⁸ Diante da evolução do diagnóstico da TB DR, da necessidade de monitorar todas as pessoas com TB DR e não apenas com TB MDR, alterar o modelo de vigilância da TB DR, incluindo a vigilância passiva a partir das notificações, e controlar a dispensação dos medicamentos antiTB, além de produzir informações epidemiológicas sobre TB DR no Brasil, o CRPHF e o projeto MSH/Brasil aprimoraram o Sistema TBMR, que passou a se chamar Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB). Sendo assim, desde 2013, todas as pessoas com indicação de esquema especial para o tratamento da TB devem ser notificadas nesse sistema. São considerados casos especiais de TB aqueles que não tiveram indicação do uso de esquema básico em função da ocorrência de reações adversas graves, possíveis interações medicamentosas, comorbidades ou resistência a algum medicamento antiTB. Somam-se aos casos especiais, as notificações de casos de micobacteriose não tuberculosa (MNT) identificados como diagnóstico diferencial de TB.⁹

Com o objetivo de avaliar a evolução da resistência aos fármacos antiTB, foi realizado o II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos AntiTB, nos anos de 2006 e 2007. Em comparação aos resultados do I Inquérito, identificou-se um aumento na resistência primária à H, passando de 4,4 para 6,0% (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 5,2%-6,8%).¹⁰ Para o Brasil, os resultados desse inquérito são utilizados pela OMS para calcular, a partir do número de casos estimados, o total de casos de TB MDR estimados.³

Em consequência do II Inquérito, em 2008, durante o IV Encontro Nacional de TB, na cidade de Salvador, foi anunciada à comunidade científica a aprovação

da adição do Etambutol (E) na fase intensiva de tratamento e as razões para tal. Em dezembro de 2009, o esquema de tratamento da TB sensível foi alterado no Brasil, substituindo o esquema tríplice – composto por R, H e Pirazinamida – pelo esquema quádruplo em dose fixa combinada (DFC), que acrescentou o E aos demais medicamentos já utilizados.^{11,12}

Em 2011, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) publicou o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, com novas indicações para o diagnóstico e tratamento da TB DR. Nesse manual, seguindo a recomendação da OMS, igualou-se a definição de caso de TB MDR à universalmente utilizada: resistência a pelo menos R e H identificada pelo TS, o que pode, ao menos temporariamente, ter ocasionado o aumento da sensibilidade do sistema como consequência direta da alteração na definição de caso. Além disso, (i) os casos de monorresistência foram definidos como aqueles com resistência a um medicamento, (ii) os de polirresistência, resistência a dois ou mais medicamentos, exceto a associação R e H, e (iii) os de resistência extensiva, resistência à R, à H e a mais uma fluoroquinolona e um injetável de 2ª linha.¹²

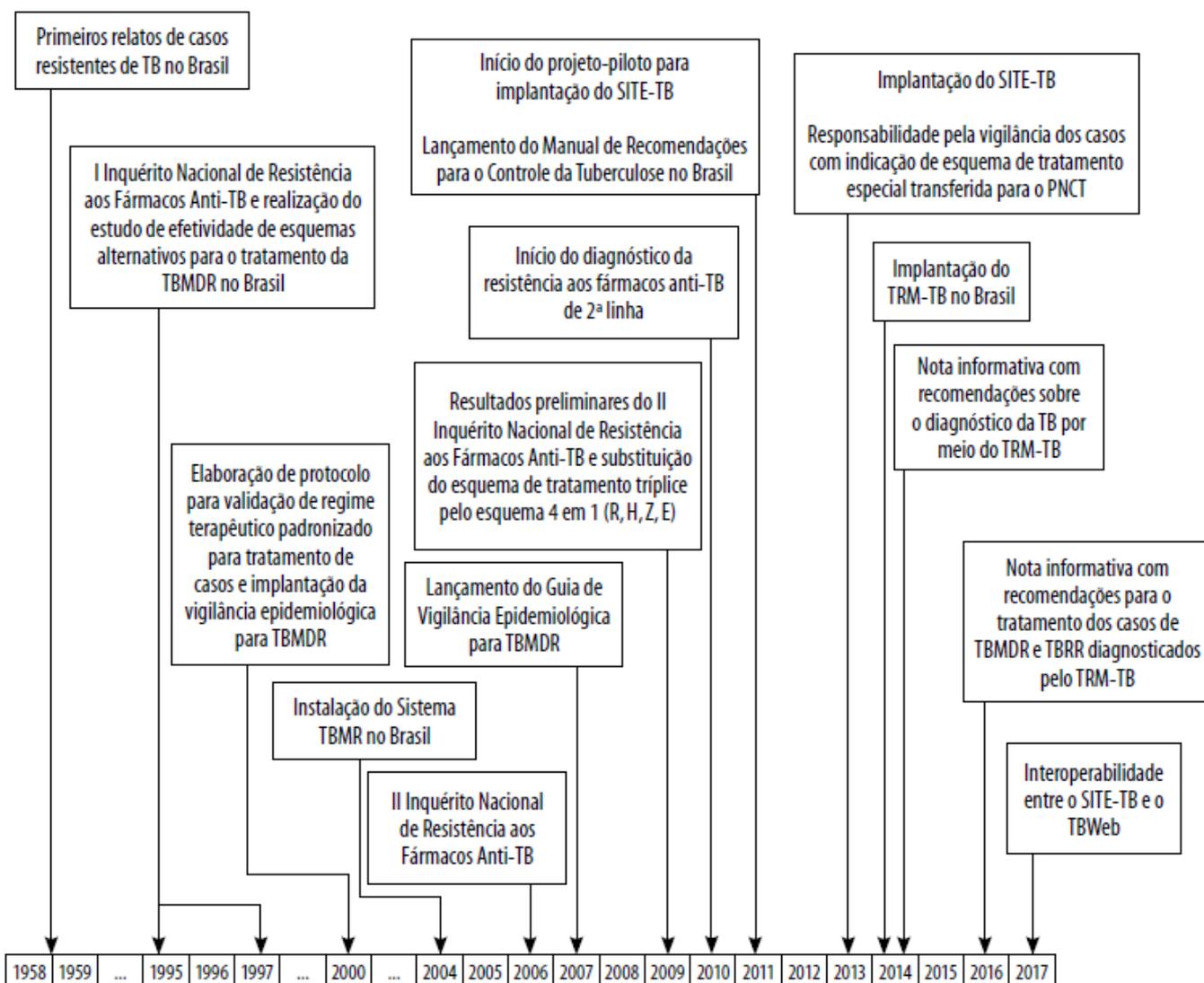
Nos anos de 2012 e 2013, todos os estados brasileiros foram capacitados para a implantação e utilização do SITE-TB. Excepcionalmente, o estado de São Paulo manteve, até outubro de 2017, a notificação apenas das pessoas com TB MDR no SITE-TB. Depois dessa data, todas as pessoas com TB em tratamento com esquemas especiais passaram a ser notificadas no SITE-TB.

A implantação do SITE-TB e o avanço no diagnóstico levaram ao fortalecimento da vigilância da TB DR. Desde o início da utilização desse sistema, a responsabilidade, tanto pela vigilância das pessoas com TB com indicação de tratamento especial quanto pela gestão do sistema, é do PNCT. Uma das principais ações realizadas pelo programa, relacionada com a situação epidemiológica da TB DR do Brasil, foi a implantação do teste rápido molecular para TB (TRM-TB), que indica se há resistência à R no momento do diagnóstico da TB.¹³ Em 2015, primeiro ano de utilização do TRM-TB, passado um ano do início de sua implantação,⁶ o Brasil apresentou o maior percentual de detecção de pessoas com TB MDR (63%) dos últimos três anos.¹⁻³ Foi possível realizar o monitoramento dos resultados da implantação do TRM-TB a partir das alterações observadas na situação epidemiológica da TB DR, uma vez que o

SITE-TB, dadas as suas características, foi rapidamente atualizado para coletar as informações necessárias.

Em virtude da implantação do TRM-TB, o PNCT lançou, em 2014, a Nota Informativa N° 9 contendo recomendações sobre a utilização da nova tecnologia, além do tratamento da TB resistente à R (TB RR) diagnosticada pelo TRM-TB, ainda sem o resultado do TS.¹⁴ No ano de 2016, o tratamento da TB DR foi novamente atualizado pela Nota Informativa N° 8 e são as recomendações para o tratamento da TB MDR, em conformidade com as recomendações da OMS,¹⁵ vigentes até o momento da publicação deste artigo (Figura 1).

Figura 1 – Linha do tempo da implantação da vigilância epidemiológica da tuberculose drogarresistente no Brasil



Legenda:

TB: tuberculose.

TBMDR: tuberculose multidrogarresistente.

TBMR: tuberculose multirresistente.
 TBRR: tuberculose resistente à rifampicina pelo TRM-TB.
 TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose.
 TBWeb: Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose.
 SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose.
 R: rifampicina.
 H: isoniazida.
 Z: pirazinamida.
 E: etambutol.
 PNCT: Programa Nacional de Controle da Tuberculose.
 Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.
 AntiTB: antituberculose.

Além de possibilitar o monitoramento da situação atual da TB DR no Brasil, o SITE-TB tem sido utilizado para o desenvolvimento de pesquisas operacionais.^{16,17} O sistema fornece dados oportunos, reveladores da magnitude da TB DR no Brasil e da qualidade da assistência oferecida às pessoas com TB DR. Todavia, suas funcionalidades e limitações não foram descritas. O presente trabalho, além de apresentar um relato histórico da implantação do sistema, teve como objetivo descrever suas principais características e perspectivas desse sistema (Figura 2).

Figura 2 – Síntese do perfil do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)

Conteúdo	- Casos de TB com indicação de tratamento especial e casos de micobactéria não tuberculosa
Ano de início	- 2013. Entretanto, todos os casos de TB MDR notificados desde 1994 foram importados para o SITE-TB
Abrangência	- Nacional
Principais variáveis	- Identificação do paciente, dados do caso, tratamento, exames complementares, tratamentos anteriores, informações adicionais, doenças e fatores associados, dados da consulta médica e evolução do caso
Limitações	- Forma de preenchimento das comorbidades e fatores associados e reações adversas aos medicamentos; - Não exporta todos os dados sobre o caso
Vantagens	- <i>Online</i> , o que lhe confere maior oportunidade nos dados - Flexível: permite atualizações em curto espaço de tempo - Possui perfis de acesso, definido a partir das atividades sob a responsabilidade do profissional cadastrado - Universal
Link para acesso	sitetb.saude.gov.br

Legenda:

TB: tuberculose.

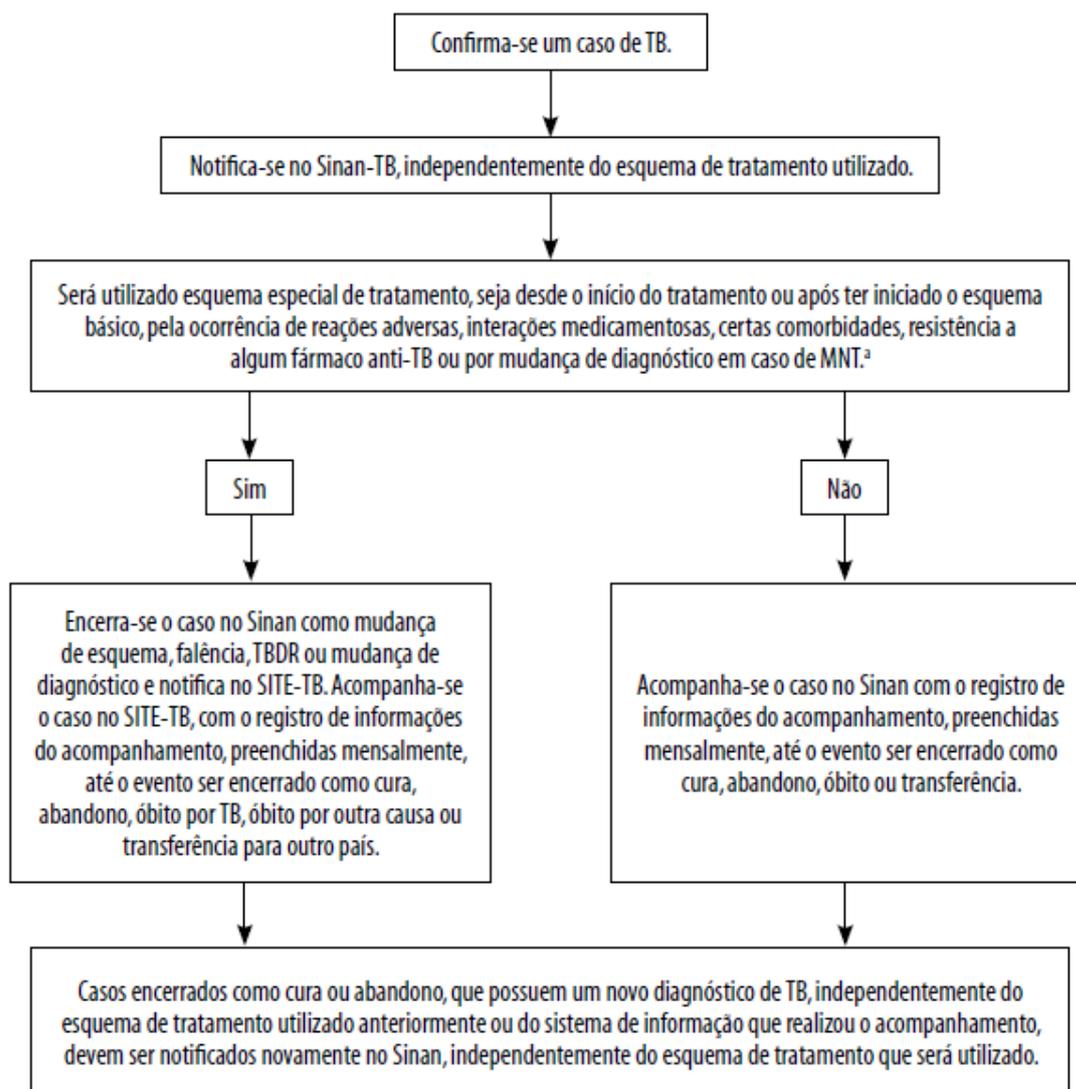
Características do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)

Coleta de dados

Toda pessoa com TB confirmada deve ser notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Em situações nas quais se faz necessário tratamento com esquema especial, o caso deve ser encerrado no Sinan como mudança de esquema, falência ou TB DR, e notificado no SITE-TB. Profissionais das unidades de referência para TB, secundárias ou terciárias, fazem a notificação e acompanhamento desses casos no sistema, assim como a gestão dos medicamentos.⁹ Trata-se de uma ferramenta *online* que permite o preenchimento direto dos dados no sistema; se não por preenchimento direto, os dados são inseridos a partir de fichas de notificação e boletim de acompanhamento.¹⁸

As informações obtidas durante o acompanhamento do tratamento devem ser preenchidas, no mínimo, mensalmente.⁹ A transferência da notificação de pacientes entre serviços pode ser realizada no próprio SITE-TB. Os profissionais cadastrados na unidade de saúde que receberá o caso visualizam a transferência do indivíduo e devem aceitá-la, acolhendo os dados e dando continuidade ao tratamento.¹⁸ Casos de MNT, se digitados no Sinan equivocadamente, devem ser encerrados como mudança de diagnóstico e digitados no SITE-TB; ou digitados diretamente no SITE-TB, desde que identificados por diagnóstico diferencial de TB. Adicionalmente, casos com monorresistência à H ou à R devem ser encerrados no Sinan como TB DR e, *a posteriori*, notificados no SITE-TB, independentemente do esquema de tratamento utilizado. Não são considerados tratamentos especiais os casos de coinfeção TB-HIV em que a R for substituída pela rifabutina; e aqueles com algum tipo de complicação durante o tratamento com o esquema básico, que farão a introdução do esquema com cada medicamento de uma vez. Estes últimos só devem ser notificados no SITE-TB após a definição do esquema especial definitivo (Figura 3).⁹

Figura 3 – Fluxo de notificação dos casos confirmados de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)



Legenda:

TB: tuberculose.

TBDR: tuberculose drogaresistente.

Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose.

MNT: micobacteriose não tuberculose.

AntiTB: antituberculose.

a) Casos com monorresistência à isoniazida ou rifampicina deverão ser encerrados no Sinan como TBDR e, posteriormente, notificados no SITE-TB, independentemente do esquema de tratamento utilizado. Não serão considerados tratamentos especiais (i) os casos de coinfeção TB-HIV em que a rifampicina for substituída pela rifabutina e (ii) os casos com algum tipo de complicação durante o tratamento com o esquema básico que farão a introdução do esquema droga-a-droga. Estes últimos só deverão ser notificados no SITE-TB após a definição do esquema especial definitivo.

Processamento dos dados

Dada a complexidade do manejo clínico dos casos de TB com indicação de esquema especial, a completitude da notificação e o esquema de tratamento proposto para os casos notificados no SITE-TB são avaliados por uma equipe de médicos especialistas de vários estados brasileiros, denominados ‘validadores’, cujo trabalho é organizado pelo PNCT. Após o esclarecimento de todas as dúvidas do validador, encarregado de avaliar desde o histórico de tratamentos anteriores, características clínicas, exames laboratoriais e tratamento proposto, o registro do paciente é validado, recebe um número identificador e o sistema libera a solicitação dos medicamentos, além da disponibilização dos dados desse registro para análises epidemiológicas.^{18,19} Todo caso notificado mais de uma vez recebe o mesmo número identificador, acrescido de um dígito que identifica o número do tratamento.

Além da validação dos casos, o SITE-TB identifica inconsistências, com base em regras pré-definidas. Feito isso, o sistema informa aos profissionais, por meio de etiquetas vermelhas, a ocorrência das seguintes situações: ausência de contatos avaliados; ausência de cultura de acompanhamento; ausência de exame radiológico de controle; ausência do número do Sinan; atraso no registro de consultas; gestante com medicamento de risco; indicação de amicacina; provável duplicidade. A etiqueta é retirada quando a inconsistência é solucionada.

O sistema também disponibiliza etiquetas azuis, incluídas e retiradas pelos profissionais de saúde no intuito de facilitar o monitoramento dos pacientes ou a comunicação entre os profissionais, chamando a atenção para alguma especificidade.

Variáveis

Para preencher a ficha de notificação, deve-se, primeiramente, selecionar o tipo de caso: TB sensível com indicação de esquema especial; TB DR; ou MNT. Na Figura 4, são descritos os blocos da ficha de notificação e do boletim de acompanhamento, e as respectivas variáveis disponíveis.¹⁸

Figura 4: Bloco de informações e variáveis da ficha de notificação e boletim de acompanhamento do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)

Ficha de notificação	Identificação do paciente	nome, número do cartão SUS e do Sinan, sexo, data de nascimento, idade, nome da mãe, nacionalidade, endereço e telefone
	Dados do caso	unidade de saúde de origem, de notificação, data da notificação e do diagnóstico, tipo de paciente (caso novo ou retratamento por abandono, recidiva, falência ou mudança no padrão de resistência), forma clínica, peso, altura e índice de massa corporal
	Tratamento	data no início do tratamento, regime de tratamento (individualizado ou padronizado) e tratamento diretamente observado - TDO (essa informação é confirmada no encerramento do caso e deve-se informar a unidade que realizará o TDO)
	Exames complementares	baciloscopia, cultura, TRM-TB (até três exames) e outros exames de biologia molecular. Se realizado o exame, é solicitada a data de coleta e do resultado. Para cultura, deve-se especificar o método, e, para outros exames de biologia molecular, além do método, informa-se o laboratório que realizou o exame. Ainda devem ser incluídas informações sobre TS, com método, data do resultado e laboratório que realizou e sobre teste HIV, com data do resultado
	Tratamentos anteriores	número de tratamentos anteriores (se ocorreu, deve-se informar a data do início do tratamento, os medicamentos utilizados e o encerramento) e o tipo de resistência (primária ou adquirida), quando caso de TB DR
	Informações adicionais	raça/cor, ocupação, escolaridade e local de provável contágio
	Doenças e fatores associados	Aids, alcoolismo, convulsão, diabetes mellitus, hepatite viral (B ou C), insuficiência renal e hemodiálise, neoplasia, silicose, tabagismo, transplantado, transtornos mentais, usuário de corticoterapia prolongada, usuário de drogas ilícitas, usuário de inibidores de TNF alfa, outros

	Consulta médica	data da consulta atual e da próxima consulta, dados do profissional responsável pelo atendimento e observações necessárias
Boletim de acompanhamento	Evolução do caso	evolução clínica (favorável ou desfavorável), peso, e resultados de exames de acompanhamento
	Tratamento	reações adversas aos medicamentos
	Alteração de esquema terapêutico	caso necessário
	Transferir para outra unidade	caso necessário
	Outras informações	observações, data da consulta atual e da próxima consulta e dados do profissional responsável pelo atendimento

Legenda:

Cartão SUS: cartão do usuário do Sistema Único de Saúde.

Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

TDO: tratamento diretamente observado.

TRM-TB: teste rápido molecular para tuberculose.

TS: teste de sensibilidade.

TB DR: tuberculose drogarresistente.

HIV: sigla em inglês para vírus da imunodeficiência humana.

Aids: sigla em inglês para síndrome da imunodeficiência adquirida.

Usos

O SITE-TB é utilizado para notificação e acompanhamento dos casos de TB com indicação de tratamento especial e dos casos de MNT, além da gestão de medicamentos e da análise da situação epidemiológica e operacional desses casos. Para o acompanhamento das pessoas notificadas é possível acessar o registro de cada indivíduo e preencher o boletim de acompanhamento para cada consulta realizada. Também é possível o monitoramento dos registros à espera de validação, pendentes, com pendência respondida, aguardando o início ou em tratamento, em processo de transferência para outra unidade, ou os casos encerrados, assim como a visualização dos registros pelas etiquetas vermelhas ou azuis.

O profissional responsável pelo controle dos medicamentos pode encaminhar novos pedidos, acompanhar pedidos em aberto, históricos de pedidos e transferências de estoques, realizar e monitorar dispensações. O sistema também disponibiliza relatórios padronizados sobre movimento de medicamentos e evolução de estoque. A análise da situação epidemiológica e operacional auxilia os profissionais dos serviços de referência e dos programas

no monitoramento da situação da TB em seu território, visando definir as ações de vigilância e a tomada de decisões, com base nos dados de sua área de abrangência.

Atualizações

O SITE-TB é resultado do aprimoramento do antigo Sistema TBMR. As principais mudanças realizadas para a qualificação do sistema foram:

- Ampliação da notificação dos casos de TB MDR para todos os casos com diagnóstico de drogaresistência. Esta alteração contribuiu para o conhecimento de algumas características dos casos, a magnitude e distribuição da TBDR no país, apoiar a logística de aquisição de insumos e conhecer o desfecho do tratamento de todos os casos de TBDR.

- Notificação no SITE-TB dos casos de TB sensível com indicação de esquema especial de TB. A medida possibilitou o monitoramento de todos os esquemas especiais utilizados no tratamento de TB.

- Correção de problemas apresentados pelo módulo de gestão de medicamentos. As retificações permitiram o monitoramento mais fidedigno do estoque de medicamentos de cada unidade de referência para TB cadastrada no sistema, prevenindo falhas na logística da distribuição dos medicamentos e perdas por vencimento de validade.

Todas essas alterações contribuíram para que o sistema gerasse dados mais relevantes e, por conseguinte, o controle dos casos de TB com indicação de esquema especial.

Em 2013, quando o SITE-TB foi implantado em todo o país, todos os casos de TB MDR notificados no sistema TBMR migraram para o SITE-TB. Desde então, o SITE-TB passou por inúmeras atualizações, decorrentes da necessidade de corrigir erros ou implantar melhorias. Entre essas alterações, cabe citar a inclusão da variável para coleta de dados do TRM-TB, ademais dos novos tratamentos padronizados para TB DR, definidos após a implantação do TRM-TB. O PNCT, enquanto programa de ação nacional responsável por essas atualizações, mantém contato direto com os profissionais de saúde que utilizam o sistema, facilitando a identificação das atualizações necessárias. A presença de um desenvolvedor de sistema, atuando em conjunto com o PNCT, facilita esse trabalho.

Cobertura

Em janeiro de 2018, o sistema possuía 1.589 profissionais cadastrados com senha ativa, distribuídos em 503 instituições e com diversos perfis de acesso, definidos a partir das atividades sob a responsabilidade de cada um (Tabela 1). A visibilidade do sistema por cada profissional limita-se aos registros da unidade de saúde onde trabalha; no caso de um gestor, aos registros notificados pelas unidades de saúde do respectivo município, estado ou país.

Desde a implantação do sistema, o estado de São Paulo (SP) solicitou ao PNCT a interoperabilidade entre o SITE-TB e o Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose (TBWeb), este utilizado para o registro de notificações de pessoas com TB pelo estado. Esse processo regional foi finalizado em setembro de 2017. Desde então, todos os pacientes com indicação de esquema especial digitados no TBWeb migram automaticamente para o SITE-TB, reduzindo o trabalho dos profissionais das unidades de referência para TB do estado paulista, posto que a migração dispensa a dupla digitação dos casos.

Tabela 1: Usuários, perfis de acesso e número de instituições cadastradas no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) por unidade da federação e região do Brasil, janeiro de 2018.

Unidade Federada	Usuários								Instituições	
	Perfis de acesso						Total			
	Notificação com ou sem acesso ao módulo de medicamentos		Controle de medicamentos com ou sem acesso ao módulo de casos		Outros					
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Rondônia	5	83,3	1	16,7	-	-	6	0,4	4	0,8
Acre	7	87,5	1	12,5	-	-	8	0,5	4	0,8
Amazonas	11	84,6	-	-	2	15,4	13	0,8	4	0,8
Roraima	7	100,0	-	-	-	-	7	0,4	5	1,0
Pará	10	55,6	6	33,3	2	11,1	18	1,1	3	0,6
Amapá	11	84,6	2	15,4	-	-	13	0,8	4	0,8
Tocantins	12	66,7	6	33,3	-	-	18	1,1	3	0,6
Região Norte	63	75,9	16	19,3	4	4,8	83	5,2	27	5,4
Maranhão	10	47,6	4	19,0	7	33,3	21	1,3	3	0,6
Piauí	10	71,4	3	21,4	1	7,1	14	0,9	4	0,8
Ceará	17	58,6	11	37,9	1	3,4	29	1,8	8	1,6
Rio Grande do Norte	3	100,0	-	-	-	-	3	0,2	2	0,4
Paraíba	10	90,9	1	9,1	-	-	11	0,7	5	1,0
Pernambuco	25	43,9	22	38,6	10	17,5	57	3,6	21	4,2
Alagoas	16	66,7	7	29,2	1	4,2	24	1,5	8	1,6
Sergipe	9	81,8	2	18,2	-	-	11	0,7	3	0,6
Bahia	57	67,1	16	18,8	12	14,1	85	5,3	21	4,2
Região Nordeste	157	61,6	66	25,9	32	12,5	255	16,0	75	14,9
Minas Gerais	87	48,9	44	24,7	47	26,4	178	11,2	46	9,1
Espírito Santo	8	57,1	5	35,7	1	7,1	14	0,9	7	1,4
Rio de Janeiro	183	59,8	97	31,7	26	8,5	306	19,3	68	13,5
São Paulo	107	54,0	66	33,3	25	12,6	198	12,5	81	16,1
Região Sudeste	385	55,3	212	30,5	99	14,2	696	43,8	202	40,2
Paraná	98	61,6	50	31,4	11	6,9	159	10,0	63	12,5
Santa Catarina	104	71,2	42	28,8	-	-	146	9,2	79	15,7
Rio Grande do Sul	96	64,9	47	31,8	5	3,4	148	9,3	30	6,0
Região Sul	298	65,8	139	30,7	16	3,5	453	28,5	172	34,2
Mato Grosso do Sul	17	65,4	9	34,6	-	-	26	1,6	10	2,0
Mato Grosso	15	83,3	1	5,6	2	11,1	18	1,1	7	1,4
Goiás	11	47,8	1	4,3	11	47,8	23	1,4	6	1,2
Distrito Federal	-	-	-	-	-	-	35	2,2	4	0,8
Região Centro-Oeste	43	42,2	11	10,8	13	12,7	102	6,4	27	5,4
Total	946	59,5	444	27,9	164	10,3	1.589	100,0	503	100,0

Qualidade e limitações dos dados

A maioria das variáveis da ficha de notificação é de preenchimento obrigatório, uma garantia de maior completitude e qualidade nas informações geradas pelas notificações. Entre as principais variáveis de preenchimento não obrigatório, “*Forma extrapulmonar*” e “*Nacionalidade*” apresentaram, em 2016, completitude acima dos 90%, enquanto “*Local de provável contágio*”, completitude de 76%, e “*Número do cartão SUS*” e “*Número do Sinan*”, preenchimento inferior aos 50%. As variáveis “*Raça/cor da pele*” e “*Escolaridade*”, estas de registro obrigatório, foram preenchidas como “*ignorado*” em 13% e 1% dos casos, respectivamente. Não é possível avaliar a completitude dos dados gerados pelos boletins de acompanhamento, pois o sistema exporta somente os dados preenchidos.

Relativamente aos dados, uma das limitações a ser considerada reside na forma de preenchimento das comorbidades, fatores associados e reações adversas aos medicamentos. Por não serem variáveis de preenchimento dicotômico – ‘sim’ ou ‘não’ –, quando não preenchidas, tornam impossível diferenciar entre ausência da comorbidade, fator associado ou reação adversa, e a falta de coleta de dado.

Por fim, o sistema não exporta todos os dados sobre os casos incluídos, tais como o esquema de tratamento, em caso de esquemas individualizados, e as alterações do esquema de tratamento proposto inicialmente.

Análise de dados

A análise dos dados digitados no sistema pode ser realizada sobre relatórios padronizados, pela ferramenta de análise de dados do sistema, que possibilita o cálculo de qualquer indicador de interesse e ainda, pela exportação dos dados em formato .xls, possibilitando a análise por diversos pacotes estatísticos.

O SITE-TB possui duas funcionalidades capazes de minimizar a ocorrência de duplicidades e imprimir maior qualidade à análise dos dados nele registrados. A primeira dessas funcionalidades encontra-se na verificação prévia à notificação de possíveis registros anteriores referentes ao mesmo paciente, a partir do nome e data de nascimento; a segunda funcionalidade está na etiqueta

vermelha gerada pelo próprio SITE-TB para identificar uma possível duplicidade, a partir dos nomes do paciente e da mãe e da data de nascimento.

Casos encerrados como mudança de diagnóstico devem ser excluídos das análises.

Vale ressaltar que a informação sobre realização do tratamento diretamente observado no encerramento do tratamento só foi incluída no segundo semestre de 2017.

Também cumpre avaliar a consistência do preenchimento da data de diagnóstico, informação importante para as análises epidemiológicas da TB. É bastante frequente usuários preencherem essa variável com a data do diagnóstico inicial da doença e não com a data do diagnóstico da resistência, falência ou necessidade da mudança de esquema.

Acesso

O sistema está disponível no seguinte endereço eletrônico: sitetb.saude.gov.br

Os profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento, tanto das pessoas com TB em esquemas especiais, como dos casos de MNT, têm acesso ao SITE-TB mediante autorização dos coordenadores estaduais dos programas de controle da TB. Os pesquisadores interessados nos dados nacionais sem identificação gerados pelo sistema, podem encaminhar solicitação via Sistema Eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão (e-SIC), no endereço eletrônico <http://www.acessoainformacao.gov.br/sistema/site/primeiroacesso.html>

Dados nacionais com identificação dos pacientes devem ser solicitados seguindo-se o fluxo da SVS/MS, no endereço eletrônico <http://portalms.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/indicadores-de-saude/bancos-de-dados-nominais>

Dados municipais e estaduais devem ser solicitados às respectivas secretarias de saúde.

Considerações finais

Uma pesquisa de satisfação realizada em 2016 demonstrou que 80% dos profissionais que utilizam o sistema estão satisfeitos com o SITE-TB.²⁰ A

flexibilidade do sistema permite atualizações frequentes e as próximas melhorias irão qualificar os relatórios padronizados e a ferramenta de análise de dados, bem como revisar as fichas de notificação e o boletim de acompanhamento.

A implantação do SITE-TB, juntamente com a incorporação do TRM-TB no país, constituem duas das maiores ações realizadas para a qualificação da vigilância dos casos de TB com indicação de esquemas especiais. Além de auxiliar nas ações de controle da doença, os dados individualizados registrados no sistema compõem um banco nacional passível de análise e utilização em estudos observacionais, acessível a pesquisadores interessados e dedicados ao tema. O controle dos medicamentos disponibilizados para cada indivíduo é uma das formas de sustentar a resistência aos medicamentos antiTB controlada e assim, manter o Brasil fora da lista de países com elevada carga de casos de TB DR.³

Os avanços ocorridos até o momento precisam estar acompanhados de melhorias na rede pública de atenção à saúde, na qual se inserem os atores principais da vigilância da TB, no sentido de um contínuo aperfeiçoamento da vigilância em saúde no país. A Atenção Básica do SUS, coordenadora do cuidado e ordenadora das ações e serviços disponibilizados na rede pública,²¹ deve estar preparada para identificar os casos especiais que precisam ser referenciados. A Atenção Básica também deve se responsabilizar pelo acompanhamento do tratamento dos pacientes com TB sensível com indicação de esquema básico, permitindo aos demais níveis da atenção à saúde – secundária e terciária – dedicar-se ao atendimento dos casos especiais.⁹

A rede laboratorial deve ser fortalecida, para que se cumpram os algoritmos de diagnóstico da TB com a oferta de TRM-TB, exame de cultura e TS para os casos indicados. Outras ferramentas moleculares, além do TRM-TB, necessitam ser incorporadas à rotina dos Laboratórios de Saúde Pública, para permitir, por exemplo, a identificação de possíveis agregados de casos em populações sob risco aumentado de desenvolver TB DR, além da detecção e mobilidade de novas cepas, potencialmente resistentes, no país. O sequenciamento do genoma pode ser útil no mapeamento da cadeia de transmissão e na investigação de surtos entre populações e ambientes de maior risco para desenvolver TB.²² Todas essas informações devem ser contempladas

no SITE-TB para que o sistema seja ainda mais utilizado, enquanto fonte oficial da vigilância de resistência aos fármacos antiTB no país.

Com o fortalecimento da rede de atenção à Saúde Pública, a qualificação das ferramentas de vigilância e a incorporação da epidemiologia molecular entre as ações de controle da TB, será possível detectar todos os casos de TB estimados, qualificar o cuidado centrado nas pessoas com TB e, com isso, alcançar as metas estabelecidas, tanto pelos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável como no Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil.^{23,24}

Contribuição dos autores

Bartholomay P e Araújo WN foram responsáveis pela concepção e delineamento do artigo. Bartholomay P contribuiu na redação da versão inicial do artigo. Pinheiro RS, Pelissari DM, Arakaki-Sanchez D, Rocha JL, Penna EQAA, Barreira D, Araujo WN e Dalcomo M realizaram a revisão crítica do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final e declaram-se responsáveis pelo conteúdo integral do manuscrito, garantindo sua precisão e integridade.

Financiamento

Pesquisa financiada com recursos públicos, disponibilizados pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), fundação do Ministério da Educação (MEC).

Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2019 Feb 19]. Available from: www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/191102>
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2019 Feb 19]. 147 p. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf

4. Maciel MS, Mendes PD, Gomes AP, Siqueira-Batista R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. Rev Soc Bras Clin Med [Internet]. 2012 maio-jun [citado 2017 nov 3];10(3):226-30. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2886.pdf>
5. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97 – IERDTB. Parte I: aspectos metodológicos. Bol Pneumol Sanit [Internet]. 2002 jun [citado 2019 fev 19];10(1):65-73. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/bps/v10n1/v10n1a10.pdf>
6. Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. Ver Saúde Pública [Internet]. 2007 set [citado 2019 fev 19];41(suppl 1):34-42. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6570.pdf>. doi:10.1590/S0034-89102007000800006
7. Barreto AMW, Martins FM. Laboratório de tuberculose do CRPHF quinze anos de atividades. Bol Pneumol Sanit [Internet]. 1999 dez [citado 2019 fev 19];7(2):41-51. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/bps/v7n2/v7n2a05.pdf>
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Helio Fraga. Projeto MSH. Tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2007 [citado 2019 fev 19]. Disponível em: http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_670024370.pdf
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia de vigilância em saúde [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2019 fev 19]. 52 p. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>
10. Kritski AL. Multidrug-resistant tuberculosis emergence: a renewed challenge. J Bras Pneumol [Internet]. 2010 Mar-Apr [cited 2019 Feb 19];36(2):157-8. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n2/en_v36n2a01.pdf. doi: 10.1590/S1806-37132010000200001
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – Versão 2 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [citado 2019 fev 19]. Disponível em: <http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1293729099101Nota%20T%E9cnica%20-%202%AA%20vers%E3o%20%28corrigida%20em%2022-10%29.pdf>
12. Brasil. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [citado 2019 fev 19]. 284 p. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf

13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Rede de teste rápido para tuberculose: primeiro ano de implantação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2019 fev 19]. 63 p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf>

14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa CGPNCT/DEVEP/SVS/MS nº 09, de 11 de dezembro de 2014. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 2019 fev 19]. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=tOjQoGNWGNw%3D>

15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa CGPNCT/Devit/SVS/MS nº 08/2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

16. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni VV, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. Rev Saúde Pública [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 13];51. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102017000100230&lng=en&nrm=iso&tlng=en. doi: 10.1590/s1518-8787.2017051006688

17. Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, et al. Treatment outcomes of MDRtuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. BMC Infect Dis [Internet]. 2017 Nov [cited 2019 Feb 19];17(1):718. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686842/>. doi: 10.1186/s12879-017-2810-1

18. Ministério da Saúde (BR). Manual do usuário do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose – SITE-TB [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2017 dez 12]. Disponível em: <http://sitetb.saude.gov.br/download.html>

19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Bol Epidemiol [Internet]. 2014 [citado 2019 fev 19];45(2):1-13. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/10/Boletim-Tuberculose-2014.pdf>

20. Ministério da Saúde (BR). Systems for improved access to pharmaceuticals and services. Brasil: pesquisa de avaliação dos usuários do SITETB. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM no 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2017 set 9 [citada 2018 mar 25]; Seção I:68. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt2436_22_09_2017.html
22. Dara M, Zachariah R. Ending tuberculosis calls for leaving no one behind. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Feb 19];18(4):365-6. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30746-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30746-6/fulltext). doi: 10.1016/S1473-3099(17)30746-6
23. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development [Internet]. Geneva: United Nations; 2015 [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>
24. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil livre da tuberculose: plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2019 fev 19]. 52 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf

5.2 Segundo artigo

Esse artigo foi submetido à Revista Cadernos de Saúde Pública em 01 de maio de 2019 (Anexo III) e responde ao objetivo 2 da tese.

Cobertura e confiabilidade das informações sobre tuberculose drogarresistente: uma análise a partir do relacionamento de sistemas de informação do Brasil

Cobertura e confiabilidade das informações sobre tuberculose drogarresistente

Patricia Bartholomay^{1,2}

Rejane Sobrino Pinheiro³

Fernanda Dockhorn²

Silvano Barbosa de Oliveira⁴

Marli Souza Rocha²

Daniele Maria Pelissari²

Wildo Navegantes de Araújo¹

¹Universidade de Brasília, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Brasília-DF, Brasil

²Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Brasília-DF, Brasil

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

⁴Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Brasília-DF, Brasil

Endereço para correspondência:

Patricia Bartholomay – SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D Edifício
PO700 – CEP: 70719-040, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

E-mail: patricia.bartholomay@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4881-0630>

Resumo: o objetivo do trabalho foi avaliar a cobertura e a confiabilidade do encerramento dos casos de tuberculose drograrresistente (TB DR) disponíveis no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) a partir de relacionamentos probabilísticos com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). A população do estudo foram os casos de TB DR com início de tratamento entre 2013 e 2016 no Brasil. O relacionamento com o Sinan avaliou a cobertura e estimou a subnotificação dos casos de TB DR. Aplicou-se o método de captura-recaptura, utilizando o estimador de Chapman. O relacionamento com o GAL identificou casos diagnosticados pelo laboratório que não estavam notificados no SITE-TB. O relacionamento com o SIM avaliou a confiabilidade do encerramento óbito no SITE-TB, utilizando o coeficiente Kappa. Estimou-se uma população de 2.945 [intervalo com 95% de confiança (IC95%): 2.365-3.602] casos novos de TB DR com o estimador de Chapman. Foram encontrados no GAL 1.626 indivíduos não notificados no SITE-TB, mesmo com exame laboratorial confirmatório de resistência aos medicamentos antiTB. Classificou-se como excelente, PABAK de 0,86 (IC95%: 0,85-0,87), a concordância entre o desfecho óbito do SITE-TB e o SIM. Os resultados demonstraram que ainda temos lacunas relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento da TB DR no Brasil. A subnotificação no SITE-TB de casos de TB DR representa um desafio para o controle da doença. A localização desses indivíduos e o início precoce do tratamento deve ser uma ação priorizada nos serviços de saúde.

Abstract: the objective of this study was evaluate the coverage and reliability of drug resistant tuberculosis (DR-TB) cases outcomes notified on the Special Tuberculosis Treatment Information System (SITE-TB) based on probabilistic linkage between Notifiable Diseases Information System (Sinan), Laboratory Environment Management System (GAL) and Mortality Information System (SIM). The study population was the DR-TB cases which started treatment between 2013 and 2016 in Brazil. The linkage with Sinan evaluated the coverage and estimated DR-TB cases underreporting. The capture-recapture method was applied using the Chapman estimator. The linkage with GAL identified cases diagnosed by laboratory that were not notified on SITE-TB. The linkage with SIM evaluated the reliability of the death outcome on SITE-TB, using the Kappa coefficient. A population of 2,945 [95% confidence interval (95%CI): 2,365-3,602] was estimated for new DR-TB cases with the Chapman estimator. 1,626 individuals not reported on SITE-TB were found in GAL, even with a confirmatory laboratory exam of resistance to anti-TB drugs. The agreement between the SITE-TB death outcome and the SIM was classified as excellent, PABAK 0.86

(95%CI: 0.85-0.87). The results showed that we still have gaps related to DR-TB diagnosis and treatment in Brazil. DR-TB cases underreporting on SITE-TB is a challenge for TB control. Find these cases and start the treatment as soon as possible should be a priority action in the health services.

Palavras-chave: Sistemas de Informação; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Vigilância

Key Words: Information Systems; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Surveillance

Introdução

Em 2017, foram notificados 79.222 casos novos e recidivas de tuberculose (TB) no Brasil, o que, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), representa um percentual de detecção de 87%¹. Nesse mesmo ano, o Brasil diagnosticou apenas 55% dos casos estimados de TB multidrogarresistente (MDR), resistente a pelo menos rifampicina (R) e isoniazida (H) e, por meio do uso do GeneXpert MTB/RIF® a TB resistente à rifampicina (RR). Isso equivale a 1.110 casos diagnosticados entre os 2.000 estimados pela OMS¹. Mesmo não sendo considerado um dos países prioritários para a carga de TB MDR², a detecção desses casos não passou de 63% nos últimos quatro anos¹⁻⁴. Pessoas não diagnosticadas com TB drogarresistente (DR) representam um risco adicional para a transmissão da doença. A TB DR aumenta os desafios para o controle da TB por apresentar tratamento e diagnóstico mais complexos e caros, assim como pior prognóstico quando comparada com a TB sensível^{5,6}.

O Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de TB (SITE-TB) é uma das principais ferramentas para a vigilância dos casos com resistência aos medicamentos antiTB no Brasil. Trata-se de um sistema *online*, que permite a notificação, o acompanhamento e o encerramento dos indivíduos com TB DR atendidos nas unidades de referência de TB⁷. Considera-se um sistema complementar ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), já que todos os indivíduos devem ser notificados no Sinan ao confirmar a TB⁸, mesmo que no momento do diagnóstico da doença também seja identificada a

resistência a algum fármaco. Como exceção, os casos de monorresistência à estreptomicina, pirazinamida e etambutol não devem ser notificados no SITE-TB e manterão o acompanhamento do tratamento no Sinan⁷. Além da notificação, no SITE-TB também se realiza a gestão de medicamentos utilizados no tratamento dos casos de TB DR.

Outros sistemas de informação são importantes para a vigilância da TB DR, como o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), desenvolvido, entre outros objetivos, para informatizar e auxiliar a gestão dos laboratórios de saúde pública⁹, e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), considerado quatro estrelas no que se refere à qualidade das causas de morte¹⁰. O relacionamento entre os diversos sistemas de informação disponíveis é uma ferramenta útil para análise da qualidade das informações e situação das doenças¹¹.

Implantado desde 2013, o SITE-TB ainda não foi avaliado em relação à qualidade dos seus dados. Duas dimensões da qualidade importantes, muito analisadas em estudos com o uso de relacionamento de base de dados, são cobertura e confiabilidade¹². A cobertura avalia o grau em que estão registrados no sistema de informação as pessoas para o qual foi desenvolvido¹³ e a confiabilidade, o grau de concordância entre aferições distintas realizadas em condições similares^{14,15}. O não conhecimento da totalidade dos casos pelo sistema de vigilância da doença, pode ser consequência de subnotificação de indivíduos diagnosticados ou de acesso dificultado aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento. Esse último grupo de pessoas não detectadas perpetua a cadeia de transmissão da doença, situação ainda mais grave em se tratando de casos de TB DR. O longo período de tratamento da TB DR implica na qualidade do monitoramento dos indicadores de acompanhamento da TB, como é o caso do desfecho de tratamento, um dos principais indicadores operacionais da TB. É de fundamental importância conhecer o desfecho dos casos notificados, visando monitorar e direcionar adequadamente as ações de controle da TB. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi avaliar a cobertura e a confiabilidade do encerramento dos casos de TB DR disponíveis no SITE-TB a partir do relacionamento dessa base de dados com o Sinan, GAL e SIM.

Métodos

Trata-se de uma avaliação de sistema de informação e a população do estudo é composta pelos casos de TB DR com data de início de tratamento no SITE-TB entre os anos de 2013 e 2016 no Brasil. Para obtenção dos dados, foram realizados três relacionamentos de bancos de dados com os registros do SITE-TB. O primeiro deles foi com os registros do Sinan-TB com data de diagnóstico de 2013 a 2016. O relacionamento entre o SITE-TB e o Sinan-TB teve como objetivo avaliar a cobertura e estimar a subnotificação dos casos de TB DR no SITE-TB, isso porque os casos de TB confirmados, em caso de diagnóstico de TB DR, são encerrados no Sinan e notificados no SITE-TB, com exceção dos casos de monorresistência à estreptomicina, pirazinamida e etambutol⁷. Vale ressaltar que os casos de monorresistência à H ou R mesmo que não alterem o esquema de tratamento seguem esse mesmo fluxo, dada a importância de monitorar a ocorrência dessas drogas resistências.

O segundo relacionamento do SITE-TB foi com os registros do GAL que assinalavam diagnóstico de resistência a qualquer fármaco antiTB, seja por meio de teste de sensibilidade (TS) ou GeneXpert MTB/RIF[®], com data da liberação do exame entre 2014 a 2016. O objetivo deste relacionamento foi recuperar casos identificados pelo laboratório que não estavam notificados no SITE-TB.

Nos dois primeiros relacionamentos, que tratam dos casos de TB DR identificados pelo sistema de saúde, porém que não estavam notificados no SITE-TB, trabalhou-se com registros a partir de 2014, considerando a total implantação do sistema no país. No primeiro relacionamento, foram excluídos da análise os três últimos meses dos registros do Sinan, por apresentar um número de subnotificações maior do que o restante do período avaliado. Para o relacionamento com o GAL, o mês de dezembro de 2016 foi excluído da análise. Isso se fez nesses dois relacionamentos pois os registros do Sinan e do GAL encontrados nos meses excluídos podem ter sido notificados no SITE-TB com data de início de tratamento a partir de janeiro de 2017, período não incluído neste trabalho. Para definição dos períodos a serem excluídos, foi construído um diagrama de frequência da subnotificação por mês de ocorrência. Casos encerrados como TB DR no Sinan com diagnóstico no ano de 2013 não encontrados no SITE-TB não foram considerados subnotificação, pois eles

poderiam ter sido notificados no SITE-TB em 2013, ano não incluído no relacionamento com o Sinan.

O terceiro relacionamento foi entre os registros do SITE-TB de 2013 e 2014 e os do SIM que mencionaram como causa básica ou associada os códigos da Classificação Internacional de Doenças em sua 10ª edição (CID10) referentes à TB (compreendidos no intervalo de A15 a A19) com data do óbito de 2013 a 2016. Esta etapa visou avaliar a confiabilidade do encerramento óbito no SITE-TB, a partir da concordância com o SIM. Foram analisados somente os registros com data de início de tratamento entre 2013 e 2014 do SITE-TB, devido ao longo período de tratamento esperado para TB DR (18 a 24 meses). Os poucos registros encerrados como óbito no SITE-TB e que não foram localizados no relacionamento, foram procurados manualmente no SIM completo, utilizando nome, nome da mãe e data de nascimento.

O método de relacionamento empregado foi o probabilístico, que utiliza campos comuns com o objetivo de identificar, com probabilidades estabelecidas, se os registros pareados pertencem ao mesmo indivíduo¹⁶. As variáveis utilizadas para bloqueio foram: *soundex* do primeiro nome, *soundex* do último nome, *soundex* do primeiro nome da mãe, ano de nascimento, Unidade Federada (UF) de residência e sexo. Para o relacionamento com o Sinan foram realizados 17 passos de bloqueio e com o GAL e o SIM, 20 passos. A estratégia de bloqueio utilizada foi adaptada de outros trabalhos já publicados^{17,18}. A ampliação do número de passos nos últimos dois relacionamentos teve como objetivo aumentar a sensibilidade do processo. Para cada relacionamento foram estimados os parâmetros utilizando nome e data de nascimento do paciente e nome da mãe.

No relacionamento do SITE-TB com o Sinan e com o GAL, as bases de dados utilizadas podiam conter mais de um registro para o mesmo indivíduo. Sendo assim, em todos os passos, foi utilizado o SITE-TB completo sem excluir os registros já relacionados nos passos anteriores. Para o relacionamento com o SIM foram retirados os registros duplicados do mesmo indivíduo no SITE-TB. Foi mantido o último registro de cada indivíduo encontrado na base de dados. Os registros de SP do GAL e do Sinan que não foram encontrados no SITE-TB foram excluídos, já que nesse estado o SITE-TB ainda não era utilizado para notificar todos os indivíduos com TB DR no período do estudo.

Ao final de cada passo de blocagem, nos três relacionamentos, foi feita revisão manual para considerar os pares verdadeiros, duvidosos e não pares. As variáveis utilizadas para aplicação dos critérios de desempate foram: nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento e endereço de residência. Nos três últimos passos do relacionamento com o GAL, foram acrescentadas as seguintes variáveis: unidade de requisição do exame, laboratório executor do exame do GAL e unidade de tratamento do SITE-TB.

Para estimar o número de casos de TB DR e a possível subnotificação de casos no SITE-TB, a partir do relacionamento com o Sinan, aplicou-se o método de captura-recaptura, utilizando o estimador de Chapman. Esse estimador, apresentado na equação 1, calcula a população de casos e seu respectivo intervalo de confiança de 95%¹⁹. A magnitude da subnotificação no SITE-TB foi calculada pela diferença entre a estimativa do total de casos e a quantidade de casos registradas no sistema de informação.

Equação 1:

$$Ne = \frac{(S1 + 1)(S2 + 1)}{A + 1} - 1$$

onde Ne é a estimativa do número total de casos, $S1$ é o número de casos novos de TB DR do SITE-TB, $S2$ é o número de casos encerrados no Sinan como TB DR e A é o número de casos em ambos os sistemas.

Os dados provenientes do relacionamento com o GAL não foram utilizados para estimar o número de casos, uma vez que o GAL não possui cobertura universal, condição que limita o uso do método de captura-recaptura. Os indivíduos notificados no GAL com diagnóstico de drogarrresistência e não notificados no SITE-TB foram descritos, segundo UF. Quando existia mais de um exame por indivíduo, foi mantido para análise apenas um exame por ano com o resultado de resistência de maior importância, seguindo a ordem: TB extensivamente resistente (TB XDR), TB MDR, TB resistente à rifampicina pelo GeneXpert MTB/RIF® (TB RR), monorresistente à R, monorresistente à H e polirresistência.

Para a análise da confiabilidade do encerramento do SITE-TB, foi realizada a descrição das causas de óbito e foi calculado o coeficiente Kappa.

Para o cálculo do coeficiente Kappa, foram agrupados os casos considerando óbito e não óbito e utilizou-se a seguinte classificação: pobre (≤ 0), superficial (0-0,2), razoável (0,21-0,4), moderada (0,41-0,6), substancial (0,61-0,8) e excelente (0,81-1)²⁰. Foi realizado o teste de Bowker para avaliar a simetria da tabela, com a opção de utilizar o Kappa com ajuste (PABAK - *Prevalance and Bias Adjusted Kappa*)^{20,21}.

Os dados do SITE-TB, Sinan e SIM foram exportados em outubro de 2017. Os dados do GAL foram exportados em dezembro de 2017.

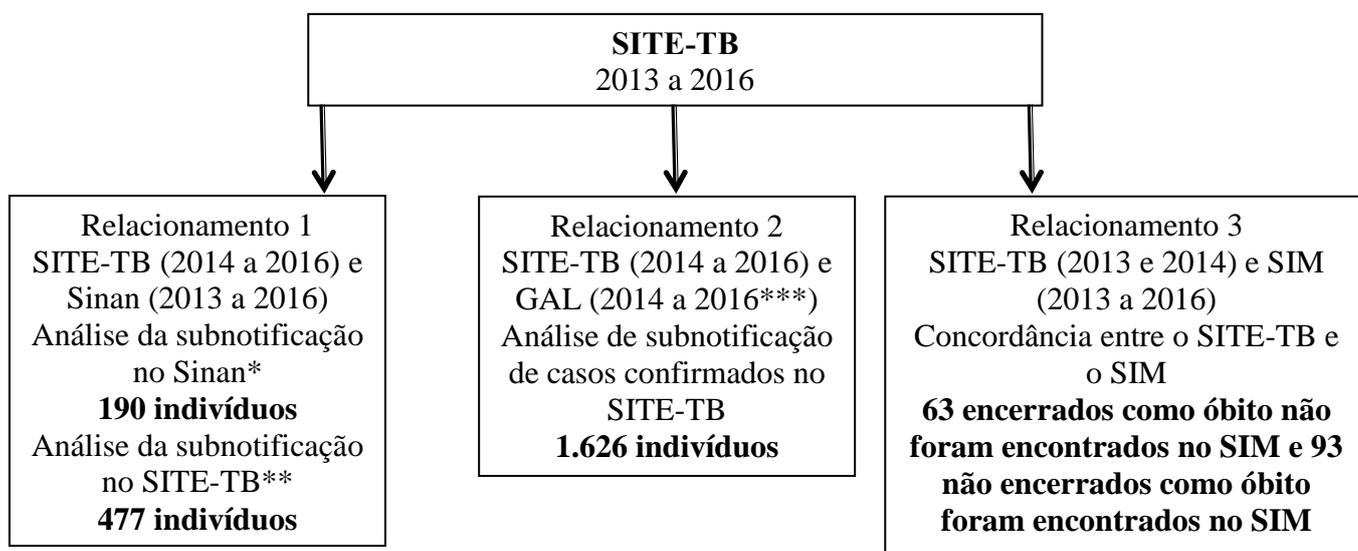
Para o relacionamento das bases de dados e remoção de duplicidades foi utilizado o ReLink III. Outras análises e a preparação das bases de dados foram realizadas no TabWin versão 3.2, Stata/SE versão 12.0® e pacote Office®.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (C.A.A.E 72432117.1.0000.5558 em 26/10/2017).

Resultados

O fluxograma da figura I apresenta os passos realizados para obtenção das bases de dados finais utilizadas para análise da cobertura (2014 a 2016) e confiabilidade do encerramento (2013 e 2014) do SITE-TB para TB DR e seus respectivos resultados.

Figura I: Fluxograma dos processos realizados para análise da qualidade dos dados a partir do relacionamento do SITE-TB, do Sinan, do GAL e do SIM.



*os registros do Sinan com ano 2013 não foram considerados subnotificação

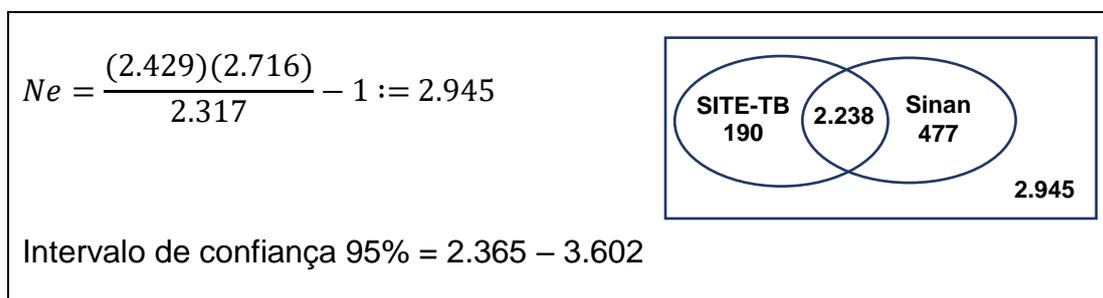
** os meses de outubro a dezembro de 2016 foram excluídos da análise

***o mês de dezembro de 2016 foi excluído da análise

Abreviações: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de TB (SITE-TB); Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan); Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL); Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

No primeiro relacionamento, dos 2.428 casos novos de TB DR notificados no SITE-TB no período de 2014 a 2016, 190 (7,8%) não estavam notificados no Sinan no período de 2013 a 2016. Dos 1.917 registros encerrados como TB DR no Sinan no período de 2014 a 2016, 477 (24,9%) não foram notificados no SITE-TB, e 2.328 estavam presentes nos dois sistemas (Figura II). Foi estimada uma população de 2.945 (Intervalo de confiança 95%: 2.365 – 3.602) casos novos de TB DR usando o estimador de Chapman. Conseqüentemente, deixaram de ser notificados 517 (17,5%) casos novos no SITE-TB nos três anos avaliados.

Figura II: Diagrama de Venn e estimador de Chapman dos casos de tuberculose com indicação de esquema especial por drogaresistência notificados no SITE-TB e Sinan, Brasil, 2013 a 2016.



Abreviações: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de TB (SITE-TB); Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan); Tuberculose drogaresistente (TB DR).

No relacionamento 2, encontraram-se 1.626 indivíduos no GAL que não foram notificados no SITE-TB, mesmo com exame laboratorial confirmatório de resistência aos medicamentos antiTB. Esta subnotificação representa 542 casos novos de TB DR por ano e, desses, 47% eram casos de monorresistência à H ou à R, situações que muitas vezes mantêm o esquema básico para o tratamento.

A razão entre o percentual de subnotificados e o percentual de notificados no SITE-TB foi maior em alguns estados das regiões Norte e Nordeste (Rondônia, Acre, Tocantins, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte e Sergipe). Chama atenção o estado do Ceará que apresentou 155 casos notificados com TB DR no SITE-TB e 205 subnotificados em três anos (Tabela 1).

Quanto ao padrão de resistência dos indivíduos subnotificados no SITE-TB para o Brasil, 42,4% eram de monorresistência à H e 4,6% de monorresistência à R. Os casos de TB RR e TB MDR representaram 32,8% (533 casos) do total de subnotificados. Esse percentual foi maior nos estados do Acre, Amazonas, Roraima, Rio Grande do Norte, Pernambuco, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Santa Catarina e Mato Grosso (Tabela 1).

Tabela 1: Subnotificação dos casos novos de tuberculose no SITE-TB identificados no GAL, e padrão de resistência dos casos subnotificados, SITE-TB e GAL. Unidades Federadas e Brasil* 2014 a 2016.

UF	Notificados no SITE- TB	Subnotificados no SITE-TB	Razão*	Padrão de resistência dos casos subnotificados no SITE-TB											
	N	N	*	RR		MDR		XDR		Mono à R		Mono à H		Polirresistências	
				N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
RO	10	44	6,8	2	4,5	4	9,1	0	0,0	0	0,0	10	22,7	28	63,6
AC	6	25	7,5	0	0,0	17	68,0	0	0,0	2	8,0	5	20,0	1	4,0
AM	111	110	1,5	31	28,2	24	21,8	0	0,0	6	5,5	41	37,3	8	7,3
RR	11	7	0,8	1	14,3	2	28,6	0	0,0	0	0,0	2	28,6	2	28,6
PA	185	56	0,4	5	8,9	12	21,4	0	0,0	6	10,7	15	26,8	18	32,1
AP	4	3	1,0	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0
TO	4	8	2,5	2	25,0	0	0	0	0,0	1	12,5	4	50,0	1	12,5
MA	70	71	1,5	4	5,6	13	18,3	0	0,0	2	2,8	30	42,3	22	31,0
PI	10	15	2,3	4	26,7	0	0	1	6,7	0	0,0	8	53,3	2	13,3
CE	155	205	2,0	6	2,9	52	25,4	1	0,5	7	3,4	121	59,0	18	8,8
RN	18	26	2,3	7	26,9	5	19,2	0	0,0	1	3,8	5	19,2	8	30,8
PB	57	46	1,2	3	6,5	11	23,9	1	2,2	1	2,2	21	45,7	9	19,6
PE	153	83	0,8	15	18,1	21	25,3	1	1,2	1	1,2	37	44,6	8	9,6
AL	41	48	1,8	6	12,5	9	18,8	0	0,0	0	0,0	20	41,7	13	27,1
SE	20	36	2,8	7	19,4	1	2,8	0	0,0	4	11,1	10	27,8	14	38,9
BA	158	11	0,1	0	0,0	7	63,6	1	9,1	1	9,1	0	0,0	2	18,2
MG	86	68	1,2	5	7,4	13	19,1	1	1,5	5	7,4	31	45,6	13	19,1
ES	15	9	1,0	4	44,4	1	11,1	0	0,0	0	0,0	4	44,4	0	0,0
RJ	709	473	1,0	78	16,5	96	20,3	1	0,2	19	4,0	179	37,8	100	21,1
PR	145	62	0,6	1	1,6	10	16,1	0	0,0	1	1,6	49	79,0	1	1,6
SC	112	8	0,1	0	0,0	7	87,5	0	0,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0

RS	274	151	0,8	1	0,7	30	19,9	1	0,7	13	8,6	69	45,7	37	24,5
MS	38	26	1,0	0	0,0	1	3,85	0	0,0	4	15,4	14	53,8	7	26,9
MT	13	12	1,4	8	66,7	2	16,7	0	0,0	0	0,0	2	16,7	0	0,0
GO	21	23	1,6	0	0,0	5	21,7	0	0,0	1	4,3	8	34,8	9	39,1
DF	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Brasil	2.428	1.626	1,0	190	11,7	343	21,1	8	0,5	75	4,6	689	42,4	321	19,7

Abreviações: SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de TB; GAL: Gerenciador de Ambiente Laboratorial; RR: resistência à rifampicina pelo teste rápido molecular para tuberculose; MDR: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida; XDR: resistência à rifampicina e isoniazida acrescida a resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina)

Mono à R: monorresistência à rifampicina

Mono à H: monorresistência à isoniazida

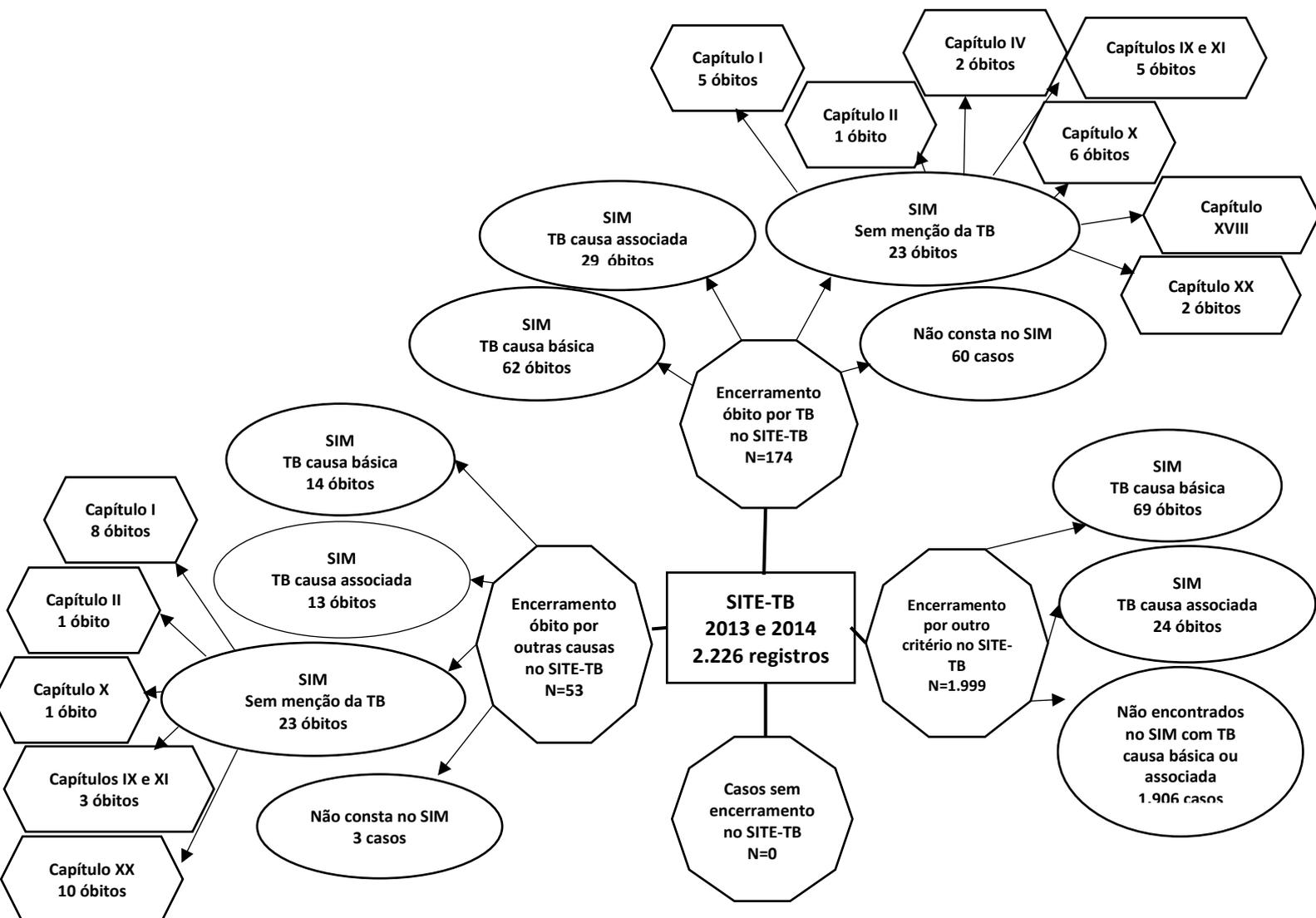
*exceto São Paulo

**Razão entre o % de subnotificados e o % de notificados no SITE-TB por Unidade Federada.

Todos os 2.226 registros do SITE-TB de 2013 e 2014 avaliados apresentaram desfecho de tratamento registrado no sistema. Um total de 174 (7,8%) casos foram registrados como óbito por TB, 53 (2,4%) como óbito por outra causa e 1.999 (89,8%) tinham outros encerramentos (Figura III).

Entre os 174 registros encerrados como óbito por TB, 114 (65,5%) foram encontrados no SIM no período de 2013 a 2016, sendo que 62 (35,4%) mencionaram TB como causa básica, 29 (16,7%) como causa associada, 23 (13,3%) não mencionaram TB e 60 (34,6%) não foram encontrados no SIM. Dos 53 registros encerrados como óbito por outras causas, 14 (26,4%) tinham TB como causa básica, 13 (24,5%) como causa associada, 23 (43,4%) não mencionaram TB e três casos (5,7%) não foram encontrados no SIM. Quanto aqueles não considerados óbitos no SITE-TB (n=1.999), 69 (3,4%) foram encontrados no SIM com TB como causa básica, 24 (1,2%) com TB como causa associada e 1.906 (95,3%) não foram encontrados no SIM com TB como causa básica ou associada (Figura III).

Figura III: Distribuição dos encerramentos no SITE-TB após o relacionamento probabilístico com o SIM, classificados em causa básica TB, causa associada TB, óbitos por outras causas com o capítulo da causa básica e não encontrados no SIM, Brasil*, 2013 a 2016.



*exceto São Paulo.

SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose.

SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade.

Capítulo I: Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99).

Capítulo II Neoplasias [tumores] (C00-D48).

Capítulo IV Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90).

Capítulo IX Doenças do aparelho circulatório (I00-I99).

Capítulo X Doenças do aparelho respiratório (J00-J99).

Capítulo XI Doenças do aparelho digestivo (K00-K93).

Capítulo XVIII Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99).

Capítulo XX Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01-Y98).

Entre os 2.226 registros do SITE-TB no período 2013-2014, 2.070 (93%) foram concordantes, obtendo-se um coeficiente PABAK de 0,86 (IC95%=0,85-0,87). Classificou-se como excelente a concordância entre o desfecho óbito no campo encerramento do SITE-TB e a presença ou não do óbito no SIM no período analisado (Tabela 2).

Tabela 2: Coeficiente Kappa com ajuste PABAK obtido entre o encerramento do SITE-TB e o desfecho óbito no SIM. Brasil*, 2013 a 2016.

SITE-TB (2013 a 2014)	SIM (2013 a 2016)				Total
	Óbito		Não óbito		
	N	%	N	%	
Óbito	164	72,2	63	27,8	227
Não óbito	93	4,7	1.906	95,3	1.999
Total	257		1.969		2.226
PABAK = 0,86 (IC95%: 0,85-0,87)					

*exceto São Paulo.

PABAK: *Prevalence and Bias Adjusted Kappa*

SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose

SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade

IC: Intervalo de Confiança

Discussão

Esse trabalho mostrou, a partir da avaliação da qualidade das informações dos registros de TB DR notificados no SITE-TB, que ainda temos lacunas relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento da TB DR no Brasil. A identificação da subnotificação no SITE-TB de casos de TB DR confirmados por exames laboratoriais no GAL representa um desafio para o controle da doença. Esses pacientes com diagnóstico de TB RR/MDR/XDR provavelmente não iniciaram o tratamento e, portanto, permaneceram transmissores de cepas resistentes. A busca ativa desses indivíduos e o início precoce do tratamento deve ser uma ação prioritizada nos serviços de saúde. Entretanto, no que se refere à utilização do Sinan e do SITE-TB pela vigilância epidemiológica, o resultado mostra que o fluxo de notificação entre os dois sistemas está organizado, porém o número de casos subnotificados anualmente é de cerca de 150 casos, o que representaria um acréscimo de 16% de casos novos de TB DR ao ano²². Além disso, destaca-se o resultado excelente para a concordância do desfecho óbito no SITE-TB com os registros do SIM e da não ocorrência de casos sem desfecho de tratamento no período do estudo, o que pode estar relacionado à facilidade de utilização de um sistema *online* como o SITE-TB, assim como uma possível maior preocupação do serviço em se tratando de um desfecho desfavorável para o controle da TB DR. Apesar das lacunas encontradas, alguns resultados confirmam a qualidade da vigilância da TB DR no Brasil.

Entre as limitações desse trabalho destaca-se a impossibilidade de utilizar o estimador de Chapman para o relacionamento entre o SITE-TB e o GAL devido à cobertura não universal do último sistema. Isso restringiu a análise para a descrição dos casos de TB DR não notificados no SITE-TB a partir do GAL e as características desses casos em relação ao padrão de resistência. Essa cobertura não universal do GAL também pode ter subestimado o número de casos de TB DR registrados no GAL e sem notificação no SITE-TB. Da mesma forma, a exclusão das análises do estado de São Paulo (SP), responsável por 25% dos casos de TB do país²², pode ter subestimado a notificação no SITE-TB. Outra potencial limitação desse estudo é a qualidade das informações, principalmente dos dados de identificação, o que pode ter influenciado negativamente os resultados obtidos nos relacionamentos probabilísticos

utilizados. A revisão manual de pares duvidosos²³ foi utilizada em todos os passos dos relacionamentos como forma de minimizar possíveis falhas em decorrência do processo probabilístico e da qualidade dos dados. Para utilizar o estimador de Chapman a qualidade dos dados é um dos pressupostos básicos, seguido de população fechada, diagnóstico válido e independência, os quais foram parcialmente mantidos²⁴. Vale salientar que inúmeros trabalhos que avaliaram os resultados do processo de relacionamento com bases de dados do Sistema Único de Saúde demonstraram que o método pode ser utilizado^{11,25-27}. Por fim o não relacionamento dos casos subnotificados encontrados no Sinan e no GAL para avaliar se eram os mesmos indivíduos ou não também pode ser considerado uma outra limitação do estudo.

Mais antigo do que o SITE-TB, o GAL iniciou o processo de implantação em 2009⁹. Entretanto, a adesão dos estados brasileiros foi gradual e, em 2012, cerca de 24 estados tinham implantado o sistema⁹. Em uma avaliação do GAL para a vigilância sentinela da síndrome gripal, constatou-se redução do tempo para acesso aos resultados laboratoriais de 30 para 15 dias e boa aceitabilidade do sistema pelos profissionais²⁸. No entanto, os resultados de nosso estudo sugerem que para a vigilância da TB DR a utilização do GAL como forma de monitoramento dos casos confirmados ainda não é rotina, o que corrobora os resultados obtidos em um estudo sobre confirmação laboratorial da TB realizado no município do Rio de Janeiro em 2017²⁹.

O resultado encontrado no relacionamento do SITE-TB e o GAL para a subnotificação de casos de TB MDR/RR demonstrou que tínhamos um acréscimo de nove pontos percentuais (177 casos) no percentual de detecção de TB MDR/RR ao ano se todos os casos confirmados pelo laboratório estivessem no SITE-TB. Em 2017 a detecção de TB MDR/RR foi de 55%¹. Uma vez que a dispensação dos medicamentos de TB DR está vinculada à notificação do caso no SITE-TB⁷, provavelmente esses casos encontrados apenas no GAL não iniciaram o tratamento. Estudo realizado no Peru concluiu que os sistemas de informação laboratorial *online* têm um grande potencial para melhorar o atendimento ao paciente e o monitoramento da saúde pública³⁰. Além disso, esse estudo identificou que a cobertura e falta de treinamento dos profissionais para utilização do sistema, somado ao fluxo de amostras inadequado, são

obstáculos a serem vencidos para o alcance de uma rede laboratorial de qualidade³⁰.

Outros estudos que realizaram relacionamento entre bases de dados de TB encontraram subnotificação de casos ao relacionar o Sinan com o SIM e com o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS)^{26,31,32}. Os dados de morte são compilados desde 1975 e os dados de internação desde 2006. Isso demonstra que até os sistemas de informação mais antigos não são utilizados efetivamente como ferramentas da vigilância da TB, em diferentes planos de gestão do SUS. Um estudo realizado no estado do Ceará, a partir do relacionamento do Sinan-TB com o SIM e o Sinan-Aids, encontrou como resultado um incremento de até 7,5% nos casos notificados no Sinan-TB em cada ano de estudo²⁶.

De acordo com o Guia de Vigilância em Saúde (GVS) do Ministério da Saúde, os casos de monorresistência à H ou à R devem ser notificados no SITE-TB mesmo que não tenham indicação para utilização de esquema especial⁷. A não notificação desses casos prejudica a vigilância no reconhecimento da carga de TB DR diagnosticada e tratada no país, pois o cálculo é feito a partir do SITE-TB. Uma possível explicação para a subnotificação desses indivíduos é que eles provavelmente apresentem uma evolução clínica favorável ao tratar a TB com esquema básico e, com isso, não realizem ou realizem tardiamente o diagnóstico da resistência aos fármacos. Dessa forma, o acompanhamento do tratamento desses indivíduos ocorre apenas no Sinan. A expansão do uso do GeneXpert MTB/RIF[®] pode melhorar esses resultados para os indivíduos que apresentem resistência à R já que a identificação da resistência ocorrerá no momento do diagnóstico da TB.

Considerado um sistema complementar ao Sinan, observa-se que a maioria dos indivíduos notificados no SITE-TB estavam notificados no Sinan, conforme recomendação citada no GVS, e que a utilização de dois sistemas de informação para notificação do mesmo caso foi incorporada pelos serviços da rede de atenção e vigilância epidemiológica⁷. Considerando que o encerramento como TB DR no Sinan esteja correto para os casos que não foram encontrados no SITE-TB, podemos sugerir que tratam-se de situações de abandono de tratamento ou de morte antes de iniciar o tratamento de TB DR. O mesmo pode-se dizer para os registros de TB RR, MDR, XDR e outras resistências

encontrados no GAL. A centralização necessária do atendimento em unidades de referência para TB pode causar dificuldade de acesso aos serviços e influenciar a ocorrência desses possíveis abandonos ou óbitos que foram encontrados no GAL e no Sinan.

Um estudo de abrangência nacional encontrou concordância moderada ao avaliar o encerramento do Sinan-TB com o SIM²⁵. Mesmo exigindo um acompanhamento maior do que os casos de TB sensível acompanhados no Sinan, o encerramento dos casos de TB DR apresenta melhor qualidade de acordo com o resultado encontrado para a concordância e por não haver nenhum registro sem encerramento no período do estudo. De acordo com o Ministério da Saúde, a média de encerramento em branco/ignorado ou transferência no Sinan no período de 2010 a 2016 foi de 8,1%²². O trabalho realizado pelas equipes de vigilância para que se mantenha atualizada a situação de tratamento dos indivíduos que são acompanhados no Sinan, envolve: (i) a emissão mensal de boletins de acompanhamento em papel para a busca do dado nas unidades de saúde, (ii) envio ao primeiro nível informatizado para inserção do dado no Sinan, e (iii) rotinas de vinculação de registros de indivíduos para aqueles que mudaram de unidade de saúde ao longo do tratamento⁷. No SITE-TB a atualização dos dados pode ser feita durante a consulta pelo próprio profissional que está atendendo a pessoa em tratamento. As situações de transferência de unidade de saúde são realizadas diretamente no sistema pelas próprias unidades responsáveis pelo indivíduo ³³.

Assim, como foi discutido em um trabalho que avaliou a concordância entre o Sinan-TB e o SIM no município do Rio de Janeiro, as possíveis explicações para a não concordância de parte dos encerramentos do SITE-TB e o SIM são: desconhecimento sobre as causas da morte por parte do serviço de saúde que acompanhou o indivíduo, ausência de uma padronização para o preenchimento desse campo ou falha no diagnóstico da doença no momento do óbito³². Chama atenção os 46 indivíduos que estavam tratando TB DR, que foram encerrados como óbito no SITE-TB, mas não mencionaram TB entre as causas de morte. Não ter mencionado a TB provavelmente pode estar atrelado ao desconhecimento da história da TB pelo indivíduo ou pelo médico que preencheu a declaração de óbito (DO); desconhecimento do médico sobre o preenchimento adequado da DO e ainda a falta de investigação dos óbitos

registrados no SITE-TB ³⁴, cabe aqui apontar a importância da vigilância epidemiológica do óbito, pois disponibilizar mais informações para os profissionais de saúde assistentes destes casos de TB DR deve ser uma atitude programática.

Ainda em relação à concordância, chama atenção os 63 registros encerrados como óbito e que não foram encontrados no SIM. Provavelmente, ocorreu algum erro no preenchimento da situação de encerramento, podendo, inclusive, tratar-se de indivíduos que tenham abandonado o tratamento da TB DR. Isso reforça, assim como já foi dito em outros trabalhos ^{32,35}, a necessidade de monitorar oportunamente todos os sistemas de informação ao trabalhar com a vigilância da TB. Um trabalho articulado com a equipe de vigilância do óbito e com os laboratórios, estabelecendo um fluxo de informação com envio sistemático de listas dos registros de óbito com menção de TB e de registros com a doença confirmada pelo laboratório para as equipes de vigilância da TB, minimizaria os resultados insatisfatórios encontrados nesse estudo, ou mesmo uma rápida reunião de harmonização dos casos que evoluíram a óbito poderia reduzir ou eliminar tais achados.

O monitoramento dos diversos sistemas de informação foi reforçado ao longo de todo o artigo como uma estratégia a curto prazo para qualificação da vigilância da TB. Entretanto, a médio e longo prazo, precisa-se avançar no desenvolvimento dos sistemas de informação vigentes. Deve-se trabalhar na interoperabilidade automática entre eles, na utilização efetiva do Cartão Nacional de Saúde ou do Cadastro de Pessoa Física (CPF) como identificador único para os indivíduos e na reformulação do Sinan, principal ferramenta de vigilância da TB, para um sistema *online*. Sendo assim, investimentos são necessários para a geração de dados de qualidade e oportunos que demonstrem a verdadeira situação epidemiológica da doença. Além disso, facilitar o relacionamento das bases de dados de saúde permite a expansão do trabalho com *big data* e a possibilidade do uso de novas técnicas, como *machine learning*, que podem nos auxiliar na busca de respostas mais precisas para os complexos problemas de saúde estudados ³⁶. Kouchaki *et al* publicaram um estudo onde foi utilizado *machine learning* na predição da resistência aos fármacos anti-TB e demonstraram resultados satisfatórios ao comparar a técnica com os algoritmos clínicos ³⁷.

As metas para o fim da TB como problema de saúde pública em 2035 já foram estabelecidas ³⁸⁻⁴⁰. As novas ferramentas para o controle da TB normalmente giram em torno de diagnóstico e tratamento da doença, mas a qualificação da vigilância com sistemas de informação que auxiliem o monitoramento epidemiológico com mais qualidade, e que modernize o trabalho das equipes de vigilância também são essenciais para o alcance das metas. Sem um sistema de informação qualificado, a mensuração e avaliação das metas paulatinamente até 2030 ficam prejudicadas.

Colaboradores

P. Bartholomay participou no processo de desenvolvimento do estudo, análise e interpretação dos resultados, confecção do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada, W. N. de Araújo e R. S. Pinheiro participaram e orientaram o processo de desenvolvimento do estudo, análise e interpretação dos resultados, além da revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada, D. M. Pelissari, F. Dockhorn, M. S. Rocha e S. B. de Oliveira contribuíram com a redação, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes; código de financiamento 001) e aos professores Elisabeth Carmen Duarte, Mauro Niskier Sanchez, Maria Regina Fernandes de Oliveira e Edgar Merchan-Hamann, que participaram da banca de qualificação do Doutorado de Patricia Bartholomay

Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
2. WHO. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
3. WHO. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
4. WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
5. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15;149(2):123–34.
6. Villegas L, Otero L, Sterling TR, Huaman MA, Van der Stuyft P, Gotuzzo E, et al. Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin-Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PloS One*. 2016;11(4):e0152933.
7. Brasil. Guia de Vigilância em Saúde. 1 edição. Vol. \. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis; 2017. 52 p.
8. Brasil. Portaria No 204, de 18 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasil. Ministério da Saúde, Diário Oficial União; 2016.
9. Jesus R de, Guimarães RP, Bergamo R, Santos LCF dos, Matta ASD da, Paula Júnior FJ de. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2013 Sep;22(3):525–9.
10. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 2017 Sep 16;390(10100):1151–210.
11. Maia-Elkhoury ANS, Carmo EH, Sousa-Gomes ML, Mota E. [Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method]. *Rev Saude Publica*. 2007 Dec;41(6):931–7.

12. Lima CR de A, Schramm JM de A, Coeli CM, Silva MEM da. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. *Cad Saúde Pública*. 2009 Oct;25(10):2095–109.
13. Campbell SE, Campbell MK, Grimshaw JM, Walker AE. A systematic review of discharge coding accuracy. *J Public Health Med*. 2001 Sep;23(3):205–11.
14. John M. Last. *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1998.
15. Naomar de Almeida Filho, Maria Zelia Rouquayrol. *Introdução à epidemiologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.
16. Camargo Jr, Kenneth R. de, Coeli, Claudia Medina. *RecLink III relacionamento probabilístico de registros*. 2007.
17. Oliveira, G. P. *Abandono de tratamento da tuberculose no município do Rio de Janeiro: construção de modelo sistêmico e análise de fatores associados a partir de bases de dados secundárias [Tese]*. [Rio de Janeiro]: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2017.
18. Santos, M. L. *Fatores associados à subnotificação de TB e Aids, durante os anos de 2001 a 2010, a partir do Sinan [Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)]*. [Recife]: Centro de Pesquisas Ageu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2014.
19. Stroup DF. Special analytic issues. In: Teutsch SM, Churchill RE, editors. *Principles and practice of public health surveillance*. New York: Oxford University Press; 1994. 136–49 p.
20. Landis. JR, Koch, JJ. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
21. Brito, Claudia, Portela, Margareth Crisóstomo, Vasconcellos, Mauricio Teixeira Leite de. *Avaliação da concordância de dados clínicos e demográficos entre Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade Oncológica e prontuários de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, Brasil*. 21. 2005;6:1829–35.
22. Brasil. *Situação epidemiológica da tuberculose no Brasil [Internet]*. 2019 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1FOQFp3KDIh-8QqvUMzSc0PkZsTQQ77E5/view>
23. Silveira DP da, Artmann E. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública*. 2009 Oct;43(5):875–82.

24. Coeli CM, Veras RP, Coutinho E da SF. Metodologia de captura-recaptura: uma opção para a vigilância das doenças não transmissíveis na população idosa. *Cad Saúde Pública*. 2000;16:1071–1082.
25. Bartholomay P, Oliveira GP de, Pinheiro RS, Vasconcelos AMN. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados. *Cad Saúde Pública*. 2014 Nov;30(11):2459–70.
26. Peres DA, Façanha MC, Viana Júnior AB. Incremento de casos e melhoria da informação sobre tuberculose no Estado do Ceará, Brasil, após o relacionamento de bases de dados. *Cad Saúde Coletiva*. 2017 Dec;25(4):491–7.
27. Gonçalves VF, Kerr LRFS, Mota RSM, Mota JMA. Estimativa de subnotificação de casos de aids em uma capital do Nordeste. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(3):356–64.
28. Paula FJ de, Matta ASD da, Jesus R de, Guimarães RP, Souza LR de O, Brant JL, et al. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL: Avaliação de uma ferramenta para a vigilância sentinela de síndrome gripal, Brasil, 2011-2012*. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2017 Mar;26(2):339–48.
29. Liporaci QF da S. Acompanhamento da notificação dos casos de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial no município do Rio de Janeiro. *Acad Rev Científica Saúde*. 2018 Apr 27;3(1):01–6.
30. Blaya JA, Shin SS, Yagui MJA, Yale G, Suarez CZ, Asencios LL, et al. A web-based laboratory information system to improve quality of care of tuberculosis patients in Peru: functional requirements, implementation and usage statistics. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007;7:33.
31. Sousa LMO, Pinheiro RS. Unnotified deaths and hospital admissions for tuberculosis in the municipality of Rio de Janeiro. *Rev Saude Publica*. 2011 Feb;45(1):31–9.
32. Rocha MS, Aguiar FP, Oliveira GP de, Saraceni V, Coeli CM, Pinheiro RS. Confiabilidade do desfecho do tratamento usando linkage de bases de dados para a tuberculose. *Cad Saúde Coletiva*. 2015 Jun;23(2):150–6.
33. Bartholomay, P, Pinheiro, RS, Pelissari, DM, Arakaki-Sanchez, D, Dockhorn, D, Rocha, JL, et al. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas. 28. 2019;2:1–12.
34. Rocha MS, Oliveira GP de, Aguiar FP, Saraceni V, Pinheiro RS. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de morte de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. *Cad Saúde Pública*. 2015 Apr;31(4):709–21.

35. Oliveira, GP de, Pinheiro, RS, Coeli, CM, Codenotti, SB, Barreira, D. Linkage entre SIM e Sinan para a melhoria da qualidade dos dados dos sistemas de informação da tuberculose: a experiência nacional. 18. 2010;1:107–11.
36. Filho C, Porto AD. Uso de big data em saúde no Brasil: perspectivas para um futuro próximo. Epidemiol E Serviços Saúde. 2015 Jun;24(2):325–32.
37. Kouchaki S, Yang Y, Walker TM, Sarah Walker A, Wilson DJ, Peto TEA, et al. Application of machine learning techniques to tuberculosis drug resistance analysis. Bioinformatics [Internet]. [cited 2019 Apr 19]; Available from: <https://academic.oup.com/bioinformatics/advance-article/doi/10.1093/bioinformatics/bty949/5194336>
38. Brasil. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2017. 52 p.
39. Barreira D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. Epidemiol E Serviços Saúde. 2018 Mar;27(1).
40. World Health Organization. Gear up to end TB: introducing the end TB strategy. World Health Organization; 2015.

5.3 Terceiro artigo

Fatores associados aos desfechos de tratamento de uma coorte de indivíduos com tuberculose drogarresistente no Brasil

Patricia Bartholomay¹
Rejane Sobrino Pinheiro²
Fernanda Dockhorn³
Daniele Maria Pelissari³
Wildo Navegantes de Araújo¹

¹Universidade de Brasília, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Brasília-DF, Brasil

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

³Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Brasília-DF, Brasil

Endereço para correspondência:

Patricia Bartholomay – SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D Edifício PO700 – CEP: 70719-040, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

E-mail: patricia.bartholomay@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4881-0630>

Introdução

A tuberculose (TB) é uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo. Em 2017 cerca de 10 milhões de pessoas adoeceram e 1,3 milhão morreram por TB (WHO, 2018). Todos os estados membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) e as Nações Unidas comprometeram-se em acabar com a epidemia até 2030, endossando a Estratégia pelo Fim da TB da OMS e a meta relacionada à TB nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Dada a situação epidemiológica atual da doença, é necessária uma ação imediata para acelerar o progresso do controle da TB e o alcance das metas estabelecidas (WHO, 2018).

Segundo Falzon et al., 2015, a TB multidrogarresistente (MDR), definida como resistência à rifampicina (R) e isoniazida (H), tem um papel importante no controle global da TB. No mundo, dos 558 mil casos estimados de TB resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF® (RR) e TB MDR para 2017, apenas 160 mil (29%) foram diagnosticados e notificados, e 139 mil (25%) iniciaram tratamento com medicamentos de 2ª linha (WHO, 2018).

O Brasil possui estratégias para conter as principais causas associadas ao desenvolvimento de TB drogarresistente (DR) na comunidade (Caminero, 2010; WHO, 2008). São elas: tratamento gratuito para todos os casos de TB oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), padronização de tratamentos para TB sensível, em dose fixa combinada, e para TB DR (Brasil, 2019b), aquisição, fornecimento e distribuição dos medicamentos centralizados, com controle da qualidade, garantidos pelo Ministério da Saúde (MS) e/ou OMS (Brasil, 2017). Soma-se a isso, o controle da disponibilização dos medicamentos para o tratamento dos casos de TB DR, que só são liberados após a validação do esquema por médicos especialistas (Brasil, 2017). Enquanto no mundo estima-se que 3,5% dos casos novos e 18% dos casos de retratamento tenham TB MDR/RR, no Brasil os percentuais são de 1,5% e 8%, respectivamente (WHO, 2018).

Entretanto, os resultados obtidos para os desfechos de tratamento e para a detecção dos casos de TB MDR/RR estimados pela OMS para o país estão longe dos valores desejados. No Brasil, o percentual de detecção não passou de 63% nos últimos quatro anos (WHO, 2015, 2016, 2017, 2018) e, em 2015,

apenas 60% dos casos novos de TB MDR/RR tiveram sucesso de tratamento (WHO, 2018).

Os medicamentos de 2ª linha antiTB utilizados no tratamento da TB DR têm elevado custo e ocorrência de efeitos adversos (WHO, 2008). Além disso, os regimes de tratamento duram longos períodos (de 18 a 24 meses), necessitam de medicamentos injetáveis e são menos efetivos quando comparados com os tratamentos de 1ª linha (WHO, 2008). Devem conter pelo menos quatro fármacos efetivos (nunca usados anteriormente ou com elevada probabilidade de que sejam sensíveis), contendo pelo menos dois fármacos essenciais (com capacidade bactericida e esterilizante), mais dois fármacos acompanhantes (ação protetora aos essenciais contra a resistência adquirida) (Caminero, J.A., 2016). Consequentemente, o manejo do tratamento da TB DR apresenta maior complexidade do que o esquema sensível, e, por isso, requer um grande esforço dos profissionais de saúde e dos pacientes para aderir ao tratamento.

Quanto aos fatores associados ao desfecho do tratamento da TB DR, existem aqueles relacionados aos indivíduos, ao tratamento e aos serviços de saúde. Sobre os individuais, o sexo masculino, tabagismo e pessoas vivendo com HIV/aids apresentam pior desfecho de tratamento (Limenih & Workie, 2019). No que se refere ao tratamento e ao serviço, o tipo de esquema utilizado (Bastos, Cosme, et al., 2017) e a implementação de ações de intervenções de adesão, como incentivos e educação, tecnologias digital (Alipanah et al., 2018), já foram associados ao sucesso do tratamento. Entretanto, mesmo com o aumento das publicações com esse objetivo, as revisões sistemáticas descrevem dificuldades na análise dos dados, seja por incompletude, limitações metodológicas relacionadas principalmente aos desenhos de estudo e a heterogeneidade dos trabalhos realizados (Bastos, Lan, & Menzies, 2017; Ho, Byrne, Linh, Jaramillo, & Fox, 2017; Samuels, Sood, Campbell, Ahmad Khan, & Johnston, 2018).

Devido à recente implantação do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), estudos utilizando esse sistema e avaliando os desfechos de tratamento da TB DR no Brasil ainda são escassos (Bastos, Cosme, et al., 2017; Viana, Redner, & Ramos, 2018). Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi identificar os fatores associados aos desfechos

desfavoráveis de tratamento (abandono, falência e óbito) para os casos novos pulmonares de TB DR.

Métodos

Delineamento e População do estudo

Trata-se de um estudo analítico, do tipo coorte histórica, onde a população de estudo foi composta dos casos novos de TB pulmonar (pulmonar e mista [pulmonar e extrapulmonar]), com data de início de tratamento entre os anos de 2013 e 2014 e com os seguintes padrões de drogaresistência identificados no início do tratamento: TB RR, TB MDR e TB com resistência extensiva (XDR). Foram excluídos os registros encerrados como “*em tratamento*” no momento da exportação da base de dados (outubro/2017), “*mudança de esquema*”, “*TB DR*”, “*transferindo para outra unidade*”, duplicados, sem tratamento informado e menores de 15 anos.

Fonte de dados

O SITE-TB, sistema *online*, foi a fonte de dados para a população de estudo. O histórico de tratamento de TB ocorrido antes da notificação do SITE-TB foi recuperado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e os desfechos de tratamento foram qualificados com os registros de óbitos do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

No Brasil, todos os casos de TB devem ser notificados no Sinan, mesmo que tenham recebido o diagnóstico de resistência aos medicamentos anti-TB junto com o diagnóstico da doença. Os casos com diagnóstico de TB DR devem ser encerrados no Sinan e notificados no SITE-TB para acompanhamento do tratamento. Considera-se, portanto, que o SITE-TB é um sistema complementar ao Sinan, que permite notificar, acompanhar e encerrar os casos acompanhados nas unidades de referência para o tratamento da TB DR (Brasil, 2017).

Qualificação da base de dados

A qualificação da base de dados foi realizada em duas etapas:

Etapa 1: relacionamento probabilístico entre o SITE-TB e os registros do Sinan de TB, com data de diagnóstico de 2001 a 2014, para inclusão de

informações sobre o histórico de tratamentos de TB antes do diagnóstico da TB RR/MDR/XDR.

Etapa 2: relacionamento probabilístico entre o SITE-TB e os registros do SIM que mencionaram como causa básica ou associada os códigos referentes à TB (compreendidos no intervalo de A15 a A19), no período de 2013 a 2016. O objetivo desse relacionamento foi qualificar a variável encerramento do SITE-TB. Casos encerrados como óbito no SITE-TB e que não foram encontrados no relacionamento foram procurados individualmente na base de dados completa do SIM utilizando as variáveis “*nome do paciente*”, “*nome da mãe*” e “*data de nascimento*”. Ao encontrar o indivíduo no SIM, o encerramento do último registro do SITE-TB foi alterado para óbito caso ainda não estivesse encerrado dessa forma.

O relacionamento probabilístico realizado está descrito em material suplementar (apêndice I).

Variáveis do estudo

As variáveis independentes utilizadas no estudo foram classificadas em quatro blocos (bloco I: características individuais; bloco II: características clínicas e do tratamento proposto; bloco III: características de acompanhamento do tratamento e bloco IV: histórico de TB). Essa classificação, bem como as categorias e a descrição de cada uma delas, encontra-se no apêndice II.

A fonte de dados das variáveis foi o SITE-TB, com exceção da variável criada “*eventos prévios de TB no Sinan*”, e da variável “*tempo entre 1º diagnóstico de TB e o diagnóstico da TB RR/MDR/XDR*”, uma vez que a primeira data de diagnóstico foi retirada do Sinan e a segunda, do SITE-TB.

As categorias “*não*” e “*não sabe*” das variáveis sobre doenças e agravos associados (alcoolismo, diabetes, tabagismo, uso de drogas ilícitas e outras) foram agrupadas formando a categoria “*não/não sabe*”, pois o SITE-TB não permite diferenciá-las.

Foram consideradas reações adversas maiores: alteração auditiva, mental, renal ou visual, alterações sanguíneas, crise convulsiva, neuropatia periférica, reações alérgicas, vertigem e nistagmo (Arbex, Varella, Siqueira, & Mello, 2010). As reações adversas consideradas como menores foram: cefaleia,

hiperpigmentação cutânea, hiperuricemia, insônia, intolerância gastrointestinal, náusea e vômito (Arbex et al., 2010).

Segundo referências bibliográficas, mais de 80% dos casos identificados como TB RR apresentam também resistência à isoniazida, tendo o padrão de resistência inicial MDR confirmado depois do teste de sensibilidade (Boehme et al., 2011; Durovni et al., 2014). Por esse motivo analisado classificamos as categorias do padrão de resistência inicial em MDR/RR e XDR.

A variável dependente utilizada foi o desfecho de tratamento dos casos, organizada em quatro categorias: “cura” ou “tratamento completo” que será chamada de “sucesso terapêutico”, além de “abandono”, “falência” e “óbito por TB ou por outras causas”.

Análise de dados

Realizou-se uma descrição das variáveis independentes para caracterização da população do estudo por meio de distribuições de frequências. Para a identificação dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento da TB DR, excluiu-se os registros com preenchimento ignorado quando eles representavam menos de 5% dos registros da variável. Quando o percentual foi 5% ou mais, os registros foram mantidos e criou-se uma categoria específica denominada “ignorado”.

A categoria de encerramento “sucesso terapêutico”, foi utilizada como referência para a variável resposta desfecho de tratamento, sendo comparada com as demais categorias (“sucesso terapêutico” vs. “abandono”; “sucesso terapêutico” vs. “falência” e “sucesso terapêutico” vs. “óbito”). Considerando os múltiplos desfechos da variável dependente, os *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de 95% (IC95%) foram estimados por regressão logística multinomial.

Um modelo para cada bloco de variáveis foi criado. Variáveis com associação estatisticamente significativa (valor de $p < 0,10$) na análise bivariada da regressão multinomial foram incluídas nos modelos construídos para cada bloco, utilizando a estratégia *backward*. De cada modelo elaborado foram consideradas as variáveis com valor de $p < 0,10$ para serem incluídas no modelo final. Seguindo com a estratégia *backward*, foram mantidas no modelo final apenas as variáveis estatisticamente significantes, considerando o valor de p

$<0,05$. Esse modelo foi apresentado graficamente pelo logaritmo das medidas de associação obtidas.

As possíveis mudanças nas estimativas dos coeficientes foram avaliadas a cada passo realizado da modelagem. O modelo escolhido foi avaliado quanto à discriminação (capacidade do modelo de classificar corretamente as observações em categorias de resultados) e à calibração (se as probabilidades estimadas pelo modelo concordam com os resultados observados) pelo teste de adequação do ajuste (*goodness-of-fit test*) de Hosmer-Lemeshow (Fagerland, M.W., Hosmer, D. W., & Bofin, A.M., 2008; Hosmer, D. W. & Lemeshow, S., 1980).

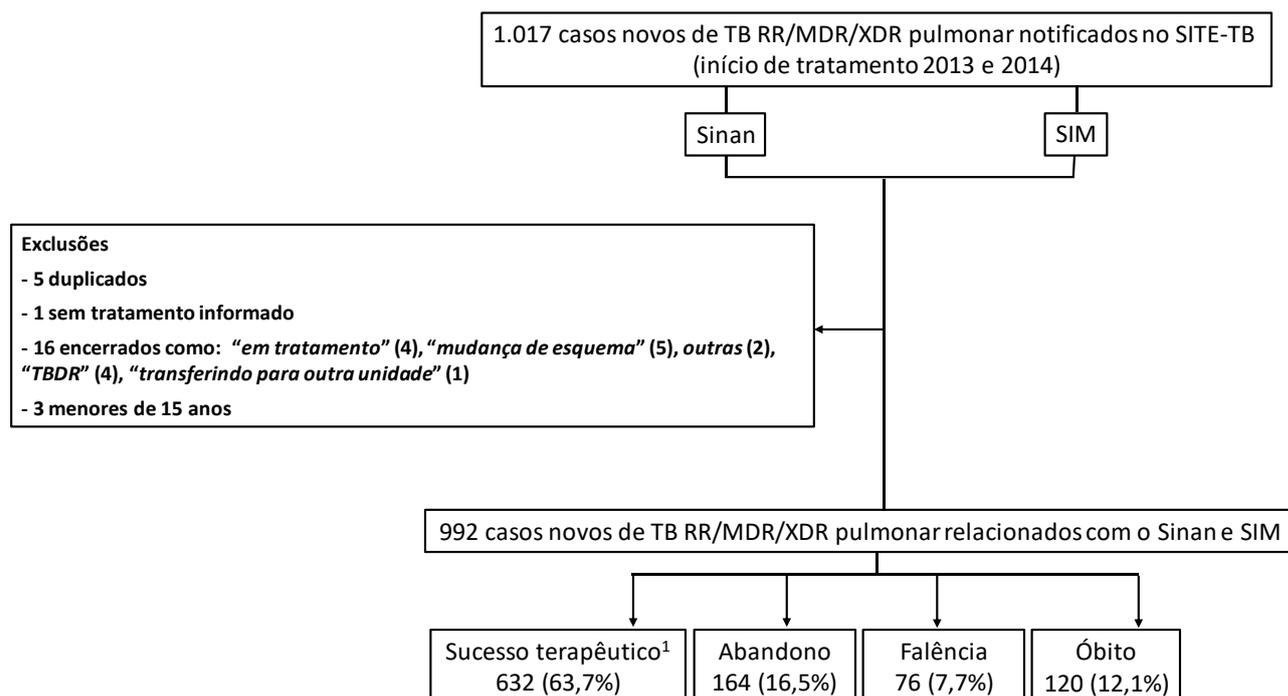
Para o relacionamento das bases de dados foi utilizado o RecLink III. Para o estudo analítico foi utilizado o *software* Stata/SE 12®. Outras análises e a preparação das bases de dados foram realizadas no TabWin versão 3.2, o *software* R com auxílio dos pacotes *data.table* e *tidyr* e o pacote Office®, licença obtida pela pesquisadora.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (C.A.A.E 72432117.1.0000.5558 em 26/10/2017).

Resultados

Seguindo os critérios de seleção do estudo, entre os 1.017 casos novos de TB RR/MDR/XDR pulmonar notificados nos anos de 2013 e 2014, 992 (97,5%) foram selecionados. Desses, 632 (63,7%) tiveram sucesso terapêutico, 164 (16,5%) abandonaram o tratamento, 76 (7,7%) tiveram falência e 120 (12,1%) foram à óbito (figura I).

Figura I: Fluxograma de seleção da população do estudo



TB: tuberculose

RR: resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF®

MDR: multidrogarresistente

XDR: extensivamente resistente

SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose

DR: drogarresistente

Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade

¹cura e tratamento completo

Dada a exclusão dos registros com informações ignoradas entre as variáveis estudadas, ao final da etapa descritiva foram incluídos no estudo 980 indivíduos, o que representa 98,8% dos registros selecionados. Em relação ao desfecho de tratamento desses casos, 621 (63,4%) tiveram sucesso de tratamento, 163 (16,6%) abandonaram, 76 (7,8%) faliram e 120 (12,2%) evoluíram para o óbito (tabela 1). O percentual de abandono foi maior nos homens (18,4%), quando comparado com as mulheres (13,1%); na faixa etária de 15 a 59 anos (17,8%), quando comparado com a faixa etária de 60 anos ou mais (6,2%) e nos indivíduos com presença do vírus HIV (20,0%), quando comparados com indivíduos sem a presença do vírus (16,1%) ou com *status* ignorado (17,2%). Na descrição das doenças ou agravos associados, o percentual de abandono foi maior nos indivíduos com menção de alcoolismo (22,4%), ausência ou informação ignorada de diabetes (17,8%), presença de

tabagismo (19,5%) e uso de drogas ilícitas (32,1%). Para as variáveis do bloco II a ausência de cavitação (62,9%), de doença bilateral (68,9%), tipo de resistência primária (71,9%) e padrão de resistência inicial MDR/RR (63,8) apresentaram os melhores resultados de tratamento. No bloco III os maiores percentuais de indivíduos encerrados como óbito ocorreram para as seguintes categorias: município de residência e tratamento iguais (12,9%), informação de evolução clínica desfavorável (18,1%), ter a informação de troca de esquema (13,1%) e não ter registro de reação adversa (13,1%). Os indivíduos que tiveram até três eventos prévios de TB registrados no Sinan apresentaram 64,7% de sucesso de tratamento e para aqueles com quatro eventos ou mais o percentual foi de 52,0% (tabela 1).

Tabela 1: Distribuição geral e por tipo de encerramento dos casos novos pulmonares de tuberculose drogarresistente, segundo características as variáveis do estudo. Brasil, 2013 e 2014.

	Total (980 casos)		Cura		Abandono		Falência		Óbito	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Bloco I										
Sexo										
Masculino	652	66,5	412	63,2	120	18,4	46	7,1	74	11,3
Feminino	328	33,5	209	63,7	43	13,1	30	9,1	46	14,0
Raça/cor										
Branca	380	38,8	255	67,1	60	15,8	32	8,4	33	8,7
Negra ¹	593	60,5	360	60,7	102	17,2	44	7,4	87	14,7
Amarela/indígena	7	0,7	6	85,7	1	14,3	0	0,0	0	0,0
Faixa etária (anos)										
15-59	883	90,1	563	63,8	157	17,8	69	7,8	94	10,6
60 ou mais	97	9,9	58	59,8	6	6,2	7	7,2	26	26,8
Escolaridade (anos)										
0 a 7	574	58,6	342	59,6	109	19,0	41	7,1	82	14,3
8 ou mais	318	32,4	229	72,0	36	11,3	31	9,7	22	6,9
Ignorado	88	9,0	50	56,8	18	20,5	4	4,5	16	18,2
HIV										
Positivo	105	10,7	52	49,5	21	20,0	7	6,7	25	23,8
Negativo	753	76,8	495	65,7	121	16,1	60	8,0	77	10,2
Ignorado	122	12,4	74	60,7	21	17,2	9	7,4	18	14,8
Alcoolismo										
Sim	246	25,1	135	54,9	55	22,4	19	7,7	37	15,0
Não/não sabe	734	74,9	486	66,2	108	14,7	57	7,8	83	11,3
Diabetes										

Sim	144	14,7	98	68,1	14	9,7	10	6,9	22	15,3
Não/não sabe	836	85,3	523	62,6	149	17,8	66	7,9	98	11,7
Tabagismo										
Sim	241	24,6	139	57,7	47	19,5	18	7,5	37	15,4
Não/não sabe	739	75,4	482	65,2	116	15,7	58	7,8	83	11,2
Uso de drogas ilícitas										
Sim	162	16,5	79	48,8	52	32,1	10	6,2	21	13,0
Não/não sabe	818	83,5	542	66,3	111	13,6	66	8,1	99	12,1
Outras doenças ou agravos associados²										
Sim	164	16,7	97	59,1	21	12,8	14	8,5	32	19,5
Não/não sabe	816	83,3	524	64,2	142	17,4	62	7,6	88	10,8
PPL										
Sim	46	4,7	30	65,2	14	30,4	1	2,2	1	2,2
Não	934	95,3	591	63,3	149	16,0	75	8,0	119	12,7
Bloco II										
Cavitação										
Sim	753	76,8	474	62,9	127	16,9	62	8,2	90	12,0
Não	227	23,2	147	64,8	36	15,9	14	6,2	30	13,2
Doença bilateral										
Sim	614	62,7	369	60,1	101	16,4	57	9,3	87	14,2
Não	366	37,3	252	68,9	62	16,9	19	5,2	33	9,0
Tipo de resistência										
Primária	231	23,6	166	71,9	32	13,9	15	6,5	18	7,8
Adquirida	749	76,4	455	60,7	131	17,5	61	8,1	102	13,6
Padrão de resistência inicial										
MDR/RR	965	98,5	616	63,8	162	16,8	74	7,7	113	11,7
XDR	15	1,5	5	33,3	1	6,7	2	13,3	7	46,7
Tipo de esquema inicial										
Individualizado	873	89,1	558	63,9	142	16,3	66	7,6	107	12,3
Padronizado	107	10,9	63	58,9	21	19,6	10	9,3	13	12,1
Tratamento com fluorquinolonas										
Só usou Lfx ou Mfx	935	95,4	594	63,5	158	16,9	70	7,5	113	12,1
Só usou Ofx	12	1,2	6	50,0	3	25,0	2	16,7	1	8,3
Usou mais de uma fluorquinolona ou não usou	33	3,4	21	63,6	2	6,1	4	12,1	6	18,2
Tratamento com medicamentos injetáveis										
Só usou Am	242	24,7	151	62,4	41	16,9	17	7,0	33	13,6
Só usou S	607	61,9	391	64,4	103	17,0	41	6,8	72	11,9
Só usou Cm	49	5,0	30	61,2	10	20,4	5	10,2	4	8,2
Usou mais de um injetável ou não usou	82	8,4	49	59,8	9	11,0	13	15,9	11	13,4
Bloco III										

Município de residência e tratamento diferentes										
Sim	414	42,2	273	65,9	56	13,5	38	9,2	47	11,4
Não	566	57,8	348	61,5	107	18,9	38	6,7	73	12,9
Evolução clínica desfavorável informada										
Sim	215	21,9	75	34,9	49	22,8	52	24,2	39	18,1
Não	765	78,1	546	71,4	114	14,9	24	3,1	81	10,6
Trocou de tipo de esquema										
Sim	154	15,7	109	70,8	17	11,0	16	10,4	12	7,8
Não	826	84,3	512	62,0	146	17,7	60	7,3	108	13,1
Teve reação adversa										
Sem registros de reação adversa	757	77,2	459	60,6	142	18,8	57	7,5	99	13,1
Somente reações adversas menores	158	16,1	114	72,2	14	8,9	17	10,8	13	8,2
Pelo menos uma reação adversa maior	65	6,6	48	73,8	7	10,8	2	3,1	8	12,3
Bloco IV										
Eventos prévios de TB no Sinan										
Até 3 eventos	878	89,6	568	64,7	138	15,7	70	8,0	102	11,6
4 eventos ou mais	102	10,4	53	52,0	25	24,5	6	5,9	18	17,6
Tempo entre o primeiro diagnóstico de TB e o início do tto da TB DR (anos)										
Até 1	471	48,1	299	63,5	80	17,0	40	8,5	52	11,0
De 1 a 3	236	24,1	152	64,4	42	17,8	17	7,2	25	10,6
Mais de 3	273	27,9	170	62,3	41	15,0	19	7,0	43	15,8
Total	980	100,0	621	63,4	163	16,6	76	7,8	120	12,2

¹negra= preta e parda

²silicose, neoplasias, transplantado, usuário de inibidores de TNF alfa e corticoides, convulsão, hepatites virais, insuficiência renal/hemodiálise e transtorno mental

PPL: população privada de liberdade

MDR: multidroga resistente

RR: resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF® (RR)

XDR: extensivamente resistente

Lfx: levofloxacino

Mfx: moxifloxacino

Ofx: ofloxacino

Am: amicacina

S: estreptomicina

Cm: capreomicina

TB: tuberculose

DR: droga resistente

Na análise bivariada os fatores do bloco I associados ao abandono quando comparado ao sucesso terapêutico foram: ter 60 anos ou mais (OR=0,4; IC95%: 0,16-0,88), ter entre zero e sete anos de estudo (OR=2,0; IC95%: 1,34-

3,06) e escolaridade ignorada (OR=2,3; IC95%: 1,20-4,36) em relação a oito ou mais anos, relatar alcoolismo (OR=1,8; IC95%: 1,26-2,67), diabetes (OR=0,5; IC95%: 0,28-0,90) e uso de drogas ilícitas (OR=3,2; IC95%: 2,14-4,82). Todos os fatores do bloco III foram associadas ao abandono. Chama atenção que a variável morar em município diferente do local de tratamento foi fator protetor para o abandono (OR=0,7; IC95%: 0,47-0,96). No bloco IV ter quatro ou mais eventos prévios no Sinan aumentou a chance de abandono (OR=1,9; IC95%: 1,17-3,24) (tabela 2). Para a falência do tratamento as características clínicas e do tratamento proposto como doença bilateral (OR=2,0; IC95%: 1,19-3,53) e ter usado mais de um medicamento injetável ou não ter usado (OR=2,4; IC95%: 1,07-5,20) foram associadas, além de ter informado evolução clínica desfavorável (bloco III) em algum momento do tratamento (OR=15,8; IC95%: 9,19-27,08) (tabela 2). Fatores dos blocos I, II e III e IV foram associados ao óbito. Destaca-se aqui a associação com ser da raça negra (OR=1,9; IC95%: 1,21-2,88), ter 60 anos ou mais de idade (OR=2,7; IC95%: 1,61-4,48), ter de zero a sete anos de estudo (OR=2,5; IC95%: 1,51-4,11) e escolaridade ignorada (OR=3,3; IC95%: 1,63-6,80), ser HIV positivo (OR=3,1; IC95%: 1,81-5,27), comprometimento dos dois pulmões (OR=1,8; IC95%: 1,17-2,77), XDR como padrão de resistência inicial (OR=7,6; IC95%: 2,38-24,47) e evolução clínica desfavorável informada (OR=3,5; IC95%: 2,23-5,51) (tabela 2).

Tabela 2: Razão de chance bruta de cada desfecho desfavorável dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarrresistente, segundo variáveis do estudo. Brasil, 2013 e 2014. (980 casos)

	Abandono			Falência			Óbito		
	OR bruta (IC95%)		valor de p*	OR bruta (IC95%)		valor de p*	OR bruta (IC95%)		valor de p*
Bloco I									
Sexo									
Masculino	1,4	(0,96-2,08)	0,08	0,8	(0,48-1,27)	0,31	0,8	(0,54-1,22)	0,32
Feminino	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Raça/cor									
Branca	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Negra ¹	1,2	(0,84-1,72)	0,31	1,0	(0,60-1,58)	0,92	1,9	(1,21-2,88)	0,01
Amarela/indígena	0,7	(0,08-5,99)	0,75	.	.	0,99	.	.	0,99
Faixa etária (anos)									
15-59	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
60 ou mais	0,4	(0,16-0,88)	0,02	1,0	(0,43-2,24)	0,97	2,7	(1,61-4,48)	<0,01
Escolaridade (anos)									
0 a 7	2,0	(1,34-3,06)	<0,01	0,9	(0,54-1,45)	0,63	2,5	(1,51-4,11)	<0,01
8 ou mais	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Ignorado	2,3	(1,20-4,36)	0,01	0,6	(0,20-1,75)	0,34	3,3	(1,63-6,80)	<0,01
HIV									
Positivo	1,7	(0,96-2,85)	0,07	1,1	(0,48-2,56)	0,81	3,1	(1,81-5,27)	<0,01
Negativo	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Ignorado	1,2	(0,69-1,96)	0,58	1,0	(0,48-2,11)	0,99	1,6	(0,89-2,76)	0,12
Alcoolismo									
Sim	1,8	(1,26-2,67)	<0,01	1,2	(0,69-2,09)	0,52	1,6	(1,04-2,47)	0,03
Não/não sabe	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Diabetes									
Sim	0,5	(0,28-0,90)	0,02	0,8	(0,40-1,63)	0,55	1,2	(0,72-2,00)	0,49
Não/não sabe	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Tabagismo									
Sim	1,4	(0,95-2,07)	0,09	1,1	(0,61-1,89)	0,80	1,5	(1,00-2,38)	0,05
Não/não sabe	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Uso de drogas ilícitas									
Sim	3,2	(2,14-4,82)	<0,01	1,0	(0,51-2,11)	0,91	1,5	(0,86-2,46)	0,16
Não/não sabe	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Outras doenças ou agravos associados²									
Sim	0,8	(0,48-1,33)	0,39	1,2	(0,66-2,27)	0,53	2,0	(1,24-3,11)	<0,01
Não/não sabe	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
PPL									
Sim	1,9	(0,96-3,58)	0,07	0,3	(0,04-1,95)	0,19	0,2	(0,02-1,23)	0,08
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Bloco II									
Cavitação									

Sim	1,1	(0,72-1,65)	0,67	1,4	(0,75-2,52)	0,31	0,9	(0,59-1,46)	0,76
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Doença bilateral									
Sim	1,1	(0,78-1,59)	0,56	2,0	(1,19-3,53)	0,01	1,8	(1,17-2,77)	0,01
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Tipo de resistência									
Primária	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Adquirida	1,5	(0,98-2,29)	0,07	1,5	(0,82-2,68)	0,19	2,1	(1,21-3,52)	0,01
Padrão de resistência inicial									
MDR/RR	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
XDR	0,8	(0,09-6,55)	0,80	3,3	(0,63-17,47)	0,16	7,6	(2,38-24,47)	<0,01
Tipo de esquema inicial									
Individualizado	1,3	(0,77-2,22)	0,32	1,3	(0,66-2,74)	0,42	1,1	(0,57-2,02)	0,82
Padronizado	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Tratamento com fluorquinolonas									
Só usou Lfx ou Mfx	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Só usou Ofx	1,9	(0,46-7,60)	0,38	2,8	(0,56-14,28)	0,21	0,9	(0,10-7,35)	0,90
Usou mais de uma fluorquinolona ou não usou	0,4	(0,08-1,54)	0,17	1,6	(0,54-4,84)	0,39	1,5	(0,59-3,80)	0,39
Tratamento com medicamentos injetáveis									
Só usou Am	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Só usou S	1,0	(0,65-1,46)	0,88	0,9	(0,51-1,69)	0,82	0,8	(0,54-1,33)	0,46
Só usou Cm	1,2	(0,55-2,72)	0,61	1,5	(0,51-4,32)	0,47	0,6	(0,20-1,85)	0,38
Usou mais de um injetável ou não usou	0,7	(0,31-1,49)	0,33	2,4	(1,07-5,20)	0,03	1,0	(0,48-2,18)	0,94

Bloco III

Município de residência e tratamento diferentes

Sim	0,7	(0,47-0,96)	0,03	1,3	(0,79-2,05)	0,32	0,8	(0,55-1,22)	0,33
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.

Evolução clínica desfavorável informada

Sim	3,1	(2,07-4,73)	<0,01	15,8	(9,19-27,08)	<0,01	3,5	(2,23-5,51)	<0,01
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.

Trocou de tipo de esquema

Sim	0,5	(0,32-0,94)	0,03	1,3	(0,70-2,26)	0,45	0,5	(0,28-0,98)	0,04
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.

Teve reação adversa

Sem registros de reação adversa	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Somente reações adversas menores	0,4	(0,22-0,71)	<0,01	1,2	(0,67-2,14)	0,54	0,5	(0,29-0,98)	0,04
Pelo menos uma reação adversa maior	0,5	(0,21-1,06)	0,07	0,3	(0,08-1,42)	0,14	0,8	(0,35-1,68)	0,52
Bloco IV									
Eventos prévios de TB no Sinan									
Até 3 eventos	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
4 eventos ou mais	1,9	(1,17-3,24)	0,01	0,9	(0,38-2,21)	0,85	1,9	(1,06-3,36)	0,03
Tempo entre o primeiro diagnóstico de TB e o início do tto da TB DR (anos)									
Até 1	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
De 1 a 3	1,0	(0,68-1,57)	0,88	0,8	(0,46-1,52)	0,56	0,9	(0,56-1,58)	0,83
Mais de 3	0,9	(0,59-1,37)	0,63	0,8	(0,47-1,49)	0,54	1,5	(0,93-2,27)	0,10

OR: *odds ratio*

IC: intervalo de confiança

*Nível de significância = 0,10

¹negra= preta e parda

²silicose, neoplasias, transplantado, usuário de inibidores de TNF alfa e corticoides, convulsão, hepatites virais, insuficiência renal/hemodiálise e transtorno mental

PPL: população privada de liberdade

MDR: multidrogarresistente

RR: resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF®

XDR: resistência extensiva

Lfx: levofloxacino

Mfx: moxifloxacino

Ofx: ofloxacino

Am: amicacina

S: estreptomicina

Cm: capreomicina

TB: tuberculose

DR: drogarresistente

Os modelos construídos para cada bloco de variáveis encontram-se em material suplementar (apêndice IV).

A idade, o alcoolismo e diabetes não se mantiveram associados ao abandono no modelo de regressão múltipla, assim como ter trocado de esquema ou ter quatro ou mais eventos prévios no Sinan. Mantiveram-se associadas com maior chance de abandono: ter menos de oito anos de estudo (OR=1,8; IC95%: 1,13-2,66), uso de drogas ilícitas (OR=2,5 IC95%: 1,57-3,82) e informar evolução clínica desfavorável (OR=3,1; IC95%: 2,02-4,86). Morar em município diferente do local de tratamento (0,7; IC95%: 0,46-0,99) e registrar somente reações adversas menores em comparação com não registrar reações adversas

(OR=0,5; IC95%: 0,25-0,83) foram fatores protetores de abandono desde a análise bivariada.

Para o desfecho falência, todas as variáveis associadas na análise bivariada foram mantidas no modelo final como fatores relacionados à maior chance de falência. Ter doença nos dois pulmões (OR=2,0; IC95%: 1,09-3,62), usar mais de um ou não utilizar medicamento injetável em comparação ao uso de amicacina (OR=2,8; IC95%: 1,05-7,69) e informar evolução clínica desfavorável (OR=18,0; IC95%: 10,18-31,90) foram associados a maior chance de falência.

Apresentaram maior chance para o desfecho óbito: ser negro (OR=1,7; IC95%: 1,08-2,77), ter 60 anos ou mais (OR=3,4; IC95%:1,90-6,03), ter de zero a sete anos de estudo (OR=1,9; IC95%1,09-3,19) ou escolaridade ignorada (OR=2,8; IC95%: 1,27-6,02), ser HIV positivo (OR=2,7; IC95%: 1,45-4,83), ter a doença acometendo os dois pulmões (OR=1,9; IC95%: 1,20-3,08), tipo de resistência adquirida (OR= 1,8; IC95%: 1,02-3,31), padrão de resistência XDR comparado com MDR/RR (OR=7,3; IC95%: 1,97-27,09) e informar evolução clínica desfavorável (OR=3,3; IC95%: 2,02-5,44). Por outro lado, a troca de esquema foi um fator protetor (OR=0,4; IC95%0,17-0,76).

Para o modelo final, o valor de p para o teste de adequação do ajuste foi de 0,54.

Tabela 3: Modelo final resultado da regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente, Brasil, 2013 e 2014. (980 casos)

	Abandono			Falência			Óbito		
	OR ajustada	(IC95%)	valor de p*	OR ajustada	(IC95%)	valor de p*	OR ajustada	(IC95%)	valor de p*
Bloco I									
Raça/cor									
Branca	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Negra ¹	1,1	(0,73-1,58)	0,72	1,1	(0,62-1,90)	0,76	1,7	(1,08-2,77)	0,02
Amarela/indígena	0,8	(0,08-6,77)	0,80	,	,	0,99	,		0,99
Faixa etária (anos)									
15-59	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
60 ou mais	0,4	(0,18-1,09)	0,08	1,1	(0,44-2,82)	0,81	3,4	(1,90-6,03)	<0,01
Escolaridade (anos)									
0 a 7	1,8	(1,13-2,66)	0,01	0,9	(0,50-1,59)	0,69	1,9	(1,09-3,19)	0,02
8 ou mais	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Ignorado	1,8	(0,89-3,62)	0,10	0,6	(0,17-1,90)	0,36	2,8	(1,27-6,02)	0,01
HIV									
Positivo	1,0	(0,57-1,85)	0,94	1,0	(0,39-2,52)	0,99	2,7	(1,45-4,83)	<0,01
Negativo	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Ignorado	1,2	(0,66-2,02)	0,61	0,8	(0,36-1,97)	0,70	1,5	(0,79-2,76)	0,22
Uso de drogas ilícitas									
Sim	2,5	(1,57-3,82)	<0,01	0,9	(0,41-2,06)	0,84	1,3	(0,73-2,38)	0,37
Não/não sabe	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
PPL									
Sim	1,3	(0,64-2,65)	0,48	0,5	(0,06-3,85)	0,48	0,1	(0,02-1,01)	0,05
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Bloco II									
Doença bilateral									
Sim	1,2	(0,89-1,71)	0,43	2,0	(1,09-3,62)	0,03	1,9	(1,20-3,08)	0,01
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Tipo de resistência									
Primária	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Adquirida	1,4	(0,87-2,17)	0,17	1,3	(0,66-2,50)	0,47	1,8	(1,02-3,31)	0,04
Padrão de resistência inicial									
MDR/RR	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
XDR	0,7	(0,07-6,25)	0,73	1,5	(0,22-9,69)	0,70	7,3	(1,97-27,09)	<0,01
Tratamento com medicamentos injetáveis									
Só usou Am	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Só usou S	0,9	(0,58-1,38)	0,61	1,0	(0,51-1,90)	0,97	0,8	(0,52-1,38)	0,50

Só usou Cm	1,4	(0,59-3,24)	0,46	1,7	(0,51-5,55)	0,40	0,8	(0,25-2,61)	0,73
Usou mais de um injetável ou não usou	0,9	(0,36-2,13)	0,76	2,8	(1,05-7,69)	0,04	1,5	(0,60-3,61)	0,40
Bloco III									
Município de residência e tratamento diferentes									
Sim	0,7	(0,46-0,99)	0,04	1,7	(0,97-2,92)	0,07	0,8	(0,54-1,31)	0,45
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Evolução clínica desfavorável informada									
Sim	3,1	(2,02-4,86)	<0,01	18,0	(10,18-31,90)	<0,01	3,3	(2,02-5,44)	<0,01
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Trocou de tipo de esquema									
Sim	0,6	(0,30-1,07)	0,08	0,7	(0,35-1,57)	0,43	0,4	(0,17-0,76)	0,01
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Teve reação adversa									
Sem registros de reação adversa	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Somente reações adversas menores	0,5	(0,25-0,83)	0,01	1,3	(0,66-2,52)	0,45	0,6	(0,33-1,23)	0,18
Pelo menos uma reação adversa maior	0,6	(0,24-1,32)	0,18	0,3	(0,06-1,21)	0,09	0,8	(0,33-1,85)	0,58

OR: odds ratio

IC: intervalo de confiança

*Nível de significância = 0,05

¹negra= preta e parda

PPL: população privada de liberdade

MDR: multidrogarresistente

RR: resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF®

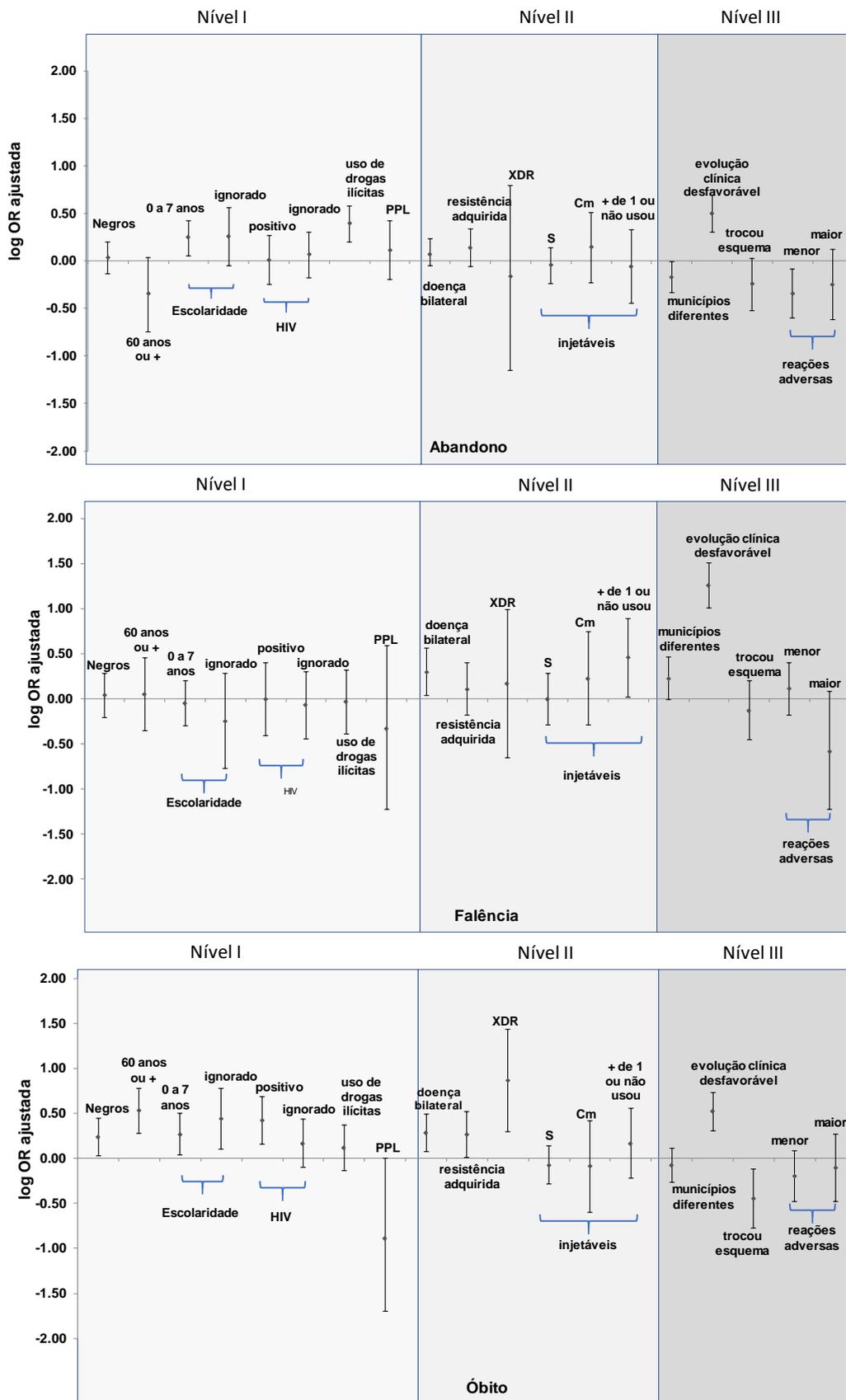
XDR: resistência extensiva

Am: amicacina

S: estreptomicina

Cm: capreomicina

Figura II: Representação gráfica do modelo final da regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar drogarresistente, Brasil, 2013 e 2014. (980 casos)



log: logaritmo
OR: *odds ratio*
Negros= pretos e pardos
PPL: população privada de liberdade
XDR: resistência extensiva
S: estreptomicina
Cm: capreomicina

Discussão

O sucesso de tratamento alcançado para os indivíduos da coorte de estudo (63,4%) foi superior ao alcançado no mundo (55%) em 2015 para os casos de TB MDR/RR, porém longe de valores considerados aceitáveis pela OMS (WHO, 2018). A análise multinomial utilizada permite modelar simultaneamente probabilidades de desfechos com múltiplas categorias (John P. Hoffmann, 2016) e isso permitiu reconhecer que os fatores relacionados aos desfechos desfavoráveis estudados são distintos e multifatoriais. Fatores individuais e de acompanhamento do tratamento relacionaram-se com o abandono. Para a falência, se destacam as características clínicas e do tratamento proposto, bem como de acompanhamento. Para o óbito, os resultados sugerem que questões relacionadas às características individuais, clínicas, do tratamento proposto e do acompanhamento do tratamento estão relacionadas com esse desfecho. O efeito protetor para o abandono de ter reações adversas menores registradas quando comparado com não ter tido reações adversas sugere que fatores relacionados à qualidade dos serviços de saúde, que não foram incluídos no estudo, também podem influenciar nos desfechos desfavoráveis de TB DR. A hipótese do resultado encontrado é que em unidades de saúde com profissionais mais sensíveis às queixas dos usuários, onde se valorize a presença de reações adversas menores, obtenha-se melhores desfechos de tratamento.

A baixa escolaridade foi associada ao abandono e ao óbito. Vários estudos já associaram a escolaridade com adesão ao tratamento de TB, sensível e MDR (Garrido et al., 2012; Prado et al., 2017; Tupasi et al., 2016; Viana et al., 2018). O significado desse achado pode ser extrapolado para outras condições desses indivíduos, pois a educação é reconhecida como um *proxi* de *status* socioeconômico (Mackenbach & Kunst, 1997). O mesmo pode ser dito para ser

da raça/cor negra (Oliveira, Luiz, Oliveira, & Luiz, 2019; Prado et al., 2017), que também foi associada ao óbito. Já se reconhece que a atenuação dos determinantes sociais é essencial para o controle da TB (Lönnroth et al., 2010). Entretanto, ao falar de TB DR isso não é suficiente para o sucesso terapêutico. Um estudo que avaliou o impacto no desfecho de TB DR a partir de uma intervenção social e econômica, demonstrou que os resultados foram satisfatórios para a adesão, entretanto não atingiram a falência ao tratamento (Bhatt, Chopra, & Vashisht, 2019). Um dos fatores associados à falência no nosso trabalho (ter tomado mais de um ou não ter tomado medicamento injetável) demonstra que escolhas adequadas para o esquema de tratamento podem influenciar nesse desfecho.

Ter lesões detectadas nos dois pulmões sugere diagnóstico tardio e esse fator foi relacionado à falência e ao óbito, como também foi encontrado em outros estudos (Gegia, Kalandadze, Madzgharashvili, & Furin, 2011; Leimane et al., 2010). Nos anos de 2013 e 2014, período do estudo, a implantação do GeneXpert MTB/RIF® ainda iniciava no Brasil e a realização de cultura era de 26% e 42% para os casos novos e de retratamento, respectivamente (Brasil, 2018). Sabe-se ainda que nem todos esses casos tiveram acesso ao teste de sensibilidade para o diagnóstico da resistência, dada as dificuldades organizacionais e de estrutura da rede laboratorial (Telles, Menezes, & Trajman, 2012). O percentual de detecção de TB MDR/RR, a partir dos casos estimados para o Brasil em 2014, foi de 40% (WHO, 2015). Esses resultados confirmam a dificuldade de se realizar o diagnóstico da TB MDR/RR e corrobora a hipótese de que os indivíduos chegam tardiamente ao tratamento, influenciando no sucesso terapêutico. O uso efetivo do GeneXpert MTB/RIF® tem condições de alterar essa realidade com o diagnóstico da resistência à rifamicina mais precocemente. Entretanto, mesmo depois de cinco anos do início da implantação do teste no Brasil, em que 135 municípios com 249 equipamentos instalados cobrem 57% dos casos novos de TB, apenas 33% dos casos novos do país realizaram GeneXpert MTB/RIF® (Brasil, 2019c, 2019a). Esses resultados sugerem que a rede laboratorial implantada ainda não está adequada para o envio de amostras aos laboratórios com equipamento ou ainda que o algoritmo de diagnóstico da TB não está sendo cumprido conforme recomendações nacionais, dificultando o acesso ao exame (Brasil, 2015). A associação protetora

de morar em município diferente do local de tratamento para o abandono também sugere que condições de acesso ao diagnóstico e tratamento da TB DR podem estar influenciando no desfecho, se considerarmos que os indivíduos que conseguem o diagnóstico da TB DR em municípios menores, sem serviços de referência de TB, provavelmente são diferentes daqueles que residem em grandes cidades, onde o acesso ao diagnóstico da TB DR é mais amplo.

O alcoolismo já foi associado aos piores desfechos de TB sensível e MDR (Duraismy et al., 2014; Garrido et al., 2012; Prado et al., 2017; Samuels et al., 2018). Essa mesma associação ocorreu na análise bivariada desse estudo para abandono e óbito, mas não se manteve no modelo final. A inclusão no modelo final de variáveis correlacionadas ao alcoolismo, como uso de drogas ilícitas e escolaridade, pode explicar o fato do alcoolismo não ter permanecido associado. Um estudo que avaliou a relação do consumo de álcool e o desfecho do tratamento de TB MDR concluiu que esse consumo pode ser um indicador para outras perturbações comportamentais (Duraismy et al., 2014), como o uso de drogas ilícitas, por exemplo, que manteve a associação com abandono no modelo final. Outro fator que pode ter influenciado nesse resultado é a falta de padronização da definição de alcoolismo para o preenchimento da variável nas fichas de notificação da TB.

A diferença de sexo não demonstrou influenciar nos desfechos de tratamento de TB DR avaliados nesse trabalho, o que corrobora outros estudos realizados no Brasil e em outros países dos BRICS (Duraismy et al., 2014; Viana et al., 2018; Wang et al., 2019). Entretanto, cabe ressaltar, que estudos com tuberculose sensível já associaram o sexo masculino com menores chances de cura, justificando seus achados no fato da menor procura do serviço de saúde pelos homens e na forma como os serviços de saúde organizam suas atividades programáticas, priorizando atividades voltadas ao público materno-infantil (Braga, Pinheiro, Matsuda, Barreto, & Feijão, 2012; Pinheiro, Viacava, Travassos, & Brito, 2002; Santos et al., 2018).

A associação entre o padrão de resistência XDR e o óbito é esperado, já que nesses casos as cepas estão resistentes aos principais medicamentos utilizados para o tratamento da TB (Brasil, 2019b). Além disso, o diagnóstico desse padrão de resistência geralmente é tardio, pois a disponibilidade de teste de sensibilidade para os medicamentos de 2ª linha é escassa, fato que também

influencia no sucesso terapêutico (Kwonjune J. Seung, Keshavjee, & Rich, 2015). Com o lançamento em 2019 do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, o MS reforçou a necessidade do diagnóstico precoce desses casos, recomendando considerar falência ao primeiro tratamento de TB MDR quando ocorrer a ausência de conversão bacteriológica e de melhora clínica após oito meses de tratamento. Além disso, esse manual também padroniza o esquema terapêutico para TB XDR, que antes da publicação era realizado somente de forma individualizada (Brasil, 2019b).

O modelo final apresentou a associação de ser HIV positivo com o óbito. Alguns estudos já encontraram essa associação (Farley et al., 2011; Girum, Muktar, Lentiro, Wondiye, & Shewangizaw, 2018; Samuels et al., 2018; K. J. Seung et al., 2009), assim como a ocorrência mais frequente de efeitos adversos e interações medicamentosas nos pacientes coinfetados (Kwonjune J. Seung et al., 2015). O diagnóstico precoce da drogaresistência, bem como a definição adequada do tratamento a ser utilizado e o rápido início da terapia antirretroviral (TARV), duas semanas após o início do tratamento de TB, caso o paciente ainda não esteja em TARV, são recomendações para o tratamento desses pacientes, que têm um risco aumentado de óbito (Kwonjune J. Seung et al., 2015).

Ter informado evolução clínica desfavorável em qualquer momento do tratamento ficou fortemente associado a todos os desfechos desfavoráveis estudados. Nesse sentido, esta informação pode ser utilizada pelos profissionais que acompanham os pacientes com TB DR como um sinalizador da evolução clínica de um potencial desfecho desfavorável durante o tratamento. Para esses casos, pode-se pensar em estratégias diferenciadas de acompanhamento para que se ofereça todo o suporte necessário para o alcance do sucesso terapêutico.

Esse estudo apresenta algumas limitações além daquelas inerentes aos estudos observacionais retrospectivos a partir de base de dados secundários. Poucos indivíduos tinham realizado teste de sensibilidade para medicamentos de segunda linha, o que inviabilizou a inclusão dessas informações como variáveis independentes do modelo. Outra limitação foi a forma como o SITE-TB registra as doenças e agravos associados bem como reações adversas, não diferenciando dados ignorados de ausência da doença/agravo/reação adversa, gerando um possível viés de classificação e subestimando a ocorrência de desses fatores. Cabe salientar que a variável *resultado do HIV* não possui essa

limitação, porém para ela e para a variável escolaridade foi necessário incluir a opção “*ignorado*” entre as categorias de análise. Além disso, não há padronização da definição de tabagismo e alcoolismo para o preenchimento das fichas de notificação. A exclusão de 16 registros, dado o tipo de encerramento preenchido no momento da exportação da base de dados, pode ter influenciado nos resultados. Da mesma forma que, ter considerado o padrão de resistência inicial MDR e RR como uma única categoria, também pode ter influenciado nos achados do estudo. Por último, a indisponibilidade dos resultados de exame cultura de acompanhamento e do índice de massa corporal, também preditores já estudados de desfechos desfavoráveis, pode ser considerado uma limitação.

Em conclusão, a coorte histórica de casos de TB DR analisada no presente estudo apresentou baixo sucesso de tratamento e os fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento foram diferentes. Alguns desses fatores são específicos para cada desfecho, o que reflete a complexidade do cuidado prestado a esses indivíduos. Apesar da OMS recomendar regimes encurtados para facilitar a adesão ao tratamento da TB MDR (WHO, 2019), no Brasil eles ainda não estão disponibilizados. Os medicamentos para compor novos esquemas de longa duração para TB MDR/RR, como a bedaquilina e a pretomanida, ainda não foram disponibilizados no país (Brasil, 2019b). A implantação dessas novas tecnologias poderá trazer benefícios para o sucesso terapêutico da TB DR e modificar os resultados encontrados nesse estudo. A implementação do diagnóstico da TB DR, com acesso amplo aos testes moleculares para detecção de marcadores de resistência antimicrobiana e aos testes de sensibilidade de 1ª e 2ª linha, é outro fator que pode contribuir no desfecho desses casos pois permitiria o diagnóstico precoce da resistência aos medicamentos antiTB. Por fim, recomenda-se realizar estudos que incluam nas análises a associação entre a qualidade dos serviços de referência de TB, a diversidade fenotípica de cepas dos casos e os desfechos de TB DR.

Referências

- Alipanah, N., Jarlsberg, L., Miller, C., Linh, N. N., Falzon, D., Jaramillo, E., & Nahid, P. (2018). Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Medicine*, 15(7), e1002595. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002595>
- Arbex, M. A., Varella, M. de C. L., Siqueira, H. R. de, & Mello, F. A. F. de. (2010). Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia: Publicação Oficial Da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 36(5), 641–656.
- Bastos, M. L., Cosme, L. B., Fregona, G., do Prado, T. N., Bertolde, A. I., Zandonade, E., ... Maciel, E. L. N. (2017). Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 718. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2810-1>
- Bastos, M. L., Lan, Z., & Menzies, D. (2017). An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*, 49(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2016>
- Bhatt, R., Chopra, K., & Vashisht, R. (2019). Impact of integrated psycho-socio-economic support on treatment outcome in drug resistant tuberculosis - A retrospective cohort study. *The Indian Journal of Tuberculosis*, 66(1), 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.05.020>
- Boehme, C. C., Nicol, M. P., Nabeta, P., Michael, J. S., Gotuzzo, E., Tahirli, R., ... Perkins, M. D. (2011). Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet*, 377(9776), 1495–1505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60438-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60438-8)
- Braga, J. U., Pinheiro, J. dos S., Matsuda, J. da S., Barreto, J. A. P., & Feijão, A. M. M. (2012). Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose nos serviços de atenção básica em dois municípios brasileiros, Manaus e Fortaleza, 2006 a 2008. *Cad. saúde colet., (Rio J.)*, 20(2). Retrieved from <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=644855&indexSearch=ID>
- Brasil. (2015). *Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: Primeiro ano da implantação*. Brasília: Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.

Brasil. (2017). *Guia de Vigilância em Saúde* (1 edição). Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.

Brasil. (2018). *Panorama da tuberculose no Brasil: Diagnóstico situacional a partir de indicadores epidemiológicos e operacionais*. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.

Brasil. (2019a). *Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim epidemiológico*. Retrieved from <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>

Brasil. (2019b). *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. (2a edição). Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Brasil. (2019c). Tabnet. Retrieved March 6, 2019, from Informações de saúde website: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>

Caminero, J. A. (2010). Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 14(4), 382–390.

Caminero, J.A. (2016). *Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar*. 216(2), 76–84.

Duraisamy, K., Mrithyunjayan, S., Ghosh, S., Nair, S. A., Balakrishnan, S., Subramoniapillai, J., ... Kumar, A. M. V. (2014). Does Alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome?. A population-based study in Kerala, India. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(5), 712–718. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-447OC>

Durovni, B., Saraceni, V., Hof, S. van den, Trajman, A., Cordeiro-Santos, M., Cavalcante, S., ... Cobelens, F. (2014). Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. *PLOS Medicine*, 11(12), e1001766. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001766>

Fagerland, M.W., Hosmer, D. W., & Bofin, A.M. (2008). Multinomial goodness-of-fit tests for logistic regression models. *Statistics in Medicine*, 27, 4238–4253.

Falzon, D., Mirzayev, F., Wares, F., Baena, I. G., Zignol, M., Linh, N., ... Raviglione, M. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *The European Respiratory Journal*, 45(1), 150–160. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101814>

Farley, J. E., Ram, M., Pan, W., Waldman, S., Cassell, G. H., Chaisson, R. E., ... Van der Walt, M. (2011). Outcomes of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among a cohort of South African patients with high HIV prevalence. *PloS One*, 6(7), e20436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020436>

Garrido, M. da S., Penna, M. L., Perez-Porcuna, T. M., de Souza, A. B., Marreiro, L. da S., Albuquerque, B. C., ... Bühner-Sékula, S. (2012). Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon: a case control-study. *PloS One*, 7(6), e39134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039134>

Gegia, M., Kalandadze, I., Madzgharashvili, M., & Furin, J. (2011). Developing a human rights-based program for tuberculosis control in Georgian prisons. *Health and Human Rights*, 13(2), E73-81.

Girum, T., Muktar, E., Lentiro, K., Wondiyie, H., & Shewangizaw, M. (2018). Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis of the prevalence, determinants and treatment outcome. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 4, 5. <https://doi.org/10.1186/s40794-018-0065-5>

Ho, J., Byrne, A. L., Linh, N. N., Jaramillo, E., & Fox, G. J. (2017). Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 95(8), 584–593. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.193375>

Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (1980). Goodness-of-fit tests for the multiple logistic regression model. *Communications in Statistics—Theory and Methods*, 9, 1043–1069.

John P. Hoffmann. (2016). *Regression models for categorical, count, and related variables*. University of California Press.

Leimane, V., Dravniece, G., Riekstina, V., Sture, I., Kammerer, S., Chen, M. P., ... Holtz, T. H. (2010). Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004. *The European Respiratory Journal*, 36(3), 584–593. <https://doi.org/10.1183/09031936.00003710>

Limenih, Y. A., & Workie, D. L. (2019). Survival analysis of time to cure on multi-drug resistance tuberculosis patients in Amhara region, Ethiopia. *BMC Public Health*, 19(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6500-3>

Lönnroth, K., Castro, K. G., Chakaya, J. M., Chauhan, L. S., Floyd, K., Glaziou, P., & Raviglione, M. C. (2010). Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*, 375(9728), 1814–1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7)

Mackenbach, J. P., & Kunst, A. E. (1997). Measuring the magnitude of socio-economic inequalities in health: an overview of available measures illustrated with two examples from Europe. *Social Science & Medicine* (1982), 44(6), 757–771.

Oliveira, B. L. C. A. de, Luiz, R. R., Oliveira, B. L. C. A. de, & Luiz, R. R. (2019). Densidade racial e a situação socioeconômica, demográfica e de saúde nas cidades brasileiras em 2000 e 2010. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 22. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190036>

Pinheiro, R. S., Viacava, F., Travassos, C., & Brito, A. dos S. (2002). Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(4), 687–707. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000400007>

Prado, T. N. do, Rajan, J. V., Miranda, A. E., Dias, E. dos S., Cosme, L. B., Possuelo, L. G., ... Maciel, E. L. (2017). Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(2), 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.006>

Samuels, J. P., Sood, A., Campbell, J. R., Ahmad Khan, F., & Johnston, J. C. (2018). Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 4980. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23344-z>

Santos, J. N. dos, Sales, C. M. M., Prado, T. N. do, Maciel, E. L., Santos, J. N. dos, Sales, C. M. M., ... Maciel, E. L. (2018). Fatores associados à cura no tratamento da tuberculose no estado do Rio de Janeiro, 2011-2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 27(3). <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000300015>

Seung, K. J., Omatayo, D. B., Keshavjee, S., Furin, J. J., Farmer, P. E., & Satti, H. (2009). Early outcomes of MDR-TB treatment in a high HIV-prevalence setting in Southern Africa. *PLoS One*, 4, e7186. (19779624).

Seung, Kwonjune J., Keshavjee, S., & Rich, M. L. (2015). Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(9), a017863. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017863>

Telles, M. A. da S., Menezes, A., & Trajman, A. (2012). Gargalos e recomendações para a incorporação de novas tecnologias na rede pública laboratorial de tuberculose no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38(6), 766–770. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600013>

Tupasi, T. E., Garfin, A. M. C. G., Kurbatova, E. V., Mangan, J. M., Orillaza-Chi, R., Naval, L. C., ... Sarol, J. N. (2016). Factors Associated with Loss to Follow-up during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis, the Philippines, 2012-2014. *Emerging Infectious Diseases*, 22(3), 491–502. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151788>

Viana, P. V. de S., Redner, P., & Ramos, J. P. (2018). Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 34(5). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00048217>

Wang, J., Pang, Y., Jing, W., Chen, W., Guo, R., Han, X., ... Chu, N. (2019). Efficacy and safety of cycloserine-containing regimens in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide retrospective cohort study in China. *Infection and Drug Resistance*, 12, 763–770. <https://doi.org/10.2147/IDR.S194484>

WHO. (2008). *Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis - emergency update*. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2015). *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2016). *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2017). *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2018). *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2019). *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico, o tratamento e a vigilância da TB DR no Brasil avançaram muito nos últimos anos. No ano 2000, o Brasil iniciava as ações de vigilância para esses casos. Em 2004 implantou o primeiro sistema informatizado, notificando cerca de 300 casos novos de TB DR por ano (Dalcolmo et al., 2007). Dezoito anos depois, o SITE-TB já estava implantado em todos os serviços de referência para TB, o número de casos novos diagnosticados triplicou (WHO, 2018), os tratamentos foram padronizados, inclusive para TB XDR, e já existe um teste rápido molecular incorporado na rotina, que detecta a resistência à rifampicina no momento do diagnóstico da TB (Brasil, 2019a; Evans, 2011).

As fragilidades da vigilância da TB DR foram apontadas nos artigos um e dois, e o que mais chama atenção é a subnotificação de casos já diagnosticados e capturados em outros sistemas, como o Sinan e o GAL, e ainda, a subdetecção de casos avaliada a partir do que a OMS estima para o país (WHO, 2018). Esses resultados demonstram que é preciso qualificar as ações de vigilância de TB DR para que os casos diagnosticados sejam notificados e iniciem o tratamento adequado. O artigo dois discutiu a necessidade de novas ferramentas para qualificar a vigilância da TB. Os resultados positivos que foram encontrados na tese exigem muitas horas de trabalho das equipes de vigilância que precisam utilizar vários sistemas de informação, sem interoperabilidade entre si, com fluxos que muitas vezes exigem conferência dos dados em papel. Além disso, é preciso fortalecer a rede laboratorial para que se cumpram todos os algoritmos de diagnóstico da TB com a oferta de GeneXpert MTB/RIF[®], exame de cultura e TS para os casos indicados (Telles et al., 2012). Assim, com organização e o cumprimento do que é recomendado hoje para as rotinas laboratoriais, é que teremos melhores condições de implantar novos testes moleculares que são necessários para o diagnóstico da doença e da drogaresistência. Por fim, é necessário que se organize a rede de atenção para que os casos de TB sensível sejam atendidos nos serviços de atenção básica e as unidades de referência de TB atendam os casos especiais, os quais estão previstos no escopo das suas atribuições (Brasil, 2019a).

O conhecimento dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis, sabendo das diferenças entre os fatores associados à falência, ao abandono e

ao óbito, pode qualificar a assistência prestada aos indivíduos que iniciam um tratamento de TB DR, tendo como consequência melhores desfechos de tratamento do que os alcançados atualmente no país (60%) (WHO, 2018). Além disso, urge a incorporação de medicamentos já reconhecidos como mais efetivos no tratamento da TB MDR, com base nas evidências mais recentes que foram atualizadas pela OMS nos primeiros meses de 2019 (WHO, 2019), além da incorporação de novas tecnologias de diagnóstico para que possamos implantar esquemas encurtados para o tratamento de TB MDR no Brasil.

Mesmo com as fragilidades apontadas, se considerarmos a estimativa da OMS em relação ao número de casos novos de TB MDR/RR para o Brasil, pode-se dizer que a drogaresistência está controlada no país (WHO, 2018). Entretanto, as metas mundiais, da Estratégia pelo Fim da TB, e nacionais, do Plano pelo fim da TB como um problema de saúde pública, são audaciosas (Brasil, 2017b; World Health Organization, 2015) e as fragilidades apontadas pelo trabalho precisam ser corrigidas para que se possa almejar o alcance delas.

A partir dos resultados encontrados novos objetivos de estudo foram levantados. A lacuna entre o que é diagnosticado e não inicia o tratamento pode ser estudada levando em consideração os resultados confirmatórios de TB DR pelo GeneXpert MTB/RIF® no Sinan. Nesse trabalho levamos em consideração somente o desfecho TB DR. Para a avaliação dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis, seguindo recomendação de outros autores (Bastos et al., 2017; Kibret et al., 2017), deve-se realizar pesquisas com desenhos de estudos mais robustos, como os ensaios clínicos a partir de dados primários, para que se possa padronizar o protocolo de realização dos exames de diagnóstico e o tratamento. Esses fatores não puderam ser controlados no nosso trabalho, que utilizou dados secundários da vigilância. A necessidade de uma análise multinível para que se possa avaliar a influência da qualidade da assistência à saúde dispensada para os indivíduos com TB DR nos desfechos de tratamento também foi levantada pelos resultados desse trabalho. E ainda a inclusão da diversidade fenotípica de cepas dos casos de TB DR poderá trazer boas respostas para os desfechos de tratamento desses casos.

7. CONCLUSÕES

Os objetivos definidos para esse trabalho foram alcançados. Foi possível realizar a descrição do SITE-TB e a avaliação da cobertura e confiabilidade dele. Isso possibilita que os programas de TB reconheçam as fortalezas e fragilidades do sistema e da vigilância da TB DR, e, com isso, possam qualificar o controle dessa doença. Além disso, esse trabalho permitiu demonstrar as possibilidades de análise para estudos com TB DR a partir do SITE-TB e as limitações dos dados disponibilizados pelo sistema.

O conhecimento dos fatores associados direciona a conduta para o atendimento aos indivíduos que iniciam um tratamento de TB DR. A análise multinomial demonstrou que os desfechos desfavoráveis não podem ser considerados parte de um mesmo grupo. Os fatores associados a falência, óbito e abandono são diferentes e devem ser avaliados separadamente.

Por fim, considerando os três objetivos propostos no presente estudo, podemos utilizá-lo como um bom exemplo de integração entre a academia e a saúde pública. Descrever o sistema de informação, as fraquezas e fortalezas da vigilância e ainda analisar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis auxilia o trabalho dos profissionais envolvidos na vigilância e assistência da TB DR.

8. REFERÊNCIAS

Barreto, A.M.W., Martins, F.M., 1999. Laboratório de tuberculose do CRPHF quinze anos de atividades. Bol. Pneumol. Sanitária 7, 41–51.

Bastos, M.L., Lan, Z., Menzies, D., 2017. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. 49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2016>

Braga, J.U., Barreto, A.M.W., Hijjar, M.A., 2002. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97 - IERDTB. Parte I: aspectos metodológicos. Bol. Pneumol. Sanitária 10, 65–73

Brasil, 2019a. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil., 2a edição. ed. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília.

Brasil, 2019b. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim epidemiológico.

Brasil, 2019c. Situação epidemiológica da tuberculose no Brasil. URL <https://drive.google.com/file/d/1F0QFp3KDIh-8QqvUMzSc0PkZsTQQ77E5/view> (accessed 12.6.19).

Brasil, 2019d. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose [WWW Document]. URL <http://sitetb.saude.gov.br/download.html> (accessed 5.1.19).

Brasil, 2018a. Departamento de Informação e Análise Epidemiológica [WWW Document]. URL <http://svs.aids.gov.br/dantps/cgiae/sim/apresentacao/> (accessed 7.16.18).

Brasil, 2018b. Gerenciador de Ambiente Laboratorial [WWW Document]. Gerenciador Ambiente Lab. URL <http://gal.datasus.gov.br/GALL/index.php> (accessed 7.16.18).

Brasil, 2017a. Guia de Vigilância em Saúde, 1 edição. ed. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Brasília.

Brasil, 2017b. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Brasília.

Brasil, 2016. Portaria No 204, de 18 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.

Brasil, 2012. Boletim Epidemiológico: Especial Tuberculose.

Brasil, 2011a. Decreto nº 7508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde-SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências.

Brasil, 2011b. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil., 1ª edição. ed. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Brasília.

Brasil, 2010a. Neglected diseases: the strategies of the Brazilian Ministry of Health. Rev. Saúde Pública 44, 200–202. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000100023>

Brasil, 2010b. Portaria nº 4279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Brasil, 2009. A Declaração de Óbito: documento necessário e importante, 3ª edição. ed. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília.

Brasil, 2008. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília.

Brasil, 2007. Tuberculose Multirresistente: Guia de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Helio Fraga. Projeto MSH, Rio de Janeiro.

Brasil, 2002. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. Normas e Rotinas. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília.

Brasil, 2001. Manual de procedimento do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Fundação Nacional de Saúde, Brasília.

Brito, Claudia, Portela, Margareth Crisóstomo, Vasconcellos, Mauricio Teixeira Leite de, 2005. Avaliação da concordância de dados clínicos e demográficos entre Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade Oncológica e

prontuários de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. 21 6, 1829–1835.

Camargo Jr, Kenneth R. de, Coeli, Claudia Medina, 2007. RecLink III relacionamento probabilístico de registros.

Caminero, J.A., 2016. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar 216, 76–84.

Caminero, J.A., 2013. Guidelines for clinical and operational management of drugresistant tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris. France.

Caminero, J.A., 2004. A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris.

Coeli, C.M., Veras, R.P., Coutinho, E. da S.F., 2000. Metodologia de captura-recaptura: uma opção para a vigilância das doenças não transmissíveis na população idosa. Cad. Saúde Pública 16, 1071–1082.

Dalcolmo, M.P., Andrade, M.K. de N., Picon, P.D., 2007. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. Rev. Saúde Pública 41, 34–42. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800006>

Durovni, B., Saraceni, V., Hof, S. van den, Trajman, A., Cordeiro-Santos, M., Cavalcante, S., Menezes, A., Cobelens, F., 2014. Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. PLOS Med. 11, e1001766. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001766>

Evans, C.A., 2011. GeneXpert—A Game-Changer for Tuberculosis Control? PLOS Med. 8, e1001064. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001064>

Fagerland, M.W., Hosmer, D. W., Bofin, A.M., 2008. Multinomial goodness-of-fit tests for logistic regression models. Stat. Med. 27, 4238–4253.

Falzon, D., Mirzayev, F., Wares, F., Baena, I.G., Zignol, M., Linh, N., Weyer, K., Jaramillo, E., Floyd, K., Raviglione, M., 2015. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? Eur. Respir. J. 45, 150–160. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101814>

Farga, V., Caminero, J.A., 2011. Tuberculosis, 3rd ed. Chile.

GBD 2016 Causes of Death Collaborators, 2017. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond. Engl.* 390, 1151–1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)

Girum, T., Muktar, E., Lentiro, K., Wondiye, H., Shewangizaw, M., 2018. 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* 4, 5. <https://doi.org/10.1186/s40794-018-0065-5>

Hanson, C., 2002. Tuberculosis, poverty and inequity: a review of the literature and discussion of issues. Stop TB Partnership, World Health Organization, Geneva.

Hargreaves, J.R., Boccia, D., Evans, C.A., Adato, M., Petticrew, M., Porter, J.D.H., 2011. The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. *Am. J. Public Health* 101, 654–662. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.199505>

Hosmer, D. W., Lemeshow, S., 1980. Goodness-of-fit tests for the multiple logistic regression model. *Commun. Stat. Methods* 9, 1043–1069.

Hotez, P.J., Fenwick, A., Savioli, L., Molyneux, D.H., 2009. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *Lancet Lond. Engl.* 373, 1570–1575. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60233-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60233-6)

Houben, R.M.G.J., Dodd, P.J., 2016. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>

Jaiswal, A., Singh, V., Ogden, J.A., Porter, J.D.H., Sharma, P.P., Sarin, R., Arora, V.K., Jain, R.C., 2003. Adherence to tuberculosis treatment: lessons from the urban setting of Delhi, India. *Trop. Med. Int. Health* 8, 625–633.

Jesus, R. de, Guimarães, R.P., Bergamo, R., Santos, L.C.F. dos, Matta, A.S.D. da, Paula Júnior, F.J. de, 2013. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. *Epidemiol. E Serviços Saúde* 22, 525–529. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000300018>

John P. Hoffmann, 2016. Regression models for categorical, count, and related variables. University of California Press.

Kendall, E.A., Theron, D., Franke, M.F., van Helden, P., Victor, T.C., Murray, M.B., Warren, R.M., Jacobson, K.R., 2013. Alcohol, hospital discharge, and socioeconomic risk factors for default from multidrug resistant tuberculosis

treatment in rural South Africa: a retrospective cohort study. *PloS One* 8, e83480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083480>

Kibret, K.T., Moges, Y., Memiah, P., Biadgilign, S., 2017. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis under DOTS-Plus: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Infect. Dis. Poverty* 6, 7. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0214-x>

Kritski, A.L., 2010. Multidrug-resistant tuberculosis emergence: a renewed challenge. *J. Bras. Pneumol.* 36, 157–158. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200001>

Landis. JR, Koch, JJ, 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159–74.

Lima, C.R. de A., Schramm, J.M. de A., Coeli, C.M., Silva, M.E.M. da, 2009. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. *Cad. Saúde Pública* 25, 2095–2109. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001000002>

Lönnroth, K., Jaramillo, E., Williams, B.G., Dye, C., Raviglione, M., 2009. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc. Sci. Med.* 1982 68, 2240–2246. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041>

Maciel, M. de S., Mendes, P.D., Gomes, A.P., Siqueira-Batista, R., 2012. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. *Rev Soc Bras Clín Méd.*

Odone, A., Houben, R.M.G.J., White, R.G., Lönnroth, K., 2014. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 754–764. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70164-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70164-0)

Oliveira, G. P., 2017. Abandono de tratamento da tuberculose no município do Rio de Janeiro: construção de modelo sistêmico e análise de fatores associados a partir de bases de dados secundárias (Tese). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Rouquayrol, M.Z., Gurgel, M., 2013. *Epidemiologia & Saúde*, 7th ed. Medbook, Rio de Janeiro.

San Pedro, A., Oliveira, R.M. de, 2013. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev. Panam. Salud Pública* 33, 294–301.

Santos, M. L., 2014. Fatores associados à subnotificação de TB e Aids, durante os anos de 2001 a 2010, a partir do Sinan (Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva). Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife.

Sester, M., van Leth, F., Bruchfeld, J., Bumbacea, D., Cirillo, D.M., Dilektasli, A.G., Domínguez, J., Duarte, R., Ernst, M., Eyuboglu, F.O., Gerogianni, I., Girardi, E., Goletti, D., Janssens, J.-P., Julander, I., Lange, B., Latorre, I., Losi, M., Markova, R., Matteelli, A., Milburn, H., Ravn, P., Scholman, T., Soccia, P.M., Straub, M., Wagner, D., Wolf, T., Yalcin, A., Lange, C., TBNET, 2014. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190, 1168–1176. <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0967OC>

Stroup, D.F., 1994. Special analytic issues. In: Teutsch SM, Churchill RE, editors. *Principles and practice of public health surveillance*. Oxford University Press, New York.

Telles, M.A. da S., Menezes, A., Trajman, A., 2012. Gargalos e recomendações para a incorporação de novas tecnologias na rede pública laboratorial de tuberculose no Brasil. *J. Bras. Pneumol.* 38, 766–770. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600013>

Thiam, S., LeFevre, A.M., Hane, F., Ndiaye, A., Ba, F., Fielding, K.L., Ndir, M., Lienhardt, C., 2007. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA* 297, 380–386. <https://doi.org/10.1001/jama.297.4.380>

van Hoorn, R., Jaramillo, E., Collins, D., Gebhard, A., van den Hof, S., 2016. The Effects of Psycho-Emotional and Socio-Economic Support for Tuberculosis Patients on Treatment Adherence and Treatment Outcomes - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 11, e0154095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154095>

Villa, T.C.S., Scatena, L.M., Cardozo, R.I., Ruffino-Netto, A., de Almeida Nogueira, J., de Oliveira, A.R., de Almeida, S.A., 2009. Desempenho da atenção básica no controle da tuberculose. *Rev Saúde Pública* 43, 825–31.

Weiss, P., Chen, W., Cook, V.J., Johnston, J.C., 2014. Treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 14, 333. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-333>

WHO, 2019. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, End TB Strategic. World Health Organization, Geneva.

WHO, 2018. Global tuberculosis report 2018. World Health Organization, Geneva.

WHO, 2017. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization, Geneva.

WHO, 2016. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization, Geneva.

WHO, 2015a. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, Geneva.

WHO, 2015b. Global tuberculosis report 2015. World Health Organization, Geneva.

WHO, 2014. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014). Geneva.

WHO, 2010. Treatment of Tuberculosis Guidelines, four edition. ed. Geneva.

WHO, W.H., 2013. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. World Health Organization.

World Health Organization, 2015. Gear up to end TB: introducing the end TB strategy. World Health Organization.

9 APÊNDICES

Apêndice I - Descrição dos relacionamentos entre a base de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) com o Sistema de Agravos de Notificação (Sinan), Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

A base de dados do SITE-TB para o período de 2013 a 2016 continha 4.471 notificações de TB DR. Foram selecionadas as seguintes variáveis dessa base de dados para o relacionamento: número da notificação, nome do paciente, nome da mãe, sexo, data de nascimento, número do Sinan, logradouro, número, complemento, bairro, município de residência, Unidade Federada (UF) de residência, município de origem, UF de origem, data de notificação, data de diagnóstico, data do início do tratamento, município de tratamento, UF de tratamento, tipo de entrada, encerramento e data de encerramento.

O primeiro relacionamento probabilístico foi entre o SITE-TB e o Sistema de Agravos de Notificação (Sinan-TB), do período de 2001 a 2016 (n= 1.503.927). Foram selecionadas as seguintes variáveis do Sinan-TB: número da notificação, data da notificação, município de notificação, UF de notificação, data de diagnóstico, nome do paciente, nome da mãe, sexo, data de nascimento, município de residência, UF de residência, logradouro, número, complemento, bairro, tipo de entrada, encerramento e data do encerramento.

O segundo relacionamento foi entre o SITE-TB e o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), utilizando os registros desse sistema que tinham diagnóstico de resistência a qualquer fármaco antiTB, seja por meio de teste de sensibilidade ou GeneXpert MTB/RIF, do período de 2014 a 2016 (n= 10.380). Foram selecionadas as seguintes variáveis do GAL: unidade de requisição, município de requisição, UF de requisição, data dos primeiros sintomas, número do Sinan, nome do paciente, nome da mãe, sexo, data de nascimento, município de residência, UF de residência, logradouro, número, complemento, bairro, tipo de exame, data do cadastro, tipo de amostra, data da coleta, laboratório que executou o exame, data da solicitação e data da liberação do resultado.

O terceiro relacionamento foi entre o SITE-TB e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Foram selecionados os registros do SIM que mencionaram como causa básica ou associada os códigos referentes à TB (compreendidos no intervalo de A15 a A19) no período de 2013 a 2016 (n= 36.485). Foram selecionadas as seguintes variáveis do SIM: número da declaração de óbito (DO), data da DO, UF de residência, Município de residência, nome do paciente, data de nascimento, sexo, nome da mãe, logradouro, número, complemento, bairro e ano de nascimento.

As variáveis selecionadas passaram pelo processo de padronização para os três relacionamentos com o objetivo de torná-las compatíveis (formato e tamanho) nas quatro bases de dados. Além disso, novas variáveis foram geradas: código fonético do primeiro nome (pbloco), código fonético do último nome (ubloco), código fonético do primeiro nome da mãe (pbloco_mae) e ano de nascimento.

Foi realizada a estimativa de parâmetros para cada relacionamento (Quadro 1).

Quadro 1: Parâmetros adotados para o relacionamento entre as bases de dados do estudo.

1º relacionamento probabilístico			
Variável	Correto	Incorreto	Limiar
Nome do paciente	99.5128	0.00108293	85
Data de nascimento	98.848	1.90134	65
Nome da mãe	89.674	0.00609273	85
2º relacionamento probabilístico			
Variável	Correto	Incorreto	Limiar
Nome do paciente	98.9003	0.012896	85
Data de nascimento	98.8453	1.86599	65
Nome da mãe	93.7909	0.0106532	85
3º relacionamento probabilístico			
Variável	Correto	Incorreto	Limiar
Nome do paciente	99.4185	0.00115017	85
Data de nascimento	96.6533	1.78199	65
Nome da mãe	87.9975	0.00690099	85

A estratégia de blocagem utilizada foi adaptada de outros trabalhos já publicados (Oliveira, G. P., 2017; Santos, M. L., 2014).

No primeiro relacionamento foram realizados 17 passos de blocagem utilizando os campos pbloco, ubloco, pbloco_mae, ano de nascimento (ano), UF de residência (UF_residencia) e sexo. Para comparação foram utilizados o nome completo, nome da

mãe e data de nascimento. Ao final de cada passo de blocagem foi feita revisão manual dos pares duvidosos obedecendo aos seguintes critérios de desempate: nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento e endereço de residência. As duas bases de dados utilizadas nesse relacionamento continham registros duplicados (tratavam-se do mesmo paciente e eventos diferentes). Sendo assim, em todos os passos, foi utilizado o SITE-TB completo, sem excluir os registros já relacionados nos passos anteriores.

Para o relacionamento entre o SITE-TB e o GAL foram realizados 20 passos de blocagem utilizando os campos pbloco, ubloco, pbloco_mae, ano, UF_residencia e sexo. Para comparação nos primeiros 17 passos foram utilizados o nome completo, nome da mãe e data de nascimento. Para os passos 18 e 19 foram utilizados nome completo e data de nascimento e para o passo 20 somente o nome completo. Ao final de cada passo de blocagem foi feita revisão manual dos pares duvidosos obedecendo aos seguintes critérios de desempate: nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento e endereço de residência dos passos 1 ao 17. Nos passos seguintes foram acrescentados os seguintes critérios para avaliar o desempate: unidade de requisição do exame e laboratório executor do exame do GAL e unidade de tratamento do SITE-TB. As duas bases de dados utilizadas nesse relacionamento continham registros duplicados (tratavam-se do mesmo paciente e eventos diferentes). Sendo assim, em todos os passos, foi utilizado o SITE-TB completo, sem excluir os registros já relacionados nos passos anteriores.

No último relacionamento (SITE-TB e SIM) foram realizados 20 passos de blocagem utilizando os campos pbloco, ubloco, pbloco_mae, ano, UF_residencia e sexo. Para comparação nos primeiros 17 passos foram utilizados o nome completo, nome da mãe e data de nascimento. Para os passos 18 e 19 foram utilizados nome completo e data de nascimento e para o passo 20 o nome completo e a data do óbito. Ao final de cada passo de blocagem foi feita revisão manual dos pares duvidosos obedecendo aos seguintes critérios de desempate: nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento e endereço de residência. Para esse relacionamento foi retirada a duplicidade de registros do SITE-TB utilizado o *software* RecLink.

Quadro 2: Estratégia de blocagem e número de pares encontrados em cada passo.

Passo	Estratégia de blocagem	SITE-TB e Sinan	SITE-TB e GAL	SITE-TB e SIM
1	Pbloco + ubloco + sexo + ano + UF_residencia + pbloco_mae	12.387	4.027	458
2	Pbloco + ubloco + sexo + UF_residencia + pbloco_mae	780	248	17
3	Pbloco + ubloco + sexo + ano + UF_residencia	774	1.847	32
4	Pbloco + sexo + ano + UF_residencia + pbloco_mae	420	156	17
5	Pbloco + sexo + UF_residencia + pbloco_mae	44	25	2
6	Pbloco + sexo + ano + UF_residencia	36	118	0
7	Ubloco + sexo + ano + UF_residencia + pbloco_mae	148	7	4
8	Ubloco + sexo + UF_residencia + pbloco_mae	34	-	0
9	Ubloco + sexo + ano + UF_residencia	26	30	1
10	Ubloco + sexo + ano + pbloco_mae	296	49	2
11	Pbloco + ubloco + ano + UF_residencia + pbloco_mae	167	94	2
12	Pbloco + ubloco + UF_residencia + pbloco_mae	25	7	1
13	Pbloco + ubloco + ano + UF_residencia	12	55	0
14	Pbloco + ubloco + sexo + ano + pbloco_mae	1	-	0
15	Pbloco + ubloco + sexo + pbloco_mae	6	3	0
16	Pbloco + ubloco + sexo + ano_nascimento	21	16	0
17	Pbloco + sexo + ano + pbloco_mae	10	1	0
18	Pbloco		1.166	5
19	Ubloco		32	0
20	Pbloco		6	0
Total		15.187	7.887	541

Foram criadas variáveis na base de dados do SITE-TB que identificasse que o registro formou pares com o Sinan, GAL e SIM durante o processo de relacionamento probabilístico.

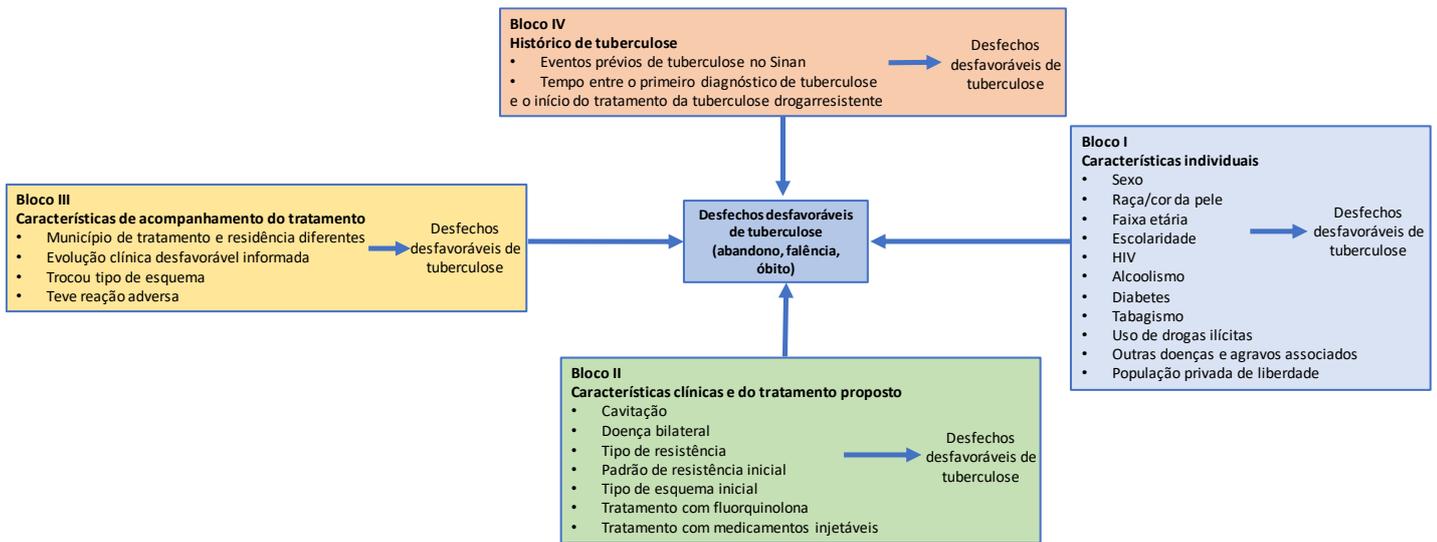
Apêndice II – Quadro com a descrição das variáveis independentes utilizadas no estudo.

Bloco e Variável	Categorias	Observações
Bloco I – características individuais		
Sexo	masculino e feminino	
Raça/cor da pele	branca; negra (pretos e pardos) e amarela/indígena	
Faixa etária	15-59 anos e 60 ou mais anos	
Escolaridade	de 0 a 7 anos de estudo, 8 ou mais anos de estudo e ignorado	
HIV	positivo; negativo e ignorado	
Alcoolismo	sim e não/não sabe	
Diabetes	sim e não/não sabe	
Tabagismo	sim e não/não sabe	
Uso de drogas ilícitas	sim e não/não sabe	
Outras doenças e agravos associados	sim e não/não sabe	Fazem parte dessa variável: silicose, neoplasias, transplantado, usuário de inibidores de TNF alfa e corticoides, convulsão, hepatites virais, insuficiência renal/hemodiálise e transtorno mental
População privada de liberdade	sim e não	Esse dado foi extraído da variável <i>local de provável contágio</i>
Bloco II - características clínicas e do tratamento proposto		
Cavitação	sim e não	
Doença bilateral	sim e não	
Tipo de resistência	primária e adquirida	Indivíduos com registro do tipo de resistência <i>primária</i> no SITE-TB mas com mais de uma notificação prévia de tuberculose no Sinan, tiveram o tipo de resistência alterada para <i>adquirida</i>

Padrão de resistência inicial	Resistência à rifampicina pelo GeneXpert MTB/RIF® (RR)/resistência à rifampicina e isoniazida (MDR) e resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência à fluoroquinolona e aos injetáveis de 2ª linha (XDR)	
Tipo de esquema inicial	padronizado e individualizado	
Tratamento com fluorquinolona	Usou somente levofloxacino ou moxifloxacino; usou somente ofloxacino e usou mais de uma fluorquinolona ou não usou fluorquinolona	
Tratamento com medicamentos injetáveis	Usou somente amicacina; usou somente estreptomicina; usou somente capreomicina e usou mais de um injetável ou não usou injetável	
Bloco III – Características de acompanhamento do tratamento		
Município de residência e tratamento diferentes	sim e não	
Evolução clínica desfavorável informada	sim e não	Pode ter sido informado a qualquer momento do tratamento
Trocou de tipo de esquema	sim e não	É preenchida como <i>sim</i> quando o tratamento atual é diferente do inicial. Não foi possível identificar as alterações entre esquemas individualizados
Teve reação adversa	Não registrou reação adversa; registro somente de reações adversas menores; registro de pelo menos uma reação adversa maior	
Bloco IV – histórico de tuberculose		A definição das categorias para as duas variáveis do bloco IV levou em consideração a distribuição dos registros e a arbitrariedade dos autores

Eventos prévios de TB no Sinan	Até 3 registros e 4 ou mais registros	Foram somados todos os registros encontrados no Sinan prévios à data de início de tratamento no SITE-TB
Tempo entre o primeiro diagnóstico de tuberculose e o início do tratamento da tuberculose drogarresistente	Até 1 ano, entre 1 e 3 anos e 3 anos ou mais	

Apêndice III – Fluxograma de realização da regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar multidrogarresistente, Brasil, 2013 e 2014.



Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Apêndice IV - Modelos criados para cada bloco utilizado na regressão logística multinomial para os fatores associados aos desfechos desfavoráveis dos casos novos de tuberculose pulmonar multidrogarresistente, Brasil, 2013 e 2014. (980 registros)

Bloco I

	Abandono			Falência			Óbito		
	OR ajustada	(IC95%)	valor de p*	OR ajustada	(IC95%)	valor de p*	OR ajustada	(IC95%)	valor de p*
Bloco I									
Sexo									
Masculino	1,1	(0,73-1,68)	0,64	0,8	(0,46-1,29)	0,32	0,8	(0,51-1,25)	0,33
Feminino	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Raça/cor									
Branca	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Negra	1,1	(0,79-1,67)	0,47	1,0	(0,59-1,59)	0,90	1,7	(1,09-2,73)	0,02
Amarela/indígena	0,9	(0,10-7,86)	0,91	.	.	0,99	.	.	0,98
Faixa etária (anos)									
15-59	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
60 ou mais	0,5	(0,20-1,20)	0,12	1,1	(0,44-2,52)	0,90	2,9	(1,61-5,07)	<0,01
Escolaridade (anos)									
0 a 7	1,7	(1,06-2,57)	0,03	0,9	(0,53-1,54)	0,71	1,9	(1,10-3,18)	0,02
8 ou mais	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Ignorado	1,8	(0,91-3,54)	0,09	0,6	(0,21-1,96)	0,44	2,7	(1,28-5,88)	0,01
HIV									
Positivo	1,2	(0,68-2,18)	0,50	1,1	(0,46-2,59)	0,85	2,8	(1,57-5,09)	<0,01
Negativo	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Ignorado	1,3	(0,76-2,26)	0,33	1,0	(0,49-2,21)	0,92	1,5	(0,84-2,78)	0,17
Alcoolismo									
Sim	1,3	(0,82-2,02)	0,28	1,3	(0,65-2,43)	0,50	1,3	(0,74-2,11)	0,40
Não/não sabe	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Diabetes									
Sim	0,7	(0,39-1,33)	0,29	0,8	(0,37-1,61)	0,49	1,1	(0,61-1,94)	0,79
Não/não sabe	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Tabagismo									
Sim	1,0	(0,61-1,49)	0,85	1,0	(0,54-1,94)	0,95	1,4	(0,82-2,27)	0,23
Não/não sabe	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Uso de drogas ilícitas									
Sim	2,5	(1,58-3,86)	<0,01	1,0	(0,49-2,23)	0,92	1,3	(0,72-2,38)	0,37
Não/não sabe	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
Outras doenças ou agravos associados¹									
Sim	0,8	(0,49-1,42)	0,52	1,2	(0,63-2,23)	0,60	1,5	(0,86-2,37)	0,14

Não/não sabe	1,0	.		1,0	.		1,0	.	
PPL									
Sim	1,2	(0,59-2,44)	0,62	0,3	(0,04-2,44)	0,27	0,2	(0,02-1,23)	0,08
Não	1,0	.		1,0	.		1,0	.	

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança e *Nível de significância < 0,10; ¹silicose, neoplasias, transplantado, usuário de inibidores de TNF alfa e corticoides, convulsão, hepatites virais, insuficiência renal/hemodiálise e transtorno mental; PPL: população privada de liberdade

Bloco II

	Abandono			Falência			Óbito		
	OR ajustada	(IC95%)	valor de p	OR ajustada	(IC95%)	valor de p	OR ajustada	(IC95%)	valor de p
Bloco II									
Doença bilateral									
Sim	1.1	(0,76-1,55)	0.65	2.0	(1,13-3,39)	0.02	1.7	(1,11--2,66)	0.02
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Tipo de resistência									
Primária	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Adquirida	1,5	(0,96-2,27)	0,07	1,5	(0,80-2,69)	0,21	2,2	(1,24-3,74)	0,01
Padrão de resistência inicial									
RR/MDR	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
XDR	0,9	(0,11-8,01)	0,94	2,9	(0,53-15,98)	0,22	9,6	(2,84-32,48)	<0,01
Tratamento com medicamentos injetáveis									
Só usou Am	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Só usou S	1,0	(0,65-1,47)	0,91	0,9	(0,52-1,71)	0,83	0,9	(0,54-1,37)	0,53
Só usou Cm	1,3	(0,57-2,80)	0,57	1,5	(0,52-4,48)	0,45	0,6	(0,20-1,94)	0,42
Usou + de 1 injetável ou não usou	0,7	(0,31-1,52)	0,36	2,2	(1,00-4,97)	0,05	0,9	(0,40-1,95)	0,77

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança e *Nível de significância < 0,10; PPL: população privada de liberdade; MDR: multidrogarresistente; RR: resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF®; XDR: resistência extensiva; Am: amicacina; S: estreptomina e Cm: capreomicina

Bloco III

	Abandono			Falência			Óbito		
	OR ajustada	(IC95%)	valor de p	OR ajustada	(IC95%)	valor de p	OR ajustada	(IC95%)	valor de p
Bloco III									
Município de residência e tratamento diferentes									
Sim	0,7	(0,51-1,07)	0,11	1,8	(1,06-3,06)	0,03	0,9	(0,61-1,39)	0,69

Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Evolução clínica desfavorável informada									
Sim	3,1	(2,04-4,76)	<0,01	17,8	(10,23-31,12)	<0,01	3,6	(2,27-5,70)	<0,01
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Trocou de tipo de esquema									
Sim	0,5	(0,30-0,91)	0,02	1,1	(0,58-2,12)	0,76	0,5	(0,25-0,91)	0,02
Não	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Teve reação adversa									
Sem registros de reação adversa	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
Somente reações adversas menores	0,4	(0,23-0,75)	<0,01	1,4	(0,74-2,70)	0,29	0,6	(0,30-1,04)	0,07
Pelo menos 1 reação adversa maior	0,5	(0,21-1,09)	0,08	0,2	(0,05-1,10)	0,07	0,8	(0,35-1,73)	0,54

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança e *Nível de significância < 0,10; PPL: população privada de liberdade; MDR: multidrogarresistente; RR: resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF®; XDR: resistência extensiva; Am: amicacina; S: estreptomicina e Cm: capreomicina

Bloco IV

	Abandono			Falência			Óbito		
	OR ajustada	IC95%	valor de p	OR ajustada	IC95%	valor de p	OR ajustada	IC95%	valor de p
Bloco IV									
Registros no Sinan									
Até 3 registros	1,0	.	.	1,0	.	.	1,0	.	.
4 registros ou +	1,9	(1,17-3,24)	0,01	0,9	(0,38-2,21)	0,85	1,9	(1,06-3,36)	0,03

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança e *Nível de significância < 0,10; PPL: população privada de liberdade; MDR: multidrogarresistente; RR: resistente à rifampicina diagnosticada pelo GeneXpert MTB/RIF®; XDR: resistência extensiva; Am: amicacina; S: estreptomicina e Cm: capreomicina, Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

10 ANEXOS

Anexo I: Ficha de notificação e boletim de acompanhamento para os casos de tuberculose drogarresistente notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB).

CLASSIFICAÇÃO DO CASO: TBDR									
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE									
Nome:		Sexo: (1) Masc (2) Fem							
Data de Nascimento: / /	Idade:	Nº SINAN:	Nº prontuário na US:						
Nacionalidade: (1) Brasileira (2) Estrangeiro → país:		Nº do cartão SUS:							
Nome da mãe:		Telefones:							
Endereço: (Rua/Av...)		Fixo: ()							
Nº:	Complemento:	Bairro:	Celular: ()						
Município:	UF:	CEP:							
DADOS DO CASO									
US de origem: Município: UF:		US de notificação: Município: UF: Data da Notificação: / /							
Tipo de paciente de TBDR: (1) novo de TBDR (2) após abandono de TBDR (3) recidiva de TBDR (4) falência ao 1º tratamento de TBDR (5) falência ao retratamento de TBDR (6) mudança do padrão de resistência de TBDR (7) outro. Qual:		Padrão de Resistência: (1) monorresistência → (a) isoniazida (2) polirresistência → (b) rifampicina (3) multirresistência → (c) estreptomomicina (4) resistência extensiva → (d) etambutol (e) pirazinamida							
Data do diagnóstico: / /									
Forma Clínica									
(1) Pulmonar		(2) Extra-pulmonar							
(1) Unilateral cavitária (2) Unilateral não cavitária (3) Bilateral cavitária (4) Bilateral não cavitária (5) Normal	(1) Pleural (2) Ganglionar periférica (3) Geniturinária (4) Óssea (5) Ocular	(6) Miliar (7) Meningoencefálica (8) Cutânea (9) Laringea (10) Outra:	(1) Pleural (2) Ganglionar periférica (3) Geniturinária (4) Óssea (5) Ocular						
(3) Ambas (pulmonar + extrapulmonar)									
(1) Pleural (2) Ganglionar periférica (3) Geniturinária (4) Óssea (5) Ocular	(6) Miliar (7) Meningoencefálica (8) Cutânea (9) Laringea (10) Outra:								
Peso:		Altura:							
TRATAMENTO ATUAL									
Data do início do tratamento: / /		Tratamento supervisionado: (1) não (2) sim / local:							
(1) Esquema padronizado (Selecione o regime de tratamento abaixo)									
(1) Esquema Básico	2RHZE/4RH	(12) Polirresistência (HZ)	2RESOfx/7REOfx						
(2) Hepatopatia 1	2SRE/7RE	(13) Polirresistência (HZE)	3RSOfxTrd/12ROfxTrd						
(3) Hepatopatia 2	2SHE/10HE	(14) Polirresistência (RE)	3HZSOfx/12HOfx						
(4) Hepatopatia 3	3SEfO/9EO	(15) Polirresistência (RZ)	3HESOfx/12HOfx						
(5) Hepatotoxicidade ou intolerância à H	2RZES/4RE	(16) Polirresistência (HS)	2REZOfx/7REOfx						
(6) Hepatotoxicidade ou intolerância à Z	2RHE/7RH	(17) Polirresistência (HS)	2Am ₉ EOfxzTrd/4Am ₉ EOfxzTrd/12EOfxTrd						
(7) Hepatotoxicidade ou intolerância à R	2HZES/10HE	(18) Multirresistência 1	2S ₂ EOfxzTrd/4S ₂ EOfxzTrd/12EOfxTrd						
(8) Hepatotoxicidade ou intolerância à E	2RHZ/4RH	(19) Multirresistência 2	2Am ₉ EOfxzTrd/4Am ₉ EOfxzTrd/12EOfxTrd						
(9) Monorresistência à H	2RZES/4RE	(20) Multirresistência 3	2S ₂ ELfxzTrd/4S ₂ ELfxzTrd/12ELfxTrd						
(10) Monorresistência à R	2HZES/10HE	(21) Multirresistência 4	2Am ₉ ELfxzTrd/4Am ₉ ELfxzTrd/12ELfxTrd						
(11) Polirresistência (HE)	2RZSOfx/7ROfx								
(2) Esquema individualizado (escreva os medicamentos nos campos abaixo)									
Medicação	Dosagem	Dose unitária	Frequência	Tempo de uso	Medicação	Dosagem	Dose unitária	Frequência	Tempo de uso

DADOS GERAIS															
Nome:										Nº Prontuário na US:					
										Nº SITETB:					
Mês de Tratamento:					Alteração do endereço e Telefone: (1) Não (2) Sim (preencher abaixo)										
US de Referência:					Endereço:										
Município:					UF:										
					Telefone:										
EVOLUÇÃO DO CASO															
Clinica (1) favorável (2) inalterada (3) desfavorável (4) falência										Peso atual					
Baciloscopia Resultado: (1) negativa (3) (+) () não realizada (2) positiva (sem +) (4) (++) (5) (+++)										Data da coleta: / /					
										Data do resultado: / /					
Cultura () não realizada					Biologia molecular (1) M. tuberculosis (3) negativa (2) Micobactéria não TB (4) não realizada										
Resultado: (1) negativa (3) (+) (2) positiva (4) (++) (sem +) (5) (+++) (6) Contaminada					Data da coleta: / /					Data da Coleta: / /					
					Data do resultado: / /					Data do resultado: / /					
Método:					Laboratório:					Método: Laboratório:					
Teste de sensibilidade () não realizado (Nas caixas abaixo de cada medicamento, marque: S: sensível R: resistente C: contaminado)															
R	H	Z	E	S	Et	Ofx	Trd	Cfz	Am	Km	Cp	Lfx	Mfx	PAS	Outros
Data do resultado: / /					Método:					Laboratório:					
Exame para HIV (1) positivo (2) negativo (3) em andamento (4) não realizado										Data do resultado: / /					
Radiologia () não realizada										Data do resultado: / /					
Padrão radiológico: (1) Unilateral cavitária (3) Bilateral cavitária (2) Unilateral não cavitária (4) Bilateral não cavitária										Evolução: (1) Melhorada (2) Piorada (3) Inalterada					
TRATAMENTO															
Efeitos (1) hiperpigmentação cutânea (7) alteração auditiva (13) alterações eletrolíticas			Adversos: (2) alteração mental (8) alteração visual (14) hipotireoidismo			(3) insônia (9) alteração renal (15) hiperuricemia			Tratamento Supervisionado: (1) Sim (2) Não						
() Nenhum (4) intolerância gastrointestinal (5) cefaléia (6) dor articular			(10) neuropatia periférica (11) alterações sanguíneas (12) reações alérgicas			(16) urina de cor alaranjada (17) vertigem e nistágmo (18) outro:			Local:						
Alteração no esquema terapêutico: (1) Não (2) Sim (informar e justificar a alteração)															
Medicação	Dosagem	Dose unitária	Frequência	Tempo de uso	Medicação	Dosagem	Dose unitária	Frequência	Tempo de uso						
Justificativa:															
SITUAÇÃO DO CASO															
(1) em tratamento (2) cura (3) tratamento completo (4) abandono				(5) falência (6) óbito (7) óbito por outra causa (8) transferência para outro país				(9) mudança de esquema (10) TBDR (11) mudança de diagnóstico (12) outra:							
OUTRAS INFORMAÇÕES															
Data da consulta atual: / /							Data da próxima consulta: / /								
Profissional:							Função:								

Anexo II: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A tuberculose drogarr resistente no Brasil

Pesquisador: PATRICIA BARTHOLOMAY

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 72432117.1.0000.5558

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.351.677

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo descritivo para avaliar a qualidade dos dados do Sistema de Informações de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) e descrever o perfil epidemiológico dos casos de TBDR. Propõe-se também a realizar um estudo analítico, do tipo coorte retrospectiva, para identificar os fatores associados a desfechos desfavoráveis dos casos de TBDR e contribuir para a proposição de um sistema de vigilância nacional para a TBDR. A população de estudo será os casos de TBDR notificados no SITE-TB e no Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose (TB-WEB) entre 2012 a 2016 no Brasil. Para qualificação das informações será realizado relacionamento probabilístico do SITE-TB e TB-WEB com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Gerenciador de Ambiente Laboratorial e Sistema de Informações sobre Mortalidade. Indicadores fornecidos pelo Atlas do Desenvolvimento Humano, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde serão utilizados para contextualizar municípios e serviços de saúde. O perfil genético dos casos será fornecido pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga e Instituto Adolfo Lutz. Para o estudo analítico será realizada análise de regressão logística. Serão incluídos no estudo todos os casos de TBDR diagnosticados no Brasil de 2012 a 2016, independentemente do tipo de resistência. Para identificar os fatores associados ao desfecho desfavorável (abandono, falência e óbito) dos casos de TBDR diagnosticados no Brasil em 2013 e 2014, serão incluídos apenas os casos novos de TBDR diagnosticados em 2013 e 2014 e, ainda, serão excluídos do estudo os casos que ainda

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

Página 01 de 04

Continuação do Papear: 2.351.077

permaneçam em tratamento ou que estejam encerrados como mudança de diagnóstico. Para o relacionamento de bases de dados entre Sinar-TB/TB-WEB, SITE-TB, GAL e o SIM será utilizado o método probabilístico, que utiliza campos comuns com o objetivo de identificar, com probabilidades estabelecidas, se os registros pareados pertencem ao mesmo indivíduo. Para o estudo analítico, a variável dependente será o desfecho de tratamento dos casos. Será realizada uma análise de regressão logística para relacionar o desfecho com as exposições estudadas. Não é conveniente classificar o desfecho de tratamento dicotomicamente (favorável e desfavorável) por existir diferenças entre os casos que apresentam desfecho desfavorável (abandono, falência e óbito). Dessa forma, a proposta é realizar uma regressão logística multinomial para identificação dos fatores de risco associados ao desfecho de tratamento da TBDR. Por utilizar mais de um nível de análise (indivíduo e município) a análise a ser realizada deverá ser multinível. Espera-se contribuir com o conhecimento sobre a situação epidemiológica da tuberculose drogaresistente no país. Os resultados obtidos visam qualificar a principal ferramenta para a vigilância da tuberculose drogaresistente, o SITE-TB, e reconhecer os principais fatores associados ao desfecho desfavorável dos casos. Por último, este projeto visa propor um plano nacional de vigilância da tuberculose drogaresistente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a situação epidemiológica da tuberculose drogaresistente no Brasil.

Objetivo Secundário:

Objetivo 1: avaliar a qualidade dos dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB).

Objetivo 2: descrever os casos de TBDR notificados no Brasil.

Objetivo 3: identificar os fatores associados ao desfecho desfavorável (abandono, falência e óbito) dos casos de TBDR diagnosticados no Brasil em 2013 e 2014.

Objetivo 4: propor um sistema de vigilância nacional para a TBDR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos para a população em estudo.

Benefícios: Não há benefícios diretos para a população do estudo, entretanto, a qualificação da vigilância da tuberculose drogaresistente e o conhecimento dos fatores associados ao desfecho desfavorável desses casos poderá beneficiá-los indiretamente.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 2.351.077

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e pode contribuir no conhecimento sobre a situação epidemiológica da tuberculose drogarristente no país.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A requerente solicita dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sob a justificativa de o projeto a ser realizado tratar-se de um estudo observacional analítico retrospectivo que utilizará fontes de dados secundários, não implicando em nenhum risco para os sujeitos da pesquisa. A pesquisadora informa que os dados necessitam ser identificados para o relacionamento probabilístico que será realizado com as bases de dados do Sinan-TB, SITE-TB, TB-WEB, GAL e SIM. Com os dados pessoais disponíveis serão identificados os indivíduos a fim de relacionar as informações das diversas bases de dados utilizadas. Após a etapa inicial de relacionamento de base de dados, as variáveis de identificação serão removidas da base de dados utilizada para as análises. Sendo assim, as análises serão realizadas de forma agregada sem uso de nomes ou qualquer tipo de caracterização pessoal na divulgação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora justificou de forma satisfatória a solicitação de dispensa do TCLE. Dessa forma, sou de parecer favorável à aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 8ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.-2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa para o CEP-FM, através de Notificações submetidas pela Plataforma Brasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P RJETO_848837.pdf	02/06/2017 11:03:21		Aceito
Cronograma	cronograma_TBDR.doc	31/07/2017 14:18:21	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Outros	encaminhamento_projeto_ao_Comite	31/07/2017	PATRICIA	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 2.351.077

Outros	_2.PDF	14:16:42	BARTHOLOMAY	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE_TBDR.PDF	31/07/2017 14:15:53	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Declaração de Instituição e Infrassinatura	termo_concordancia_TBDR.pdf	31/07/2017 14:15:40	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_responsabilidade_TBDR.PDF	31/07/2017 14:15:08	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Orçamento	planilha_orcamentaria_TBDR.doc	31/07/2017 14:14:42	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	novo_projeto_2017_enviar_28_07.doc	31/07/2017 14:07:49	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_Bartholomay.PDF	09/05/2017 22:33:26	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Outros	curriculo_Pinheiro.pdf	03/05/2017 17:39:32	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Outros	curriculo_Navegantes.pdf	03/05/2017 17:39:07	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito
Outros	curriculo_Bartholomay.pdf	03/05/2017 17:38:47	PATRICIA BARTHOLOMAY	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 26 de Outubro de 2017

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfn@unb.br

Anexo III: Primeira página do artigo intitulado “Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas”, publicado na Revista de Epidemiologia e Serviços de Saúde (RESS).

PERFIL
DAS BASES
DE DADOS
NACIONAIS DA
SAÚDE

Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas*

doi: 10.5123/S1679-4974201900020002

Special Tuberculosis Treatment Information System (SITE-TB) in Brazil:
background, description and perspectives

Sistema de Información de Tratamientos Especiales de Tuberculosis (SITE-TB) en Brasil:
historia, descripción y perspectivas

Patricia Bartholomay¹ – orcid.org/0000-0002-4881-0630
Rejane Sobrino Pinheiro² – orcid.org/0000-0002-3361-3626
Daniele Maria Pelissari³ – orcid.org/0000-0002-0760-1875
Denise Arakaki-Sanchez⁴ – orcid.org/0000-0001-8026-2876
Fernanda Dockhorn⁵ – orcid.org/0000-0002-1762-9484
Jorge Luiz Rocha⁶ – orcid.org/0000-0003-3854-7688
Estefania Quilma Andrade de Araújo Penna⁷ – orcid.org/0000-0003-1879-7620
Draurio Barreira⁸ – orcid.org/0000-0002-9626-7740
Wildo Navegantes de Araújo⁹ – orcid.org/0000-0002-6856-4094
Margareth Dalcolmo¹⁰ – orcid.org/0000-0002-6820-1082

¹Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Brasília, DF, Brasil

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

⁴Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁵Unitaid, Genebra, Suíça

Resumo

O Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) surgiu da necessidade principal de monitorar, rotineiramente, todas as pessoas com tuberculose drogarristente (TBDR) no Brasil, e qualificar o controle dos fármacos antituberculosos. Desenvolvido pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga e pelo projeto Management Sciences for Health/Brasil, esse sistema *online* foi implantado em 2013, em todas as Unidades da Federação. Além da TBDR, no SITE-TB são registradas pessoas com tuberculose sensível com indicação de esquema especial, e aquelas com micobacterioses não tuberculosas identificadas por diagnóstico diferencial de tuberculose. Toda pessoa com tuberculose confirmada deve ser notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Em situações nas quais se faz necessário tratamento com esquema especial, o caso é encerrado no Sinan e notificado no SITE-TB. Profissionais das unidades de referência para tuberculose fazem a notificação e acompanhamento desses casos no sistema, assim como a gestão dos medicamentos.

Palavras-chave: Sistemas de Informação; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Vigilância; Epidemiologia.

*Artigo originado de tese de doutorado intitulada “Tuberculose Drogarristente no Brasil” apresentada pela autora Patricia Bartholomay no Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Financiado com recursos públicos, disponibilizados pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Ministério da Educação (MEC).

Endereço para correspondência:

Patricia Bartholomay – SRTVN, Quadra 701, Via W5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040
E-mail: patricia.bartholomay@gmail.com



Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 28(2):e2018158, 2019

7

Anexo IV: Submissão do artigo intitulado “Lacunas da Tuberculose Drogarresistente: relacionando sistemas de informação” para a Revista Cadernos de Saúde Pública

Novo artigo (CSP_0822/19)  [Caixa de entrada x](#)



Cadernos de Saude Publica <cadernos@fiocruz.br>
para eu ▾

11:57 (há 0 minuto) ☆ ↶ ⋮

Prezado(a) Dr(a), Patrícia Bartholomay:

Confirmamos a submissão do seu artigo “Lacunas na vigilância da tuberculose drogarresistente: relacionando sistemas de informação do Brasil” (CSP_0822/19) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no *link* “Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos”, localizado em nossa página <http://www.ensp.fiocruz.br/csp>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Pro^{fa}. Marília Sá Carvalho
Pro^{fa}. Claudia Medina Coeli
Pro^{fa}. Luciana Dias de Lima
Editoras



Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fundação Oswaldo Cruz
Rua Leopoldo Bulhões 1480
Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil
Tel.: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>

...

[Mensagem cortada] [Exibir toda a mensagem](#)