



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**
www.jbp.org.br

Volume 44, Número 2
março | abril
2018

Volume 44, Número 2
março | abril
2018

DESTAQUE

**Epidemiologia
da Tuberculose
Pediátrica**

**Novos Fármacos para
o Tratamento da
Tuberculose**

**Fatores de Risco
para Tuberculose**



Confira a agenda de eventos da SBPT e não perca a oportunidade de rever conceitos e conhecer novas pesquisas durante todo o ano!



XIX Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

26 - 28 de abril de 2018

I Curso Nacional de Pneumologia Pediátrica

27 - 28 de abril de 2018

São Paulo • Centro de Convenções Rebouças

www.sbpt.org.br/cnap2018



XII Curso Nacional de Doenças Intersticiais

DIP 2018

8 e 9 de junho de 2018

Centro Cultural Brasil 21 | Brasília/DF

www.sbpt.org.br/dip2018



**XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia
e XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória**

CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA/GO • 04 A 08 DE AGOSTO DE 2018

www.sbpt.org.br/sbpt2018



CRITICAL CARE CONFERENCE

Treatment of the Acutely Decompensating Patient:

Best Practices for Mechanical Ventilation

Rebouças Convention Center, São Paulo city, Brazil

04-08 September, 2018



www.sbpt.org.br/criticalcare2018



Curso de Medicina do Sono

SBPT

Turma 2018

05/02/2018 a 14/01/2019

Plataforma EAD-SBPT

www.sbpt.org.br/medicinasosono



Curso de Imagem do Tórax*

*exclusivo para sócios

Fev/2018 a Ago/2018

Plataforma EAD-SBPT

www.sbpt.org.br



0800 61 6218



www.sbpt.org.br



sbpt@sbpt.org.br

Jornal Brasileiro de **Pneumologia****Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 2, p. 71-172 março/abril 2018****EDITOR CHEFE****Rogério Souza** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**VICE-EDITOR****Bruno Guedes Baldi** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**EDITORES EXECUTIVOS****Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP**Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Carlos Viana Poyares Jardim** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**EDITORES ASSOCIADOS****Afrânio Lineu Kritski** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ**André Luis Pereira de Albuquerque** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP**Bruno Hochhegger** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS**Edson Marchiori** - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ**Fernanda Carvalho de Queiroz Mello** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ**Frederico Leon Arrabal Fernandes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP**Giovanni Battista Migliori** - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy**Giovanni Sotgiu** - University of Sassari, Sassari - Italy**Irma de Godoy** - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP**Marcelo Alcântara Holanda** - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE**Pedro Caruso** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP**Pedro Rodrigues Genta** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP**Renato Tetelbom Stein** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS**Ricardo de Amorim Corrêa** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG**Ricardo Mingarini Terra** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP**Simone Dal Corso** - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP**Tomás Pulido** - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez - México**Ubiratan de Paula Santos** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Veronica Amado** - Universidade de Brasília, Brasília - DF**CONSELHO EDITORIAL****Alberto Cukier** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Álvaro A. Cruz** - Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA**Ana C. Krieger** - Weill Cornell Medical College - New York - USA**Ana Luiza Godoy Fernandes** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP**Antonio Sequeira Luis** - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal**Ascedio Jose Rodrigues** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP**Brent Winston** - University of Calgary, Calgary - Canada**Carlos Alberto de Assis Viegas** - Universidade de Brasília, Brasília - DF**Carlos Alberto de Castro Pereira** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP**Carlos M. Luna** - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina**Carmen Sílvia Valente Barbas** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Celso Ricardo Fernandes de Carvalho** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Dany Jasnowodolinski** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Denis Martinec** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS**Douglas Bradley** - University of Toronto, Toronto, ON - Canada**Emílio Pizzichini** - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC**Fábio Biscegli Jatene** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Frank McCormack** - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA**Geraldo Lorenzi Filho** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Gilberto de Castro Junior** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Gustavo Javier Rodrigo** - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay**Ilma Aparecida Paschoal** - Universidade de Campinas, Campinas - SP**C. Isabela Silva Müller** - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá**J. Randall Curtis** - University of Washington, Seattle, Wa - USA**John J. Godleski** - Harvard Medical School, Boston, MA - USA**José Alberto Neder** - Queen's University - Ontario, Canada**José Antonio Baddini Martinez** - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP**José Dirceu Ribeiro** - Universidade de Campinas, Campinas - SP**José Miguel Chatkin** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS**José Roberto de Brito Jardim** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP**José Roberto Lapa e Silva** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ**Kevin Leslie** - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA**Luiz Eduardo Nery** - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP**Marc Miravittles** - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia, Spain**Marisa Dolhnikoff** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Marli Maria Knorst** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS**Mauro Musa Zamboni** - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ**Nestor Muller** - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá**Noé Zamel** - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá**Oliver Augusto Nascimento** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP**Paul Noble** - Duke University, Durham, NC - USA**Paulo Francisco Guerreiro Cardoso** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Paulo Manuel Pêgo Fernandes** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP**Peter J. Barnes** - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK**Renato Sotto Mayor** - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal**Richard W. Light** - Vanderbilt University, Nashville, TN, USA**Rik Gosselink** - University Hospitals Leuven - Bélgica**Robert Skomro** - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá**Rubin Tudor** - University of Colorado, Denver, CO - USA**Sérgio Saldanha Menna Barreto** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS**Sonia Buist** - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA**Talmadge King Jr.** - University of California, San Francisco, CA - USA**Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz** - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP**Vera Luiza Capelozzi** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SPAssociação Brasileira
de Editores Científicos

Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge, MEDLINE e
PubMed Central (PMC)

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br
e www.scielo.br/jbpne

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
 INTERNATIONAL





Jornal Brasileiro de Pneumologia

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA****Secretaria:** SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398- 900 Brasília - DF, Brasil.Telefone (55) (61) 3245- 1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br.E- mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia** ISSN 1806-3713, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2017-2018):**Presidente:** Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren - PE**Secretário Geral:** Benedito Francisco Cabral Júnior - DF**Diretora Financeira:** Simone Chaves Fagundes - RS**Diretora de Assuntos Científicos:** Ana Luisa Godoy Fernandes - SP**Diretora de Comunicação:** Fernanda Miranda de Oliveira - GO**Diretora de Ensino e Exercício Profissional:** Irma de Godoy - SP**Diretor de Defesa Profissional:** Marcelo Gervilla Gregório - SP**Presidente do Congresso SBPT 2018:** Marcelo Fouad Rabahi - GO**Presidente SBPT - Eleito para o biênio 2019 - 2020:** José Miguel Chatkin - RS**Editor chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Rogério de Souza - SP**CONSELHO FISCAL (Biênio 2017-2018)****Efetivos:** Ronaldo Rangel Travassos Júnior - PB, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF,

Filadélfia Passos Travassos Martins - CE

Membros Suplentes: Leandro Genehr Fitscher - RS, Ciléa Aparecida Victória Martins - ES,

Eduardo Pamplona Bethlem - RJ

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:**Cirurgia Torácica** - Darcy Ribeiro Pinto Filho - RS**Distúrbios Respiratórios do Sono** - Pedro Rodrigues Genta - SP**Endoscopia Respiratória** - Mauro Musa Zamboni - RJ**Função Pulmonar** - Sílvia Carla Sousa Rodrigues - SP**Imagem** - Pablo Rydz Pinheiro Santana - SP**Patologia Pulmonar** - Vera Luiza Capelozzi - SP**Pneumologia Pediátrica** - Marina Buarque de Almeida - SP**COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:****Asma** - Maria Alenita de Oliveira - SP**Câncer Pulmonar** - Gustavo Faibischew Prado - SP**Circulação Pulmonar** - Marcelo Basso Gazzana - SP**Doença Pulmonar Avançada** - Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF**Doenças Intersticiais** - José Antônio Baddini Martinez - SP**Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais** - Carlos Nunes Tietboehl-Filho - RS**DPOC** - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP**Epidemiologia** - Juliana Carvalho Ferreira - SP**Fibrose Cística** - Rodrigo Abensur Athanzio - SP**Infeções Respiratórias e Micoses** - Mônica Corso Pereira - SP**Pleura** - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP**Tabagismo** - Maria da Penha Uchoa Sales - CE**Terapia Intensiva** - Eduardo Leite Vieira Costa - SP**Tuberculose** - Denise Rossato Silva - RS**SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA****Endereço:** SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.**Assistente Editorial:** Luana Maria Bernardes Campos.**E-mail:** jpneumo@jornaldepneumologia.com.br**Tiragem:** 4000 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm**Distribuição:** Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

Expediente

APOIO:Ministério da
EducaçãoMinistério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 2, p. 71-172 março/abril 2018

EDITORIAL

71 - Série tuberculose

Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Afrânio Kritski, Margareth Dalcolmo, Alimuddin Zumla, Giovanni Battista Migliori

73 - Eliminação da tuberculose na América Latina: considerações

Raquel Duarte, Denise Rossato Silva, Adrian Rendon, Tatiana Galvão Alves, Marcelo Fouad Rabahi, Rosella Centis, Afrânio Kritski, Giovanni Battista Migliori

77 - O papel da Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose nos esforços nacionais e internacionais para a eliminação da tuberculose

Afrânio Kritski, Margareth Pretti Dalcolmo, Fernanda Carvalho Queiroz Mello, Anna Cristina Calçada Carvalho, Denise Rossato Silva, Martha Maria de Oliveira, Julio Croda

82 - Tuberculose: onde estamos?

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Denise Rossato Silva, Margareth Pretti Dalcolmo

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

83 - Calcificações linfonodais

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

84 - Critérios de inclusão e exclusão em estudos de pesquisa: definições e por que eles importam

Cecilia Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

ARTIGO ORIGINAL

85 - Análise sequencial como ferramenta na detecção da ototoxicidade da amicacina no tratamento da tuberculose multirresistente

Karla Anacleto de Vasconcelos, Silvana Maria Monte Coelho Frota, Antonio Ruffino-Netto, Afrânio Lineu Kritski

93 - Aspectos clínicos em pacientes com infecção pulmonar por micobactérias do complexo *Mycobacterium abscessus* na Amazônia brasileira

José Tadeu Colares Monteiro, Karla Valéria Batista Lima, Adriana Rodrigues Barretto, Ismari Perini Furlaneto, Glenda Moraes Gonçalves, Ana Roberta Fusco da Costa, Maria Luiza Lopes, Margareth Pretti Dalcolmo

99 - Impacto do tabagismo na conversão de cultura e no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar no Brasil: estudo de coorte retrospectivo

Michelle Cailleaux-Cezar, Carla Loredó, José Roberto Lapa e Silva, Marcus Barreto Conde

106 - Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil

Maiara dos Santos Carneiro, Luciana de Souza Nunes, Simone Maria Martini De David, Claudia Fontoura Dias, Afonso Luís Barth, Gisela Unis



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 2, p. 71-172 março/abril 2018

112 - Teste rápido molecular para tuberculose: avaliação do impacto de seu uso na rotina em um hospital de referência

Marilda Casela, Silvânia Maria Andrade Cerqueira, Thais de Oliveira Casela, Mariana Araújo Pereira, Samanta Queiroz dos Santos, Franco Andres Del Pozo, Songeli Menezes Freire, Eliana Dias Matos

118 - Preditores de mortalidade em pacientes da unidade de terapia intensiva coinfectados por tuberculose e HIV

Marcia Danielle Ferreira, Cynthia Pessoa das Neves, Alexandra Brito de Souza, Francisco Beraldi-Magalhães, Giovanni Battista Migliori, Afrânio Lineu Kritski, Marcelo Cordeiro-Santos

125 - Quem são os pacientes com tuberculose diagnosticados no pronto-socorro? Uma análise dos desfechos do tratamento no Estado de São Paulo, Brasil

Otávio Tavares Ranzani, Laura Cunha Rodrigues, Eliseu Alves Waldman, Elena Prina, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

ARTIGO DE REVISÃO**134 - Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia *End TB***

Anna Cristina Calçada Carvalho, Claudete Aparecida Araújo Cardoso, Terezinha Miceli Martire, Giovanni Battista Migliori, Clemax Couto Sant'Anna

145 - Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas

Denise Rossato Silva, Marcela Muñoz-Torrico, Raquel Duarte, Tatiana Galvão, Eduardo Henrique Bonini, Flávio Ferlin Arbex, Marcos Abdo Arbex, Valéria Maria Augusto, Marcelo Fouad Rabahi, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

153 - Novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente

Denise Rossato Silva, Margareth Dalcolmo, Simon Tiberi, Marcos Abdo Arbex, Marcela Munoz-Torrico, Raquel Duarte, Lia D'Ambrosio, Dina Visca, Adrian Rendon, Mina Gaga, Alimuddin Zumla, Giovanni Battista Migliori

161 - Achados de radiografia e de TC de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos e diagnosticados com tuberculose pulmonar: uma revisão sistemática

Iraí Luis Giacomelli, Roberto Schuhmacher Neto, Edson Marchiori, Marisa Pereira, Bruno Hochegger

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA**167 - Aneurisma gigante da artéria pulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose**

Francisca Gavilanes, Bruna Piloto, Caio Julio Cesar Fernandes

CARTA AO EDITOR**168 - Conhecimento e percepção de médicos e enfermeiros em três capitais brasileiras com alta incidência de tuberculose a respeito da transmissão e prevenção da doença**

Jonas Ramos, Maria F Wakoff-Pereira, Marcelo Cordeiro-Santos, Maria de Fátima Militão de Albuquerque, Philip C Hill, Dick Menzies, Anete Trajman,

171 - Nódulo em vidro fosco de crescimento rápido, causado por melanoma metastático e sem captação de ¹⁸F fluordesoxiglicose na tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F fluordesoxiglicose/tomografia computadorizada

Giorgia Dalpiaz, Sofia Asioli, Stefano Fanti, Gaetano Rea, Edson Marchiori



Série tuberculose

Denise Rossato Silva^{1,a}, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{2,b},
Afrânio Kritski^{3,c}, Margareth Dalcolmo^{4,d}, Alimuddin Zumla^{5,e},
Giovanni Battista Migliori^{6,f}

A tuberculose é a principal causa de morte por um único agente infeccioso, ficando na frente do HIV/AIDS. Estimam-se em 10,4 milhões o número de pessoas que adoeceram por tuberculose em 2016, sendo que foram notificados 6,3 milhões de novos casos de tuberculose. No mesmo ano, estima-se que tenha havido 1,3 milhão de mortes por tuberculose entre indivíduos não infectados pelo HIV e 374.000 mortes por tuberculose entre indivíduos infectados pelo HIV. A Estratégia *End TB* da Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu metas para o período 2016-2035, incluindo uma redução de 90% nas mortes por tuberculose e uma redução de 80% na incidência de tuberculose (novos casos por ano) até 2030. Globalmente, a incidência de tuberculose e as taxas de mortalidade por tuberculose estão caindo; no entanto, a doença continua sendo uma importante questão de saúde pública.⁽¹⁾ Portanto, para a celebração do Dia Mundial da TB em 24 de março, este número do JBP apresenta seis artigos com foco na tuberculose, incluindo três editoriais e três artigos de revisão. Esta série tuberculose tem o objetivo de ressaltar os avanços em nossa compreensão de muitos temas relacionados à tuberculose.

Em 2017, o Ministério da Saúde emitiu um documento delineando um plano para a eliminação da tuberculose — o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública — que foi concebido com o objetivo de alcançar a meta de reduzir, até 2035, a incidência de tuberculose para < 10 casos/100.000 habitantes e a mortalidade por tuberculose para < 1 morte/100.000 habitantes.⁽²⁾ Oportunamente, o primeiro editorial desta série é um panorama dos esforços para eliminar a tuberculose na América Latina. Foram desenvolvidas estratégias e abordagens para a implementação dos três pilares da Estratégia *End TB* da OMS, e os resultados iniciais são encorajadores.⁽³⁻⁵⁾

Sabe-se bem que o terceiro pilar da Estratégia *End TB* da OMS tem como foco a intensificação da pesquisa e inovação.⁽¹⁾ A Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose (REDE-TB) é uma organização não governamental sem fins lucrativos que se preocupa não apenas em auxiliar no desenvolvimento de novos fármacos, novas vacinas, novos testes diagnósticos e novas estratégias para o controle da tuberculose, mas também na validação dessas inovações tecnológicas, antes de sua comercialização

no país ou sua incorporação ao Programa Nacional de Tuberculose. O segundo editorial fornece uma revisão geral do papel da REDE-TB na implementação da Estratégia *End TB* da OMS.⁽⁶⁾

O terceiro editorial nesta série tuberculose traz informações sobre revisões da literatura relacionadas ao diagnóstico e tratamento da tuberculose publicadas recentemente.⁽⁷⁾ Em um artigo de revisão, a série tuberculose também tratará de alguns dos fatores de risco associados à tuberculose, incluindo diabetes, tabagismo, uso de álcool e uso de drogas ilícitas. Essas condições estão associadas à infecção tuberculosa e à progressão para tuberculose ativa, bem como contribuem para resultados pouco satisfatórios do tratamento da tuberculose. Além disso, a tuberculose pode levar a complicações na evolução e manejo de algumas doenças, como o diabetes. Portanto, é importante identificar essas comorbidades em pacientes com tuberculose a fim de garantir um melhor manejo de ambas as condições.⁽⁸⁻¹³⁾

Outro artigo de revisão abordará a tuberculose em crianças. A tuberculose pediátrica requer atenção especial, sobretudo pelo fato de representar a transmissão recente do *Mycobacterium tuberculosis* e a falha do controle da doença na comunidade. A investigação de crianças com suspeita de tuberculose é difícil, e faltam ferramentas diagnósticas adequadas. O tratamento da tuberculose em crianças também é desafiador.⁽¹⁴⁾

O artigo final desta série tuberculose é uma revisão sobre novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente. A tuberculose resistente é uma crescente ameaça à saúde global. Em 2016, houve 600.000 novos casos de infecção por cepas resistentes à rifampicina, dos quais 490.000 eram casos de tuberculose multirresistente.⁽¹⁾ A revisão resume o que se conseguiu até o momento, no que se refere a novos fármacos e fármacos repropostos, dando foco especial para delamanid, bedaquilina, pretomanida, clofazimina, carbapenênicos e linezolid.⁽¹⁵⁻²²⁾

Portanto, acreditamos que esta série tuberculose, dedicada à celebração do Dia Mundial da TB, oferece um valioso panorama dos diversos aspectos do controle da tuberculose. Esperamos que esta série dê origem a novas ideias para pesquisa.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Centro de Referência Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

5. Division of Infection and Immunity, University College London and NIHR Biomedical Research Centre, UCL Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

6. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trastate, Italia.

a. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>; b. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>; c. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-6820-1082>; e. <http://orcid.org/0000-0002-5111-5735>; f. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>

AGRADECIMENTOS

Este trabalho faz parte dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society/Asociación*

Latinoamericana del Tórax e da *European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Feb 16]. Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 147p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2017 Feb 16]. Brasil livre da tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. 1st ed; 2017 [Adobe Acrobat document, 40p.]. 2017. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/imagens/pdf/2017/fevereiro/24/Plano-Nacional-Tuberculose.pdf>
- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
- Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado MD, Victoria J, Duarte R, et al. Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1282-1287. <https://doi.org/10.1183/13993003.01549-2016>
- Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rahabi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):73-76.
- Kritski A, Dalcomo MP, Mello FCQ, Carvalho ACC, Rossato D, Oliveira MM, et al. The role of the Brazilian Tuberculosis Research Network in national and international efforts to eliminate tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):77-81.
- Mello FCQ, Silva DR, Dalcolmo MP. Tuberculosis: where are we? *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):82.
- Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J*. 2017;50(1). pii: 1700216. <https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2017>
- Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Diabetes is Associated with Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):245-250. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.10.003>
- Muñoz-Torrico M, Caminero Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Comparison of bacteriological conversion and treatment outcomes among MDR-TB patients with and without diabetes in Mexico: Preliminary data. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(1):27-30.
- Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MÁ, Maldonado J, Molina I, González-Díaz Y, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182998>
- Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, Ray C. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1049-61.
- Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):145-152.
- Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire T, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical aspects, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):134-144.
- Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Abdo Arbex M, Alarcon Arrascaue E, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1758-66. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2016>
- Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Alarcon Guizado V, Alffenaar JW, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1235-43. <https://doi.org/10.1183/13993003.02146-2015>
- Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G, et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J*. 2016;47(1):333-6. <https://doi.org/10.1183/13993003.01278-2015>
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5). pii: 1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
- Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>
- Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016;48(3):938-43. <https://doi.org/10.1183/13993003.00705-2016>
- Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Arbex MA, Alarcon Arrascaue E, et al. Effectiveness and Safety of Imipenem-Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1188-90. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw088>
- Silva DR, Dalcomo M, Tiberi S, Arbex MA, Munoz-Torrico MM, Duarte R, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):153-160.



Eliminação da tuberculose na América Latina: considerações

Raquel Duarte^{1,2,3,a}, Denise Rossato Silva^{4,b}, Adrian Rendon^{5,c},
Tatiana Galvão Alves^{6,d}, Marcelo Fouad Rabahi^{7,e}, Rosella Centis^{8,f},
Afrânio Kritski^{9,g}, Giovanni Battista Migliori^{8,h}

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a estratégia End TB, a qual tem três pilares — atenção e prevenção integradas, centradas no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação — e tem o conceito intrínseco da eliminação da tuberculose.⁽¹⁻⁴⁾ A eliminação da tuberculose foi definida como < 1 caso por milhão de habitantes, sendo que a pré-eliminação foi definida como < 10 casos por milhão. Desde então, os três pilares foram oficialmente adotados por diversos países⁽⁵⁾: em 2015, pelo Brasil, a Etiópia, a Federação Russa, a África do Sul e o Vietnã; e, em 2016, pela Índia, a Indonésia, a Suazilândia e a Tailândia.

Após uma consulta conjunta da OMS/*European Respiratory Society* (ERS) com países com baixa incidência de tuberculose (< 10 casos por 100.000 habitantes), realizada em Roma em 2014, a OMS lançou seu Quadro para a Eliminação da Tuberculose em Países de Baixa Incidência.⁽¹⁾ O documento identificou oito áreas principais a serem abordadas a fim de eliminar a tuberculose em tais países.⁽¹⁾

Em termos epidemiológicos, as estratégias de controle da tuberculose se concentram na identificação precoce e no tratamento efetivo dos casos de tuberculose infecciosa (para quebrar a cadeia de transmissão e reduzir a incidência); a eliminação da tuberculose é uma estratégia adicional que tem como ponto central a identificação de indivíduos latentemente infectados e seu tratamento (para esterilizar o “reservatório” de pessoas infectadas e garantir futuras gerações de indivíduos livres de infecção),^(1,6,7) investindo hoje para prevenir casos de tuberculose amanhã.^(1,6,7) Há evidências de que, quando aplicada de forma consistente, a estratégia de eliminação da tuberculose é efetiva. Inuit Por exemplo, foi relatado que a mesma reduziu a incidência de tuberculose em até 17% ao ano em populações inuit (“esquimós”).⁽⁸⁾

Uma questão inicial a ser respondida é se há algum relato de experiências com a estratégia de eliminação da tuberculose em países com alta carga da doença. Estudos recentes realizados no Chipre e em Omã mostraram

que a implementação adequada dos elementos básicos da estratégia *End TB* pode conduzir a epidemiologia da tuberculose rumo ao limiar de pré-eliminação.^(9,10) Uma segunda pergunta é até que ponto a estratégia de eliminação da tuberculose pode ser aplicada na América Latina e no Caribe, onde há diversos países de baixa incidência — incluindo as Bahamas, o Chile, a Costa Rica, Cuba, a República Dominicana, a Jamaica e Porto Rico, bem como Trinidad e Tobago — e outros que estão se aproximando desse limiar — incluindo o Brasil, o Uruguai e a Colômbia — sendo que estes na última categoria também foram convidados para a consulta técnica da OMS/ERS em Roma em 2014.

Paralelamente à publicação do quadro da OMS,⁽¹⁾ a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) elaborou dois importantes documentos. Em 2015, a organização emitiu um documento incluindo os três pilares da estratégia *End TB*, o Plano Estratégico da OPAS,⁽¹¹⁾ que foi subsequente ao seu Plano de Ação para a Prevenção e Controle da Tuberculose. *Cross-cutting* Lançado em 2013, o plano de ação da OPAS concentrava-se apenas no controle da tuberculose, utilizando indicadores epidemiológicos (isto é, aumento do número de pacientes com tuberculose confirmada bacteriologicamente que foi tratada com sucesso), promovendo abordagens transversais em saúde e cobrindo comorbidades (por ex., infecção pelo HIV e transtornos de saúde mental).⁽¹²⁾ Esses documentos foram seguidos pelo Roteiro para Eliminação da Tuberculose na América Latina e no Caribe, elaborado em conjunto pela ERS e a *Asociación Latinoamericana del Tórax* (ALAT), para orientar os programas nacionais de tuberculose no sentido da implementação das estratégias da OPAS. É claro que há uma considerável heterogeneidade na América Latina em termos de ações e programas epidemiológicos, e, portanto, os objetivos estratégicos mencionados acima foram atingidos em ritmos diferentes.^(3,4) Um exemplo é fornecido pela epidemiologia da tuberculose no México (Figura 1), onde a incidência relatada da doença está abaixo do limiar de baixa incidência em um terço dos estados, é < 20 por 100.000 habitantes em outro terço e é maior que isso no terço restante.

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho, Porto, Portugal.

2. Epidemiology Research Unit – EpiUNIT – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Portugal.

3. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo Leon, Monterrey, México.

6. Serviço de Pneumologia, Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

7. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO) Brasil.

8. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trastate, Italia.

9. Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – HUCFF – Instituto de Doenças do Tórax – IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-2257-3099>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>; c. <http://orcid.org/0000-0001-8973-4024>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-3038-7715>; e. <http://orcid.org/0000-0002-4050-5906>; f. <http://orcid.org/0000-0002-8551-3598>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>; h. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>

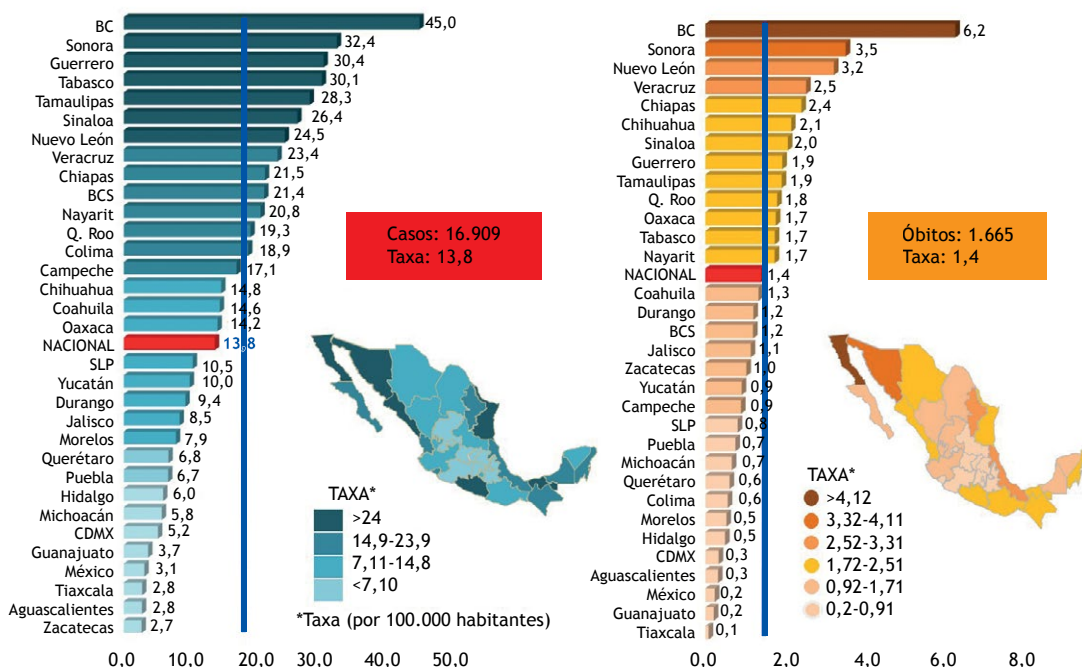


Figura 1. Incidência de casos relatados de tuberculose pulmonar e de mortalidade associada no México (por 100.000 habitantes em 2016 e 2015, respectivamente), por estado. Ministério da Saúde do México.

Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil emitiu um documento visando à eliminação da tuberculose, o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. O plano foi concebido com o objetivo de reduzir a incidência da tuberculose (para < 10 casos/100.000 habitantes) e a mortalidade (para < 1 óbito/100.000 habitantes) até 2035, definindo as abordagens para a implementação de cada um dos três pilares da estratégia *End TB* da OMS.⁽¹³⁾

Na América Latina, fez-se um visível progresso em relação aos objetivos estabelecidos para a incidência, prevalência e mortalidade da tuberculose.^(3,4) Entre os notáveis sucessos obtidos estão o aumento das taxas de detecção, a melhora da garantia de qualidade laboratorial, um melhor manejo sistemático dos casos de tuberculose multirresistente (TBMR) e a promoção do envolvimento da comunidade, bem como a coordenação de parceiros técnicos e financeiros.^(3,4)

Embora tenha havido uma diminuição do número relatado de novos casos no Brasil, essa diminuição foi modesta (apenas 1,5% ao ano), e mais precisa ser feito para melhorar os desfechos do tratamento, reduzir as perdas de acompanhamento e prevenir o surgimento de TBMR.⁽¹⁴⁾ É evidente que há necessidade de compromisso político (com financiamentos adequados e arcabouço legal), de cuidados verdadeiramente centrados no paciente e de atenção às comorbidades, bem como de controle de fatores de risco, como diabetes, infecção pelo HIV, uso de drogas ilícitas, tabagismo e transtornos mentais.⁽¹⁵⁾ Também se deve dar atenção especial a grupos vulneráveis (por ex., migrantes da zona rural para as grandes cidades, migrantes Sul-Sul (isto é, migrantes entre países em desenvolvimento), pessoas que vivem em favelas, populações indígenas

desassistidas, moradores de rua e pessoas privadas de liberdade).⁽¹⁶⁾

As oito áreas centrais identificadas no Roteiro para Eliminação da Tuberculose na América Latina e no Caribe fornecem um guia claro para se alcançar as metas de eliminação da tuberculose na região:

1. identificação e apoio a populações vulneráveis
2. abordagem de questões migratórias e transfronteiriças
3. reforço da pesquisa operacional, canalizando-a por meio de planos de pesquisa nacionais acordados, priorizados pelas redes nacionais de pesquisa de tuberculose e adequadamente financiados para abordar o pilar "intensificação da pesquisa/ inovação" da estratégia *End TB*
4. promoção do compromisso político para os cuidados e prevenção da tuberculose, a fim de implementar elementos do pilar "políticas arrojadas/sistemas de apoio" da estratégia *End TB*
5. adaptação da estratégia em nível nacional e regional, promovendo ao mesmo tempo a colaboração global
6. aumento da detecção e tratamento ativos da tuberculose latente, bem como da tuberculose ativa, de acordo com os princípios da eliminação da tuberculose^(5,17)
7. garantia de tratamento precoce e de alta qualidade dos casos de tuberculose resistente e de TBMR, ao mesmo tempo assegurando, para todos, testes de sensibilidade aos fármacos com métodos moleculares convencionais e/ou novos e a disponibilidade dos fármacos de segunda linha necessários (para abordar, com a área central 1, as ações incluídas no pilar "atenção/prevenção integrada, centrada no paciente" da estratégia *End TB*)

Tabela 1. Indicadores de impacto e de implementação da estratégia *End TB* da Organização Mundial da Saúde para países da América Latina e do Caribe.

Indicadores de impacto	Marcos		Metas	
	2020	2025	2030 ^a	2035 ^b
Redução do número de mortes por TB em comparação a 2015	35%	75%	90%	95%
Redução da taxa de incidência de TB em comparação a 2015	20%	50%	80%	90%
Famílias que enfrentam custos catastróficos por causa da TB	0%	0%	0%	0%
Indicadores de implementação		Nível de meta recomendado		
Cobertura do tratamento da TB		≥ 90%		
Taxa de sucesso do tratamento da TB		≥ 90%		
Domicílios que experimentam custos catastróficos por causa da TB		0%		
Casos de TB relatados recentemente e diagnosticados utilizando testes rápidos recomendados pela OMS		≥ 90%		
Cobertura do tratamento da infecção tuberculosa latente		≥ 90%		
Cobertura de investigação de contatos		≥ 90%		
Cobertura de sensibilidade aos fármacos para pacientes com TB		100%		
Cobertura do tratamento, novos fármacos anti-TB		≥ 90%		
Documentação do status HIV entre os pacientes com TB		≥ 90%		
Razão caso/fatalidade		≤ 5%		
Disponibilidade do orçamento planejado para TB		100%		
Implementação de atividades planejadas de monitoramento e avaliação		100%		

TB: tuberculose; e OMS: Organização Mundial da Saúde. ^aObjetivos de desenvolvimento sustentável. ^bMetas da estratégia *End TB* da Organização Mundial da Saúde.

8. melhora da vigilância contínua, monitoramento e avaliação das atividades para verificação do progresso em relação às metas planejadas e à eliminação da tuberculose

Também são propostos indicadores para o monitoramento e a avaliação de cada um desses componentes (Tabela 1).^(3,4)

A contribuição das redes de pesquisa em tuberculose, conforme proposto pela OMS em 2015, é fundamental para se trabalhar de acordo com as prioridades

regionais.⁽¹⁸⁾ O projeto conjunto da ERS/ALAT/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia em tuberculose e a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose estão fazendo contribuições significativas gerando as evidências necessárias para a implementação bem-sucedida da estratégia de eliminação da tuberculose.⁽¹⁹⁾ Alguns dos resultados preliminares são bastante encorajadores,⁽²⁰⁻³⁵⁾ mostrando a importância da implementação dos três pilares da estratégia *End TB* da OMS na América Latina.

REFERÊNCIAS

- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
- D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1410-20. <https://doi.org/10.1183/09031936.00198813>
- Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado MD, Victoria J, Duarte R, et al. Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1282-1287. <https://doi.org/10.1183/13993003.01549-2016>
- Torres-Duque CA, Fuentes Alcalá ZM, Rendón A, Migliori GB. Roadmap for Tuberculosis Elimination in Latin America and the Caribbean. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(1):7-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.004>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Nov 27]. Global tuberculosis report 2017; [about 2 screens]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- de Vries G, van Hest R, Bakker M, Erkens C, van den Hof S, Meijer W, et al. Policy and practice of programmatic management of latent tuberculosis infection in The Netherlands. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2017;7:40-48. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2017.02.002>
- Veen J, Migliori GB, Raviglione MC, Rieder HL, Dara M, Falzon D, et al. Harmonization of TB control in the WHO European Region: the history of the Wolfheze Workshops. *Eur Respir J*. 2011;37(4):950-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00019410>
- Grzybowski S, Styblo K, Dorken E. Tuberculosis in Eskimos. *Tubercle*. 1976;57(4 Suppl):S1-58. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(76\)90059-3](https://doi.org/10.1016/0041-3879(76)90059-3)
- Voniatis C, Migliori GB, Voniatis M, Georgiou A, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Tuberculosis elimination: dream or reality? The case of Cyprus. *Eur Respir J*. 2014;44(2):543-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00044314>
- Al Yaqubi F, Al-Abri S, Al-Abri B, Al-Abaidani I, Al-Jardani A, D'Ambrosio L, et al. TB elimination, dream or reality? The case of Oman. *Eur Respir J*. 2018;51(1). pii: 1702027. <https://doi.org/10.1183/13993003.02027-2017>
- Pan American Health Organization [homepage on the Internet]. Washington (DC): the Organization; [cited 2017 Nov 27]. Plan of Action for the Prevention and Control of Tuberculosis. [Adobe Acrobat document, 24p.]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=31254&Itemid=270&lang=en
- Pan American Health Organization [homepage on the Internet]. Washington (DC): the Organization; [cited 2014 Nov 20]. Strategic Plan of the Pan American Health Organization 2014-2019. [Adobe Acrobat document, 147p.]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?gid=14004&option=com_docman&task=doc_view
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério; c2017 [cited 2017 Nov 27]. Brasil livre da tuberculose

- Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. 1st edition. [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/24/Plano-Nacional-Tuberculose.pdf>
14. Rabahi MF, Silva Júnior JLRD, Conde MB. Evaluation of the impact that the changes in tuberculosis treatment implemented in Brazil in 2009 have had on disease control in the country. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):437-444. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000004>
 15. Migliori GB, Lienhardt C, Weyer K, van der Werf MJ, Blasi F, Raviglione MC. Ensuring rational introduction and responsible use of new TB tools. Outcome of an ERS multisector consultation. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1412-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00132114>
 16. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med*. 2016;14:48. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0595-5>
 17. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76. <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
 18. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [cited 2017 Nov 24]. A global action framework for TB research in support of the third pillar of WHO's end TB strategy; [about 2 screens]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/global-framework-research/en/>
 19. Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MO, Campos MM, Degraive WM, et al. Brazilian Response to Global End TB Strategy: The National Tuberculosis Research Agenda. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(1):135-45. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0330-2015>
 20. Arbex MA, Siqueira HR, D'Ambrosio L, Migliori GB. The challenge of managing extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in the state of São Paulo, Brazil: a report of three cases. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):554-9. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000299>
 21. D'alcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borge L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>
 22. Silva DR, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Pereira GR, Barbosa MS, Dias NJD, et al. Diagnostic performances of the Xpert MTB/RIF in Brazil. *Resp Med*. 2018;134:12-15. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.012>
 23. Amicosante M, D'Ambrosio L, Munoz MA, Mello FCO, Tebruegge M, Chegou NN, et al. Current use and acceptability of novel diagnostic tests for active tuberculosis: a worldwide survey. *J Bras Pneumol*. 2017 Sep-Oct;43(5):380-392. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000219>
 24. Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB. WHO strategies for the management of drug-resistant tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):95-97. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.015>
 25. Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Diabetes is Associated with Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):245-250. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.10.003>
 26. Muñoz-Torrico M, Caminero Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Comparison of bacteriological conversion and treatment outcomes among MDR-TB patients with and without diabetes in Mexico: Preliminary data. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(1):27-30.
 27. Bastos ML, Cosme LM, Fregona G, Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, et al. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):718. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2810-1>
 28. Ramalho DMP, Miranda PFC, Andrade MK, Brígido T, Dalcolmo MP, Mesquita E, et al. Outcomes from patients with presumed drug resistant tuberculosis in five reference centers in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):571. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2669-1>
 29. Calderón RI, Velásquez GE, Becerra MC, Zhang Z, Contreras CC, Yataco RM, et al. Prevalence of pyrazinamide resistance and Wayne assay performance analysis in a tuberculosis cohort in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(8):894-901. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0850>
 30. Evora LHRA, Seixas JM, Kritski AL. Neural network models for supporting drug and multidrug resistant tuberculosis screening diagnosis. *Neurocomputing*. 2017;265:116-126. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2016.08.151>
 31. Sweetland AC, Kritski A, Oquendo MA, Sublette ME, Norcini Pala A, Silva LRB, et al. Addressing the tuberculosis-depression syndrome to end the tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(8):852-861. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0584>
 32. David SG, Lovero KL, Pombo March MFB, Abreu TG, Ruffino Netto A, Kritski AL, et al. A comparison of tuberculosis diagnostic systems in a retrospective cohort of HIV-infected children in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis*. 2017;59:150-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.038>
 33. de Almeida IN, de Assis Figueredo LJ, Soares VM, Vater MC, Alves S, da Silva Carvalho W, et al. Evaluation of the Mean Cost and Activity Based Cost in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in the Laboratory Routine of a High-Complexity Hospital in Brazil. *Front Microbiol*. 2017;8:249. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00249>
 34. Wysocki AD, Villa TC, Arakawa T, Brunello ME, Vendramini SH, Monroe AA, et al. Latent Tuberculosis Infection Diagnostic and Treatment Cascade among Contacts in Primary Health Care in a City of São Paulo State, Brazil: Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155348>
 35. Langley I, Squire SB, Dacombe R, Madan J, Lapa e Silva, JR, Galiez R, et al. Developments in Impact Assessment of New Diagnostic Algorithms for Tuberculosis Control. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 3:S126-34. <https://doi.org/10.1093/cid/civ580>



O papel da Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose nos esforços nacionais e internacionais para a eliminação da tuberculose

Afranio Kritski^{1,a}, Margareth Pretti Dalcolmo^{2,b}, Fernanda Carvalho Queiroz Mello^{3,c}, Anna Cristina Calçada Carvalho^{4,d}, Denise Rossato Silva^{5,e}, Martha Maria de Oliveira^{6,f}, Julio Croda^{7,8,g}

ESTRATÉGIA GLOBAL PARA A ELIMINAÇÃO DA TUBERCULOSE

Em 2015, a tuberculose foi considerada a principal causa de morte por doença infecciosa, superando o HIV/AIDS.⁽¹⁾ Em 2016, cerca de 10,4 milhões de pessoas adoeceram por tuberculose e 1,7 milhão morreu em decorrência da doença, sendo que 5.000 pessoas morreram de tuberculose a cada dia, incluindo aproximadamente 1.000 indivíduos com coinfeção tuberculose/HIV.⁽¹⁾ Na última década, a comunidade global de tuberculose tem se engajado em atividades para atingir com sucesso a Meta de Desenvolvimento do Milênio e outras metas internacionais para deter e reverter os aumentos na incidência e mortalidade da tuberculose.⁽¹⁾ No entanto, apesar das conquistas obtidas até o momento, a incidência global da tuberculose está diminuindo a uma taxa de apenas 1,5% por ano, longe dos 10% esperados.⁽¹⁾

Em 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a estratégia *End TB*,⁽²⁾ com o objetivo declarado de acabar com a epidemia global de tuberculose por meio da redução da incidência da doença para menos de 10 novos pacientes por 100.000 habitantes por ano. A estratégia *End TB*, alinhada às Metas de Desenvolvimento Sustentável (MDS), centra-se em reduzir o número de mortes por tuberculose em 90% e em diminuir a incidência da doença em 80%, bem como em garantir que as famílias de pacientes com tuberculose não sejam afetadas por custos catastróficos decorrentes do diagnóstico e tratamento; o objetivo é alcançar todas essas metas até 2030. Para isso, a estratégia *End TB* possui três pilares que a alavancam e são fundamentais para acabar com a epidemia global de tuberculose: atenção e prevenção integradas, centradas no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio, com ênfase na proteção social de populações vulneráveis; e intensificação da pesquisa e inovação. O terceiro pilar (intensificação da pesquisa e inovação) promove a necessidade de pesquisa em um *continuum* ligando a pesquisa fundamental exploratória a descobertas, ao desenvolvimento de novas ferramentas e, por fim, à pesquisa operacional/de implementação/

de sistemas de saúde, permitindo que abordagens estratégicas inovadoras sejam adaptadas às necessidades específicas de cada país. Em 2015, o Programa Global de TB da OMS desenvolveu um quadro de ação global para pesquisa em tuberculose,⁽³⁾ cujo objetivo era promover pesquisa de ponta em tuberculose para contribuir para a eliminação da epidemia da doença, em nível nacional e internacional. Uma saída-chave em nível de país é a criação de uma rede nacional de pesquisa em tuberculose, buscando o desenvolvimento de um plano nacional de pesquisa em tuberculose que possa ser integrado a maiores esforços nacionais de controle da doença. Para auxiliar os países, o Programa Global de TB da OMS desenvolveu um conjunto de ferramentas⁽⁴⁾ para definição e incorporação de planos nacionais de pesquisa em tuberculose que sejam voltados às necessidades específicas de cada país e recursos que ajudarão a eliminar a carga global de tuberculose. Até 2015, planos nacionais de pesquisa em tuberculose foram estabelecidos em vários países de alta e média carga, incluindo Brasil, Etiópia, Indonésia, Rússia, África do Sul e Vietnã, todos os quais aceitaram servir como países-piloto.⁽⁵⁾

Em janeiro de 2017, levando em conta que as ações realizadas em nível global não estavam conseguindo alcançar os marcos estabelecidos na estratégia *End TB*, dados os benefícios obtidos por dólar gasto nessas ações, a Assembleia Geral das Nações Unidas anunciou a primeira reunião de alto nível sobre o combate à tuberculose, a ser realizada em 2018.⁽⁶⁾ Além disso, a OMS e a Federação Russa decidiram realizar a primeira Conferência Ministerial Global da OMS pelo Fim da TB (16-17 de novembro de 2017) para promover ações e compromissos.⁽⁶⁾ Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul, coletivamente chamados BRICS, carregam 49% da carga mundial de tuberculose e mais de 60% da carga de tuberculose multirresistente.^(1,7) Os gestores dos programas nacionais de tuberculose e os líderes acadêmicos dos BRICS estabeleceram a primeira Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose em setembro de 2017, em uma reunião realizada na cidade do Rio de Janeiro,

1. Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Centro de Referência Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Instituto de Doenças do Tórax – IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos – LITEB – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

6. Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

7. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS) Brasil.

8. Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande (MS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>; b. <http://orcid.org/0000-0002-6820-1082>; c. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-0128-942X>; e. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>; f. <http://orcid.org/0000-0002-0064-387X>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-6665-6825>

Brasil, na qual todos os BRICS se comprometeram a combater a tuberculose e a desenvolver uma agenda de pesquisa em tuberculose.⁽⁸⁾

Na Conferência Ministerial Global da OMS pelo Fim da TB, em novembro de 2017, foi aprovada a Declaração de Moscou para Erradicar a TB.⁽⁹⁾ A declaração centrou-se nos seguintes blocos de construção essenciais, visando a alcançar compromissos revolucionários para 2018 e além: promover a resposta à tuberculose na agenda das MDS, garantindo financiamento suficiente e sustentável; buscar a ciência, a pesquisa e a inovação; e desenvolver um quadro multissetorial de responsabilidades. Os participantes aceitaram preparar e dar seguimento à Reunião de Alto Nível da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre a Tuberculose em 2018.

REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS EM TUBERCULOSE

A Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose (REDE-TB) foi criada por um grupo interdisciplinar de pesquisadores brasileiros com o objetivo comum de promover a interação entre governo, academia, provedores de serviços de saúde, sociedade civil e indústria no desenvolvimento e implementação de novas tecnologias e estratégias para melhorar o controle da tuberculose em todo o país.⁽¹⁰⁾ No momento da elaboração deste texto, a REDE-TB contava com 320 membros trabalhando em 65 instituições em 16 das 27 unidades federativas do Brasil (compreendendo os 26 estados e o Distrito Federal). Quando a REDE-TB foi criada, em 2001, ela já incluía pesquisadores de diferentes regiões do país, que realizavam investigações em um *continuum* ligando a pesquisa fundamental exploratória a descobertas e ao desenvolvimento de novas ferramentas, bem como à pesquisa operacional/ de implementação, de epidemiologia e de sistemas de saúde. A inovação consistiu em estratégias para atingir os seguintes objetivos:

- identificar líderes em diferentes áreas/disciplinas que estivessem dispostos a coordenar pontos de conexão (áreas de coordenação), com vistas a atuar em diferentes plataformas de pesquisa, sobre as quais cada sujeito pode atuar e defender processos cuja missão principal é controlar a tuberculose
- identificar lacunas e parcerias, bem como facilitar ações em nível nacional, estadual e municipal
- concentrar-se na capacidade de pesquisadores e organizações em promover inovações internas paralelamente à incorporação de conhecimento científico e tecnológico produzido externamente
- promover desenvolvimento e inovação em saúde, que devem resultar não apenas de insumos importantes para o sistema de saúde, tais como fármacos/medicamentos, vacinas, reagentes para diagnóstico e equipamentos, mas também de conceitos e práticas inovadoras para a melhoria da saúde, da equidade e dos sistemas públicos de saúde

Nos últimos 16 anos, os coordenadores da REDE-TB têm se esforçado para atingir vários objetivos e têm

trabalhado em estreita colaboração com o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde).

O PAPEL DA REDE-TB NA IMPLEMENTAÇÃO DA ESTRATÉGIA END TB DA OMS EM NÍVEL GLOBAL

Em 2009, a OMS convidou a REDE-TB para se juntar ao Movimento de Pesquisa em TB da Força-Tarefa Global.⁽¹¹⁾ Em 2006, a OMS reintroduziu a pesquisa como uma ferramenta recomendada de controle da tuberculose.⁽¹²⁾ No entanto, a pesquisa não foi incorporada aos programas de controle da tuberculose em países de alta carga. A REDE-TB participou ativamente dos debates em curso entre as partes-chave interessadas e contribuiu para a elaboração do primeiro documento da OMS relacionado à pesquisa operacional.⁽¹³⁾ Em novembro de 2014, depois que a pesquisa foi estabelecida com um dos três pilares da estratégia *End TB* da OMS, os debates da Força-Tarefa Global de Pesquisa em TB levaram a OMS a apontar a plataforma da REDE-TB como exemplo de como estabelecer ligações entre o Programa Nacional de Tuberculose, os pesquisadores, o sistema público de saúde, o setor industrial e a sociedade civil com o objetivo de priorizar e realizar estudos de importância estratégica em nível nacional.

Em junho de 2015, a REDE-TB participou do desenvolvimento do Quadro de Ação Global para Pesquisa em TB⁽³⁾ e do conjunto de ferramentas⁽⁴⁾ para definição e incorporação de um plano nacional de pesquisa em tuberculose voltado às necessidades específicas de cada país. Além disso, como a REDE-TB e o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) lançaram a Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose, o Brasil foi convidado para servir como país-piloto para a incorporação do terceiro pilar da estratégia *End TB* da OMS. Em dezembro de 2015, a REDE-TB, em colaboração com o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) e a Fundação Oswaldo Cruz, organizou o primeiro workshop Brasil-China de pesquisa em tuberculose, na cidade do Rio de Janeiro, iniciando a interação da pesquisa em tuberculose entre os BRICS, com foco na estratégia *End TB* da OMS. Em outubro de 2016, a REDE-TB e o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) entraram em discussões com outros BRICS acerca de como melhorar suas colaborações para alavancar o terceiro pilar da estratégia *End TB* da OMS. Em junho de 2017, a REDE-TB, o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) e o Programa Global de TB da OMS realizaram uma reunião em Genebra, na Suíça, envolvendo representantes de outros programas nacionais de tuberculose e da academia dos BRICS,⁽¹⁴⁾ com o objetivo de identificar os próximos passos na criação de uma Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose. Em setembro de 2017, a REDE-TB, representando a academia, participou da primeira reunião da Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose, realizada na cidade do Rio de Janeiro. A reunião estabeleceu essa rede seguindo a resolução aprovada na 6ª Reunião de Ministros da

Saúde dos BRICS, realizada em Nova Deli, na Índia, em 16 de dezembro de 2016. Nessa reunião, criou-se um Termo de Referência e os seguintes objetivos foram categorizados como prioridades: identificar estratégias para acelerar a pesquisa clínica e de implementação; promover colaboração multissetorial para direcionar a pesquisa no contexto das MDS; e promover esforços e oportunidades para mobilização de financiamento para pesquisa em tuberculose em nível internacional.⁽¹⁵⁾ Em novembro de 2017, a REDE-TB participou da segunda reunião da Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose, realizada em Moscou, na Rússia. Nessa reunião, foram abordados os seguintes tópicos: representação-chave no governo, na academia, no setor industrial e na sociedade civil para auxiliar na implementação da Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose; o meio mais promissor de se otimizar a interação entre os BRICS; e tecnologias existentes, fármacos, testes diagnósticos, capacidades de produção de vacinas e atividades inovadoras na gestão em saúde entre os BRICS. Também em novembro de 2017, a REDE-TB participou da primeira Reunião de Ciência e Tecnologia dos BRICS, centrada na resistência a antimicrobianos, realizada em Moscou. Nessa reunião, a REDE-TB apresentou a proposta dos BRICS para lidar com a TB resistente na agenda global sobre resistência a antimicrobianos.

O PAPEL DA REDE-TB NA IMPLEMENTAÇÃO DA ESTRATÉGIA END TB EM NÍVEL NACIONAL

Em 2004, a REDE-TB ajudou a criar a primeira organização não governamental para o combate à tuberculose no Rio de Janeiro e, em novembro do mesmo ano, teve um papel ativo na criação da Parceria Brasileira contra a TB, ligada à Parceria *STOP TB*. Até hoje, a REDE-TB continua sendo a representante acadêmica da Comissão Executiva da Parceria Brasileira contra a TB.^(10,16) Além disso, os pesquisadores da REDE-TB lideraram mais de 80% dos projetos de pesquisa em tuberculose realizados no Brasil na última década.⁽¹⁷⁾

Desde 2007, sob a nova gestão do Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde), ocorre um maior nível de interação entre a REDE-TB e o governo brasileiro. Representantes da REDE-TB passaram a participar do Comitê Nacional Técnico-Consultivo do Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde). Em 2007, a REDE-TB juntou-se à Secretaria Executiva do Fundo Global de Combate à AIDS, Tuberculose e Malária e ajudou a criar o conceito de conselhos metropolitanos de combate à tuberculose.

Em 2013, em resposta a uma solicitação da OMS, a Força-Tarefa Global de Pesquisa em TB, a REDE-TB, o Programa Nacional de Tuberculose e a Secretaria de Ciência e Tecnologia (Ministério da Saúde) criaram o primeiro roteiro nacional de pesquisa em tuberculose, em uma reunião realizada na cidade de São Paulo. As áreas mais relevantes da pesquisa em tuberculose no Brasil foram identificadas com o objetivo de desenvolver a Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose para cumprir o terceiro pilar da estratégia *End TB* da OMS, que estava em discussão na OMS na época. Também em

2013, o *U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (dos *National Institutes of Health*) solicitou a ajuda da REDE-TB na identificação de locais clínicos no Brasil para a realização de estudos de coorte de pacientes com tuberculose e de seus como parte do projeto *Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis* (RePORT, Pesquisa Observacional Prospectiva Regional em Tuberculose). O objetivo do projeto RePORT, realizado em parceria com a Índia, a África do Sul e a China, foi coletar dados clínicos e laboratoriais para uso posterior em estudos relacionados à pesquisa básica e translacional. Locais nas cidades do Rio de Janeiro, Manaus e Salvador iniciaram o projeto RePORT com financiamento conjunto do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* e da Secretaria de Ciência e Tecnologia/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Ministério da Saúde). Posteriormente, uma série de projetos multinacionais foi lançada sob os auspícios do projeto *RePORT International*, que representa um consórcio de coortes regionais.⁽¹⁸⁾

No final de 2015, a REDE-TB, em colaboração com o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) e a Fundação Oswaldo Cruz, consolidou a Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose, a ser adotada por formuladores de políticas públicas e órgãos de financiamento.⁽¹⁹⁾ As prioridades de pesquisa foram desenvolvidas por meio do uso de múltiplas plataformas de pesquisa (abrangendo o espectro da ciência básica à pesquisa de sistemas de saúde). Em 2016, a REDE-TB e o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) realizaram uma pesquisa eletrônica nacional para revisar a Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose. Das 73 prioridades de pesquisa identificadas na Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose, 21 foram selecionadas (3 de cada uma das sete plataformas de pesquisa).⁽²⁰⁾ No mesmo ano, a REDE-TB apresentou um plano nacional preliminar de pesquisa em tuberculose em uma audiência pública na Câmara Federal, em que se discutiu a criação da Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose.⁽²¹⁾ Também em 2016, a REDE-TB submeteu um plano nacional preliminar de pesquisa em tuberculose (incluindo um orçamento para o período 2017-2021) ao Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) e ao Ministério da Ciência e Tecnologia.⁽²²⁾

Em 2017, foi definida uma agenda de pesquisa para proteção social no primeiro Workshop de Pesquisa em Proteção Social para o Controle da Tuberculose, realizado na cidade de Brasília. A REDE-TB juntamente com o Programa Global de TB da OMS, o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) e a Faculdade de Epidemiologia e Saúde da População da *London School of Hygiene and Tropical Medicine* discutiram a proposta nacional de pesquisa para cobrir os seguintes tópicos: identificação de determinantes do acesso de pacientes com tuberculose à proteção social no Brasil, em nível estrutural e individual; investigação de como diferentes modelos de atenção à saúde podem aumentar o acesso à proteção social e ao tratamento para pacientes com

tuberculose e suas famílias; e estabelecimento de uma plataforma para ligar a pesquisa biomédica e a de proteção social.⁽²³⁾ A REDE-TB foi convidada para participar do desenvolvimento do Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose, que é centrado em uma série de princípios, desafios e objetivos:

- a) Para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o Conselho Nacional de Saúde, a prioridade é fornecer cuidados de qualidade, com pouco envolvimento no desenvolvimento de produtos domésticos (medicamentos, vacinas e testes diagnósticos).
- b) Poucos profissionais vindos de universidades estão disponíveis para trabalhar na indústria nacional da saúde.
- c) Líderes da academia e pesquisadores na arena da saúde são avessos a interação com a indústria.
- d) Têm-se encontrado dificuldades com Entidades do sistema regulatório do Brasil (por exemplo, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária) na realização de projetos nacionais em colaboração com organizações internacionais.
- e) A academia e o sistema público de saúde não têm priorizado a gestão de sistemas de qualidade, sendo que poucos serviços e laboratórios clínicos públicos foram certificados pelo Instituto Nacional de Metrologia.
- f) Existe um alto déficit comercial anual (de 12 bilhões de dólares) no setor da saúde, em razão da baixa competitividade internacional e dos limitados investimentos do setor privado nacional em biotecnologia.

Em junho de 2017, durante a 15ª Exposição Nacional de Experiências Bem-sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças, realizada em Brasília, foi lançado o Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose. Os coordenadores da REDE-TB organizaram ativamente os diversos estágios, tais como consultas e reuniões públicas, do desenvolvimento do plano proposto pelo Ministério da Saúde. O Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose se baseia nos três pilares da estratégia *End TB* da OMS, e a experiência da REDE-TB foi utilizada com o objetivo de promover a interação entre o terceiro pilar e os outros dois pilares. O objetivo estabelecido do plano é a eliminação da tuberculose como problema de saúde pública até 2035, a ser alcançado em quatro fases, com marcos intermediários em 2020, 2025 e 2030. O plano também tem o objetivo de extirpar gastos familiares catastróficos causados pela doença, até 2020. Além disso, as reduções previstas para o número de óbitos por tuberculose são de 35%, 75% e 90% até 2020, 2025 e 2030, respectivamente, com correspondentes reduções na incidência da doença de 20%, 50% e 80%, respectivamente. Em junho de 2017, a REDE-TB foi convidada para representar a academia na primeira reunião da Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara Federal para monitorar o Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose lançado pelo Ministério da Saúde.⁽²⁴⁾ Em julho de 2017, a REDE-TB e o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) organizaram o VI Workshop Nacional de Pesquisa em Tuberculose, na cidade do Rio de Janeiro. Os principais

objetivos do workshop foram promover a criação de uma Comissão Nacional de Pesquisa em Tuberculose, incorporando o terceiro pilar da estratégia *End TB* da OMS ao Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose; otimizar a implementação da Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose, facilitando sua execução e monitoramento; e identificar estratégias que incentivem os atores-chave na investigação da tuberculose e os gestores de programas de tuberculose a participar da inclusão do terceiro pilar da estratégia *End TB* da OMS (pesquisa) e a interagir efetivamente com aqueles que trabalham no primeiro e segundo pilares.⁽²⁵⁾ Em julho de 2017, a REDE-TB apresentou o Plano Nacional de Pesquisa em Tuberculose para o Conselho Nacional de Saúde.⁽²⁶⁾ Em agosto do mesmo ano, a REDE-TB e o Programa Nacional de Tuberculose (Ministério da Saúde) ajudaram a criar a Comissão Nacional de Monitoramento Comunitário da Tuberculose com o objetivo de promover a interação entre pesquisadores e sociedade civil. Em novembro daquele ano, em resposta a uma solicitação da Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara Federal para monitorar o Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose, a REDE-TB sugeriu as seguintes ações, consideradas estratégicas para a implementação do Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose:

- a) a criação de uma comissão interministerial de ciência, tecnologia e inovação em tuberculose para coordenar os esforços nacionais relacionados ao desenvolvimento científico e tecnológico e à inovação, bem como para analisar o impacto clínico, epidemiológico e orçamentário da incorporação de novas tecnologias ao SUS
- b) o desenvolvimento de políticas públicas para facilitar a interação entre o setor industrial e as universidades/institutos de pesquisa, visando ao desenvolvimento de novas tecnologias, em nível nacional, e sua validação no sistema de saúde, com o objetivo de evitar a importação de tecnologias e diminuir o déficit comercial no setor da saúde
- c) a promoção, juntamente com agências governamentais, apoiada pela Frente Parlamentar Contra a Tuberculose nas Américas, a indústria nacional da saúde e a Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose, da alocação de recursos financeiros específicos para a pesquisa em tuberculose em áreas relacionadas aos três pilares da estratégia *End TB* da OMS, em nível nacional e internacional
- d) priorizar a capacitação para pesquisa em tuberculose no sistema de saúde, promovendo essa pesquisa em cursos de graduação e pós-graduação (programas de mestrado e doutorado)
- e) o desenvolvimento de sistemas locais de informação inovadores para a vigilância epidemiológica, permitindo o registro, o acompanhamento e a análise de pacientes com tuberculose e seus contatos, incluindo a coleta de informações básicas e também de dados sobre tratamento, exames e hospitalizações
- f) a participação ativa de universidades e institutos de pesquisa no Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose, na avaliação de novas tecnologias em saúde incorporadas ao SUS e no monitoramento dos objetivos e indicadores de processo

propostos no Plano Nacional de Eliminação da Tuberculose, reforçando a necessidade de realização de pesquisa operacional e de implementação, por meio de estudos quantitativos e qualitativos, sobre coinfeção tuberculose/HIV, tuberculose multirresistente, tuberculose entre detentos e tuberculose entre moradores de rua, bem como sobre tuberculose associada a transtornos mentais, uso de álcool e uso de outras drogas

- g) o desenvolvimento de projetos de pesquisa integrada nos aspectos de proteção social e biomédicos da infecção tuberculosa, levando em consideração valores humanos

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A REDE-TB representa uma nova forma de colaboração, na qual a sinergia de seus aspectos complementares facilita a transferência de conhecimento da academia, governo, sociedade civil e setor industrial nacional para a comunidade. Um modelo que integra e liga esforços, utilizando abordagens multisetoriais, foi utilizado pela OMS para desenvolver o terceiro pilar da sua estratégia *End TB* e teve papel-chave na criação da Rede BRICS de Pesquisa em Tuberculose, bem como no estímulo à inclusão da tuberculose na agenda política nacional de saúde pelo Governo brasileiro.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO; 2017.
- Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al., WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799-1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60570-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60570-0)
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [cited 2017 Nov 24]. A global action framework for TB research in support of the third pillar of WHO's end TB strategy; [about 2 screens]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/global-framework-research/en/>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [cited 2017 Nov 24]. A Toolkit for Developing A National TB Research Plan, in support of the third pillar of the End TB Strategy; [about 2 screens]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/TB_research_toolkit/en/
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2017 Nov 24]. Global Tuberculosis Report 2016 [about 2 screens]. Available in http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- United Nations [homepage on the Internet]. New York (NY): United Nations [cited 2017 Nov 24]. Global health and foreign policy: health employment and economic growth. [about 9 screens]. Available from: http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/71/159
- Lavrov S. BRICS: a new generation forum with a global reach. University of Toronto [article on the Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2017 Nov 24]; BRICS Information Centre [about 3 screens]. Available from: <http://www.brics.utoronto.ca/newsdesk/delhi/lavrov.html>
- Raviglione M, Uplekar M, Weil D, Kasaeva T. Tuberculosis makes it onto the international political agenda for health...finally. *Lancet Glob Health*. 2018;6(1):e20-e21. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30449-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30449-7)
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2017 Nov 24]. Moscow Declaration to End TB [about 2 screens]. Available from: http://www.who.int/tb/features_archive/Online_Consultation_MinisterialConferenceDeclaration/en/
- Kritski A, Ruffino-Netto A, Trajman A, Villa TCS, Lapa e Silva JR, Haddad DJ, et al. Brazilian Tuberculosis Research Network - REDE-TB. *An Inst Hig Med Trop*. 2016;15(Suppl 1):S35-S44.
- Lienhardt C, Espinal M, Pai M, Maher D, Raviglione MC. What research is needed to stop TB? Introducing the TB Research Movement. *PLoS Med*. 8(11): e1001135. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001135>
- World Health Organization. STOP TB Partnership. The Global Plan to Stop TB 2006-2015. Geneva: World Health Organization; 2006.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; [cited 2017 Nov 24]. Priorities in Operational Research to Improve Tuberculosis Care and Control. [Adobe Acrobat document, 133p.]. Available from: <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/technical/StopTB%20Guide.pdf>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. Strategic Advisory Group and Technical for Tuberculosis (STAG-TB); [about 2 screens]. <http://www.redetb.org/index.php/262-grupo-consultivo-estrategico-e-tecnico-para-a-tuberculose-stag-tb>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. Establishment of the Research Network on Tuberculosis, countries belonging to the BRICS: Brazil, Russia, India, China and South Africa; [about 4 screens] Available from: <http://www.redetb.org/index.php/296-estabelecimento-da-rede-de-pesquisa-em-tuberculose-dos-paises-pertencentes-aos-brics-brasil-russia-india-china-e-africa-do-sul>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. Brazilian Partnership Against Tuberculosis elects new coordination; [about 3 screens]. Available from: <http://www.redetb.org/index.php/299-parceria-brasileira-contra-a-tuberculose-elege-nova-coordenacao>
- Vasconcellos AG, Morel CM. Enabling policy planning and innovation management through patent information and co-authorship network analyses: a study of tuberculosis in Brazil. *PLoS One*. 2012;7(10):e45569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045569>
- Hamilton CD, Swaminathan S, Christopher DJ, Ellner J, Gupta A, Sterling TR, et al. RePORT International: Advancing Tuberculosis Biomarker Research Through Global Collaboration. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 3):S155-9. <https://doi.org/10.1093/cid/civ611>
- Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MO, Campos MM, Degraive WM, et al. Brazilian Response to Global End TB Strategy : The National Tuberculosis Research Agenda. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(1):135-45. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0330-2015>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. Linhas de Pesquisas em Tuberculose Priorizadas em 2016. [Adobe Acrobat document, 3p.]. Available from: <http://www.redetb.org/attachments/article/239/Linhas%20Pesquisas%20em%20TB%20Priorizadas%20Dez%202016.pdf>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. Public hearing debate national plan to end tuberculosis; [about 3 screens]. Available from: <http://www.redetb.org/index.php/238-audiencia-publica-debate-plano-nacional-pelo-fim-da-tuberculose>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. National TB Research Plan—RedeTB Proposal—2016 Dec 16. [Adobe Acrobat document, 38p.]. Available from: <http://www.redetb.org/attachments/article/250/National%20TB%20Research%20Plan%20-Rede%20TB%20Proposal%20-20%20Dec%2016%20-202016.pdf>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. Research in social protection for tuberculosis control is international debate topic; [about 2 screens]. Available from: <http://www.redetb.org/index.php/253-pesquisa-em-protecao-social-para-controle-da-tuberculose-e-tema-de-debate-internacional>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. Commission on Social Security and Family House of Representatives installs Working Group to monitor the National Plan For Tuberculosis End; [about 2 screens]. Available from: <http://www.redetb.org/index.php/259-comissao-de-seguridade-social-e-familia-da-camara-dos-deputados-instala-grupo-de-trabalho-para-o-acompanhamento-do-plano-nacional-pelo-fim-da-tuberculose>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. VI Workshop Nacional da Rede TB. Rio de Janeiro, junho de 2017; [about 15 screens]. Available from: <http://www.redetb.org/index.php/noticias/workshop-rede-tb-2017>
- REDE-TB [homepage on the Internet]. São Paulo: REDE-TB; [cited 2017 Nov 24]. CIASPP document presents strategies against Tuberculosis; [about 3 screens]. Available from: <http://www.redetb.org/index.php/290-comissao-intersetorial-de-atencao-a-saude-de-pessoas-com-patologias-ciaspp-em>



Tuberculose: onde estamos?

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{1,a}, Denise Rossato Silva^{2,b},
Margareth Pretti Dalcolmo^{3,c}

A tuberculose é a nona principal causa de morte em todo o mundo e a principal causa de morte por um único agente infeccioso, acima do HIV/AIDS. Os BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) são responsáveis por 53% de todos os casos de tuberculose no mundo. Estima-se que, em 2016, tenha havido 1,3 milhões de mortes por tuberculose entre indivíduos HIV negativos e outras 374.000 mortes entre indivíduos HIV positivos. Estima-se também que, em 2016, 10,4 milhões de pessoas (adultos: 90%; homens: 65%; pessoas com HIV: 10%) tenham apresentado tuberculose doença (isto é, foram casos incidentes). A tuberculose resistente é uma ameaça persistente; houve 490.000 casos de tuberculose multirresistente em 2016, além de 110.000 casos de tuberculose sensível à isoniazida e resistente à rifampicina.⁽¹⁾

A Assembléia Mundial da Saúde, convocada anualmente pela Organização Mundial da Saúde, aprovou uma resolução com total apoio à nova *Global TB Strategy* (Estratégia Mundial contra a TB) pós-2015 e suas metas ambiciosas. O objetivo da estratégia é acabar com a epidemia global de tuberculose; a meta é uma redução de 90% das mortes por tuberculose e dos novos casos da doença entre 2015 e 2035.⁽¹⁾

Estima-se que apenas dois terços de todos os casos incidentes de tuberculose em todo o mundo sejam notificados aos programas nacionais de controle da tuberculose e relatados à Organização Mundial da Saúde; o fortalecimento e a expansão da atual rede de institutos de diagnóstico são necessários para garantir o acesso universal ao diagnóstico precoce e preciso da tuberculose.⁽²⁾

O diagnóstico preciso de tuberculose ativa é um pré-requisito para qualquer programa bem-sucedido de controle: um paciente que tenha tuberculose e não seja diagnosticado permanecerá infeccioso, com risco de morte, ao passo que um paciente que não a tenha e erroneamente receba diagnóstico de tuberculose será desnecessariamente exposto a medicamentos potencialmente tóxicos, e os recursos de saúde pública serão desperdiçados.⁽³⁾ Além disso, o diagnóstico é confirmado em laboratório em apenas uma fração dos casos estimados de tuberculose multirresistente. A capacidade adequada de diagnosticar todos os casos de tuberculose resistente é essencial para que o tratamento e controle da doença progridam globalmente.⁽²⁾ Portanto, a estratégia de controle da tuberculose deve assegurar a prestação de serviços para o diagnóstico precoce e o tratamento adequado de todas as formas da doença que afetem pessoas de todas as idades.^(2,4) Medicamentos novos, acessíveis, mais seguros e mais eficazes que propiciem esquemas de tratamento mais curtos e mais fáceis de administrar são fundamentais para melhorar os desfechos do tratamento da tuberculose resistente.⁽⁵⁾

Uma pesquisa recente da literatura revelou uma revisão que se concentra no tratamento da tuberculose e que apresenta informações atuais a respeito desse aspecto fundamental do controle da tuberculose⁽⁶⁾; mostrou também um estudo mundial sobre o uso atual e a aceitação de novos testes para o diagnóstico de tuberculose ativa.⁽⁷⁾ Além de contribuir para o tratamento de casos individuais, estudos como os supracitados contribuem para a elaboração de diretrizes e de políticas locais atualizadas, necessárias, particularmente, em países com significativa carga da doença, como o nosso.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. World Health Organization. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. Drobniewski F, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Bang D, Papaventsis D. Diagnosis of tuberculosis and drug resistance: what can new tools bring us? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(7):860-70. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0180>
4. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):e1-e33. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw694>
5. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva: World Health Organization; 2017.
6. Rabahi MF, Silva Júnior JLRD, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tuberculosis treatment. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):472-486. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000388>
7. Amicosante M, D'Ambrosio L, Munoz M, Mello FCQ, Tebruegge M, Chegou NN, et al. Current use and acceptability of novel diagnostic tests for active tuberculosis: a worldwide survey. *J Bras Pneumol*. 2017;43(5):380-392. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000219>

1. Instituto de Doenças do Tórax – IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Centro de Referência Hélio Fraga, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>; b. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>; c. <http://orcid.org/0000-0002-6820-1082>



Calcificações linfonodais

Edson Marchiori^{1,a}, Bruno Hochhegger^{2,b}, Gláucia Zanetti^{1,c}

Paciente feminina, 61 anos, com queixas de tosse seca e dispneia progressiva há 5 anos. A TC de tórax evidenciou pequenos nódulos e estrias densas nas regiões posteriores dos lobos superiores, além de extensas calcificações linfonodais, várias delas predominando na periferia dos linfonodos, caracterizando o aspecto “em casca de ovo”, e acometendo múltiplas cadeias linfáticas mediastinais, hilares e cervicais (Figura 1).

DISCUSSÃO

Calcificações linfonodais resultam mais frequentemente de infecções granulomatosas curadas, especialmente tuberculose e histoplasmoze. Outras causas menos comuns são a sarcoidose, a silicose, a amiloidose e calcificações secundárias a tratamento de linfomas

(radioterapia ou quimioterapia). Contudo, a paciente em questão apresentava características próprias nas calcificações linfonodais, que as tornam mais específicas. As calcificações envolvem linfonodos de múltiplas cadeias e, além disso, alguns apresentam um padrão de calcificação na periferia, chamado de “calcificações em casca de ovo”.

Quando calcificações acometendo múltiplas cadeias são observadas, duas doenças encabeçam a lista dos diagnósticos diferenciais: a silicose e a sarcoidose. A diferenciação por imagem pode ser muito difícil, uma vez que ambas as doenças podem cursar com pequenos nódulos, massas conglomeradas e áreas de enfisema. Nessa situação, a história clínica de contato prévio com pó de sílica é fundamental, uma vez que pacientes com silicose, em geral, exerceram atividades profissionais relacionadas a esse tipo de exposição. Embora a quase totalidade dos casos de silicose ocorram em pacientes do sexo masculino, a paciente relatava ter trabalhado em lapidação de pedras semipreciosas por 25 anos. Assim, o diagnóstico de silicose foi concluído.

A silicose é uma doença pulmonar fibrosante crônica, causada pela exposição prolongada a poeiras contendo sílica livre. O diagnóstico de silicose requer a combinação da história de exposição à sílica com achados característicos nos exames de imagem. Atividades profissionais comuns no Brasil incluem mineração, trabalho em pedreiras, perfuração de poços, de túneis e de galerias, indústria de cerâmicas, marmoraria, jateamento de areia e trabalho artesanal com pedras semipreciosas.

Os achados radiológicos clássicos são os pequenos nódulos, que tendem a se localizar nas regiões pulmonares posteriores e superiores, mas que podem se apresentar disseminados pelos pulmões. Os nódulos podem se aglomerar, formando massas conglomeradas. O comprometimento linfonodal mais comum se faz sob a forma de calcificações que comprometem múltiplas cadeias linfonodais. A história ocupacional, não só atual como passada, é decisiva para o diagnóstico final de silicose.

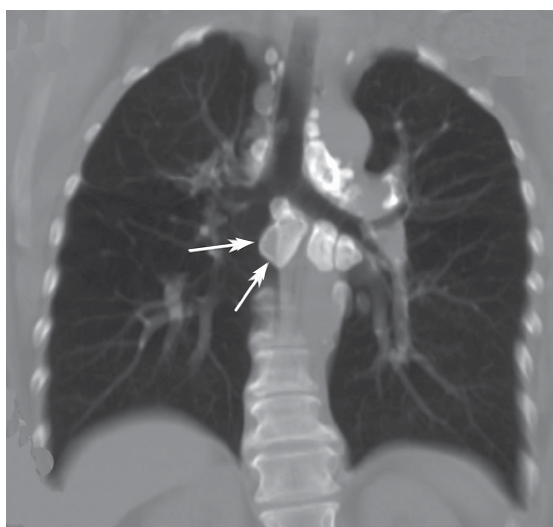


Figura 1. TC de tórax com janela para o mediastino e reconstrução coronal, evidenciando calcificações que comprometem linfonodos de várias cadeias mediastinais e hilares. Observar que vários deles apresentam calcificações predominando na sua periferia — calcificações “em casca de ovo” (setas).

LEITURA RECOMENDADA

1. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD, editors. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>; b. <http://orcid.org/0000-0003-1984-4636>; c. <http://orcid.org/0000-0003-0261-1860>



CrITÉrios de inclusão e exclusão em estudos de pesquisa: definições e por que eles importam

Cecília Maria Patino^{1,2,a}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,3,b}

CENÁRIO PRÁTICO

Um estudo transversal multicêntrico avaliou a adesão autorrelatada a terapias inalatórias entre pacientes com DPOC na América Latina.⁽¹⁾ Os critérios de inclusão e exclusão do estudo são apresentados no Quadro 1. Os autores constataram que a adesão autorrelatada foi baixa em 20% dos pacientes, intermediária em 29% e alta em 51%, e que a má adesão associou-se a mais exacerbações no último ano, menor carga tabágica e menor escolaridade. Os autores concluíram que a adesão subótima a terapias inalatórias foi comum entre os pacientes com DPOC e que intervenções são necessárias para melhorar a adesão.

CONTEXTO

O estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para os participantes de um estudo é uma prática padrão e necessária na elaboração de protocolos de pesquisa de alta qualidade. Critérios de inclusão são definidos como as características-chave da população-alvo que os investigadores utilizarão para responder à pergunta do estudo.⁽²⁾ Critérios de inclusão tpicos incluem características demográficas, clínicas e geográficas. Por outro lado, critérios de exclusão são definidos como aspectos dos potenciais participantes que preenchem os critérios de inclusão, mas apresentam características adicionais, que poderiam interferir no sucesso do estudo ou aumentar o risco de um desfecho desfavorável para esses participantes. Critérios de exclusão comuns incluem características dos indivíduos elegíveis que fazem com que eles tenham grandes chances de perda de seguimento, de não comparecer a consultas agendadas para coletar dados, de fornecer dados imprecisos, de apresentar comorbidades que poderiam gerar vieses nos resultados do estudo, ou aumentam o risco de eventos adversos (mais relevante em estudos que testam intervenções).

É muito importante que os investigadores não apenas definam critérios de inclusão e exclusão adequados ao

elaborarem um estudo, mas também avaliem como essas decises afetarão a validade externa dos resultados do estudo. Erros comuns relacionados aos critérios de inclusão e exclusão incluem a utilização da mesma variável para definir critérios de inclusão e exclusão (por exemplo, em um estudo incluindo apenas homens, listar sexo feminino como um critério de exclusão); a seleção de variáveis como critérios de inclusão que não dizem respeito à resposta da pergunta do estudo; e a não descrição de variáveis-chave nos critérios de inclusão que são necessárias para interpretar a validade externa dos resultados do estudo.

IMPACTO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NA VALIDADE EXTERNA DO ESTUDO

Em nosso exemplo, os investigadores descreveram os critérios de inclusão relacionados a características demográficas (idade ≥ 40 anos e sexo masculino ou feminino), características clínicas (diagnóstico de DPOC, doença estável, paciente ambulatorial e fumante ou ex-fumante); e critérios de exclusão relacionados a comorbidades que poderiam gerar vieses nos resultados (apneia do sono, outras doenças respiratórias crnicas e condies agudas ou crnicas que poderiam limitar a capacidade do paciente para participar do estudo). Com base nesses critérios de inclusão e exclusão, podemos fazer um julgamento sobre o impacto deles na validade externa dos resultados. Esses julgamentos requerem um profundo conhecimento da área de pesquisa, bem como da direção em que cada critério poderia afetar a validade externa do estudo. Como exemplo, os autores excluíram pacientes com comorbidades, e, portanto,  possível que os níveis de não adesão relatados não sejam generalizáveis para pacientes com DPOC com comorbidades, que muito provavelmente apresentam níveis mais altos de não adesão em virtude de seus esquemas medicamentosos mais complexos.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão de um estudo transversal multicêntrico com pacientes com DPOC na América Latina.⁽¹⁾

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
- Adultos ≥ 40 anos de idade - Diagnóstico de DPOC há pelo menos 1 ano - Pelo menos uma espirometria no último ano com relação $VEF_1/CVF < 0,70$ após o uso de broncodilatador - Fumantes ou ex-fumantes (> 10 anos-maço) - Doença estável (sem exacerbação recente)	- Diagnóstico de apneia do sono ou qualquer outra doença respiratória crônica - Qualquer condição aguda ou crônica que limite a capacidade do paciente para participar do estudo - Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido

REFERÊNCIAS

- Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Casas A, Ugalde L, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186777>
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 3rd ed, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.

2. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

3. Divisio de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-5742-2157>; b. <http://orcid.org/0000-0001-6548-1384>



Análise sequencial como ferramenta na detecção da ototoxicidade da amicacina no tratamento da tuberculose multirresistente

Karla Anacleto de Vasconcelos^{1,a}, Silvana Maria Monte Coelho Frota^{2,b},
Antonio Ruffino-Netto^{3,c}, Afrânio Lineu Kritski^{4,d}

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Faculdade de Fonoaudiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 3. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
 4. Disciplina de Tisiologia e Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6462-6390>
b. <http://orcid.org/0000-0003-3439-9681>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9770-4896>
d. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>

Recebido: 31 outubro 2016.
Aprovado: 18 junho 2017.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pesquisa Germano Gerhardt, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

INTRODUÇÃO

Em nível mundial, a tuberculose é a maior causa de morte entre as doenças infectocontagiosas e está associada aos aglomerados populacionais, às más condições de moradia e de alimentação, ao abuso de álcool, de tabaco e a outras comorbidades, como a infecção por HIV e diabetes mellitus, que contribuem para a disseminação da doença.⁽¹⁻³⁾

O aumento do registro de casos de tuberculose multirresistente (TBMR) é considerado pela Organização Mundial da Saúde uma ameaça mundial ao controle da doença. Em 2014, a estimativa da prevalência da TBMR mundial era de 3,3% para casos novos e de 20% para casos previamente tratados de tuberculose.⁽²⁾ No Brasil, a taxa de incidência entre os estados brasileiros varia de 11,0 a 68,4/100 mil habitantes, nos estados de Goiás e Amazonas, respectivamente. O estado do Rio de Janeiro apresenta uma incidência de 60,9/100 mil habitantes e é o estado que registra a maior taxa de mortalidade do país (5,0 óbitos/100 mil habitantes). Em 2013, no Brasil, foi implantado o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose e, a partir de então, é possível classificar e monitorar os casos de tuberculose resistente. A complexidade no manejo clínico da TBMR é justificada pelo elevado número de abandono de tratamento.⁽³⁾

RESUMO

Objetivo: Verificar a detecção precoce de ototoxicidade causada pelo uso de amicacina numa população tratada para tuberculose multirresistente (TBMR) por meio da realização de três testes distintos: audiometria tonal liminar (ATL), audiometria de altas frequências (AAF) e pesquisa de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD). **Métodos:** Estudo longitudinal de coorte prospectiva incluindo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 69 anos, com diagnóstico de TBMR pulmonar e que necessitaram utilizar amicacina por seis meses em seu esquema medicamentoso antituberculose pela primeira vez. A avaliação auditiva foi realizada antes do início do tratamento e depois de dois e seis meses do início do tratamento. A análise dos resultados foi realizada por meio de análise estatística sequencial. **Resultados:** Foram incluídos 61 pacientes, mas a população final foi constituída de 10 pacientes (7 homens e 3 mulheres), em razão da análise sequencial. Ao se comparar os valores das respostas dos testes com aqueles encontrados na avaliação basal, foram verificadas mudanças nos limiares auditivos compatíveis com ototoxicidade após dois meses de tratamento através da AAF e após seis meses de tratamento através da ATL. Entretanto, essas mudanças não foram verificadas através da pesquisa de EOAPD. **Conclusões:** Ao se considerar o método estatístico utilizado nessa população, é possível concluir que mudanças nos limiares auditivos foram associadas ao uso da amicacina no período de seis meses por meio de AAF e ATL e que a pesquisa de EOAPD não se mostrou eficiente na identificação dessas mudanças.

Descritores: Tuberculose; Perda auditiva; Aminoglicosídeos/toxicidade.

O desaparecimento dos sintomas no início do tratamento contribui para o abandono e o aparecimento de cepas resistentes aos diferentes medicamentos.^(4,5) Com o aumento dos casos de TBMR, torna-se necessária a adoção de regimes terapêuticos de segunda linha, com o uso de aminoglicosídeos.⁽⁵⁾

Os aminoglicosídeos são custo-efetivos e amplamente utilizados em pacientes com TBMR atendidos em países de baixa e média renda.^(6,7) Esses medicamentos apresentam ototoxicidade como um importante efeito adverso,⁽⁸⁾ exercendo sua toxicidade predominantemente em uma das porções do ouvido interno: nas células ciliadas na cóclea e no labirinto.^(9,10) Dados sobre a incidência desse evento em humanos permanecem controversos.^(10,11) A incidência varia de 7% a 90%^(8,11-22) e, de acordo com Brumett et al.,⁽⁹⁾ a discrepância entre a evidência clínica e os achados laboratoriais da ototoxicidade decorre de duas questões primordiais. A primeira é o fato de que os aminoglicosídeos afetam inicialmente as frequências mais altas (acima de 8 kHz), fora da faixa de discriminação da fala humana. A segunda questão está relacionada aos diferentes modelos de estudos e de critérios estabelecidos para ototoxicidade.

Monitorar adequadamente o paciente em uso de aminoglicosídeos é essencial para detectar danos auditivos

Endereço para correspondência:

Karla Anacleto de Vasconcelos. Rua Botucatu, 460, Bloco 4, apto. 305, Grajaú, CEP 20541-340, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 99888-1422. E-mail: karla.fono@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

que comprometam a faixa de frequência responsável pelo entendimento da fala e, com isso, evitar alterações psicossociais que estão associadas à dificuldade na comunicação. A escolha do teste para a avaliação auditiva adequada é essencial,^(10,12,13,15,17,18,20) assim como o método de análise dos dados.

O objetivo do presente estudo foi verificar a detecção precoce da ototoxicidade da amicacina em pacientes tratados para TBMR por meio da realização de três testes distintos: a audiometria tonal liminar (ATL), a audiometria de altas frequências (AAF) e a pesquisa de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD).

MÉTODOS

Foi realizado um estudo longitudinal de coorte prospectiva. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 69 anos, com diagnóstico de TBMR pulmonar, tratados no Centro de Referência Professor Hélio Fraga, localizado na cidade do Rio de Janeiro, e que necessitaram utilizar amicacina em seu esquema medicamentoso antituberculose pela primeira vez.

Foram excluídos aqueles que apresentaram história de exposição a níveis elevados de pressão sonora durante a pesquisa, que faziam uso de outros medicamentos ototóxicos, ou que apresentassem, a qualquer momento, resultados compatíveis com o comprometimento do ouvido médio ou externo. Para a avaliação desse comprometimento, foram realizadas inspeção do meato acústico externo (meatoscopia) e imitanciometria. Esses testes não tiveram seus dados incluídos na análise do presente estudo. Foram incluídos os pacientes que apresentaram curva timpanométrica normal, do tipo "A" exclusivamente e que responderam a uma entrevista inicial após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta dos dados ocorreu no período entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016.

A avaliação auditiva foi composta pelos seguintes procedimentos: pesquisa da EOAPD, ATL e AAF. Os testes foram realizados antes do início do tratamento antituberculose (M_0), após dois meses de tratamento (M_2) — fase de redução da dose semanal do medicamento — e após seis meses — período final do uso do aminoglicosídeo (M_6). A primeira avaliação serviu como referência para as demais.

Testes auditivos

Todos os testes foram realizados em cabina acústica calibrada de acordo com o Conselho Federal de Fonoaudiologia, norma ISO 8253-1.

ATL e AAF

Os testes foram realizados de acordo com o descrito por Katz.⁽¹⁰⁾ Na ATL foram pesquisadas respostas de via aérea nas frequências de 0,25 kHz, 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz e 8 kHz. Medidas de via óssea foram verificadas nas frequências de 0,5 kHz a 4 kHz. Limiares de reconhecimento da fala foram

pesquisados em todas as avaliações com o objetivo de confirmar os limiares nas frequências da fala. Na AAF foram pesquisadas as respostas nas frequências de 9 kHz, 10 kHz, 11,2 kHz, 12,5 kHz, 14 kHz e 16 kHz. A ototoxicidade foi definida (em limiares de via aérea) quando do aumento de 20 dB em uma única frequência ou do aumento de 10 dB em duas ou mais frequências vizinhas para os resultados da ATL, assim como o aumento de 10 dB em uma ou mais frequências entre 9 kHz e 14 kHz.^(23,24)

Os equipamentos utilizados foram um audiômetro Madsen Itera II A (GN Otometrics A/S, Taastrup, Dinamarca) e fones de ouvido TDH-39 (Telephonics Corporation, Farmingdale, NY, EUA). Os resultados foram expressos em dB NA (nível de audição).

Pesquisa de EOAPD

Na pesquisa das EOAPD, foi apresentado um estímulo simultâneo de dois tons puros (f_1/f_2). Essas frequências estiveram expressas pela razão de 1,22 ($f_1/f_2 = 1,22$). Foi utilizado o registro de resposta equivalente a $2f_1/f_2$. As relações de intensidade utilizadas foram 65 dB/55 dB (nível de pressão sonora, NPS).^(25,26) As frequências avaliadas foram 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz e 6 kHz.^(5,11) Foram considerados presentes os registros de respostas com valores maiores ou iguais a 6 dB acima do nível de ruído em cada frequência. O nível máximo de ruído permitido para a análise das respostas foi de 6 dB NPS.^(25,26) O teste foi realizado dentro da cabina acústica para garantir ao máximo a redução dos níveis de ruído registrados.

O critério utilizado para verificar danos cocleares por meio da pesquisa de EOAPD foi o mesmo descrito por Reavis et al.,⁽²⁴⁾ pelo qual reduções a partir de 4 dB na amplitude das respostas em duas ou mais frequências vizinhas, tendo como base os resultados obtidos em M_0 , são consideradas como efeito do medicamento ototóxico.

O equipamento utilizado foi o módulo ILO 292 USB II (Otodynamics Ltd., Hatfield, Reino Unido) acoplado a um microcomputador portátil (Hewlett-Packard Brasil, Barueri, Brasil) com sonda A (adulto).

Análise estatística

A análise dos resultados foi realizada por meio de análise estatística sequencial. Esse método atende a necessidades do rigor metodológico que garante a reprodutibilidade, a validade e a confiabilidade, permitindo economia de tempo e de insumos. Isso se deve ao fato de que o tamanho da amostra necessária para a decisão é uma variável aleatória, ao contrário de testes estatísticos usuais na área da saúde. As decisões são tomadas imediatamente após cada informação ser obtida no desenrolar o estudo, ou seja, rejeita-se ou não a hipótese H_0 ou continua-se o experimento com um maior número de medidas. O experimento termina com aceitação ou rejeição da H_0 , reduzindo, dessa forma, o número de observações necessárias. Para a determinação das regiões de decisão, foram estabelecidas as seguintes hipóteses: H_0 , não há perda

auditiva; H_1 , há perda auditiva. Fixando os erros α em 5% e os β em 10% e supondo $p_0 = 1\%$ ⁽²⁷⁾ e p_1 (a probabilidade de pessoas expostas ao aminoglicosídeo desenvolverem perda auditiva)⁽²⁸⁾ e variando de acordo com a referência estabelecida para cada teste, temos: para ATL, $p_1 = 18\%$ ⁽¹²⁾; b) para AAF, $p_1 = 67\%$ ⁽¹³⁾; e c) para a pesquisa EOAPD, $p_1 = 78\%$ ⁽²⁴⁾. Para cada cálculo foi estabelecido um gráfico com linhas limites específicas de rejeição e aceitação da H_0 , sendo o eixo y referente a "s" e o eixo x referente a "n - s". Com base nesses parâmetros, foram calculadas as linhas de decisão, utilizando as seguintes fórmulas:

$$R = \frac{\log \frac{1 - \beta}{\alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0}} + (n - s) \times \frac{\log \frac{1 - p_0}{1 - p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0}}$$

$$A = \frac{\log \frac{\beta}{1 - \alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0}} + (n - s) \times \frac{\log \frac{1 - p_0}{1 - p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0}}$$

onde, R representa a linha para rejeição e A representa a linha para aceitação da H_0 ^(29,30). Os ouvidos foram avaliados separadamente com o objetivo de verificar prejuízos em cada cóclea isoladamente.

Os valores de referência utilizados em cada teste foram obtidos de estudos nos quais foram avaliados os danos auditivos ocasionados por uso de aminoglicosídeos por meio do mesmo teste e técnica, além dos mesmos critérios de definição de perda auditiva.^(24,27)

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob o número 75676/12.

RESULTADOS

De acordo com os critérios estabelecidos, foram incluídos 61 pacientes. A análise final constituiu-se de 10 pacientes em razão de o estudo amostral ter sido alcançado por meio da análise sequencial. Essa população foi composta por 7 homens (70%), com média de idade de 45,4 anos, e por 3 mulheres (30%), com média de idade de 49,0 anos. Todos apresentavam TBMR e utilizaram amicacina por seis meses no esquema medicamentoso.

Sobre o histórico otológico, foram autorreferidas apenas perda auditiva sensorio-neural prévia (em 1, 10%) e tontura (em 1, 10%; Tabela 1).

Não foram verificados casos de doenças associadas (HIV, diabetes mellitus ou hipertensão arterial sistêmica). Dentre os hábitos e dependências, observou-se que 8 pacientes (80%) relataram dependência ao álcool, 2 (20%) relataram o uso de drogas ilícitas frequentemente, e 7 (70%) relataram dependência

Tabela 1. Caracterização da população de estudo.

	Masculino		Feminino	
	n	%	n	%
Uso prévio de ototóxico				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Zumbido prévio				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Hipoacusia prévia				
Sim	1	14,3	0	0,0
Não	6	85,7	3	100,0
Tontura prévia				
Sim	0	0,0	1	33,3
Não	7	100,0	2	66,7
Prévia exposição a ruído				
Sim	2	28,6	2	66,7
Não	5	71,4	1	33,3
Cirurgia otológica				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
HIV positivo				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Diabetes mellitus				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Hipertensão arterial				
Sim	0	0,0	0	0,0
Não	7	100,0	3	100,0
Tabagismo				
Sim	5	71,4	2	66,7
Não	2	28,6	1	33,3
Alcoolismo				
Sim	7	100,0	1	33,3
Não	0	0,0	2	66,7
Drogas ilícitas				
Sim	2	28,6	0	0,0
Não	5	71,4	3	100,0
Escolaridade				
Analfabeto	1	14,3	1	33,3
Ensino fundamental	3	42,9	2	66,7
Ensino médio	2	28,6	0	0,0
Ensino superior	1	14,3	0	0,0

ao tabagismo, sendo que 2 desses se declararam ex-fumantes (Tabela 1).

Ao se compararem os valores das respostas dos testes obtidos em M_2 e M_6 com os encontrados em M_0 , foi possível verificar que, na análise auditiva realizada por meio da ATL, nenhum paciente apresentou mudanças de limiares auditivos compatíveis com os critérios de ototoxicidade no M_2 . Entretanto, no M_6 , foram verificadas mudanças compatíveis com ototoxicidade em 20% e em 30% no ouvido direito e esquerdo, respectivamente, na amostra. Com a utilização da AAF no M_2 , foram verificadas mudanças de limiares auditivos em 50%

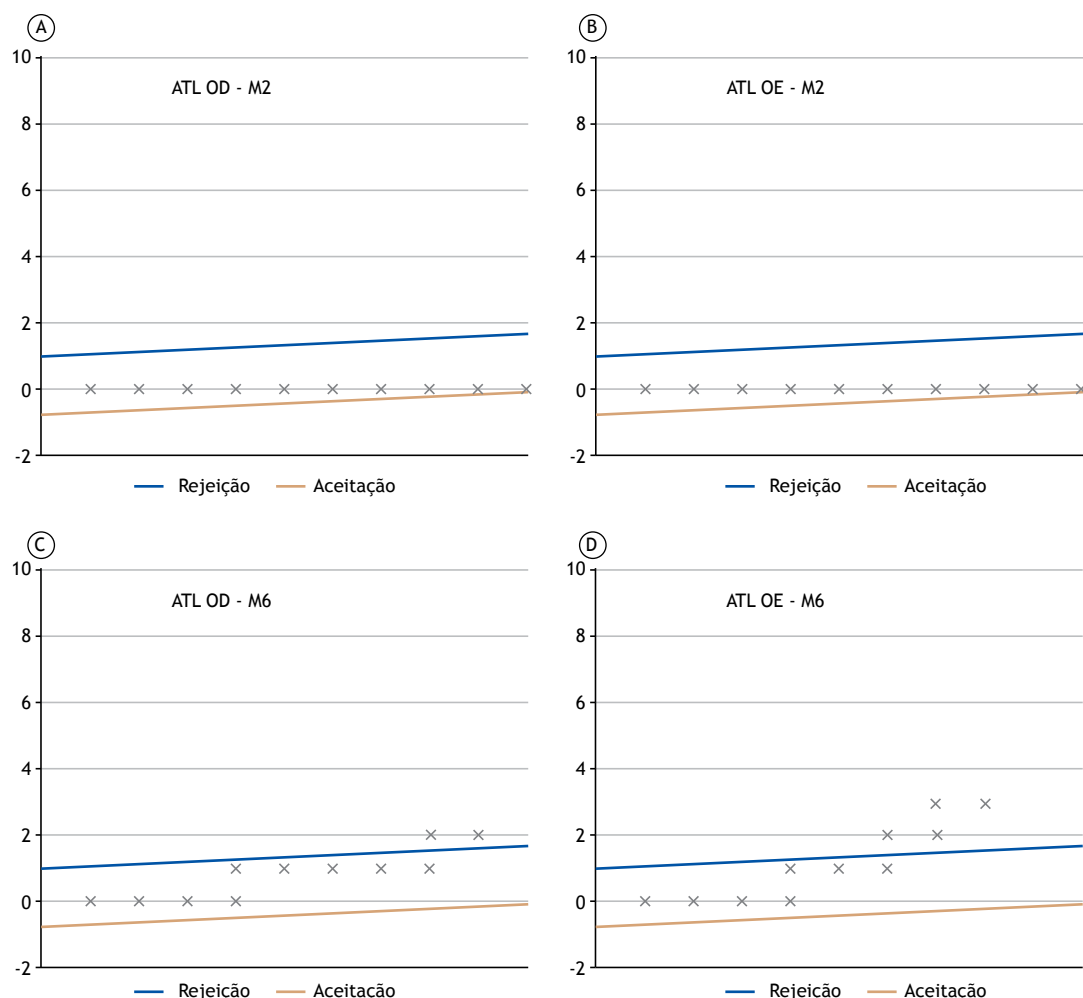


Figura 1. Análise sequencial dos resultados da audiometria tonal liminar (ATL) referentes aos ouvidos direito (OD) e esquerdo (OE) em dois meses (M2) de tratamento (em A e B) e em seis meses (M6) de tratamento (em C e D).

e em 60% dos pacientes, respectivamente, no ouvido direito e esquerdo, enquanto, no M_6 , em 70% dos pacientes no ouvido direito e esquerdo. Na análise das EOAPD, foram encontrados danos apenas no ouvido direito em 20% dos pacientes no M_2 ; porém, nenhum dano foi observado nos pacientes no M_6 .

Os resultados foram analisados comparando-se os resultados em M_0 (primeira avaliação) com os obtidos em M_2 (momento de redução da dose do aminoglicosídeo) e em M_6 (término do uso do aminoglicosídeo). Ao se considerarem os critérios para a verificação de ototoxicidade por meio da ATL, observou-se que, durante o período de acompanhamento da função auditiva, foi possível estabelecer uma associação do uso do aminoglicosídeo com mudanças dos limiares auditivos compatíveis com ototoxicidade no M_6 (Figura 1). Na avaliação auditiva realizada por meio da AAF, verificou-se uma associação das mudanças dos limiares auditivos com o uso do aminoglicosídeo em ambas os ouvidos já no M_2 (Figura 2). Nas avaliações realizadas por meio de EOAPD, houve a aceitação de H_0 já no M_2 , ou seja, o uso do aminoglicosídeo não esteve associado

ao dano auditivo. Durante o período de observação da função auditiva, verificou-se um aumento das EOAPD a partir do M_2 (Figura 3).

DISCUSSÃO

O dano auditivo que decorre do uso do aminoglicosídeo pode ser a perda auditiva permanente ou zumbido secundário à degradação sensorial das células ciliadas da cóclea.^(5,9) Já a tontura ou o desequilíbrio podem ocorrer devido aos danos nas estruturas sensoriais do sistema vestibular. Os danos ocorrem nas células ciliadas da cóclea por estresse oxidativo, que é iniciado em sua esfera basal.⁽²⁸⁾

Os aminoglicosídeos estão contemplados nos esquemas de tratamento da TBMR e são utilizados inicialmente por, no mínimo, seis meses.⁽³¹⁾ No presente estudo, a amicacina foi a medicação ototóxica utilizada em todos os pacientes. Essa droga é reconhecida como uma medicação cocleotóxica.^(8,21) A incidência da perda auditiva apresenta enorme variabilidade e pode depender de fatores genéticos, da suscetibilidade

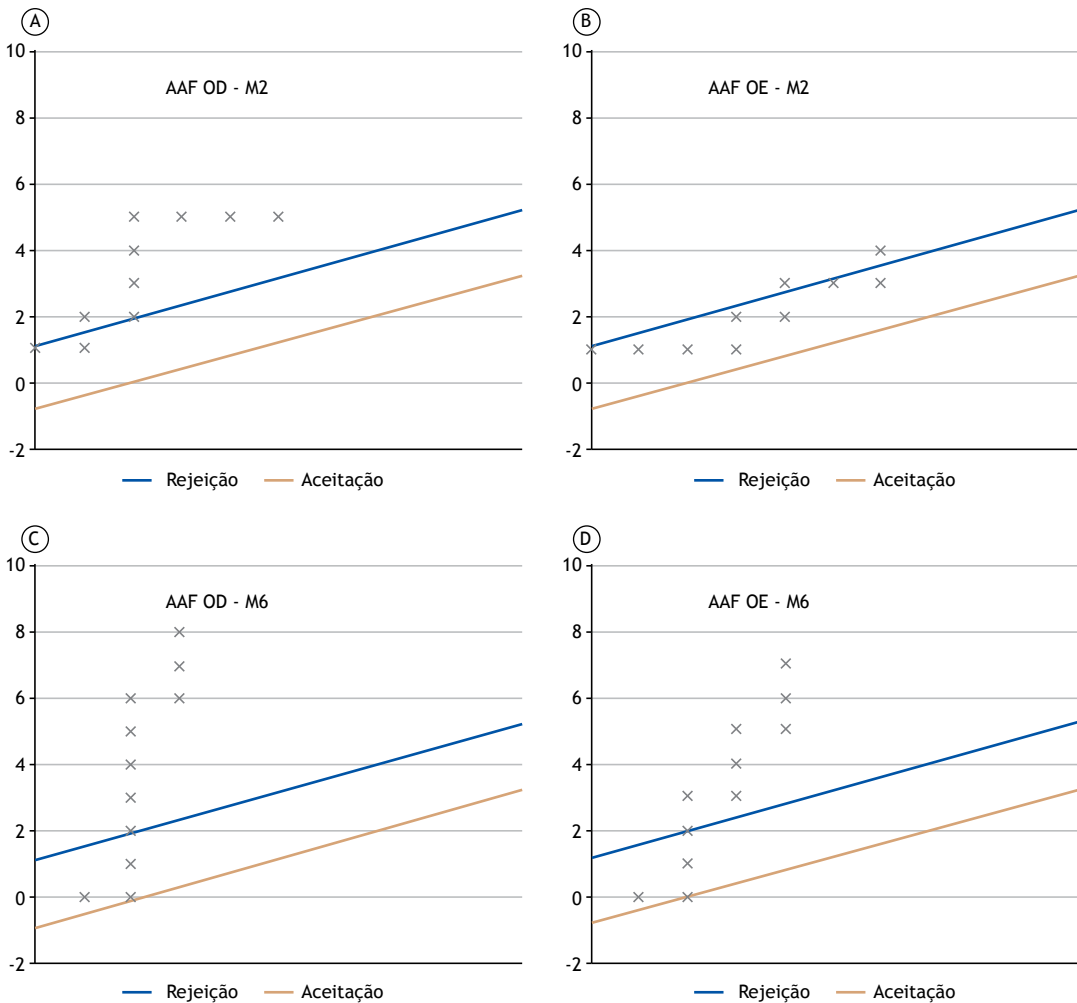


Figura 2. Análise sequencial dos resultados da audiometria de altas frequências (AAF) referentes aos ouvidos direito (OD) e esquerdo (OE) em dois meses (M2) de tratamento (em A e B) e em seis meses (M6) de tratamento (em C e D).

individual, do tipo de avaliação utilizada e dos critérios estabelecidos para a definição de perda auditiva.⁽¹⁰⁾ A detecção precoce da ototoxicidade permite modificações no esquema medicamentoso de forma a estabilizar e evitar o aumento dos danos nas estruturas do ouvido, reduzindo, dessa forma, as chances de um comprometimento nas relações psicossociais por meio do prejuízo na comunicação do indivíduo.⁽¹⁰⁾

A ATL é a avaliação auditiva mais utilizada na prática clínica por analisar a faixa de frequência responsável pela discriminação dos sons familiares ao ser humano, incluindo a fala.⁽¹¹⁾ Foi verificada ototoxicidade em 20% em nossa amostra, e esses dados corroboraram achados da literatura.⁽¹³⁾ A ATL demonstrou ser uma avaliação adequada para monitorar e detectar o efeito ototóxico da amicacina durante o período de seis meses. Pode-se observar a rejeição da H_0 na avaliação M_6 em ambos os ouvidos, confirmando a associação entre o uso da amicacina e a perda auditiva. No entanto, a detecção precoce deveria ser determinada de forma que não se permitisse o comprometimento dessa região.^(5,13-15)

Ao se avaliar os resultados da AAF, foi possível estabelecer a associação entre o uso da amicacina e as mudanças dos limiares auditivos já em M_2 , e essa associação foi mantida e observada de forma mais precisa em M_6 . As proporções encontradas no presente estudo mais uma vez corroboram dados descritos na literatura^(5,13-15) e podem ser justificadas pela área de frequências avaliada.⁽¹⁴⁾ A AAF está sendo incluída cada vez mais na avaliação complementar da audição,^(5,9-11,13,22,24) mas está longe de ser considerada um teste de rotina, mesmo nos casos de monitoramento da função auditiva,⁽¹⁰⁾ pois o equipamento que realiza a AAF apresenta um custo elevado e sua utilidade clínica é limitada pela falta de padrões de normalidade. A variabilidade das respostas, mesmo em indivíduos sem histórias de queixas ou de patologias otológicas, dificulta o estabelecimento de padrões de normalidade para esse teste.⁽¹⁰⁾ Dessa forma, os casos de monitoramento da função auditiva por meio da AAF devem ter suas respostas sempre comparadas a uma avaliação que antecede a exposição que ofereça risco de dano da função auditiva.^(5,10)

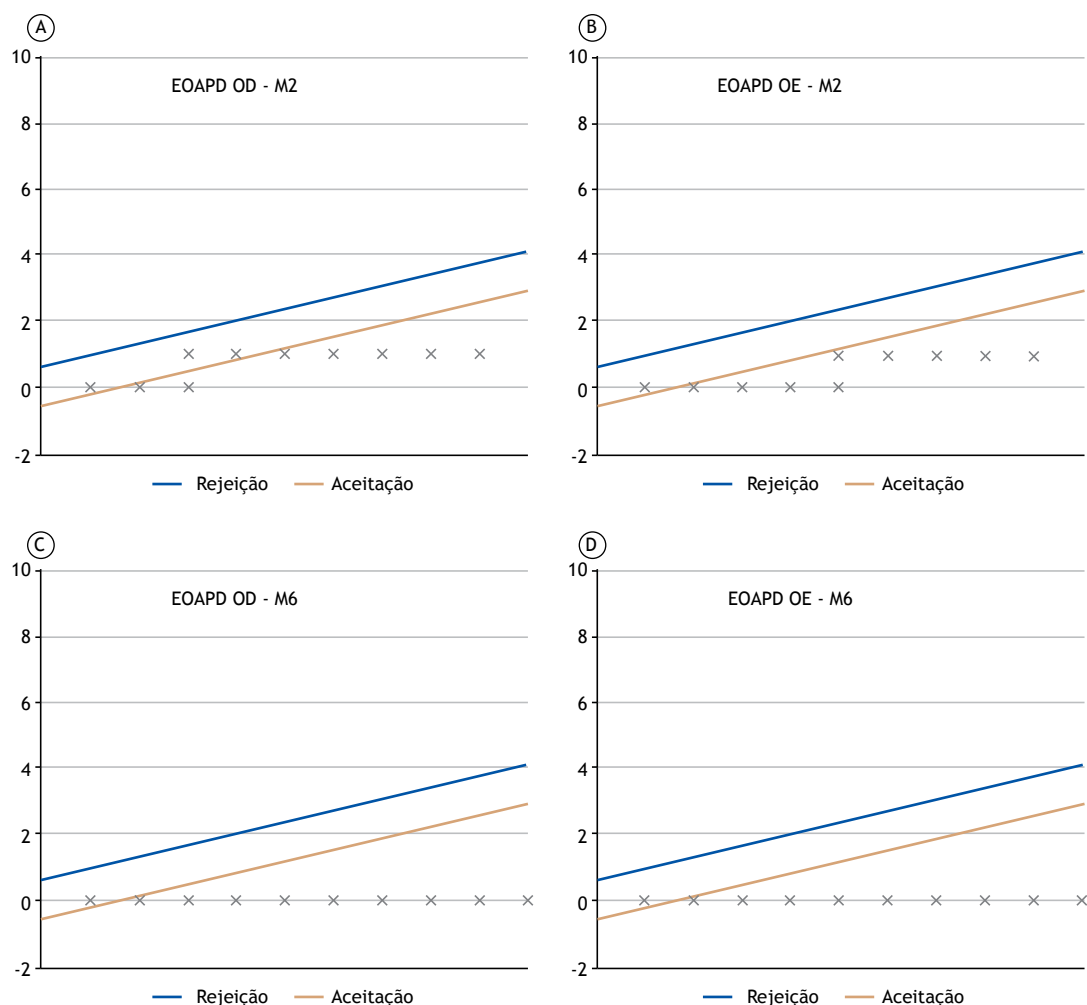


Figura 3. Análise sequencial dos resultados da pesquisa de emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) referentes aos ouvidos direito (OD) e esquerdo (OE) em dois meses (M2) de tratamento (em A e B) e em seis meses (M6) de tratamento (em C e D).

A pesquisa de EOAPD é descrita como capaz de detectar a ototoxicidade da forma mais precoce possível por avaliar as células ciliadas externas.^(13,14,22,23,26) É considerado um teste rápido, indolor, objetivo e confiável. No presente estudo, o teste detectou dano auditivo em 20% da população apenas no ouvido direito no M₂, ou seja, 2 pacientes apresentaram redução na amplitude das respostas, e esse achado não se manteve no M₆. A pesquisa de EOAPD está indicada para o monitoramento da função auditiva pela *American Speech-Language-Hearing Association*.⁽²³⁾ No entanto, em razão de esses resultados apresentarem uma grande variabilidade, mesmo em ouvintes normais, é sugerido que, na utilização dessa pesquisa, seja sempre considerada a comparação das respostas entre o teste e o reteste. A *American Speech-Language-Hearing Association*⁽²³⁾ relaciona a variabilidade das respostas aos diferentes equipamentos utilizados, aos diferentes parâmetros para a definição de presença ou ausência de EOA, à forma de colocação da sonda ou aos métodos estatísticos utilizados nos diferentes estudos. Como não

foi encontrado nenhum registro na literatura que possa justificar o aumento e a manutenção de EOAPD durante o uso dos aminoglicosídeos, é possível que essa variação possa ter ocorrido pela colocação inadequada da sonda durante o teste. Já a manutenção das amplitudes e até mesmo pequenos acréscimos registrados podem ter ocorrido pelo estado geral dos pacientes acometidos pela TBMR. Nesse caso, os valores utilizados como referência no presente estudo (M₀) poderiam ter sofrido influência do estado de saúde geral dos pacientes que iniciavam o tratamento, apresentando respostas que não corresponderiam a sua real condição auditiva, ou seja, as respostas que serviram como referência estavam, naquele momento, inadequadas. Esse se trataria de um viés que não pode ser controlado. Na pesquisa de EOAPD, os sons são gerados na cóclea pelas células ciliadas saudáveis. Alterações fisiológicas podem interferir nas respostas,⁽¹¹⁾ e é sabido que, em geral, a condição de saúde dos pacientes com TBMR é precária antes do tratamento. Outro fator que deve ser considerado ao monitorar a função auditiva por

meio de EOAPD é a faixa de frequência avaliada pelo teste. O teste não avalia a faixa de frequências onde são iniciados os danos auditivos que decorrem da ação dos aminoglicosídeos. Em estudos realizados em modelo animal, observou-se uma melhora nas respostas de EOAPD durante um período de tempo após o uso de ototóxicos. Essa melhora nas respostas foi seguida do registro da diminuição das mesmas. Os autores justificam que áreas vizinhas àquelas danificadas pelo medicamento podem responder, num primeiro momento, na tentativa de compensar o dano em uma área específica da cóclea.^(11,28,32)

Estudos na área da saúde têm como uma de suas questões fundamentais o estabelecimento da causalidade. Determinar como essa causalidade é instituída de forma representativa em uma população constitui um desafio para os pesquisadores. Atribuir o nível de significância estatística de determinado evento tem sido apresentado como evidência de uma relação causal, assim como a inexistência dessa relação descarta as hipóteses testadas.⁽²⁹⁾ Por meio da análise sequencial, foi possível estabelecer a relação causal entre o uso da amicacina

e as mudanças de limiares auditivos na faixa de altas frequências, demonstrando que é possível a utilização desse método também na área da saúde.

Como limitações do estudo, citamos a ausência de uma avaliação sistemática da capacidade cognitiva dos pacientes submetidos às entrevistas, a falta de realização da estratégia de tratamento diretamente observado e a falta da quantificação sérica do aminoglicosídeo nos pacientes durante o período de estudo.

Ao se considerar o método estatístico utilizado no período de seis meses é possível concluir que as mudanças de limiares auditivos associadas ao uso da amicacina foram verificadas por meio de ATL e AAF e que a pesquisa de EOAPD não se mostrou eficiente na identificação das mudanças dos limiares auditivos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes e funcionários do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, assim como, especialmente, à Dra. Margareth Dalcolmo e à enfermeira Suzanne Leite.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Especial Tuberculose. Boletim Epidemiológico [serial on the Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Oct 1];43 Mar. [Adobe Acrobat document, 12p.]. Available from: http://antigo.ses.rs.gov.br/upload/1337634001_Tuberculose-Boletim%20Epidemio.pdf
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2015 [cited 2016 Oct 1]. Global Tuberculosis Report 2015, 20th ed. 2015. [Adobe Acrobat document, 204p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. Boletim Epidemiológico [serial on the Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 1];46(9). [Adobe Acrobat document, 19p.]. Available from: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>
4. Vasconcelos KA, Lima MA, Frota S, Ruffino Netto A, Kritski AL. Audiometric evaluation of patients treated for pulmonary tuberculosis. J Bras Pneumol 2012;38(1):81-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100012>
5. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2007;41 Suppl 1:34-42. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800006>
6. Dalcolmo MP. Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente. Pulmão RJ. 2012;21(1):55-9.
7. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. Int J Otolaryngol. 2011;2011:937861. <https://doi.org/10.1155/2011/937861>
8. Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. Audiol Neurotol. 2002;7(3):171-4. <https://doi.org/10.1159/000058305>
9. Brummett RE, Fox KE. Aminoglycoside-induced hearing loss in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1989;33(6):797-800. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.6.797>
10. Katz J. Avaliação dos Limiares por Via Aérea. In: Katz J, editor. Tratado de Audiologia Clínica. 4th ed. São Paulo: Manole, 1999. p.97-108.
11. Dulon D, Aran JM, Zajic G, Schacht J. Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. Antimicrob Agents Chemother. 1986;30(1):96-100. <https://doi.org/10.1128/AAC.30.1.96>
12. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. BMC Ear Nose Throat Disord. 2007;7:5. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-7-5>
13. Fausti AS, Frey RH, Henry JA, Olson DJ, Schaffer HI. High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. J Rehabil Res Dev. 1993;30(3):333-41.
14. de Jager P, van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(7):622-7.
15. Lima ML, Lessa F, Aguiar-Santos AM, Medeiros Z. Hearing impairment in patients with tuberculosis from Northeast Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2006;48(2):99-102. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000200008>
16. Carmo LC, Silveira JA, Marone SA, D'Ottaviano FG, Zagati LL, Lins EM. Audiological study of an elderly Brazilian population. Rev Bras Otorrinolaringol. 2008;74(3):342-9. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000300006>
17. Fernandez M, Morata TC. Auditory and extra-auditory effects of occupational exposure to noise and vibration [Article in Portuguese]. Rev Bras Otorrinolaringol. 2002;68(5):705-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992002000500017>
18. Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. Anat Rec (Hoboken). 2012;295(11):1837-50. <https://doi.org/10.1002/ar.22578>
19. Karlsmose B, Lauritzen T, Engberg M, Parving A. A five-year longitudinal study of hearing in a Danish rural population aged 31-50 years. British J Audiol. 2000;34(1):47-55. <https://doi.org/10.3109/03005364000000117>
20. Melchionda V, Wyatt H, Capocci S, Garcia Medina R, Solamalai A, Katiri S, et al. Amikacin treatment for multidrug resistant tuberculosis: how much monitoring is required? Eur Respir J. 2013;42(4):1148-50. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184312>
21. Geyer LB, Menna Barreto SS, Weigert LL, Teixeira AR. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81(6):589-97. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.011>
22. Konrad-Martin D, Helt WJ, Reavis KM, Gordon JS, Coleman LL, Bratt GW, et al. Ototoxicity: Early Detection and Monitoring. ASHA Lead. 2005;10:1-14. <https://doi.org/10.1044/leader.FTR1.10072005.1>
23. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) [homepage on the Internet]. Rockville (MD): ASHA [cited 2016 Oct 1]. Guidelines. Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy; [about 32 screens]. Available from: <http://www.asha.org/policy/g11994-00003.htm>
24. Reavis KM, McMillan G, Austin D, Gallun F, Fausti SA, Gordon JS, et al. Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. Ear Hear. 2011;32(1):61-74.
25. Gorga MP, Neely ST, Ohlrich B, Hoover B, Redner J, Peters

- J From laboratory to clinic: a large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss. *Ear Hear.* 1997;18(6):440-55. <https://doi.org/10.1097/00003446-199712000-00003>
26. Ribeiro L, Sousa C, Sousa A, Ferreira C, Duarte R, Faria E, et al. Evaluation of hearing in patients with multiresistant tuberculosis [Article in Portuguese]. *Acta Med Port.* 2015;28(1):87-91. <https://doi.org/10.20344/amp.5783>
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa nacional de saúde 2013–Ciclos de vida: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
28. Cardinaal RM, de Groot JC, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF. Histological effects of co-administration of an ACTH(4-9) analogue, ORG 2766, on cisplatin ototoxicity in the albino guinea pig. *Hear Res.* 2000;144(1-2):157-67. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(00\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(00)00061-7)
29. Berquó ES, Barbosa V. Nota sobre a aplicação da análise sequencial na rotina de laboratório de uma campanha de erradicação de malária. Avaliação da capacidade diagnóstica de microscopistas. *Arq Fac Hig Saude Pub Univ Sao Paulo.* 1958;12(2):129-34. <https://doi.org/10.11606/issn.2358-792X.v12i2p129-134>
30. Berquó ES, Souza JM, Gotlieb SL. Bioestatística. São Paulo: EPU; 1981.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2016 Oct 1]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, 2011. [Adobe Acrobat document, 298p.]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
32. Petersen L, Rogers C. Aminoglycoside-induced hearing deficits – a review of cochlear ototoxicity, *S Afr Family Pract.* 2015;57:2:77-82. <https://doi.org/10.1080/20786190.2014.1002220>



Aspectos clínicos em pacientes com infecção pulmonar por micobactérias do complexo *Mycobacterium abscessus* na Amazônia brasileira

José Tadeu Colares Monteiro^{1,a}, Karla Valéria Batista Lima^{2,b},
Adriana Rodrigues Barretto³, Ismari Perini Furlaneto^{1,2,c},
Glenda Moraes Gonçalves^{3,d}, Ana Roberta Fusco da Costa^{2,e},
Maria Luiza Lopes², Margareth Pretti Dalcolmo^{4,5,f}

1. Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia, Centro Universitário do Estado do Pará, Universidade do Estado do Pará, Belém (PA) Brasil.
 2. Laboratório de Biologia Molecular, Seção de Bacteriologia e Micologia, Instituto Evandro Chagas, Ananindeua (PA) Brasil.
 3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.
 4. Programa de Pós-Graduação, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 5. Centro de Referência Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-7359-5178>
b. <http://orcid.org/0000-0001-5807-0392>
c. <http://orcid.org/0000-0001-9941-0162>
d. <http://orcid.org/0000-0002-0434-7664>
e. <http://orcid.org/0000-0001-8719-4933>
f. <http://orcid.org/0000-0002-6820-1082>

Recebido: 12 dezembro 2016.

Aprovado: 16 outubro 2017.

Trabalho realizado no Ambulatório de Micobactérias Não Tuberculosas, Hospital Universitário João de Barros Barreto – HUJBB – Belém (PA) e no Laboratório de Biologia Molecular, Seção de Bacteriologia e Micologia, Instituto Evandro Chagas, Ananindeua (PA) Brasil.

INTRODUÇÃO

As micobactérias não tuberculosas (MNT) compreendem o grupo de microorganismos que diferem do *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*. São hoje documentadas mais de 100 espécies de crescimento rápido ou lento, patogênicas ou não, sendo muitas espécies saprófitas ambientais e algumas mais relacionadas a infecções oportunistas em imunodeprimidos.⁽¹⁾ O número de casos de infecções pulmonares por MNT vem emergindo em todo mundo, e os patógenos mais envolvidos são *M. kansasii*, *M. abscessus* e os membros do *M. avium* complex (MAC, complexo *M. avium*). O complexo *M. abscessus* (CMA) é caracterizado por micobactérias de crescimento rápido em meios de cultura, representadas pelas subespécies

M. abscessus subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* e *M. abscessus* subsp. *bolletii*,⁽²⁾ sendo a principal característica desse complexo a presença de genes indutores de resistência aos macrolídeos, cujo gene principalmente descrito é *erm*, exceto no caso da subespécie *massiliense*, o que causa grande dificuldade na resposta ao tratamento dos infectados.⁽³⁾ Em casos de infecções pulmonares pelo CMA, os protocolos envolvem o uso de macrolídeos (claritromicina ou azitromicina), aminoglicosídeos (amicacina) e há esquemas com cefoxitina, imipenem e tigeciclina.⁽⁴⁾ Dessa forma, os esquemas podem incluir até dois agentes de administração parenteral (amicacina, imipenem, tigeciclina ou cefoxitina) por um tempo prolongado (1 ano). O perfil

RESUMO

Objetivo: Descrever as manifestações clínicas de pacientes com infecção pulmonar por micobactérias do complexo *Mycobacterium abscessus* (CMA) e compará-las com as daqueles infectados com outras micobactérias não tuberculosas (MNT). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo envolvendo 43 pacientes divididos em dois grupos: grupo CMA, com pacientes com infecção pulmonar por CMA (n = 17); e grupo MNT, com pacientes com infecção pulmonar por MNT que não CMA (n = 26). Os pacientes foram previamente tratados com o esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol antes de o diagnóstico de MNT ser confirmado com culturas positivas em duas amostras de escarro diferentes. As sequências nucleotídicas dos genes *hsp65*, *RNAr 16S* e/ou *rpoB* foram analisadas para a identificação das micobactérias. Foram coletadas características demográficas, clínicas e radiológicas, assim como respostas terapêuticas e desfechos. **Resultados:** A única manifestação clínica significativamente mais frequente no grupo CMA que no grupo MNT foi hiporexia (p = 0,0306). A chance de haver a necessidade de utilização de um segundo esquema terapêutico foi quase 12 vezes maior no grupo CMA que no grupo MNT. O sucesso terapêutico foi significativamente maior no grupo MNT que no grupo CMA (83,2% vs. 17,6%; p < 0,0001). A chance de recidiva no grupo CMA foi aproximadamente 37 vezes maior que no grupo MNT. **Conclusões:** Na amostra estudada, a resposta terapêutica da doença pulmonar causada por CMA evoluiu de forma menos favorável do que naquela causada pelas demais MNT. **Descritores:** Micobactérias não tuberculosas/classificação; Micobactérias não tuberculosas/efeitos de drogas; Pneumopatias.

Endereço para correspondência:

José Tadeu Colares Monteiro. Avenida Conselheiro Furtado, 2510, apto. 702, Cremação, CEP 66040-100, Belém, PA, Brasil.
Tel.: 55 91 98934-6998. E-mail: tadeucolares@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

dos pacientes mais acometidos pelas micobactérias do CMA não se diferencia do daqueles acometidos por outras micobactérias, cuja maioria é composta por mulheres de meia-idade e portadoras de alterações estruturais pulmonares (bronquiectasias).⁽⁵⁾ Quanto à epidemiologia das MNT no Brasil, há diferentes prevalências regionais das espécies envolvidas. Em um recente levantamento avaliando a incidência de casos entre pacientes diagnosticados equivocadamente como tuberculose pulmonar, foi observado que 8% daqueles pacientes apresentavam outras micobactérias nos estados da Bahia, Piauí e Pará; em São Paulo, que compreendia a maior parte dos casos, 20% dos pacientes diagnosticados com tuberculose tinham na verdade MNT.^(6,7) Sendo o Brasil um país de dimensões continentais, as diferenças demográficas devem ser consideradas, e a escassez de estudos brasileiros justifica novos estudos nessa área para a compreensão da história natural desses pacientes em um contexto regional.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e analítico do tipo coorte retrospectiva, que utilizou dados de todos os pacientes com diagnóstico de infecção pulmonar por MNT acompanhados entre os anos de 2003 e 2013 no Ambulatório de MNT do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), localizado na cidade de Belém (PA), referência no atendimento de pacientes com tuberculose multirresistente e MNT no estado. A amostra foi caracterizada por conveniência. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do HUJBB (CAAE: 44731115.6.3001.0017). Os dados foram coletados de prontuários e questionários já registrados em consultas médicas mensais. A reavaliação dos pacientes foi realizada a partir de seis meses após o início do tratamento através de registros em fichas devidamente preenchidas, incluindo dados de avaliação clínica, bacteriológica (resultados de culturas) e radiológica (laudos radiológicos). Os critérios de inclusão foram apresentar diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial — esse último confirmado com culturas positivas em duas amostras diferentes de escarro, de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (ATS) — de infecção pulmonar por MNT e ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, sendo excluídos os casos em que foi isolado concomitantemente *M. tuberculosis*. A identificação da espécie e subespécie de micobactéria envolvida, realizada no Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Evandro Chagas, foi efetuada por meio de análise das sequências nucleotídicas dos genes *hsp65*, *RNAr 16S* e/ou *rpoB*, dependendo da espécie isolada. Os participantes foram separados em dois grupos: grupo CMA, composto por 17 indivíduos com infecção pulmonar por membros do CMA, e grupo MNT, composto por 26 indivíduos com infecção pulmonar por MNT não pertencentes ao CMA. As variáveis estudadas foram categorizadas como demográficas, clínicas e radiológicas (em radiografia posteroanterior e/ou TCAR de tórax).

As respostas terapêuticas foram categorizadas após o uso dos esquemas disponíveis na instituição. Foram utilizados como primeiro esquema: claritromicina (500 mg i.v.; 12/12 h), etambutol (1.200 mg; 24/24 h) e rifampicina (600 mg v.o.; 24/24 h). No segundo esquema, foi acrescentada amicacina (500 mg i.m.; 3 vezes/semana) ou estreptomicina (1 g i.m.; 3 vezes/semana). No terceiro esquema, acrescentou-se imipenem (500 mg v.o.; 6/6 h). Para a avaliação dos desfechos, considerou-se a melhora clínica, com registro em prontuário, e os resultados de cultura classificados em negatização da cultura, persistência da positividade (permanência da positividade por pelo menos seis meses após o início do tratamento) e positividade após negatização inicial (nova positividade nas culturas por dois meses consecutivos após a negatização inicial). A melhora radiológica após radiografia ou TCAR de tórax após o tratamento definiu o critério de cura até 2007 (anterior aos protocolos da ATS de 2007). As características sociodemográficas e clínicas foram expressas sob a forma de médias e desvios-padrão, medianas e intervalos interquartis, assim como frequências absolutas e relativas, conforme a variável. As frequências de casos observados em cada grupo, de acordo com a espécie de MNT isolada, foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste G de aderência, enquanto a associação entre variáveis categóricas foi estimada pelo teste do qui-quadrado (ou G), complementado pela análise de resíduos ajustados, caso necessário. A razão de chances foi utilizada para mensurar a associação entre desfecho e condição. A diferença entre médias foi testada pelo teste t de Student. Todos os testes foram executados com o programa BioEstat 5.48, e resultados com $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Dos 43 pacientes incluídos no estudo, 17 (39,5%) pertenciam ao grupo CMA e 26 (60,5%) pertenciam ao grupo MNT. Os pacientes dos grupos CMA e MNT apresentaram médias de idade de $62,4 \pm 13,7$ anos (variação: 39-94 anos) e $56,2 \pm 14,6$ anos (variação: 23-81 anos), respectivamente, sem diferença significativa ($p = 0,1715$), assim como foram semelhantes as proporções entre homens (23,5% vs. 34,6%) e mulheres (76,5% vs. 65,4%) entre os dois grupos ($p = 0,6640$).

Quanto às manifestações clínicas, notou-se que, com exceção da hiporexia, que foi significativamente mais frequente no grupo CMA que no grupo MNT ($p = 0,0306$), todos os demais sintomas relatados ocorreram em proporções semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$). Os pacientes dos dois grupos apresentaram proporções semelhantes de doenças prévias ao diagnóstico da infecção, sem associações significativas entre os grupos. Em relação aos hábitos de vida, notou-se uma maior frequência de fumantes ativos entre os pacientes do grupo MNT que no grupo CMA, assim como de fumantes passivos no grupo CMA que no grupo MNT ($p < 0,01$ para ambos; Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta os achados radiológicos observados no diagnóstico de doença pulmonar por MNT, de acordo com os grupos estudados. Comparando os dois grupos, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação a todas as variáveis estudadas.

Na amostra estudada, a chance de não adesão ao tratamento foi 10 vezes maior no grupo CMA que no grupo MNT (OR = 10,0; IC95%: 1,2-86,9). Quanto à resposta terapêutica, a proporção de pacientes do grupo CMA que não responderam ao primeiro esquema terapêutico foi significativamente maior que aquela

de pacientes no grupo MNT ($p = 0,0007$), sendo necessário utilizar o segundo esquema de tratamento em 7 dos pacientes (41,2%) ou o terceiro esquema de tratamento em 4 dos pacientes (23,5%). No grupo MNT, entretanto, 20 dos 22 pacientes que concluíram o primeiro esquema de tratamento (83,2%) evoluíram para cura, e apenas 2 (9,0%) necessitaram iniciar o segundo esquema de tratamento (Tabela 3). Dessa forma, observou-se que a chance de haver a necessidade de se utilizar um segundo esquema terapêutico no grupo CMA foi quase 12 vezes maior do que no grupo

Tabela 1. Distribuição dos pacientes de acordo com as comorbidades apresentadas e hábitos de vida, por grupo de estudo. Belém (PA), 2015.^a

Variáveis	Grupos		p*
	CMA (n = 17)	MNT (n = 26)	
Comorbidades			
Ausência	3 (17,7)	6 (23,1)	0,3283
Diabetes	1 (5,9)	0 (0,0)	
DPOC e/ou asma e/ou DRGE	2 (11,7)	4 (15,4)	
HIV	0 (0,0)	4 (15,4)	
Doença bronquiectásica isolada	6 (35,3)	7 (26,9)	
Doença bronquiectásica associada	5 (29,4)	5 (19,2)	
Tabagismo			
Não	4 (23,5)	6 (23,1)	0,0017
Ativo	3 (17,7)	18 (69,2) [†]	
Passivo	8 (47,1) [†]	2 (7,7)	
Ambos	2 (11,7)	0 (0,0)	

CMA: complexo *Mycobacterium abscessus*; MNT: micobactérias não pertencentes a *M. tuberculosis* e complexo *M. abscessus*; e DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. ^aValores expressos em n (%). *Teste do qui-quadrado ou teste G, conforme o caso, e análise de resíduos ajustados, quando necessário. [†]Célula com significância estatística.

Tabela 2. Achados pré-tratamento observados em TCAR nos pacientes, por grupo de estudo. Belém (PA), 2015.^a

Variáveis	Grupos		p*
	CMA (n = 17)	MNT (n = 26)	
Envolvimento pulmonar			
Ausente	1 (5,9)	0 (0,0)	0,4772
Unilateral	4 (23,5)	7 (26,9)	
Bilateral	12 (70,6)	19 (73,1)	
Cavitações			
Ausência	8 (47,1)	11 (42,3)	0,7369
Únicas	4 (23,5)	9 (34,6)	
Múltiplas	5 (29,4)	6 (23,1)	
Topografia das cavitações			
Unilobar	7 (77,8)	10 (66,7)	0,2555
Bilobar	0 (0,0)	3 (20,0)	
Multilobar	2 (22,2)	2 (13,3)	
Bronquiectasias			
Ausente	1 (5,9)	4 (15,4)	0,3376
Presente	11 (64,7)	11 (42,3)	
Presente (evolução com MNT)	5 (29,4)	11 (42,3)	
Apresentação radiológica			
Fibrocavitária	7 (41,2)	14 (53,8)	0,6163
Nodular-bronquiectásica	10 (58,8)	12 (46,2)	

CMA: complexo *Mycobacterium abscessus*; e MNT: micobactérias não pertencentes a *M. tuberculosis* e complexo *M. abscessus*. ^aValores expressos em n (%). *Teste do qui-quadrado ou teste G, conforme o caso.

Tabela 3. Esquemas terapêuticos utilizados e desfechos observados nos pacientes, por grupo de estudo. Belém (PA), 2015.

Variáveis	Grupos ^a		p [*]	OR (IC95%)
	CMA (n = 17)	MNT (n = 26)		
Esquemas utilizados ^b				
1º esquema	6 (35,3)	20 (91,0) [†]	0,0007	1,0
2º esquema	7 (41,2) [†]	2 (9,0)		11,70 (1,9-71,8)
3º esquema	4 (23,5) [†]	0 (0,0)		-
Desfecho primário ^c (após 1º esquema)				
Melhora clínica e cura	3 (17,6)	20 (83,2) [†]	< 0,0001	1,00
Abandono	3 (17,6)	2 (8,4)		10,00 (1,2-86,9)
Falência terapêutica	11 (64,8) [†]	2 (8,4)		36,70 (5,3-253,8)
Desfecho secundário				
Melhora clínica e cura	10 (91,0)	2 (100)	0,3917	1,0
Óbito	1 (9,0)	0 (0,0)		-

CMA: complexo *Mycobacterium abscessus*; MNT: micobactérias não pertencentes a *M. tuberculosis* e complexo *M. abscessus*; 1º esquema: rifampicina, etambutol e claritromicina; 2º esquema: 1º esquema acrescentado de amicacina ou estreptomicina; e 3º esquema: 2º esquema acrescentado de imipenem. ^aValores expressos em n (%). ^bValor de n diferente no grupo MNT devido a dois óbitos e dois abandonos sem informações do desfecho primário. ^cValor de n diferente no grupo MNT devido a dois óbitos por causa ignorada. ^{*}Teste G e análise de resíduos ajustados, quando necessário. [†]Célula com significância estatística.

MNT (OR = 11,70; IC95%: 1,9-71,8). Salientamos que nenhum paciente do grupo MNT precisou utilizar o terceiro esquema de tratamento (adição de imipenem). Em relação ao desfecho primário, houve uma frequência de recidiva significativamente maior no grupo CMA que no grupo MNT ($p < 0,0001$), sendo que a chance de recidiva foi aproximadamente 37 vezes maior no grupo CMA que no grupo MNT (OR = 36,7; IC95%: 5,3-253,8). Em contrapartida, ao avaliarmos os casos que evoluíram com melhora clínica e cura após o término do primeiro esquema de tratamento, essa proporção foi significativamente maior no grupo MNT que no grupo CMA ($p < 0,0001$). Esses dados sugerem que a doença pulmonar por CMA é mais agressiva e tem pior prognóstico que aquela produzida pelas demais MNT (Tabela 3). Salientamos que houve 2 óbitos no grupo MNT sem causa conhecida (não relacionada à infecção por MNT), e, por esse motivo, esses pacientes foram excluídos das comparações. Quanto ao desfecho secundário — obtido após o uso do segundo esquema ou após a administração desse em associação com o imipenem — 91,0% (10/11) dos pacientes do grupo CMA evoluíram para melhora clínica e cura, e 9,0% (1/11) evoluíram para óbito; o paciente que foi a óbito estava entre os pacientes que utilizaram o imipenem (terceiro esquema). Um dos pacientes com alta após o uso do segundo esquema associado a imipenem necessitou ser submetido a tratamento cirúrgico. Entre os pacientes do grupo MNT que realizaram o segundo esquema de tratamento ($n = 2$), ambos (100%) obtiveram sucesso terapêutico. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas quanto a esses desfechos entre os grupos avaliados ($p = 0,3917$).

DISCUSSÃO

Com o número crescente de casos de infecções por MNT, vários estudos têm sido publicados com o objetivo de analisar essa situação clínica e epidemiológica.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Do total de casos incluídos no presente estudo, 39,5%

tinham infecção por microrganismos pertencentes ao CMA, e 60,5% possuíam doença pulmonar ocasionada por outras MNT, sendo as mais prevalentes as do MAC. A prevalência de doença pulmonar por MAC e CMA está de acordo com levantamentos recentes nos EUA, onde a infecção por micobactérias do CMA só é menor que as do MAC, compreendendo de 2,6-13,0% de todos os casos de infecção pulmonar por MNT, com uma prevalência anual $< 1/100.000$ habitantes.⁽⁴⁾ Quando considerada a doença pulmonar pelas subespécies do CMA, os dados encontrados foram semelhantes aos que descrevem que a proporção de casos de *M. abscessus* subsp. *abscessus* seria semelhante à da *M. abscessus* subsp. *massiliense*, enquanto a *M. abscessus* subsp. *bolletii* é raramente identificada.^(4,11,12) Apontam-se como condições predisponentes ao adoecimento o tratamento anterior para tuberculose pulmonar e alterações estruturais pulmonares, sendo aqui representadas por bronquiectasias.^(9,13,14) Em um estudo que comparou variáveis clínicas da doença pulmonar por *M. abscessus* subsp. *massiliense* e *M. abscessus* subsp. *abscessus*, não foram encontradas diferenças significativas,⁽¹⁵⁾ ao contrário dos achados do presente estudo, no qual a hiporexia foi mais frequente entre os infectados por micobactérias do CMA. Com relação aos múltiplos tratamentos com o esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE) para tuberculose em pacientes com MNT, isso se deve a não realização obrigatória de culturas com identificação micobacteriana no Brasil. Dessa forma, aqueles que receberam tratamentos anteriores para tuberculose pulmonar evoluíram com uma maior frequência de astenia, e essa foi significativamente maior naqueles submetidos equivocadamente ao esquema RHZE por 3-4 vezes ($p = 0,0491$). Na Amazônia, as grandes distâncias e os poucos centros equipados para o acompanhamento dos pacientes com MNT constituem um fator de demora no diagnóstico e tratamento adequados desses pacientes.⁽¹⁶⁾

Apesar de não ter sido observada uma associação de bronquiectasias com os grupos estudados, essa comorbidade foi a mais prevalente neles, ratificando a grande associação entre infecção por MNT e bronquiectasias. Em um estudo retrospectivo observacional envolvendo doença pulmonar por CMA que incluiu 107 pacientes, os achados de bronquiectasias e cavitações correspondiam a 98% e 44% dos pacientes, respectivamente.⁽¹⁷⁾ Com relação à classificação radiológica, a forma nodular-bronquiectásica naquele estudo foi associada a pacientes sem tratamento anterior para tuberculose pulmonar ($p = 0,0325$), o que pode ser devido ao fato de os médicos associarem cavitações à tuberculose pulmonar e, por isso, indicarem precocemente a pesquisa de BAAR no escarro, enquanto a presença de nódulos e/ou bronquiectasias requer uma investigação etiológica mais abrangente, necessitando de avaliação especializada.⁽¹⁸⁾ Quanto ao tratamento das infecções pulmonares por micobactérias do CMA, a grande resistência aos fármacos do esquema RHZE encontra-se amplamente descrita. Destacam-se ainda mecanismos de resistência semelhantes aos contra macrolídeos e aminoglicosídeos, tornando esse grupo de pacientes de difícil resposta à terapêutica, piorando seu prognóstico.⁽¹⁹⁾ Considerando os resultados da presente análise, a proporção de casos de CMA que não responderam ao primeiro esquema terapêutico e utilizaram um segundo ou um terceiro esquema foi quase 12 vezes maior nesses pacientes quando comparados aos do grupo MNT. Entre os fatores complicadores nessa fase do acompanhamento dos pacientes, destaca-se a ausência de testes de sensibilidade, os quais, por limitações técnicas e institucionais, não foram realizados, fazendo com que a maioria dos esquemas fosse iniciado com base nos poucos protocolos clínicos vigentes ou na experiência de especialistas que foram consultados, como orienta o próprio documento da ATS; portanto, com baixo nível de evidência.⁽²⁰⁾ Observa-se que, no grupo MNT, nenhum paciente necessitou utilizar o terceiro esquema com imipenem, o que pode ser justificado pelo perfil de sensibilidade diferenciado do MAC e de sua susceptibilidade aos esquemas com macrolídeos e fármacos antituberculose que se encontra estabelecido, inclusive no consenso da ATS.⁽²⁰⁾ Novas publicações, posteriores às da ATS, orientam o uso de terapia intermitente com medicações administradas

apenas três vezes por semana na tentativa de aumentar a adesão dos pacientes,⁽¹⁰⁾ devido ao tempo longo de tratamento somado aos possíveis efeitos colaterais dos fármacos; na amostra estudada, a chance de não adesão ao tratamento no grupo CMA foi 10 vezes maior que no grupo MNT. Na casuística em discussão, os pacientes do grupo MNT, composto em sua maior parte por portadores do MAC, obtiveram sucesso terapêutico após o uso do segundo esquema, ratificando os dados da literatura, que mostram um melhor prognóstico dos casos de doença pulmonar por MAC ou outras MNT do que daqueles por CMA.⁽²¹⁾ Comparando as chances dos casos com *M. massiliense* — que na literatura parecem mostrar um perfil de sensibilidade quando tratados com esquema com macrolídeos — com aqueles com outras MNT, os primeiros apresentaram uma chance 10 vezes maior de necessidade de utilizar o segundo esquema terapêutico (IC95%: 1,4-74,5).⁽²¹⁾

Entre as micobactérias de crescimento lento, as de maior relevância são as do MAC que, segundo dados de publicações recentes, seus portadores apresentam melhor prognóstico e uma sobrevida de 13 anos.^(20,21) A resposta terapêutica ao primeiro esquema (macrolídeo, etambutol e rifampicina) apresentou altos índices de cura em nossa casuística (83,2%) entre os pacientes do grupo MNT (composto em sua maioria por indivíduos com MAC), sendo que apenas 2 pacientes (9,0%) desse grupo necessitaram iniciar o segundo esquema, com diferença significativa entre os dois grupos. Os resultados encontrados no presente estudo, apesar das limitações técnicas pela ausência de testes de sensibilidade, além da limitação do desenho retrospectivo e de sua realização em um hospital de referência, o que pode ter gerado vieses de informação e seleção, são concordantes com a maioria dos estudos já publicados a respeito da evolução de pacientes com doença pulmonar causada por CMA.⁽²²⁻²⁴⁾ Os desfechos desfavoráveis resultantes de tratamentos longos, utilizando diversas terapêuticas prescritas, somados aos efeitos adversos importantes, demonstram a urgente necessidade de uma rede laboratorial que identifique as espécies de MNT e que execute precocemente a análise de susceptibilidade, de forma a permitir que protocolos clínicos padronizados e específicos sejam avaliados e instituídos.

REFERÊNCIAS

- Nunes-Costa D, Talarico S, Dalcolmo M, Correia-Neves M, Empadinhas N. The looming tide of nontuberculous mycobacterial infection in Portugal and Brazil. *Tuberculosis* (Edinb). 2016;96:107-19. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.09.006>
- Nie W, Duan H, Huang H, Lu Y, Bi D, Chu N. Species identification of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* using *rpoB* and *hsp65*, and susceptibility testing to eight antibiotics. *Int J Infect Dis*. 2014;25:170-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.02.014>
- Rubio M, March F, Garrigó M, Moreno C, Español M, Coll P. Inducible and Acquired Clarithromycin Resistance in the *Mycobacterium abscessus* Complex. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140166>
- Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(9):1638-46. <https://doi.org/10.3201/2109.141634>
- Cândido PH, Nunes Lde S, Marques EA, Folescu TV, Coelho FS, de Moura VC, et al. Multidrug-resistant nontuberculous mycobacteria isolated from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2014;58(8):2990-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00549-14>
- Williams MM, Yakus MA, Arduino MJ, Cooksey RC, Crane CB, Banerjee S, et al. Structural analysis of biofilm formation by rapidly and slowly growing nontuberculous mycobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(7):2091-8. <https://doi.org/10.1128/AEM.00166-09>
- de Mello KG, Mello FC, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):393-9.

8. Ayres M, Ayres Junior M, Ayres DL, Santos AS. Bioestat 5.0 - Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas. Belém: ONG Mamirauá; 2007.
9. Sousa S, Bandeira M, Carvalho PA, Duarte A, Jordao L. Nontuberculous mycobacteria pathogenesis and biofilm assembly. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(1):36-43. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.11.065>
10. McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary Disease Due To Nontuberculous Mycobacteria: Current State and New Insights. *Chest*. 2015;148(6):1517-1527. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0458>
11. Adékambi T, Drancourt M. *Mycobacterium boletii* respiratory infections. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(2):302-5. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080837>
12. Jeong BH, Kim SY, Jeon K, Huh HJ, Ki CS, Lee NY, et al. The First Korean Case of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Caused by *Mycobacterium abscessus* Subspecies *boletii* in a Patient with Bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(1):30-3. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.76.1.30>
13. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):13-34. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002>
14. Thomson R, Tolson C, Carter R, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM. *J Clin Microbiol*. 2013;51(9):3006-11. <https://doi.org/10.1128/JCM.00899-13>
15. Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, Nagai H, Tsuyuguchi K, Fujii T, et al. Clinical and microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. *J Clin Microbiol*. 2012;50(11):3556-61. <https://doi.org/10.1128/JCM.01175-12>
16. Jarrand J, Levin A, Zhang L, Huit G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):565-71. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq237>
17. Chung MJ, Lee KS, Koh WJ, Lee JH, Kim TS, Kwon OJ, et al. Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: comparison between *Mycobacterium avium*-intracellulare complex and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Korean Med Sci*. 2005;20(5):777-83. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.5.777>
18. Chu H, Li B, Zhao L, Huang D, Xu J, Zhang J, et al. Tree-in-bud pattern of chest CT images for diagnosis of *Mycobacterium abscessus*. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(10):18705-12. eCollection 2015.
19. Philley JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):79-90. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.005>
20. Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, Böttger EC, Somoskövi A. Erm(41)-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1559-63. <https://doi.org/10.1093/jac/dku007>
21. Shin SJ, Choi GE, Cho SN, Woo SY, Jeong BH, Jeon K, et al. Mycobacterial genotypes are associated with clinical manifestation and progression of lung disease caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):32-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cit172>
22. Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS, Bhattacharyya D, Fleschner M, Brewer CC, et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):30-5. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201307-231OC>
23. Plotnitsky RN, Talbot E, von Reyn CF. Proposed definitions for epidemiologic and clinical studies of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *PloS One*. 2013;8(11):e77385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077385>
24. Kotilainen H, Valtonen V, Tukiainen P, Poussa T, Eskola J, Järvinen A. Clinical findings in relation to mortality in non-tuberculous mycobacterial infections: patients with *Mycobacterium avium* complex have better survival than patients with other mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(9):1909-18. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2432-8>



Impacto do tabagismo na conversão de cultura e no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar no Brasil: estudo de coorte retrospectivo

Michelle Cailleaux-Cezar^{1,a}, Carla Loredó^{1,b}, José Roberto Lapa e Silva^{1,c},
Marcus Barreto Conde^{1,2,d}

1. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-1286-1882>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-1480-1701>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-3116-0253>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-7249-4455>

Recebido: 12 maio 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado no Ambulatório de Tuberculose, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto do tabagismo no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar (TBP) e na taxa de conversão da cultura de *Mycobacterium tuberculosis* no escarro ao final do segundo mês de tratamento em pacientes com TBP confirmada por cultura em um local com incidência de tuberculose moderada no Brasil. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com TBP diagnosticados e tratados no Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro entre 2004 e 2012. **Resultados:** De 298 pacientes com diagnóstico confirmado de TBP no período do estudo, 174 foram incluídos na análise dos desfechos: 97 nunca fumaram (55,7%), 31 eram ex-tabagistas (17,8%), e 46 eram tabagistas atuais (26,5%). O tabagismo foi associado ao atraso na conversão da cultura do final do segundo mês do tratamento (risco relativo = 3,58 [IC95%: 1,30-9,86]; $p = 0,01$), assim como ao desfecho de tratamento não favorável (risco relativo = 6,29 [IC95%: 1,57-25,21]; $p = 0,009$). A associação entre tabagismo e cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento foi estatisticamente significativa entre os tabagistas atuais ($p = 0,027$). **Conclusões:** Nesta amostra, os pacientes tabagistas atuais apresentaram uma maior probabilidade de atraso na conversão da cultura após dois meses de tratamento e de desfecho de tratamento não favorável do que aqueles que nunca fumaram.

Descritores: Tuberculose; Resultado do tratamento; Hábito de fumar.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 10,4 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e 1,4 milhão de indivíduos morreram de tuberculose em 2015.⁽¹⁾ Assim, visando mudar essa realidade, o principal objetivo da estratégia após 2015 tem sido erradicar a epidemia global de tuberculose até 2035, reduzindo o número de casos e de mortes em 90% e 95%, respectivamente.⁽²⁾ Com esse propósito, a taxa de 90% de sucesso do tratamento persiste como objetivo primário.⁽²⁾ No entanto, atrasos no diagnóstico da tuberculose pulmonar (TBP) e a grande proporção de pacientes que não completam o tratamento adequadamente permanecem como barreiras para o alcance desses objetivos.⁽³⁾ Além disso, variáveis clínicas e comorbidades, como diabetes, infecção pelo HIV, abuso de álcool e extensão da doença na radiografia, podem também afetar a infectividade, o diagnóstico e o prognóstico desses pacientes.^(4,5) Nesse contexto, o tabagismo tem sido associado não só a um risco duas vezes maior de ocorrência de tuberculose ativa como também a desfechos de tratamento não favoráveis.⁽⁶⁻⁸⁾

A epidemia do tabagismo permanece como uma das maiores ameaças na saúde pública mundial, com mais de 5 milhões de mortes anuais diretamente associadas

com o uso do tabaco.⁽⁹⁾ Em torno de 80% de mais de 1 bilhão de tabagistas do mundo todo moram em países de baixa a média renda, onde a TBP é sem controle e tem prevalência alta.⁽¹⁰⁾ Em 2013, a prevalência estimada do tabagismo no Brasil entre os indivíduos com idade maior ou igual a 15 anos era de 16,1%.⁽¹¹⁾ Esse é um dado significativo, uma vez que o Brasil é um dos 20 países com os maiores números absolutos de casos de tuberculose e também é o país com o maior número de casos na América Latina (84.000 casos novos estimados em 2015, representando uma incidência estimada de 41/100.000 habitantes).⁽¹⁾ Complementarmente, dois estudos brasileiros demonstraram o atraso na conversão de cultura associado ao tabagismo em pacientes com TBP, embora o efeito no desfecho de tratamento não tenha sido analisado.^(12,13) A conversão da cultura de *Mycobacterium tuberculosis* ao final do segundo mês de tratamento para TBP é um marcador importante de cura e de desfecho primário da maior parte (se não de todos) dos ensaios clínicos em TBP.^(14,15) No entanto, o tabagismo, uma variável possível de confusão, não tem sido avaliado e considerado mesmo em recentes ensaios clínicos sobre novos regimes de tratamento de tuberculose.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Endereço para correspondência:

Michelle Cailleaux-Cezar. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 6º andar, Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: 55 21 3938-2432. Fax: 55 21 3938-2853. E-mail: cailleaux@hucff.ufrj.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de *International Clinical, Operational and Health Services Research and Training Award*, Edital ICOHRTA 5 U2R TW006883-10, e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-UNIVERSAL, Processo nº 477582/2011-7).

Recentemente, o consenso da *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Disease Society of America* para o tratamento de TBP sugeriu que tabagistas que apresentassem cavitação na radiografia de tórax inicial ou cultura positiva no segundo mês poderiam ser considerados para a extensão de tratamento de tuberculose.⁽¹⁹⁾ Essa sugestão é baseada em evidências científicas que têm demonstrado um risco alto de recidiva de TBP nesses pacientes.^(20,21) A única comorbidade citada para ser considerada como razão para extensão do tratamento de TBP pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil é a infecção pelo HIV.⁽²²⁾ Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do tabagismo na taxa de conversão da cultura de *M. tuberculosis* no escarro ao final do segundo mês de tratamento e no desfecho do tratamento de TBP entre pacientes com TBP confirmada por cultura em um local de incidência moderada de tuberculose no Brasil.

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo conduzido no Ambulatório de Tuberculose do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), um centro de referência para o diagnóstico, tratamento e pesquisa clínica de tuberculose (antigo site 29 Hopkins-Brasil, do Consórcio de Ensaios Clínicos em Tuberculose do *Center for Disease Control and Prevention*) na cidade do Rio de Janeiro (RJ) envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de TBP entre 2004 e 2012. A taxa de incidência de tuberculose no Rio de Janeiro durante o período do estudo variou de 83,7/100.000 habitantes em 2004 a 69/100.000 habitantes em 2012.⁽²³⁾

Coleta de dados, definições e seleção de sujeitos

Como rotina do Ambulatório de Tuberculose do IDT/UFRJ, foram registradas nos prontuários médicos dos pacientes informações sobre aspectos demográficos, cavitação na radiografia de tórax e comorbidades. Dentre as comorbidades, o diabetes mellitus (DM) foi avaliado através de exame laboratorial associado à história de diagnóstico ou de tratamento prévios. O status de tabagismo e seu consumo, assim como o uso de álcool (questionário *Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener*, conhecido pelo acrônimo CAGE), foram também avaliados. Além disso, a sorologia para HIV foi oferecida para todos os pacientes com tuberculose. Os sujeitos sintomáticos e/ou aqueles com radiografia de tórax alterada foram instruídos, na primeira visita, a fornecer duas amostras de escarro não supervisionado para pesquisa de BAAR por baciloscopia através da coloração de Ziehl-Neelsen e para a cultura para *M. tuberculosis* em meio Löwenstein-Jensen. Os sujeitos sintomáticos com radiografia de tórax alterada que eram incapazes de fornecer escarro espontaneamente foram submetidos à indução de escarro com solução salina hipertônica. A amostra de escarro (espontâneo ou induzido) foi obtida na admissão (momento basal) e oito semanas após o

início do tratamento para nova baciloscopia e cultura. O teste de sensibilidade a antimicrobianos foi realizado com a amostra basal. O tratamento da tuberculose é administrado rotineiramente por supervisão direta a todos os pacientes no Ambulatório de Tuberculose do IDT/UFRJ, e os mesmos são acompanhados por 12 meses após o término do tratamento para tuberculose.

Os números dos prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de TBP admitidos no Ambulatório de Tuberculose do IDT/UFRJ com datas entre 1º de outubro de 2004 e 31 de dezembro de 2012 foram obtidos através do banco de dados do ambulatório. Um instrumento de coleta de dados foi especificamente criado para o presente estudo, que fora pré-testado e modificado durante um estudo piloto conduzido em março de 2012, com 15 prontuários (dados não mostrados). As seguintes informações foram obtidas através da revisão dos prontuários: resultados de baciloscopia e de cultura para *M. tuberculosis*; aspecto da radiografia de tórax; informações demográficas (sexo e idade); nível de escolaridade; consumo de álcool; status de HIV; e comorbidades (câncer, imunossupressão, doença hepática e insuficiência renal). O status do tabagismo foi categorizado como tabagistas (atuais ou ex-tabagistas) e não tabagistas, de acordo com o relato do próprio paciente. Tabagistas atuais foram os sujeitos que estavam fumando no momento do diagnóstico de TBP ou que cessaram o tabagismo até 12 meses antes do diagnóstico e que fumaram no mínimo 100 cigarros durante toda a sua vida.⁽²⁴⁾ Ex-tabagistas foram aqueles que cessaram o tabagismo há mais de 12 meses antes do diagnóstico de TBP. Sujeitos que relataram nunca ter fumado foram definidos como não tabagistas. O consumo de tabaco foi descrito em maços-ano. O diagnóstico de DM foi estabelecido se o sujeito apresentava história de DM e estava em uso de insulina e/ou hipoglicemiantes oral ou se tivesse sido diagnosticado com DM durante o tratamento de TBP (por duas ou mais glicemias de jejum ≥ 126 mg/dl em dias diferentes ou nível de hemoglobina glicosilada sérica $\geq 6,5\%$). A conversão de cultura de escarro foi definida como uma cultura negativa ao final do segundo mês de tratamento. Os desfechos de tratamento foram categorizados como sucesso de tratamento (cura ou tratamento completo) e desfecho de tratamento não favorável (morte, abandono de tratamento ou falência de tratamento). A recidiva foi definida como o episódio recorrente de TBP confirmado por cultura positiva para *M. tuberculosis* em até 12 meses após o tratamento completo.⁽²⁵⁾ Sujeitos com cultura positiva para *M. tuberculosis* e idade ≥ 18 anos foram incluídos no estudo.

Para a análise de desfechos, os critérios de exclusão dos pacientes foram os seguintes: gravidez durante o tratamento; sorologia positiva para HIV; indisponibilidade de informações necessárias para a avaliação; pacientes cujo teste de sensibilidade a antimicrobianos mostrou cepas de *M. tuberculosis* resistentes a qualquer droga do esquema padrão; e pacientes que receberam tratamentos diferentes do esquema padrão: rifampicina e isoniazida por 6 meses, além de pirazinamida e etambutol durante os primeiros

2 meses, como recomendado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil.

Análise estatística

Os resultados foram analisados utilizando os programas IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e Stata, versão 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). A variável exposição foi tabagismo, e a variável não exposição foi ausência de história de tabagismo. As variáveis de confusão consideradas em nosso modelo foram DM, cavitação na radiografia de tórax e abuso de álcool. As variáveis de desfecho avaliadas foram positividade da cultura por *M. tuberculosis* ao final do segundo mês de tratamento (sim ou não), desfecho de tratamento para TBP (não favorável ou sucesso no tratamento) e recidiva de TBP (sim ou não). Os riscos relativos (RR) e os intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada desfecho. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para a análise de variáveis dicotômicas com nível de significância determinado em 5%. O teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado para analisar variáveis contínuas (idade), e a regressão logística foi aplicada na análise multivariada.

Ética

O Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro aprovou o presente estudo em 15 de março de 2012 (memorando no. 391/12; protocolo no. 137/11).

RESULTADOS

De 298 pacientes com diagnóstico de TBP registrados no banco de dados do ambulatório durante o período

do estudo, 12 foram inelegíveis para inclusão (cultura negativa para *M. tuberculosis*). Além disso, 41 sujeitos foram excluídos devido à sorologia positiva para HIV ($n = 8$) ou resistência basal à rifampicina e/ou isoniazida e/ou pirazinamida e/ou etambutol ($n = 33$). Aqueles que não receberam o esquema padrão de tratamento porque estavam participando de um ensaio clínico que testava novos fármacos também foram excluídos ($n = 71$). Dos 174 pacientes restantes diagnosticados com TBP, 77 (44,3%) eram do grupo exposição (31 ex-tabagistas e 46 tabagistas atuais) e 97 (55,7%) eram do grupo controle (não exposição; Figura 1).

Os pacientes incluídos no estudo eram predominantemente homens, com mediana de idade de 35 anos (intervalo interquartil: 35-49 anos), e houve uma prevalência elevada de cavitação na radiografia de tórax no momento basal (Tabela 1). A prevalência de DM foi de 17% entre todos os sujeitos (30/174). Tabagistas atuais tiveram menor número de anos de escolaridade e apresentaram uma prevalência de DM mais baixa do que os não tabagistas. A prevalência de abuso de álcool foi maior entre aqueles com história de tabagismo (passada ou atual). Não houve uma diferença significativa em relação à presença de cavitação na radiografia de tórax basal entre não tabagistas, ex-tabagistas e tabagistas atuais.

Os resultados de cultura ao final do segundo mês de tratamento de TBP estavam disponíveis para 137 sujeitos, e a prevalência de cultura positiva naquele momento foi de 25,5% (35/137). O DM e o tabagismo foram significativamente associados a esse desfecho na análise univariada (RR = 2,59 [IC95%: 0,98-6,89]; $p = 0,05$; e RR = 2,87 [IC95%: 1,25-6,59]; $p = 0,01$, respectivamente). No entanto, no modelo multivariado, apenas o tabagismo permaneceu significativamente

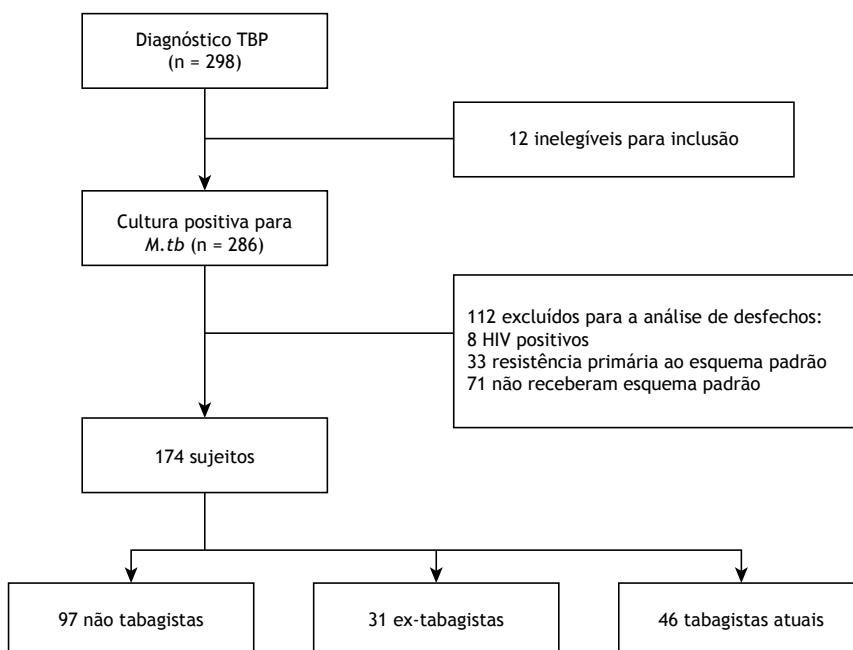


Figura 1. Fluxograma da avaliação dos pacientes com tuberculose pulmonar (TBP). *M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*.

associado à cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento (RR = 3,58 [IC95%: 1,30-9,86]; $p = 0,01$; Tabela 2). Assim, a probabilidade de cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento foi maior entre os tabagistas atuais do que entre os não tabagistas ($p = 0,02$; Figura 2). Além disso, uma relação de dose-resposta foi identificada entre o consumo do tabaco e a ocorrência de cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento. A proporção de consumo de tabaco foi similar entre ex-tabagistas e tabagistas atuais ($p = 0,6$).

Os desfechos de tratamento estavam disponíveis para 164 pacientes: 146 com sucesso de tratamento — cura, em 26; e tratamento completo, em 120 — e 18 com desfecho não favorável — falência, em 5; óbito, em 4; e abandono, em 9. Dessa forma, a taxa de sucesso de tratamento foi de 89%. Houve 1 caso de recidiva dentro de 1 ano após o término do tratamento. O tabagismo foi o único fator independente associado ao desfecho de tratamento não favorável (RR = 6,29 [IC95%: 1,57-25,21]; $p = 0,009$; Tabela 3). Tabagistas atuais apresentaram maior probabilidade de desfecho não favorável do que ex-tabagistas e não tabagistas ($p = 0,04$ e $p = 0,002$, respectivamente; Figura 3).

DISCUSSÃO

As características clínicas da amostra do presente estudo foram representativas do que é esperado

para pacientes com TBP. A predominância masculina, a mediana de idade de 35 anos, poucos anos de escolaridade e abuso de álcool maior do que 20% da amostra são comparáveis ao que tem sido reportado previamente em outros estudos.^(8,12,13) Notavelmente, a prevalência de DM foi maior entre os pacientes com TBP do que aquela encontrada na população em geral no Brasil em 2014 (17% vs. 7,6%).⁽²⁶⁾ Embora um estudo descritivo no Brasil tenha encontrado uma prevalência de DM de 8%, nossos achados foram similares aos de outros estudos descritos na China e na Índia (16,2% e 14%, respectivamente).⁽²⁷⁻²⁹⁾ A prevalência de tabagismo

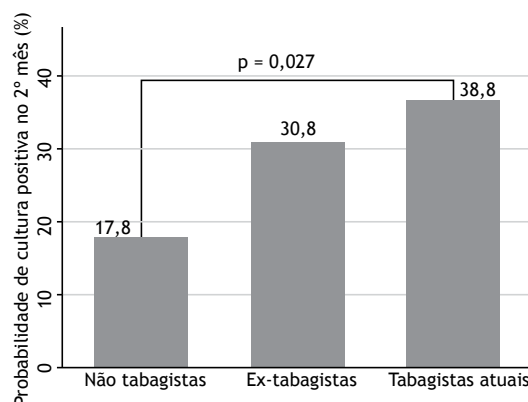


Figura 2. Tabagismo e cultura positiva ao final de dois meses de tratamento da tuberculose.

Tabela 1. Características dos pacientes com tuberculose pulmonar ($n = 174$).^a

Características	Amostra total (N = 174)	Não-tabagistas (n = 97)	Ex-tabagistas (n = 31)	p*	Tabagistas atuais (n = 46)	p**
Sexo masculino	114 (66)	52 (54)	25 (71)	0,09	37 (80)	0,002
Idade, anos	35 [25-49]	30 [24-41]	51 [34-57]	< 0,001	40 [25-52]	0,2
Escolaridade, anos ^{ba}						
≤ 7	43 (25)	21 (22)	7 (23)	0,9	15 (32)	0,1
8-10	65 (38)	31 (33)	13 (43)	0,3	21 (46)	0,2
> 10	62 (36)	42 (45)	10 (33)	0,2	10 (22)	0,008
Diabetes mellitus	30 (17)	13 (46)	10 (32)	0,1	7 (15)	< 0,001
Abuso de álcool ^c	48 (29)	13 (13)	11 (35)	0,006	24 (52)	< 0,001
Cavitação na RXT inicial ^c	118 (69)	65 (67)	18 (58)	0,3	35 (76)	0,2

RXT: radiografia de tórax. ^aValores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil]. ^bInformação não disponível para 4 pacientes. ^cInformação não disponível para 7 pacientes. *Não tabagistas vs. ex-tabagistas. **Não tabagistas vs. tabagistas atuais.

Tabela 2. Preditores de cultura positiva ao final de dois meses de tratamento ($n = 137$).

Preditores	Análise univariada ^a	p	Análise multivariada ^a	p
Sexo masculino	1,06 (0,46-2,46)	0,884	0,96 (0,35-2,66)	0,941
Idade	1,02 (0,99-1,05)	0,166	1,01 (0,97-1,04)	0,701
Educação >10 anos	1,69 (0,76-3,76)	0,200	2,32 (0,91-5,91)	0,077
Diabetes mellitus	2,59 (0,98-6,89)	0,056	2,33 (0,76-7,14)	0,140
Outras comorbidades ^b	1,28(0,50-3,28)	0,607	1,39 (0,49-3,88)	0,535
Abuso de álcool	0,73 (0,29-1,80)	0,494	0,47 (0,16-1,34)	0,157
Cavitação	1,80(0,70-4,60)	0,220	1,79 (0,66-4,85)	0,253
Tabagismo	2,87 (1,25-6,59)	0,013	3,58 (1,30-9,86)	0,014

^aValores expressos em risco relativo (IC95%). ^bCâncer, imunossupressão, doença hepática e insuficiência renal.

Tabela 3. Preditores de desfecho de tratamento não favorável^a (n = 164).

Preditores	Análise univariada ^b	p	Análise multivariada ^b	p
Sexo masculino	1,14 (0,37-3,47)	0,821	0,97 (0,28-3,39)	0,967
Idade	0,98 (0,95-1,02)	0,426	0,97 (0,92-1,01)	0,169
Escolaridade >10 anos	0,8 (0,26-2,43)	0,691	1,04 (0,29-3,68)	0,957
Diabetes mellitus	0,7 (0,15-3,27)	0,646	0,84 (0,15-4,61)	0,841
Outras comorbidades ^c	0,55 (0,12-2,54)	0,441	0,85 (0,16-4,41)	0,846
Abuso de álcool	1,16 (0,38-3,56)	0,795	0,68 (0,19-2,41)	0,546
Cavitação	0,42 (0,15-1,20)	0,105	0,37 (0,12-1,13)	0,081
Tabagismo	3,75 (1,15-12,22)	0,028	6,29 (1,57-25,21)	0,009

^aÓbito, falência ou abandono. ^bValores expressos em risco relativo (IC95%). ^cCâncer, imunossupressão, doença hepática e insuficiência renal.

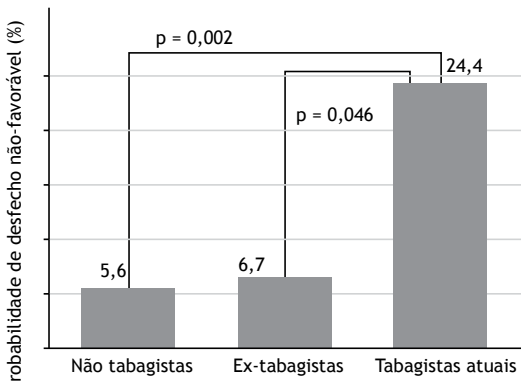


Figura 3. Tabagismo e desfecho de tratamento para tuberculose não favorável.

entre pacientes com TBP (44,3%) também foi maior do que na população brasileira em geral (15%).⁽¹¹⁾ Da mesma forma, nossos dados foram compatíveis com a prevalência de tabagismo de 44% encontrada na África do Sul, outro país de renda média e número elevado de casos de tuberculose.⁽³⁰⁾ Houve uma alta prevalência de cavitação na radiografia de tórax basal, mas esse achado foi similar entre os grupos exposição e não exposição.

Em nosso estudo o abuso de álcool foi maior entre ex-tabagistas e tabagistas atuais do que entre os não tabagistas. Uma maior prevalência de abuso de álcool entre indivíduos com história de tabagismo (passada ou atual) do que entre aqueles não tabagistas também já foi descrita previamente.^(8,21) Por essa ser uma variável de confusão para o desfecho do tratamento de TBP, é comum sua análise em conjunto com o tabagismo. Similarmente a outros estudos, a análise multivariada em nosso estudo demonstrou que o tabagismo (e não o abuso de álcool) foi a variável associada ao desfecho não favorável do tratamento da TBP.^(21,31,32)

Na amostra do presente estudo, apenas o tabagismo foi associado independentemente com o atraso na conversão de cultura de *M. tuberculosis* ao final do segundo mês de tratamento. A associação entre o tabagismo e o atraso na conversão de cultura de *M. tuberculosis* entre pacientes com TBP foi também observada na China e na Espanha,^(21,33) sugerindo que

o tabagismo poderia ser avaliado em estudos futuros como uma variável preditora, afetando a conversão de cultura e a falência ao tratamento de TBP. Assim, isso também pode ser um aspecto importante a ser considerado em publicações futuras sobre o tratamento de tuberculose, uma vez que a taxa de conversão de cultura de *M. tuberculosis* é um dos preditores e dos desfechos mais empregados em ensaios clínicos em TBP.⁽¹⁴⁾ Adicionalmente, Maciel et al. demonstraram que fumar mais de 20 cigarros por dia estava associado independentemente com o atraso na conversão de cultura ao final do segundo mês.⁽¹³⁾ Da mesma maneira, nós também observamos uma relação de dose-resposta entre essas duas variáveis.

Alguns estudos demonstraram uma associação entre tabagismo e tratamento de TBP não favorável.^(8,21,31) A associação do tabagismo com o abandono do tratamento já foi descrita como independente ao uso de álcool ou de drogas ilícitas.⁽³⁴⁾ Assim, essa associação pode estar relacionada ao aspecto psicossocial relacionado ao tabagismo, pela predominância no sexo masculino e em populações mais carentes, que são fatores associados à menor adesão ao tratamento. Chiang et al.⁽³¹⁾ demonstraram que o consumo alto de tabaco (> 20 cigarros por dia) foi associado significativamente com a menor probabilidade de um desfecho positivo no tratamento ser atingido. O dano funcional visto nos macrófagos alveolares humanos de tabagistas após a infecção por *M. tuberculosis* poderia contribuir para o atraso na conversão de cultura e para o desfecho de tratamento não favorável observados.⁽³⁵⁾

O tabagismo atual foi associado à cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento e ao desfecho de tratamento não favorável na nossa amostra. O atraso na conversão de cultura é relevante quando o processo de transmissão de tuberculose é considerado e porque representa um fator de risco para a recidiva.^(14,36) Como resultado, o presente estudo ratifica a sugestão do Consenso da *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America* de que, entre tabagistas, a presença de cavitação na radiografia de tórax basal ou a cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento poderiam resultar em extensão no tratamento para tuberculose.⁽¹⁹⁾ Além disso, tabagistas atuais na nossa

amostra foram definidos como sujeitos que estavam fumando no momento do diagnóstico de TBP ou que haviam parado de fumar até 12 meses antes do diagnóstico. Portanto, eles continuaram a fumar a despeito dos sintomas relacionados à TBP, o que poderia ser interpretado como dependência alta do tabaco e maior dificuldade para parar de fumar.

O presente estudo apresenta limitações. O status do tabagismo foi relatado pelo próprio paciente durante a entrevista clínica, não sendo avaliado por níveis de cotinina. Mesmo assim, uma publicação recente sugeriu que o relato do próprio paciente é uma forma precisa do status de tabagismo.⁽³⁷⁾ Além disso, a classificação de tabagismo atual entre os casos novos de TBP poderia considerar tabagismo no momento do início dos sintomas de TBP para evitar uma classificação errônea de tabagistas atuais como ex-tabagistas.⁽³⁰⁾ Assim, é possível que tenhamos classificado mais pacientes como tabagistas atuais do que como ex-tabagistas, uma vez que utilizamos o corte de 12 meses sem fumar para definirmos ex-tabagistas. Limitações adicionais do estudo foram a ausência de avaliação de glicemia para todos os pacientes com TBP devido a dificuldades

operacionais e o tamanho de amostra limitado. No entanto, o presente estudo é ímpar por avaliar o impacto do tabagismo em uma amostra de pacientes com TBP e cultura positiva para *M. tuberculosis* no país com o maior número de casos de tuberculose da América Latina. Todos os pacientes foram tratados através de supervisão direta, com esquema padrão de tratamento e utilizando informações coletadas através de boas práticas clínicas.

Concluindo, o tabagismo foi associado independentemente ao atraso na conversão de cultura ao final do segundo mês de tratamento e ao desfecho de tratamento não favorável. Esses achados sugerem que o tabagismo atual em pacientes com TBP poderia ser considerado como uma variável adicional para a extensão do tratamento para TBP para 9 meses no Brasil. Estudos prospectivos com tamanho amostral maior são necessários para confirmar nossos achados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos profissionais e pacientes do Ambulatório de Tuberculose do IDT da UFRJ.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO; 2016
- World Health Organization (WHO). The End TB Strategy 2015. Geneva: WHO; 2015.
- Dye C, Watt CJ, Bleed D. Low access to a highly effective therapy: a challenge for international tuberculosis control. Bull World Health Organ. 2002;80(6):437-44.
- Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimizi R, et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic—when will we act? Lancet. 2010;375(9729):1906-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60409-6)
- Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. J Diabetes Metab Disord. 2013;12(1):58. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-58>
- Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(5):475-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0549OC>
- Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(3):258-62.
- Bonacci RA, Cruz-Hervert LP, García-García L, Reynales-Shigematsu LM, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, et al. Impact of cigarette smoking on rates and clinical prognosis of pulmonary tuberculosis in Southern Mexico. J Infect. 2013;66(4):303-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.09.005>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [updated 2016 Jun; cited 2017 Feb 1]. Tobacco Fact sheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
- Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. Int J Epidemiol. 2011;40(2):417-28. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq238>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [cited 2017 Feb 1]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. [Adobe Acrobat document, 181p.]. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>
- Nijenbandring de Boer R, Oliveira e Souza Filho JB, Cobelens F, Ramalho Dde P, Campino Miranda PF, Logo Kd, et al. Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients. Tuberculosis (Edinb). 2014;94(1):87-91. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.10.005>
- Maciel EL, Brioschi AP, Peres RL, Guidoni LM, Ribeiro FK, Hadad DJ, et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(2):225-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0426>
- Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. Am Rev Respir Dis. 1993;147(4):1062-3. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.1062>
- Wallis RS, Doherty TM, Onyebujoh P, Vahedi M, Laang H, Olesen O, et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. Lancet Infect Dis. 2009;9(3):162-72. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70042-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70042-8)
- Diancon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(8):943-53. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1801OC>
- Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gbinafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371(17):1588-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315817>
- Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T, et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(2):128-38.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
- Yen YF, Yen MY, Lin YS, Lin YP, Shih HC, Li LH, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: a population-based study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(4):492-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0694>
- Leung CC, Yew WW, Chan CK, Chang KC, Law WS, Lee SN, et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. Eur Respir J. 2015;45(3):738-45. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114214>
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2017 Feb 1]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil 2011. [Adobe Acrobat document, 298p.]. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/30/MANUAL-DE-RECOMENDACOES-PARA-O-CONTROLE-DA-TUBERCULOSE-NO-BRASIL.pdf>

23. Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: a Secretaria [cited 2017 Feb 1]. Principais indicadores da tuberculose no estado do Rio de Janeiro, 2013 [about 23 screens]. Available from: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=QXgbrHtoUtA%3D>
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults—United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43(19):342-6.
25. World Health Organization (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. Geneva: WHO; 2013.
26. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO; 2014.
27. Khanna A, Lohya S, Sharath BN, Harries AD. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India. *Public Health Action.* 2013;3(Suppl 1):S48-50. <https://doi.org/10.5588/pha.13.0025>
28. Hongguang C, Min L, Shiwen J, Fanghui G, Shaoping H, Tiejie G, et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. *Epidemiol Infect.* 2015;143(1):150-6. <https://doi.org/10.1017/S095026881400079X>
29. Augusto CJ, Carvalho Wda S, Gonçalves AD, Ceccato Md, Miranda SS. Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):357-64. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000300013>
30. Lam C, Martinson N, Hepp L, Ambrose B, Msandiwa R, Wong ML, et al. Prevalence of tobacco smoking in adults with tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(10):1354-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0016>
31. Chiang YC, Lin YM, Lee JA, Lee CN, Chen HY. Tobacco consumption is a reversible risk factor associated with reduced successful treatment outcomes of anti-tuberculosis therapy. *Int J Infect Dis.* 2012;16(2):e130-5 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.007>
32. Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Gloub JE, et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bull World Health Organ.* 2015;93(6):390-9. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.147439>
33. Gullón Blanco JA, Suárez Toste I, Lecuona Fernández M, Galindo Morales R, Fernández Álvarez R, Rubinos Cuadrado G, et al. Tobacco smoking and sputum smear conversion in pulmonary tuberculosis [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2007;128(15):565-8. <https://doi.org/10.1157/13101612>
34. Cherkaoui I, Sabouni R, Ghali I, Kizub D, Billieux AC, Bennani K, et al. Treatment default amongst patients with tuberculosis in urban Morocco: predicting and explaining default and post-default sputum smear and drug susceptibility results. *PLoS One.* 2014;9(4):e93574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093574>
35. O'Leary SM, Coleman MM, Chew WM, Morrow C, McLaughlin AM, Gleeson LE, et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(12):1430-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1385OC>
36. Godoy P, Caylà JA, Carmona G, Camps N, Álvarez J, Alsedà M, et al. Smoking in tuberculosis patients increases the risk of infection in their contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(6):771-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0696>
37. Brunet L, Pai M, Davids V, Ling D, Paradis G, Lenders L, et al. High prevalence of smoking among patients with suspected tuberculosis in South Africa. *Eur Respir J.* 2011;38(1):139-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137710>



Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil

Maiara dos Santos Carneiro^{1,2,a}, Luciana de Souza Nunes^{2,3,b},
Simone Maria Martini De David^{4,c}, Claudia Fontoura Dias^{5,d},
Afonso Luís Barth^{1,2,e}, Gisela Unis^{5,f}

RESUMO

Objetivo: A incidência de doença pulmonar causada por micobactérias não tuberculosas (MNT) tem aumentado em todo o mundo. No Brasil, há poucos estudos sobre doença pulmonar por MNT, e sua prevalência ainda não é conhecida. Nosso objetivo foi determinar a etiologia específica da doença no estado do Rio Grande do Sul, bem como a frequência e a diversidade das espécies de MNT em nossa amostra de pacientes. **Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes diagnosticados com doença pulmonar por MNT atendidos em um centro de referência localizado na cidade de Porto Alegre, RS, entre 2003 e 2013. **Resultados:** Nossa amostra foi composta por 100 pacientes. As espécies de MNT mais prevalentes foram *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *M. avium*), em 35% dos casos; *M. kansasii*, em 17%; e *M. abscessus*, em 12%. Um total de 85 pacientes havia feito tratamento anterior para tuberculose. Condições associadas incluíram anormalidades estruturais nos pulmões, como bronquiectasias, em 23% dos casos; DPOC, em 17%; e condições imunossupressoras, como AIDS, em 24%. **Conclusões:** MAC e *M. kansasii* foram as espécies mais prevalentes envolvidas na doença pulmonar por MNT no estado, à semelhança do que ocorre em outras regiões do Brasil. Dados sobre a epidemiologia regional da doença pulmonar por MNT, sua etiologia específica e condições associadas são fundamentais para se estabelecer um tratamento adequado, já que cada espécie requer um esquema específico. A maioria dos pacientes com doença pulmonar por MNT havia feito tratamento anterior para tuberculose, o que pode levar a desenvolvimento de resistência e diagnóstico tardio.

Descritores: Micobactérias não tuberculosas; Infecções por micobactéria não tuberculosa; Pneumopatias.

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
 3. Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA – Uruguaiana (RS) Brasil.
 4. Laboratório Central de Saúde Pública do Rio Grande do Sul – LACEN/RS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 5. Hospital Sanatório Partenon, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0786-8190>
b. <http://orcid.org/0000-0003-3437-0256>
c. <http://orcid.org/0000-0001-8055-7658>
d. <http://orcid.org/0000-0003-1552-5275>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7969-3908>
f. <http://orcid.org/0000-0001-8440-8561>

Recebido: 18 junho 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado no Ambulatório de Referência de TBDR e MNT, Hospital Sanatório Partenon, Porto Alegre (RS) Brasil.

INTRODUÇÃO

As micobactérias não tuberculosas (MNT) consistem em espécies do gênero *Mycobacterium*, mas com características distintas das de espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*.⁽¹⁾ Como as MNT estão disseminadas na natureza, acredita-se que a fonte de infecção em humanos seja o meio ambiente.⁽²⁾ As infecções causadas por MNT não são consideradas um problema de saúde pública, e, portanto, sua notificação não é obrigatória, embora algumas espécies tenham alta patogenicidade e sejam responsáveis por causar doenças e mortes.⁽³⁾

A propensão das MNT para causar doença pulmonar é maior na presença de fatores associados, como DPOC, tuberculose prévia, fibrose cística, bronquiectasias, HIV e transplante. Sabe-se que anormalidades estruturais pulmonares e condições imunossupressoras favorecem o desenvolvimento de doença pulmonar por MNT.⁽⁴⁾

Em todo o mundo, as MNT têm sido cada vez mais identificadas como agentes causadores de doença

pulmonar,⁽³⁾ com altas taxas de incidência e prevalência, incluindo todas as regiões dos EUA (a prevalência anual aumentou significativamente de 20 casos/100.000 habitantes em 1997 para 47 casos/100.000 habitantes em 2007, ou seja, 8,2% por ano), no sudoeste da Irlanda (incidência média de 0,4/100.000 habitantes), na Nova Zelândia (incidência de 1,92/100.000 habitantes), e no Canadá (incidência média de 6,7/100.000 habitantes).⁽⁵⁻⁸⁾

Pelo menos 40 espécies de MNT apresentam associação com doença pulmonar,⁽⁹⁾ sendo os pulmões o sítio mais comum acometido pelas MNT. O diagnóstico clínico de doença pulmonar por MNT é complicado pela semelhança sintomatológica com outras doenças pulmonares, especialmente a tuberculose. A grande variedade e não especificidade dos sintomas causados pela doença pulmonar por MNT, como tosse, hemoptise, dor torácica, febre, astenia, perda de peso, falta de ar e sudorese noturna, dificulta o diagnóstico. A doença pulmonar por MNT requer um diagnóstico específico para a definição do esquema terapêutico, já que diferentes espécies de MNT requerem terapias distintas.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Endereço para correspondência:

Gisela Unis. Hospital Sanatório Partenon, Ambulatório de Referência de TBDR e MNT, Avenida Bento Gonçalves, 3722, CEP 90650-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3336-8772. E-mail: giselaunis@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

No estado do Rio Grande do Sul, estado mais ao sul do Brasil, culturas micobacterianas não são realizadas como procedimento de rotina para o diagnóstico de tuberculose, o que dificulta ainda mais a detecção de MNT. Como não existe obrigatoriedade de notificação dos casos de doença pulmonar por MNT no estado, o principal objetivo do presente estudo foi determinar a etiologia específica da doença em nosso estado, bem como a frequência e a diversidade das espécies de MNT.

MÉTODOS

O presente estudo envolveu pacientes atendidos no Ambulatório de Tuberculose/MNT do Hospital Sanatório Partenon (HSP), instituição de referência para o tratamento da tuberculose multirresistente e de doenças relacionadas às MNT no estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Conforme as diretrizes do Ministério da Saúde,⁽¹³⁾ as culturas micobacterianas só devem ser realizadas de acordo com os seguintes critérios: 1) pacientes diagnosticados com tuberculose que permanecem positivos para BAAR no segundo mês de tratamento; 2) pacientes com tratamento anterior para tuberculose e resultado positivo para BAAR; 3) pacientes contatos de pessoas diagnosticadas com tuberculose multirresistente; e 4) pacientes que fazem parte de grupos populacionais específicos considerados de risco, como profissionais da saúde, pessoas em situação de rua, pessoas privadas de liberdade, populações indígenas e pessoas vivendo com HIV. Os pacientes com suspeita de doença pulmonar por MNT no estado do Rio Grande do Sul são enviados para o Ambulatório do HSP para avaliação, diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

Para demonstrar o perfil clínico de pacientes com doença pulmonar por MNT, realizou-se uma revisão retrospectiva dos prontuários clínicos do Ambulatório do HSP com relação a tuberculose e doença pulmonar por MNT. A população do estudo foi constituída por todos os pacientes que apresentaram sintomas pulmonares, tinham achados radiológicos compatíveis com doença por micobactéria, tinham cultura micobacteriana de espécimes respiratórios positiva para MNT e foram tratados no Ambulatório do HSP entre 2003 e 2013.

Conforme declaração oficial da *American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA)*,⁽¹¹⁾ o diagnóstico de doença pulmonar por MNT deve ser baseado em sintomas respiratórios, achados de imagem (por ex., opacidades nodulares ou cavitárias na radiografia ou bronquiectasias multifocais e micronódulos) e cultura positiva para MNT em dois ou mais espécimes de escarro ou em um espécime de LBA. Biópsia pulmonar seguida por cultura de tecidos positiva é outra forma de confirmação do diagnóstico.⁽¹¹⁾

A cura foi definida quando o paciente apresentou 12 culturas negativas consecutivas coletadas todos os meses (cura bacteriológica). Em caso de ausência de expectoração, a cura foi diagnosticada clínica e radiologicamente após 18 meses de tratamento (cura clínica).⁽¹¹⁾ Os pacientes foram acompanhados durante 2 anos após o final do tratamento para identificação

de recidiva antes da definição do desfecho como cura definitiva. Como não existe um esquema antibiótico confiável para proporcionar a cura da doença pulmonar por *M. abscessus*, a doença é considerada controlada quando não há exacerbações por 2 anos.⁽¹¹⁾

Dados demográficos, clínicos e epidemiológicos, incluindo doenças associadas, desfecho de tratamento e tratamento anterior para tuberculose, foram obtidos dos prontuários. Foram excluídos do estudo os pacientes com micobacteriose extrapulmonar e os pacientes com menos de 18 anos de idade.

A identificação das espécies de MNT é realizada pela associação de testes fenotípicos e moleculares. Após o crescimento em meio sólido, as colônias são testadas para diferenciação fenotípica entre complexo *M. tuberculosis* e MNT. A identificação molecular é realizada pela análise por enzimas de restrição por PCR, que se baseia na amplificação de um fragmento de 441 pb do gene *hsp65* e posterior digestão com duas enzimas de restrição (*BstEII* e *HaeIII*).^(14,15)

A análise descritiva foi expressa em média $\pm$ dp ou proporção. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública/Secretaria de Saúde - ESP/SES/RS (CAAE no. 18656413.1.3001.5312).

RESULTADOS

Nossa amostra foi composta por 100 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. A média de idade dos pacientes foi de 54,6 anos, e 24 pacientes apresentaram resultados positivos para HIV. A maioria (64%) dos pacientes relatou sinais e sintomas pulmonares e sistêmicos da doença, incluindo tosse, hemoptise, dor torácica, febre, anorexia, perda de peso, falta de ar e sudorese noturna (Tabela 1).

As condições associadas mais comuns foram HIV, em 24% dos pacientes; bronquiectasias, em 23%; e DPOC, em 17%. Nenhuma doença associada foi identificada em 23% dos pacientes (Tabela 2). Em nossa amostra, pelo menos 42 pacientes apresentaram anormalidades estruturais nos pulmões. Um total de 85 pacientes havia feito tratamento anterior para tuberculose, com base em uma pesquisa de BAAR positiva (Tabela 1).

Um total de 74 pacientes preencheu os critérios para doença pulmonar por MNT conforme a declaração da ATS/IDSA⁽¹¹⁾ (Tabela 1). Foi possível identificar um aumento do número de pacientes com doença pulmonar por MNT de 2007 a 2013 (Figura 1).

Entre todas as espécies de MNT identificadas, três foram as mais prevalentes (em 64% dos casos): *M. avium complex* (MAC, complexo *M. avium*), em 35 pacientes; *M. kansasii*, em 17; e *M. abscessus*, em 12. Entre as espécies de MAC, 26 foram identificadas como *M. avium*, e 9, como *M. intracellulare*. Micobactérias de crescimento rápido foram identificadas em apenas 16 pacientes: *M. abscessus*, em 12; e *M. fortuitum*, em 4. No entanto, não foi possível identificar as espécies de MNT em 26 pacientes (Tabela 3). Além disso, também não foi possível determinar as espécies de MNT mais

prevalentes quanto à sorologia para HIV dos pacientes, pois as espécies não foram identificadas em 15 dos 24 pacientes diagnosticados com HIV.

A taxa de cura dos pacientes que satisfizeram os critérios da ATS/IDSA⁽¹¹⁾ foi de 60,7% e 73,3% nos infectados por MAC e *M. kansasii*, respectivamente. Além disso, a doença pulmonar por *M. abscessus* foi considerada controlada em 70,0% desses casos. Dos 17 pacientes diagnosticados com infecção por *M. kansasii*, 13 (76,4%) receberam um esquema de tratamento com rifampicina, isoniazida e etambutol, enquanto 67,7% dos pacientes infectados por MAC foram tratados com um esquema com rifampicina, etambutol e claritromicina, e 41,6% dos infectados por *M. abscessus* foram tratados com um esquema contendo amicacina, claritromicina e imipenem.

DISCUSSÃO

O número crescente de casos e a diversidade de espécies encontradas no presente estudo demonstram

que a doença pulmonar por MNT requer mais atenção. Na verdade, a real prevalência de doença pulmonar por MNT é possivelmente subestimada, já que não existe obrigatoriedade de notificação dos casos de doença por MNT no Brasil. Além do mais, a grande maioria dos laboratórios de rotina não realiza culturas para micobactérias, apenas a avaliação de pesquisas diretas de BAAR.

O aumento do número de casos de doença pulmonar por MNT de 2007 a 2013 pode estar relacionado à crescente conscientização dos médicos sobre essa questão, aumentando o número de casos diagnosticados; à melhora da capacidade dos laboratórios; ao maior número de pessoas que vivem com anormalidades estruturais no pulmão ou condições imunossupressoras; e ao aumento da expectativa de vida.^(3,11)

O Brasil apresenta uma alta prevalência de tuberculose — 30,9 casos/100.000 habitantes em 2015⁽¹⁶⁾ — que é altamente contagiosa. Portanto, recomenda-se o tratamento de pacientes com BAAR no escarro independentemente da identificação do complexo *M. tuberculosis* em cultura. Além do mais, a tuberculose

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas (N = 100).^a

Características	Resultados
Sexo masculino	51 (51)
HIV positivo	24 (24)
Idade de acordo com a sorologia para HIV, anos	
HIV positivo	43,6 ± 11,9
HIV negativo	56,2 ± 15,3
Não informada	64,1 ± 16,3
Sintomas	
Pulmonares	17 (17)
Sistêmicos	8 (8)
Pulmonares e sistêmicos	64 (64)
Não especificados	11 (11)
Tratamento anterior para tuberculose	85 (85)
Preencheram os critérios para doença pulmonar por MNT ^b	74 (74)

MNT: micobactérias não tuberculosas. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. ^bDe acordo com Griffith et al.⁽¹¹⁾

Tabela 2. Principais condições médicas coexistentes nos pacientes com doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas (N = 100).^a

Condições coexistentes	Pacientes
AIDS	24
Nenhuma	23
Bronquiectasias	22
DPOC	17
Câncer	6
Hepatite B ou C	6
Diabetes mellitus	4
Tuberculose	2
Lúpus eritematoso sistêmico	1
Transplante	1
Silicose	1
Fibrose cística	1
Imunossupressão congênita	1

^aOs pacientes podem apresentar mais de uma condição coexistente.

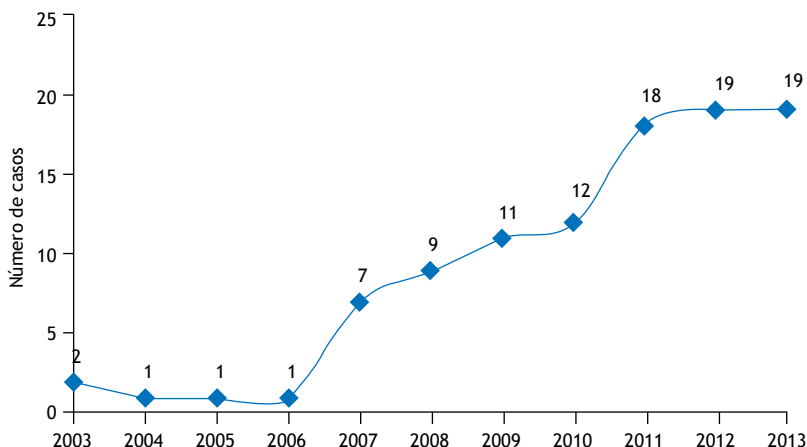


Figura 1. Número de casos de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas por ano (N = 100).

pode gerar sequelas pulmonares; portanto, pacientes que tiveram tuberculose apresentam maior risco de desenvolver doença pulmonar por MNT.⁽¹⁷⁾ No presente estudo, a maioria dos pacientes (85%) havia feito tratamento anterior para tuberculose. Resultados semelhantes também foram encontrados no estado do Rio de Janeiro (em 58% dos casos).⁽¹⁷⁾ Uma limitação do presente estudo é que não foi possível identificar se a doença pulmonar por MNT foi causada por sequelas da tuberculose porque esses pacientes que foram tratados para tuberculose não tinham confirmação por cultura.

Anormalidades estruturais, como bronquiectasias, DPOC e fibrose cística, são consideradas fatores de risco para o surgimento de doença pulmonar por MNT. No presente estudo, essas condições foram prevalentes; no entanto, em alguns casos de pacientes com bronquiectasias, não foi possível determinar se a doença pulmonar por MNT foi uma sequela da condição pulmonar preexistente ou se foi a doença inicial.⁽⁴⁾

A doença desencadeada por micobactérias é comum em pessoas com AIDS e baixa contagem de CD4.⁽¹⁸⁾ O estado do Rio Grande do Sul tem a segunda taxa mais alta de casos de HIV per capita (38,3 casos/100.000 habitantes).⁽¹⁹⁾ Isso pode ter contribuído para o aumento dos casos de doença pulmonar por MNT neste grupo de pacientes.

Os resultados do estudo atual indicam que MAC foi a MNT mais comum que causou doença pulmonar no estado. Uma maior prevalência de MAC também foi encontrada em estudos realizados em outros países, como EUA,⁽²⁰⁾ China⁽²¹⁾ e Austrália.⁽²²⁾ Por sua vez, no Centro de Referência Professor Hélio Fraga no estado do Rio de Janeiro, de Mello et al.⁽¹⁷⁾ relataram que 33,9% (59/174) dos pacientes com doença pulmonar por MNT estavam infectados por *M. kansasii*.

Na verdade, o Brasil apresenta diversidade na prevalência de espécies de MNT que causam doença pulmonar (Tabela 4).^(17,23-25) As espécies de MNT mais comumente encontradas em amostras clínicas em

Tabela 3. Espécies de micobactérias não tuberculosas identificadas nos pacientes com doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas de acordo com a sorologia para HIV (N = 100).

Espécies	HIV +	HIV –	HIV?	n
<i>M. avium</i>	15	6	5	26
<i>M. intracellulare</i>	7	0	2	9
<i>M. kansasii</i>	12	3	2	17
<i>M. abscessus</i>	7	0	5	12
<i>M. fortuitum</i>	4	0	0	4
<i>M. goodii</i>	2	0	1	3
<i>M. simiae</i>	1	0	0	1
<i>M. szulgai</i>	2	0	0	2
MNT não identificadas	8	15	3	26

MNT: micobactérias não tuberculosas; e HIV?: sorologia para HIV desconhecida.

Tabela 4. Estudos clínicos e epidemiológicos sobre doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas no Brasil.

Autores	Estado brasileiro	Período	Pacientes, n	Sexo masculino, %	Média de idade, anos	Espécies predominantes	Preencheram os critérios para doença pulmonar por MNT ^{a,b}
Matos et al. ⁽²³⁾	Bahia	1998-2003	19	68,4	48.8	<i>M. chelonae</i> / <i>M. abscessus</i> / <i>MAC</i> / <i>M. kansasii</i>	14 (74,4)
Fusco da Costa et al. ⁽²⁵⁾	Pará	2010-2011	38	27,6	52	<i>M. massiliense</i> / <i>M. avium</i> / <i>M. intracellulare</i>	29 (76,3)
Lima et al. ⁽²⁴⁾	Rondônia	2008-2010	45	64,5	50	<i>M. abscessus</i> / <i>M. avium</i> / <i>M. fortuitum</i>	19 (46,7)
de Mello et al. ⁽¹⁷⁾	Rio de Janeiro	1993-2011	174	72,1	55	<i>M. kansasii</i> / <i>MAC</i> / <i>M. abscessus</i>	101 (58)
Presente estudo	Rio Grande do Sul	2003-2013	100	51,0	54.6	<i>MAC</i> / <i>M. kansasii</i> / <i>M. abscessus</i>	74 (74,0)

MNT: micobactérias não tuberculosas; e MAC: *Mycobacterium avium* complex (complexo *M. avium*).

^aValores expressos em n (%). ^bDe acordo com Griffith et al.⁽¹¹⁾

países industrializados são MAC e *M. kansasii*.⁽²⁶⁾ Os sinais clínicos e radiológicos da doença causada por *M. kansasii* são semelhantes aos da tuberculose pós-primária,^(27,28) e essa espécie responde ao tratamento antituberculose, o que leva a identificação tardia ou a falta de diagnóstico dessa espécie.⁽¹⁷⁾ O motivo mais provável para a doença pulmonar por MNT causada por MAC ter sido mais prevalente no estado do Rio Grande do Sul que no estado do Rio de Janeiro é o maior número de pacientes HIV positivos no primeiro estado (24% vs. 9,8%).⁽¹⁷⁾ Populações e métodos de estudo distintos limitam a comparabilidade das estimativas.

Os critérios diagnósticos estabelecidos pela ATS/IDSA in 2007 para doença pulmonar por MNT⁽¹¹⁾ são os mais utilizados para decisões terapêuticas e foram preenchidos por 74% dos pacientes do presente estudo. Esses critérios não puderam ser totalmente aplicados, pois nossa amostra incluiu pacientes HIV positivos com baixa contagem de CD4 e graves sintomas respiratórios, requerendo intervenção terapêutica imediata; além disso, houve casos sintomáticos com achados radiológicos em que não foi possível obter uma segunda amostra de escarro para identificação das micobactérias em razão da produção escassa de escarro. Também alguns pacientes que já estavam em tratamento vieram encaminhados de outras instituições sem essa identificação.

Quanto à cura, além de outros fatores, o sucesso terapêutico depende das espécies que causam a doença pulmonar: em nosso estudo, os pacientes que preencheram os critérios da ATS/IDSA e estavam infectados por MAC apresentaram uma taxa de cura de 60,7%. Como a rifampicina começou a ser incluída nos esquemas, o *M. kansasii* tornou-se uma das causas mais tratáveis de doença pulmonar por MNT.⁽³⁾ No presente estudo, a taxa de cura dos infectados por *M. kansasii* foi de 73,3%. O estudo realizado por de Mello et al.⁽¹⁷⁾ apresentou resultados semelhantes para infecções por MAC (57,8%) e por *M. kansasii* (71,4%). Os pacientes infectados por *M. abscessus* preencheram critérios de estabilidade em 70% dos casos. A doença pulmonar causada por *M. abscessus* é de difícil tratamento; em alguns casos, não se consegue alcançar a cura total da doença, e, portanto, a melhora clínica é um alvo mais

viável, considerada um resultado favorável para esses pacientes.⁽¹¹⁾ Em nossa amostra, aproximadamente 80% dos isolados de micobactérias de crescimento rápido foram identificados como *M. abscessus*.

Outra limitação do nosso estudo, que é um obstáculo no tratamento da doença pulmonar por MNT, foi a impossibilidade de realização de testes de sensibilidade, que ajudariam a selecionar o esquema de tratamento mais adequado para nossos pacientes.⁽¹¹⁾ A identificação molecular das espécies de MNT e o teste de sensibilidade não foram realizados em nosso centro, e as amostras tiveram que ser enviadas ao centro brasileiro de referência no Rio de Janeiro. Os resultados da identificação molecular ficaram disponíveis pelo menos dois meses depois.

No Brasil, há poucos estudos sobre doença pulmonar por MNT, tornando difícil conhecer sua prevalência no país. A maioria dos estudos lida com isolados de MNT, não com a prevalência da doença. A Tabela 4 mostra uma revisão de estudos sobre doença pulmonar por MNT publicados no Brasil. Apesar da escassez de dados, MAC, *M. kansasii* e *M. abscessus* são as espécies mais prevalentes em todos os estudos disponíveis.

A falta de diferenciação entre *M. tuberculosis* e MNT torna o problema ainda mais complicado. É fundamental conhecer a etiologia específica da doença pulmonar e suas condições associadas para se estabelecer o tratamento adequado, considerando-se o fato de que cada espécie requer um esquema de tratamento específico. Portanto, é fundamental que a cultura, a identificação molecular e o teste de sensibilidade sejam realizados para todos os casos suspeitos de doença pulmonar por MNT e que a notificação da doença pulmonar por MNT seja obrigatória para que os pacientes possam ser devidamente tratados e a verdadeira prevalência da doença possa ser determinada no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às equipes do Hospital Sanatório Partenon e do Instituto de Pesquisas Biológicas, Laboratório Central de Saúde Pública do Rio Grande do Sul.

REFERÊNCIAS

1. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev. 2003;16(2):319-54. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.319-354.2003>
2. Halstrom S, Price P, Thomson R. Review: Environmental mycobacteria as a cause of human infection. Int J Mycobacteriol. 2015;4(2):81-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.03.002>
3. Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. Expert Rev Respir Med. 2012;6(6):597-612; quiz 613. <https://doi.org/10.1586/ers.12.58>
4. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. Eur Respir J. 2008;31(6):1322-33 <https://doi.org/10.1183/09031936.00140007>
5. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(8):881-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2016OC>
6. Kennedy MP, O'Connor TM, Ryan C, Sheehan S, Cryan B, Bredin C. Nontuberculous mycobacteria: incidence in Southwest Ireland from 1987 to 2000. Respir Med. 2003;97(3):257-63. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1431>
7. Freeman J, Morris A, Blackmore T, Hammer D, Munroe S, McKnight L. Incidence of nontuberculous mycobacterial disease in New Zealand. N Z Med J. 2007;120(1256):U2580.
8. Hernández-Garduño E, Rodrigues M, Elwood RK. The incidence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in British Columbia, Canada. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(9):1086-93.
9. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(6):665-71.
10. Shenai S, Rodrigues C, Mehta A. Time to identify and define non-tuberculous mycobacteria in a tuberculosis-endemic region. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(8):1001-8.
11. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C,

- Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
12. Wildner LM, Bazzo ML, Liedke SC, Nogueira CL, Segat G, Senna SG, et al. Mycobacteria mobility shift assay: a method for the rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(3):356-61. <https://doi.org/10.1590/0074-0276130458>
 13. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; 2016c [cited 2018 Jan 16]. Saúde de A a Z—Orientações para profissionais de saúde [about 6 screens]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose/orientacoes-para-profissionais-de-saude>
 14. Taylor TB, Patterson C, Hale Y, Safranek WW. Routine use of PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for identification of mycobacteria in liquid media. *J Clin Microbiol*. 1997;35(1):79-85.
 15. Brunello F, Ligozzi M, Cristelli E, Bonora S, Tortoli E, Fontana R. Identification of 54 mycobacterial species by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the hsp65 gene. *J Clin Microbiol*. 2001;39(8):2799-806. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.8.2799-2806.2001>
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: o Ministério. *Boletim Epidemiológico*. 2016;47(13):1-15.
 17. de Mello KG, Mello FC, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):393-9.
 18. Haas MK, Daley CL. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(2):230-42. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572559>
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde. AIDS e DSTs. *Boletim Epidemiológico*. 2015; Ano IV(1).
 20. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):970-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0310OC>
 21. Jing H, Wang H, Wang Y, Deng Y, Li X, Liu Z, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria infection, China, 2004-2009. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):527-8. <https://doi.org/10.3201/eid1803.110175>
 22. O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):958-67. <https://doi.org/10.1086/318136>
 23. Matos ED, Santana MA, de Santana MC, Mamede P, de Lira Bezerra B, Panão ED, et al. Nontuberculosis mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological aspects. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(4):296-304. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702004000400005>
 24. Lima CA, Gomes HM, Oelemann MA, Ramos JP, Caldas PC, Campos CE, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondônia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(4):457-62. <https://doi.org/10.1590/S0074-0276108042013010>
 25. Fusco da Costa AR, Falkinham JO 3rd, Lopes ML, Barretto AR, Felício JS, Sales LH, et al. Occurrence of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in an endemic area of tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2340. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002340>
 26. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):13-34. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002>
 27. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, Chapman JS, Murry RC, Anderson J, et al. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, and *M. intracellulare* infections. *Chest*. 1981;80(2):132-6. <https://doi.org/10.1378/chest.80.2.132>
 28. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol*. 2002;3(3):145-57. <https://doi.org/10.3348/kjr.2002.3.3.145>



Teste rápido molecular para tuberculose: avaliação do impacto de seu uso na rotina em um hospital de referência

Marilda Casela^{1,a}, Silvânia Maria Andrade Cerqueira^{1,b},
Thais de Oliveira Casela^{2,c}, Mariana Araújo Pereira^{3,d},
Samanta Queiroz dos Santos^{3,e}, Franco Andres Del Pozo^{4,f},
Songeli Menezes Freire^{3,g}, Eliana Dias Matos^{5,h}

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto do teste rápido molecular automatizado Xpert MTB/RIF, utilizado para a detecção de *Mycobacterium tuberculosis* e sua resistência à rifampicina, em condições de rotina, em um hospital de referência no estado da Bahia.

Métodos: Estudo descritivo retrospectivo utilizando o banco de dados do Laboratório de Micobacteriologia do Hospital Especializado Octávio Mangabeira, localizado na cidade de Salvador, e um programa de georreferenciamento. Entre junho de 2014 e março de 2015, foram incluídas no estudo 3.877 amostras de escarro coletadas de pacientes sintomáticos respiratórios em condições de rotina. Todas as amostras coletadas foram submetidas tanto à baciloscopia quanto a Xpert MTB/RIF. Os pacientes foram estratificados por sexo, idade e georreferenciamento. **Resultados:** Das 3.877 amostras de escarro analisadas, Xpert MTB/RIF detectou a presença de *M. tuberculosis* em 678 pacientes (17,5%). Desses, 60 (8,8%) apresentaram resistência à rifampicina. O Xpert MTB/RIF detectou 254 pacientes com baciloscopia negativa, representando um acréscimo diagnóstico de 59,9%. **Conclusões:** A implantação do Xpert MTB/RIF, sob condições de rotina, teve um impacto significativo no aumento da detecção de casos de tuberculose em pacientes com baciloscopia negativa.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Técnicas de diagnóstico molecular; Escarro.

1. Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
2. Universidade Federal de Alagoas, Maceió (AL) Brasil.
3. Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
5. Departamento de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3321-5086>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-6864-0667>
- c. <http://orcid.org/0000-0001-7011-5178>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-1141-1580>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-7866-3491>
- f. <http://orcid.org/0000-0003-0144-0158>
- g. <http://orcid.org/0000-0001-6547-6884>
- h. <http://orcid.org/0000-0001-5960-0500>

Recebido: 15 junho 2017.

Aprovado: 7 dezembro 2017.

Trabalho realizado no Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

INTRODUÇÃO

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde endossou o uso do teste molecular Xpert MTB/RIF (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA, EUA) para o diagnóstico da tuberculose. O Xpert MTB/RIF é um teste rápido molecular automatizado, baseado na reação de cadeia de polimerase, que detecta DNA de *Mycobacterium tuberculosis* e, simultaneamente, resistência à rifampicina em duas horas.⁽¹⁾ Após a recomendação da Organização Mundial de Saúde, muitos países têm incorporado essa tecnologia na rotina de diagnóstico de tuberculose, substituindo a baciloscopia.⁽²⁾ Embora muitos estudos tenham mostrado a alta sensibilidade e especificidade desse teste no diagnóstico da tuberculose e na detecção de resistência à rifampicina,⁽³⁻⁸⁾ é relevante avaliar sua utilização na rotina de programas locais, considerando que muitas barreiras logísticas e do sistema de saúde podem influenciar o impacto desse teste na atenção ao paciente. No cenário brasileiro, a dificuldade de acesso

à saúde e a má percepção dos sintomas por parte dos pacientes foram identificados como importantes fatores para retardo do diagnóstico e, consequentemente, do início do tratamento.⁽⁹⁾ No Brasil, o diagnóstico de tuberculose, até julho de 2014, era baseado no quadro clínico-radiológico e em testes fenotípicos (baciloscopia e cultura para micobactérias).⁽¹⁰⁾ Entretanto, a comunidade científica brasileira vinha enfatizando, há algum tempo, a necessidade de incorporação de novas tecnologias de diagnóstico no sistema de saúde pública brasileiro, incluindo os testes genotípicos, tanto para tuberculose pulmonar quanto para tuberculose extrapulmonar.⁽¹¹⁻¹³⁾ A nível mundial, um inquérito envolvendo especialistas em tuberculose em todo o mundo demonstrou a elevada aceitabilidade de novos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose e a ampla utilização do Xpert MTB/RIF (46,7% dos entrevistados).⁽¹⁴⁾

Um ensaio clínico pragmático, realizado em duas cidades brasileiras (Rio de Janeiro e Manaus), mostrou a viabilidade

Endereço para correspondência:

Eliana Dias Matos. Rua Conselheiro João Alfredo, s/n, Pau Miúdo, CEP 40320-350, Salvador, BA, Brasil.
Tel.: 55 71 3117-1713. Fax: 55 71 3117-1646. E-mail: elianadmatos@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

da implantação do teste Xpert MTB/RIF na rotina de Programa Nacional de Controle de Tuberculose, em um país de dimensão continental e imensas diferenças regionais na organização e qualidade dos serviços de saúde. Nesse estudo, Durovni et al.⁽¹⁵⁾ observaram uma taxa de acréscimo de casos com confirmação laboratorial de 59% e redução do tempo do início do tratamento de 11 para 8 dias. Adicionalmente, no cenário brasileiro, alguns estudos têm demonstrado que o teste Xpert MTB/RIF é uma estratégia de diagnóstico para tuberculose custo-efetiva.^(16,17)

Em setembro de 2013, o Xpert MTB/RIF foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde para sua utilização no Sistema Único de Saúde, no Brasil.⁽¹⁸⁾ A implantação desse teste no Brasil foi iniciada pelo Ministério da Saúde (MS) em julho de 2014, sendo criada a denominada Rede de Teste Rápido Molecular para Tuberculose. Desde então, o Programa Nacional de Controle de Tuberculose distribuiu 160 equipamentos para todo o país, contemplando, prioritariamente, todas as capitais das Unidades Federadas, municípios-sede de presídios, municípios de fronteira e aqueles com notificação superior a 130 casos de tuberculose por ano.⁽¹⁹⁾

Em 2014, o Brasil notificou 69.262 casos de tuberculose, com um coeficiente de incidência de 33,5 casos/100.000 habitantes. Dentre os estados brasileiros, a Bahia ocupa a terceira posição em relação à carga da tuberculose, com 4.833 casos notificados em 2014 (32 casos/100.000 habitantes).⁽²⁰⁾ O estado da Bahia recebeu do MS, em 2014, 5 equipamentos GeneXpert MTB/RIF, sendo 3 alocados no Hospital Especializado Otávio Mangabeira (HEOM), localizado na cidade de Salvador (BA). No contexto de pesquisa operacional, o presente estudo avaliou o impacto da utilização do Xpert MTB/RIF, sob condições de rotina, em uma unidade de referência para tuberculose na Bahia.

MÉTODOS

A pesquisa foi conduzida no setor de micobacteriologia do laboratório do HEOM, hospital de referência terciária para tuberculose e pertencente à rede pública estadual. O HEOM dispõe de uma unidade de hospitalização e uma unidade de atendimento ambulatorial, atendendo pacientes da capital e do interior do estado. Devido a dificuldades operacionais do diagnóstico laboratorial na rede de atenção básica local, aproximadamente 37% dos casos de tuberculose em Salvador são diagnosticados no laboratório do HEOM (dados não publicados do Programa Estadual de Controle da Tuberculose). No laboratório do HEOM, os resultados do Xpert MTB/RIF são disponibilizados no mesmo dia da coleta para todos os pacientes, e existe uma rotina de fluxo de retorno desses resultados para os diversos setores do hospital.

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e de base laboratorial, realizado no contexto de pesquisa operacional, sob condições de rotina. As informações foram obtidas utilizando o banco de dados do laboratório

de micobacteriologia do HEOM e armazenadas em programa Microsoft Excel.

A amostra foi constituída de pacientes que realizaram Xpert MTB/RIF e baciloscopia, a partir da mesma amostra de escarro, durante o período entre 10 de junho de 2014 e 31 de março de 2015. O estudo teve como foco a comparação do desempenho das duas metodologias distintas, realizadas em condições de rotina laboratorial, seguindo algoritmos recomendados pelo MS⁽¹⁹⁾ no cenário de uma unidade de referência na Bahia.

Os casos de tuberculose foram georreferenciados quanto a sua distribuição espacial e incidência demográfica. O objetivo foi geoprocessar os dados como informação geográfica, visando apoiar o planejamento e a gestão da saúde da referida unidade. Foi utilizado o sistema geodésico de referência em uso hoje no Brasil, denominado Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas 2000, que permite o uso direto da tecnologia *Global Navigation Satellite Systems*. Para a geração do mapa temático foi utilizado o método de Kernel. No mapa, a intensidade pontual de determinado fenômeno é plotada em toda a região de estudo.⁽²¹⁾

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em forma de média $\pm$ desvio-padrão, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em forma de números absolutos e proporções. A concordância entre os resultados de Xpert MTB/RIF semiquantitativo e de baciloscopia foi calculada utilizando o índice de kappa ponderado. Os dados foram analisados por meio do programa GraphPad Prism, versão 5.01 (GraphPad Inc., San Diego, CA, EUA).

Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (protocolo nº 119/2008, adendo em 2011). A confidencialidade dos dados e o anonimato dos pacientes foram assegurados na elaboração e no manuseio do banco de dados.

RESULTADOS

Durante o período do estudo (entre junho de 2014 e março de 2015), foram realizados no laboratório de micobacteriologia do HEOM 19.117 testes (baciloscopia, cultura para micobactérias e Xpert MTB/RIF) para o diagnóstico de casos suspeitos e o acompanhamento de casos de tuberculose. Desse total, foram identificados 3.877 pacientes que realizaram simultaneamente, na mesma amostra de escarro, Xpert MTB/RIF e baciloscopia. A média de idade da população do estudo foi de $41,5 \pm 15,4$ anos, e a predominância foi do sexo masculino (67,1%).

Do total de 3.877 pacientes, resultados positivos na baciloscopia e no Xpert MTB/RIF foram detectados em 424 (10,9%) e em 678 (17,5%), respectivamente

(Tabela 1). O teste Xpert MTB/RIF foi capaz de detectar 254 positivos para tuberculose que foram negativos na baciloscopia, um ganho diagnóstico adicional de 59,9% de positividade.

O resultado positivo do Xpert MTB/RIF é disponibilizado em sua plataforma em quatro níveis de detecção semiquantitativa: muito baixo, baixo, médio e alto. Por outro lado, o resultado da baciloscopia é categorizado, na rotina de serviço, em: negativo, positivo (1-9 bacilos/100 campos examinados), 1+, 2+, 3+. A Tabela 2 mostra a correlação entre os resultados do Xpert MTB/RIF semiquantitativo e a carga bacilar no exame de baciloscopia. Todas as 424 amostras de escarro positivas na baciloscopia apresentaram resultados positivos também no Xpert MTB/RIF. Do total de resultados de detecção muito baixa no Xpert MTB/RIF, 92,6% (175/189) apresentaram baciloscopia de escarro negativa. As amostras com baixo nível de detecção no Xpert MTB/RIF representaram 68,9% (169/245) de resultados de carga bacilar de 1+ na baciloscopia. Das 57 amostras de escarro com média detecção no Xpert MTB/RIF, 54 (94,5%) corresponderam ao resultado 1+ e 2+ na baciloscopia. Em 187 amostras com alto nível de detecção no Xpert MTB/RIF, 142 (75,9%) apresentaram correlação com baciloscopia 3+. A análise estatística entre os resultados do Xpert MTB/RIF semiquantitativo quando comparado à carga bacilar na baciloscopia mostrou uma forte correlação (κ ponderado = 0,82).

As notificações dos 175 pacientes com resultado de Xpert MTB/RIF positivo e baciloscopia negativa foram posteriormente revisadas no Sistema de Informação de Notificação de Agravos. Desse total, 146 (83,4%) eram casos novos, e 29 (16,6%) foram identificados como casos de retratamento (presença de uma ou mais notificações anteriores à data da realização dos dois tipos de exames). Entre os casos de retratamento, 10 tinham culturas positivas registradas, confirmando tuberculose ativa, e, nos 19 restantes, os registros de

resultados de culturas eram indisponíveis. Entre os 175 pacientes com resultados positivos no Xpert MTB/RIF e resultados negativos na baciloscopia negativa, não foi possível confirmar a presença de tuberculose ativa em 19 casos (10,9%).

Entre os 424 pacientes com baciloscopia positiva, 9 (2,1%) tiveram como resultado "não detectado" no Xpert MTB/RIF resultou, sugerindo a possibilidade de presença de micobactérias não tuberculosas.

Do total de 678 casos confirmados pelo Xpert MTB/RIF (casos novos e retratamento de tuberculose), 60 (8,8%) apresentaram resistência à rifampicina (Tabela 3). Os pacientes com resistência à rifampicina foram encaminhados para o ambulatório de referência terciária do HEOM para seu acompanhamento.

A análise da distribuição espacial da incidência da tuberculose na população do estudo por subdistritos da cidade de Salvador mostrou uma maior concentração de casos na região leste, nos subdistritos Santo Antônio e São Caetano (Figura 1).

DISCUSSÃO

No presente estudo, conduzido em condições de rotina laboratorial em um hospital de referência terciária para tuberculose na Bahia, o Xpert MTB/RIF foi capaz de detectar 254 casos de tuberculose negativos na baciloscopia de escarro, o que representou um acréscimo de diagnóstico biologicamente confirmado de 59,9%. Uma ampla variabilidade de proporção de ganho diagnóstico foi observada em diversos estudos publicados comparando os dois métodos.⁽²²⁻²⁵⁾ Ngbonziza et al., em Ruanda, utilizando ambos os métodos no mesmo grupo de pacientes, encontraram um acréscimo diagnóstico de 32,3%,⁽²²⁾ enquanto em Moçambique, Cowan et al. relataram uma proporção de 69% de ganho diagnóstico.⁽²³⁾ Em uma população HIV positiva envolvendo 401 indivíduos, Auld et al.,⁽²⁴⁾ no Camboja, encontraram uma menor proporção de

Tabela 1. Distribuição da frequência de resultados de exames Xpert MTB/RIF e baciloscopia, Hospital Especializado Octávio Mangabeira – Salvador (BA) – entre junho de 2014 e março de 2015 (N = 3.877).^a

Resultados	Baciloscopia	Xpert MTB/RIF
Positivo	424 (10,9)	678 (17,5)
Negativo	3.453 (89,1)	3.199 (82,5)
Total	3.877(100%)	3.877(100%)

^aValores expressos em n (%).

Tabela 3. Resistência à rifampicina detectada pelo Xpert MTB/RIF, Hospital Especializado Octávio Mangabeira – Salvador (BA) – entre junho de 2014 e março de 2015 (N = 678).

Rifampicina	n	%
Resistente	60	8,8
Sensível	618	91,2
Total	678	100

Tabela 2. Correlação entre os resultados de Xpert MTB/RIF semiquantitativo e baciloscopia (N = 678).^{a,*}

Baciloscopia Resultados	Xpert MTB/RIF				Total
	Muito baixo	Baixo	Médio	Alto	
Negativo	175 (92,6)	76 (31)	3 (5,3)	0	254 (37,5)
Positivo ^b	14 (7,4)	0	0	0	14 (2,0)
1+	0	169 (69)	15 (26,3)	0	184 (27,1)
2+	0	0	39 (68,4)	45 (24,1)	84 (12,4)
3+	0	0	0	142 (75,9)	142 (30,0)
Total	189 (100)	245 (100)	57 (100)	187 (100)	678 (100)

^aValores expressos em n (%). ^b1-9 bacilos/100 campos). *Kappa ponderado = 0,82 (forte concordância).

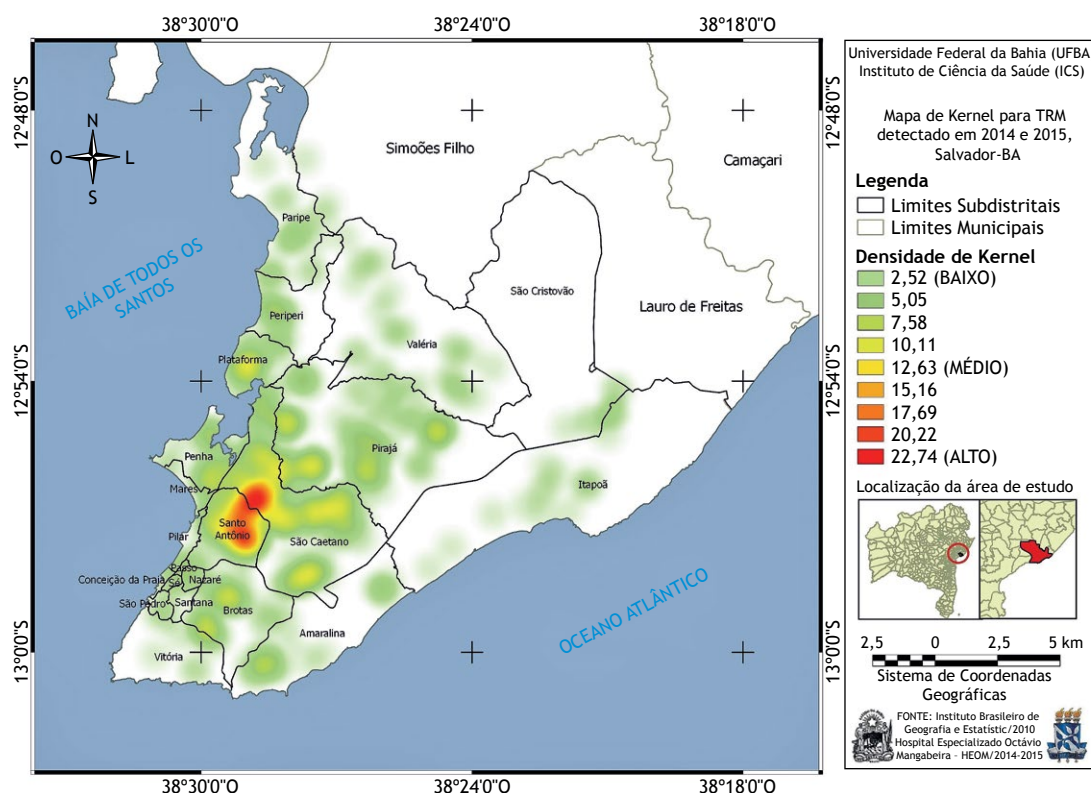


Figura 1. Mapa da cidade de Salvador (BA) pelo método de Kernel indicando a distribuição espacial dos casos de tuberculose diagnosticados através de um teste rápido molecular (TRM) — o Xpert MTB/RIF — no período de estudo.

incremento diagnóstico com o uso de Xpert MTB/RIF (26%). Avaliando dados de rotina de programa em 18 países, Ardizzoni et al.⁽²⁵⁾ observaram um ganho diagnóstico relativo médio do Xpert MTB/RIF, quando comparado à baciloscopia, de 42,3%. Entretanto, os autores ressaltaram a ampla variação na proporção de acréscimo diagnóstico entre os diversos países, que variou de 9,7% a 110%.⁽²⁵⁾ Essas diferenças observadas foram atribuídas a distintos cenários epidemiológicos entre os países avaliados e à heterogeneidade entre os estudos, com diversas metodologias empregadas.

No Brasil, Durovni et al.,⁽¹⁵⁾ em um ensaio clínico realizado em duas cidades brasileiras com elevada incidência de tuberculose (Rio de Janeiro e Manaus), no período de pré-implantação do Xpert MTB/RIF no sistema de saúde pública, observaram um valor de acréscimo de diagnóstico bacteriologicamente confirmado de 59%. Os autores compararam dados do momento basal (durante o qual o diagnóstico era realizado pelo método de baciloscopia convencional em duas amostras) com aqueles encontrados após a implantação substitutiva do Xpert MTB/RIF. Portanto, a metodologia utilizada diferiu da empregada no presente estudo, quando o mesmo grupo de pacientes realizou concomitantemente ambos os exames (baciloscopia e Xpert MTB/RIF). Apesar de o presente estudo ter sido realizado em condições de rotina de serviço e com diferente metodologia, os resultados encontrados corroboraram os achados do estudo de Durovni et al.⁽¹⁵⁾

Algumas razões podem explicar a ampla variabilidade na proporção de acréscimo diagnóstico do Xpert MTB/RIF quando comparado à baciloscopia em diversos estudos. Primeiro, há diferentes contextos epidemiológicos entre distintas regiões, com heterogêneas taxas de incidência de tuberculose. Outra explicação plausível é a variação de sensibilidade da baciloscopia entre laboratórios e em localizações geográficas diferentes, sendo que a qualidade dos resultados do exame é muito dependente do treinamento dos profissionais responsáveis pela realização do mesmo. Assim, em laboratórios onde a sensibilidade da baciloscopia é baixa, o ganho relativo do diagnóstico com o Xpert MTB/RIF pode potencialmente apresentar um percentual artificialmente elevado. O nosso estudo foi realizado em uma unidade de referência terciária para tuberculose, e os profissionais de laboratório são capacitados periodicamente pelo MS para a realização da baciloscopia.

Embora com escassos estudos publicados, os resultados semiquantitativos do Xpert MTB/RIF estimam a carga bacteriana através da medição do ciclo limite (*threshold cycle*) de reação de cadeia de polimerase em tempo real. A carga bacteriana pode ser um biomarcador elementar para avaliação de gravidade da doença, risco de transmissão e resposta terapêutica.⁽²⁶⁾ No nosso estudo, foi observada uma forte correlação entre os resultados de baciloscopia e Xpert MTB/RIF semiquantitativo (kappa ponderado

= 0,82), semelhante ao observado em outro estudo multicêntrico.⁽²⁷⁾ Na ausência de disponibilidade de resultados de cultura (como em considerável proporção de casos no presente estudo) ou no período de espera da liberação da mesma, o resultado do Xpert MTB/RIF semiquantitativo (especialmente os casos com baixo nível de detecção) pode ser útil na identificação de casos de tuberculose ativa em pacientes sem tratamento prévio para tuberculose com quadro clínico-radiológico compatível. No presente estudo, em 175 casos (92,6%) com detecção muito baixa do Xpert MTB/RIF, a baciloscopia resultou negativa. É provável que a quantificação de Xpert MTB/RIF possa representar uma ferramenta importante na identificação precoce do subconjunto de pacientes potencialmente infecciosos, antes mesmo que o resultado da cultura para micobactérias esteja liberado. Entretanto, em casos de retratamento, esses dados devem ser interpretados com cautela, sendo conveniente esperar o resultado da cultura para o início do tratamento, pois podem representar um resultado falso-positivo.

A resistência à rifampicina no presente estudo foi de 8,8%. No Brasil, em um ensaio clínico pragmático, Durovni et al.⁽¹⁵⁾ encontraram 3,8% de resistência à rifampicina (3,3% entre casos novos e 7,5% em casos de retratamento). Esse achado de maior proporção de resistência à rifampicina encontrada no nosso estudo pode ser explicado por alguns fatores. Primeiro, as diferenças metodológicas entre os estudos, com distintos delineamentos. Segundo, no nosso estudo, por esse ter sido realizado em um hospital de referência terciária para tuberculose (embora realize exames também para a rede básica), é possível que tenha ocorrido a introdução de um viés de seleção. Por outro lado, os dados do monitoramento da Rede de Teste Rápido Molecular para Tuberculose do MS do Brasil durante o primeiro ano de implantação, referente ao período entre junho de 2014 e maio de 2015, mostraram proporções mais elevadas de resistência à rifampicina, similares às encontradas no nosso estudo, no Brasil e na Bahia (4,6% e 7,2% em casos novos e 13,9% e 17,7% em casos de retratamento, respectivamente).⁽²⁸⁾

O Xpert MTB/RIF tem elevada especificidade na detecção de resistência à rifampicina (98%), já bem estabelecida em estudos prévios.^(6,29) Trajman et al.⁽³⁰⁾ mostraram o elevado valor preditivo positivo para resistência à rifampicina (90,2%), mesmo em países de uma relativa baixa prevalência para tuberculose resistente. Adicionalmente, os autores demonstraram que 82% dos casos resistentes à rifampicina detectados pelo Xpert MTB/RIF foram confirmados como casos de tuberculose multirresistente em teste de sensibilidade fenotípico.⁽³⁰⁾ Portanto, no nosso estudo, embora a amostra possivelmente não tenha representado fidedignamente a real proporção de resistência no estado, a importância da detecção de 8,8% de

resistência à rifampicina deve auxiliar na identificação precoce de casos de tuberculose multirresistente no nosso meio.

A densidade mais alta de casos detectados no georreferenciamento nos subdistritos de Santo Antônio e São Caetano, no município de Salvador, pode ser atribuída à proximidade dessas regiões da cidade com o HEOM. Adicionalmente, outro aspecto a considerar é o fato de que esses dois subdistritos estão localizados em distritos sanitários do Centro Histórico e de São Caetano/Valéria, respectivamente, que apresentam elevadas taxas de incidência de tuberculose.

Muitas limitações podem ser identificadas no nosso estudo. Entre elas, o desenho retrospectivo, de base laboratorial e realizado em um hospital de referência terciária para tuberculose. Adicionalmente, algumas fragilidades na coleta de dados no início da implementação do Xpert MTB/RIF no HEOM não permitiram a identificação adequada de casos novos e de retratamento, constituindo uma limitação para sua comparação com outros estudos. Em cenários de alta prevalência de tuberculose, uma das grandes limitações do Xpert MTB/RIF é a possibilidade de ocorrer um resultado falso-positivo em pacientes que já tiveram a doença ativa, uma vez que o material genético pode ser detectado em escarro de indivíduos já curados. Além disso, outra importante limitação do nosso estudo é a pequena proporção de culturas realizadas, impedindo assim dirimir dúvidas em relação à tuberculose ativa, especialmente em casos de retratamento. Entretanto, para minimizar esse possível viés, as notificações dos 175 casos com Xpert MTB/RIF positivo e baciloscopia negativa, revisados na base de dados do Sistema de Informação de Notificação de Agravos, mostraram que não foi possível a confirmação de tuberculose ativa em 10,9% dos casos, podendo corresponder, teriicamente, à possibilidade de resultados falso-positivos no Xpert MTB/RIF. Especialmente nos casos de retratamento, a cautela de interpretação do resultado positivo no Xpert MTB/RIF (podendo representar resultado falso-positivo) e a importância da realização da cultura para micobactérias devem ser enfatizadas nas capacitações em relação à tuberculose para profissionais de saúde. Por outro lado, devemos também chamar a atenção para casos de baciloscopia positiva e Xpert MTB/RIF não detectado na mesma amostra de escarro (2,1% no nosso estudo), que pode representar a presença de micobactérias não tuberculosas, necessitando prosseguir a investigação com cultura e identificação de espécie.

Em conclusão, a introdução do Xpert MTB/RIF em condições de rotina contribuiu de forma significativa para o aumento da detecção de casos de tuberculose em pacientes com baciloscopia negativa, reduzindo dessa forma a falta de tratamento da doença ativa em pacientes não diagnosticados pela baciloscopia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of

tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.

2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1005-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>
4. Lawn SD, Nicol MP. Xpert MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol*. 2011;6(9):1067-82. Erratum in: *Future Microbiol*. 2012;7(8):1024. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.84>
5. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect*. 2012;64(6):580-8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.012>
6. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. 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*. 2011;377(9776):1495-505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60438-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60438-8)
7. Carriquiry G, Otero L, González-Lagos E, Zamudio C, Sánchez E, Nabeta P, et al. A diagnostic accuracy study of Xpert MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One*. 2012;7(9):e44626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044626>
8. Yoon C, Cattamanchi A, Davis JL, Worodria W, den Boon S, Kalema N, et al. Impact of Xpert MTB/RIF testing on tuberculosis management and outcomes in hospitalized patients in Uganda. *PLoS One*. 2012;7(11):e48599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048599>
9. Maior Mde L, Guerra RL, Cailleaux-Cezar M, Golub JE, Conde MB. Time from symptom onset to the initiation of treatment of pulmonary tuberculosis in a city with a high incidence of the disease. *J Bras Pneumol* 2012;38(2):202-9.
10. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin P de T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>
11. Telles MA, Menezes A, Trajman A. Bottlenecks and recommendations for the incorporation of new technologies in the tuberculosis laboratory network in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):766-70. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600013>
12. Furini AA, Pedro Hda S, Rodrigues JF, Montenegro LM, Machado RL, Franco C, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex by nested polymerase chain reaction in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Bras Pneumol*. 2013;39(6):711-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000600010>
13. Barreto LB, Lourenço MC, Rolla VC, Veloso VG, Huf G. Use of amplified Mycobacterium tuberculosis direct test in respiratory samples from HIV-infected patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):148-54. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000200008>
14. Amicosante M, D'Ambrosio L, Munoz M, Mello FCQ, Tebruegge M, Chegou NN, et al. Current use and acceptability of novel diagnostic tests for active tuberculosis: a worldwide survey. *J Bras Pneumol*. 2017;43(5):380-392. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000219>
15. Durovni B, Saraceni V, Van Den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2014;11(12):e1001766. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001766>
16. da Silva Antunes R, Pinto M, Trajman A. Patient cost for the diagnosis of tuberculosis in Brazil: comparison of Xpert MTB/RIF and smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):547-51. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0637>
17. Pinto M, Trajman A, Steffen R, Entringer AP. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):536-8. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000004524>
18. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2016 Aug 22]. Portaria MS no. 48 de 10 de setembro de 2013. Available from: http://www.bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/scie/2013/prt0048_10_09_2013.html
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose: nota informativa no. 9. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
20. Bahia. Secretaria Estadual de Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação [homepage on the Internet]. Salvador: a Secretaria [cited 2017 Aug 11]. Casos de tuberculose notificados no SINAN – Bahia. Available from: <http://www3.saude.ba.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/tube.def>
21. Oliveira EXG, Silveira Jr JC, Souza-Santos R, Pina MF, Portugal JL. Análise de dados espaciais. In: Santos S, Souza-Santos R, editors. Sistemas de informações geográficas e análise espacial na saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; 2017.
22. Ngabonziza JC, Ssengooba W, Mutua F, Torrea G, Dushime A, Gasana M, et al. Diagnostic performance of smear microscopy and incremental yield of Xpert in detection of pulmonary tuberculosis in Rwanda. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):660. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2009-x>
23. Cowan J, Michel C, Manhiça I, Monivo C, Saize D, Creswell J, et al. Implementing rapid testing for tuberculosis in Mozambique. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):125-30. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138560>
24. Auld SC, Moore BK, Kyle RP, Eng B, Nong K, Pevzner ES, et al. Mixed impact of Xpert MTB/RIF on tuberculosis diagnosis in Cambodia. *Public Health Action*. 2016;6(2):129-35. <https://doi.org/10.5588/pha.16.0001>
25. Ardzizoni E, Fajardo E, Saranchuk P, Casenghi M, Page AL, Varaine F, et al. Implementing the Xpert MTB/RIF Diagnostic Test for Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Outcomes and Lessons Learned in 18 Countries. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144656>
26. Opota O, Senn L, Prod'homme G, Mazza-Stalder J, Tissot F, Greub G, et al. Added value of molecular assay Xpert MTB/RIF compared to sputum smear microscopy to assess the risk of tuberculosis transmission in a low-prevalence country. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(7):613-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.010>
27. Blakemore R, Nabeta P, Davidow AL, Vadwai V, Tahirli R, Munsamy V, et al. A multisite assessment of the quantitative capabilities of the Xpert MTB/RIF assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1076-84. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0536OC>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil – Primeiro ano de implantação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
29. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD009593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009593.pub3>
30. Trajman A, Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cobelens F, Van den Hof S. High positive predictive value of Xpert in a low rifampicin resistance prevalence setting. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1711-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00115514>



Preditores de mortalidade em pacientes da unidade de terapia intensiva coinfectados por tuberculose e HIV

Marcia Danielle Ferreira^{1,2,a}, Cynthia Pessoa das Neves^{1,3,b},
Alexandra Brito de Souza^{3,c}, Francisco Beraldi-Magalhães^{1,3,d},
Giovanni Battista Migliori^{4,e}, Afrânio Lineu Kritski^{5,f}, Marcelo Cordeiro-Santos^{1,3,g}

RESUMO

Objetivo: Identificar fatores preditores de mortalidade em pacientes da UTI coinfectados por tuberculose (TB)/HIV em Manaus (AM). **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte com pacientes coinfectados por TB/HIV, com mais de 18 anos de idade e admitidos na UTI entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. Foram avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Para identificar fatores preditores de mortalidade, foi empregado um modelo de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** Durante o período estudado, 120 pacientes com coinfeção por TB/HIV foram admitidos na UTI. A média de idade foi de $37,0 \pm 11,7$ anos. Dos 120 pacientes avaliados, 94 (78,3%) morreram; dos 94 óbitos, 62 (66,0%) ocorreram na primeira semana após a admissão. Havia dados sobre ventilação mecânica invasiva (VMI) e SARA referentes a 86 e 67 pacientes, respectivamente. Dos 86, 75 (87,2%) foram submetidos a VMI, e, dos 67, 48 (71,6%) apresentaram SARA. Os fatores que se relacionaram independentemente com a mortalidade foram VMI ($p = 0,002$), hipoalbuminemia ($p = 0,013$) e contagem de CD4 < 200 células/mm³ ($p = 0,002$). **Conclusões:** Elevada mortalidade precoce foi observada em pacientes com coinfeção por TB/HIV admitidos na UTI. Os fatores preditores de mortalidade nessa população foram VMI, hipoalbuminemia e imunodepressão grave.

Descritores: Mycobacterium tuberculosis; Cuidados críticos; Respiração artificial; Síndrome de imunodeficiência adquirida.

1. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.
2. Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.
3. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.
4. World Health Organization Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trastevere, Itália.
5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-5677-0299>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-1660-1017>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-0849-8398>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-0944-3321>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>
- f. <http://orcid.org/0000-0002-5900-6007>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-7140-7145>

Recebido: 2 setembro 2017.

Aprovado: 14 janeiro 2018.

Trabalho realizado na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.

INTRODUÇÃO

Entre as doenças transmissíveis, a tuberculose (TB) é a principal causa de morte em todo o mundo. Em 2015, houve cerca de 10,4 milhões de novos casos de TB e 1,8 milhões de mortes em todo o mundo, das quais 400.000 ocorreram entre indivíduos infectados pelo HIV.⁽¹⁾ A incidência relatada de TB no Brasil em 2016 foi de 32,4 casos por 100.000 habitantes, com 2,2 mortes por TB por 100.000 habitantes em 2015. Dos 66.796 novos casos de TB no Brasil em 2015, 6,8% foram casos de coinfeção por TB/HIV. Em 2016, a maior incidência de TB no Brasil ocorreu no estado do Amazonas, com 67,2 casos por 100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 3,2 por 100.000 habitantes. Na cidade de Manaus, que é a capital do estado do Amazonas e onde se concentra 50% da população do estado, houve 93,2 casos por 100.000 habitantes e 3,5 mortes por 100.000 habitantes em 2016.⁽²⁾

Estudos anteriores mostraram que as chances de apresentar infecção tuberculosa e, em seguida, doença

ativa são 30 vezes maiores em indivíduos infectados pelo HIV que naqueles sem o vírus, o qual aumenta até 20 vezes o risco de reativação de TB latente.⁽³⁾ Em indivíduos coinfectados por TB/HIV, o vírus enfraquece a resposta imune do hospedeiro à *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), o que resulta em progressão mais grave.⁽⁴⁾

Em virtude da imunodepressão, a TB é frequentemente paucibacilar em indivíduos infectados pelo HIV, o que significa que muitas vezes há demora no diagnóstico e tratamento.⁽⁵⁾ A admissão na UTI é necessária em 1-3% dos casos; em 1,5%, é necessário realizar ventilação mecânica invasiva (VMI).⁽⁶⁾ Pacientes coinfectados por TB e HIV geralmente apresentam lesões pulmonares com shunt intrapulmonar e insuficiência respiratória hipoxêmica.⁽⁷⁾

As taxas de letalidade são notoriamente altas em pacientes coinfectados por TB/HIV; elas variam de 22,4% a 67%.^(6,8-21) Em pacientes coinfectados por TB e HIV, a morte está relacionada com o seguinte: VMI; TB miliar (isto é, disseminada); terapia renal substitutiva;

Endereço para correspondência:

Marcelo Cordeiro-Santos. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Avenida Pedro Teixeira, 25, CEP 69040-000, Manaus, AM, Brasil.
Tel.: 55 92 99119-9199. E-mail: marcelocordeiro.br@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

uso de drogas vasoativas; pontuação baixa na Escala de Coma de Glasgow; pontuação alta no *Simplified Acute Physiology Score II*; pontuação alta no *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II); pontuação alta no *Sequential Organ Failure Assessment*; linfopenia; infecção concomitante por micobactérias não tuberculosas; falência de órgãos; seps e hipoalbuminemia.^(8,11-13,16,18-21)

Apenas alguns estudos avaliaram as taxas de letalidade em pacientes com TB grave,^(6,10,12,15,17-21) a maioria com amostra pequena (< 100 pacientes) e desenho retrospectivo. Estudos prospectivos foram realizados para investigar pacientes da UTI com TB (n = 83, 44 dos quais estavam coinfectados pelo HIV)⁽¹²⁾ ou prever a sobrevida em pacientes infectados pelo HIV (n = 125, 58 dos quais estavam coinfectados por TB).⁽¹⁹⁾ Faltam estudos que investiguem pacientes da UTI com coinfeção grave por TB/HIV. Em um estudo retrospectivo com uma amostra pequena (de 12 pacientes), foi relatada uma mortalidade de 58,3%.⁽¹⁵⁾

Desde 2004, foram adotadas estratégias para minimizar o impacto da coinfeção por TB/HIV e melhorar o tratamento de pacientes coinfectados por TB/HIV, tais como melhor integração entre programas de TB e HIV e terapia antirretroviral precoce para reduzir a carga viral em pacientes com diagnóstico presuntivo de TB.⁽²²⁾ O objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas de uma grande coorte de pacientes com coinfeção grave por TB/HIV internados na UTI de um hospital de referência em Manaus (AM), bem como identificar fatores preditores de mortalidade nessa população.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte com pacientes coinfectados por TB/HIV e internados na UTI de um hospital de referência para o tratamento de doenças infecciosas em Manaus (AM) entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição em agosto de 2014 (Protocolo n. CAAE 34073314.3.0000.0005).

Pacientes com HIV com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de TB foram incluídos no estudo. O diagnóstico de TB ativa baseou-se na presença de pelo menos dois dos seguintes itens⁽¹¹⁾: a) dois esfregaços de escarro com resultado positivo para BAAR; b) uma cultura com resultado positivo para *Mtb*; c) radiografia de tórax com achados que sugerissem a presença de TB; d) achados histopatológicos post-mortem de granuloma tuberculoso, necrose caseosa ou BAAR. A definição de SARA foi baixa relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, aparecimento recente de infiltrados pulmonares bilaterais e ausência de evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda.⁽²³⁾

Todos os pacientes com HIV incluídos no presente estudo apresentavam infecção por HIV confirmada sorologicamente, em conformidade com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.⁽²⁴⁾ A qualidade do laboratório de microbiologia no qual os testes foram realizados é controlada dentro do esquema de

garantia de qualidade externa da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Os pacientes que habitualmente fumavam cigarros foram considerados fumantes independentemente do número de cigarros fumados por dia. A definição de alcoolismo foi o consumo de ≥ 60 g de álcool puro em pelo menos uma única ocasião no mínimo mensalmente, em conformidade com os critérios da OMS.⁽²⁵⁾ A definição de uso de drogas foi o uso de ecstasy, cocaína, heroína e/ou maconha nos últimos 12 meses.

Os dados sociodemográficos e clínicos foram extraídos dos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes participantes. Os dados laboratoriais referentes aos resultados do teste Xpert MTB/RIF, da baciloscopia, da cultura de *Mtb* e da autópsia foram extraídos do banco de dados do laboratório. Todas as radiografias de tórax foram avaliadas por meio do programa de imagem digital IMPAX, versão 1.0 build 1.0389 (Agfa HealthCare, Mortsel, Bélgica) e analisadas pelo mesmo radiologista, que desconhecia os desfechos clínicos.

Foram analisados idade, sexo, tabagismo, uso de álcool, uso de drogas ilícitas, febre, tosse, perda de peso, diarreia, dispneia, infecções oportunistas e comorbidades. Foram também analisados o tempo até o início do tratamento da TB, o esquema terapêutico, a terapia antirretroviral, o tempo até a alta da UTI e o desfecho clínico da UTI (alta para a enfermaria ou morte).

A pontuação obtida na Escala de Coma de Glasgow e no APACHE II foi usada para avaliar o nível de consciência e o prognóstico na UTI. Os parâmetros laboratoriais foram os níveis de hemoglobina, a contagem de leucócitos, a contagem de linfócitos, a contagem de plaquetas, os níveis de albumina e a contagem de células CD4.

Os pacientes foram tratados de acordo com as diretrizes da OMS que recomendam pelo menos 6 meses de rifampicina/isoniazida/pirazinamida/etambutol para todas as formas clínicas de TB se o paciente nunca foi submetido a tratamento ou foi submetido a até 30 dias de tratamento. Em indivíduos com HIV/AIDS e TB ativa, a terapia antirretroviral deve ser iniciada 2-8 semanas após o início do tratamento da TB.^(26,27)

Os dados sobre as variáveis do estudo foram transferidos para uma planilha e analisados por meio do programa Stata, versão 9.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA) e do programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os dados foram expressos em forma de média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil). A normalidade foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. A sobrevida dos pacientes foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e pelo teste de *log-rank*. As variáveis com valores de $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídas em um modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade e pelo sexo para análise da sobrevida. O intervalo de confiança foi de 95%, e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014, 858 pacientes foram admitidos na UTI. Destes, 141 (16,4%) receberam diagnóstico de TB; 131 (92,9%) estavam coinfectados pelo HIV. Foram incluídos no estudo 120 pacientes, os quais foram analisados minuciosamente.

A média de idade dos pacientes foi de $37,0 \pm 11,7$ anos, e 70,0% eram do sexo masculino. Consumo de álcool, tabagismo e uso de drogas ilícitas foram identificados em 48,9%, 36,7% e 25,4%, respectivamente. Como se pode observar na Tabela 1, os sinais e sintomas mais comumente relatados foram perda de peso (em 94,1%), dispneia (em 86,4%) e tosse (em 82,9%).

Do total de pacientes, 47,0% apresentaram TB pulmonar e 39,0% apresentaram TB disseminada. O principal motivo da admissão na UTI foi insuficiência respiratória aguda (em 80,0%). Havia dados sobre VMI e SARA referentes a 86 e 67 pacientes, respectivamente. Dos 86, 75 (87,2%) foram submetidos a VMI, e, dos 67, 48 (71,6%) apresentaram SARA. A mediana da pontuação obtida no APACHE II foi de 18 (intervalo interquartil: 5-35). Foram encontradas comorbidades em 83 (69,2%) dos 120 pacientes avaliados: neurotoxoplasmose, em 21,7%; pneumocistose, em 15,8%; insuficiência renal aguda, em 13,3%; pneumonia, em 10,8%; histoplasmose, em 7,5%.

Oitenta pacientes foram submetidos a exame bacteriológico para a detecção de TB. Destes, 16 (13,3%) apresentaram esfregaços com resultado positivo/culturas com resultado positivo e 8 (6,6%) apresentaram esfregaços com resultado negativo/culturas com resultado positivo. Dos 99 pacientes submetidos a radiografia ou TC de tórax, 26 apresentaram achados que sugeriam a presença de TB. Em 5 dos 10 pacientes submetidos a autópsia, os achados foram consistentes com TB.

A mediana do tempo de permanência na UTI foi de 5 dias (intervalo interquartil: 3-10,5 dias). Havia informações referentes ao início do tratamento da TB em 107 pacientes. Destes, 90 (84,1%) já estavam recebendo tratamento anti-TB antes da admissão na UTI (há pelo menos 1 mês em 33,6%). Dos 120 pacientes avaliados, 94 (78,3%) morreram. Das 94 mortes, 62 (66,0%) ocorreram na primeira semana após a admissão.

Na análise univariada, a mortalidade apresentou relação com o uso de drogas ilícitas, diarreia, baixa contagem de CD4, hipoalbuminemia e VMI (Tabela 1). Como se pode observar na Figura 1, o método de Kaplan-Meier e o teste de *log-rank* mostraram que a mortalidade apresentou relação com baixa contagem de CD4 ($p = 0,008$), hipoalbuminemia ($p = 0,001$) e VMI ($p < 0,001$).

Todas as variáveis que apresentaram $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídas em um modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado pela idade e pelo sexo. Os fatores que se relacionaram independentemente com a mortalidade foram VMI

[razão de risco (RR) = 0,10; IC95%: 0,02-0,45; $p = 0,002$], hipoalbuminemia (RR = 0,47; IC95%: 0,26-0,85; $p = 0,013$) e baixa contagem de CD4 (< 200 células/mm³; RR = 0,26; IC95%: 0,08-0,87; $p = 0,02$; Tabela 1).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas de uma grande coorte de indivíduos com infecção grave por TB/HIV internados na UTI de um hospital de referência na Amazônia brasileira, bem como identificar fatores preditores de mortalidade nessa população. Observamos uma taxa de mortalidade de 78,3% na população estudada; a maioria das mortes ocorreu na primeira semana após a admissão. Os fatores que se relacionaram independentemente com a mortalidade foram VMI, hipoalbuminemia e baixa contagem de CD4.

A taxa de letalidade observada em nossa coorte foi maior que as relatadas por Balkema et al. (57%)⁽¹²⁾ e Silva et al. (65%)⁽⁶⁾ na África do Sul e no Brasil, respectivamente, e maiores que as relatadas por Zahar et al. (26,7%)⁽¹⁸⁾ Lanoix et al. (28%)⁽¹⁷⁾ e Valade et al. (42%)⁽¹⁰⁾ na França. No entanto, nenhuma dessas coortes foi projetada para estudar pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV; tais pacientes foram avaliados principalmente em uma subanálise de estudos maiores. Além disso, como mencionado anteriormente, a TB é geralmente paucibacilar em indivíduos infectados pelo HIV, e o diagnóstico continua sendo um desafio. Dos 120 pacientes de nossa amostra, apenas 24 (20,0%) receberam diagnóstico microbiológico de TB. Portanto, a taxa de letalidade encontrada no presente estudo pode ser atribuída, pelo menos em parte, à histoplasmose e outras doenças fúngicas (geralmente subdiagnosticadas), bem como a doenças não infecciosas que simulam a TB. Também é importante notar que 89,0% desses pacientes estavam recebendo tratamento. É possível que alguns pacientes tenham sido diagnosticados com atraso, o que significa que houve atraso no tratamento também. Dada a gravidade das condições clínicas, é possível que as doses dos tuberculostáticos usados tenham sido menores que o necessário e/ou que a adesão tenha sido subótima. Portanto, a estratégia de tratamento diretamente observado deveria ser revista.

No Brasil, 25% dos pacientes apresentam baixa contagem de CD4 no momento do diagnóstico de infecção por HIV.⁽²⁸⁾ No estado do Amazonas, cerca de 30% dos pacientes apresentam média de contagem de 282 células/mm³ no momento do diagnóstico.⁽²⁸⁾ A maioria (79,0%) das mortes entre os pacientes incluídos no presente estudo ocorreu naqueles com contagem de CD4 < 200 células/mm³ no momento da admissão na UTI, um achado que é consistente com os de outros estudos.^(12,29) Isso provavelmente ocorreu em virtude do atraso no diagnóstico do HIV e da AIDS avançada. Em indivíduos muito imunodeprimidos que necessitam de cuidados intensivos, é melhor "bater logo e com

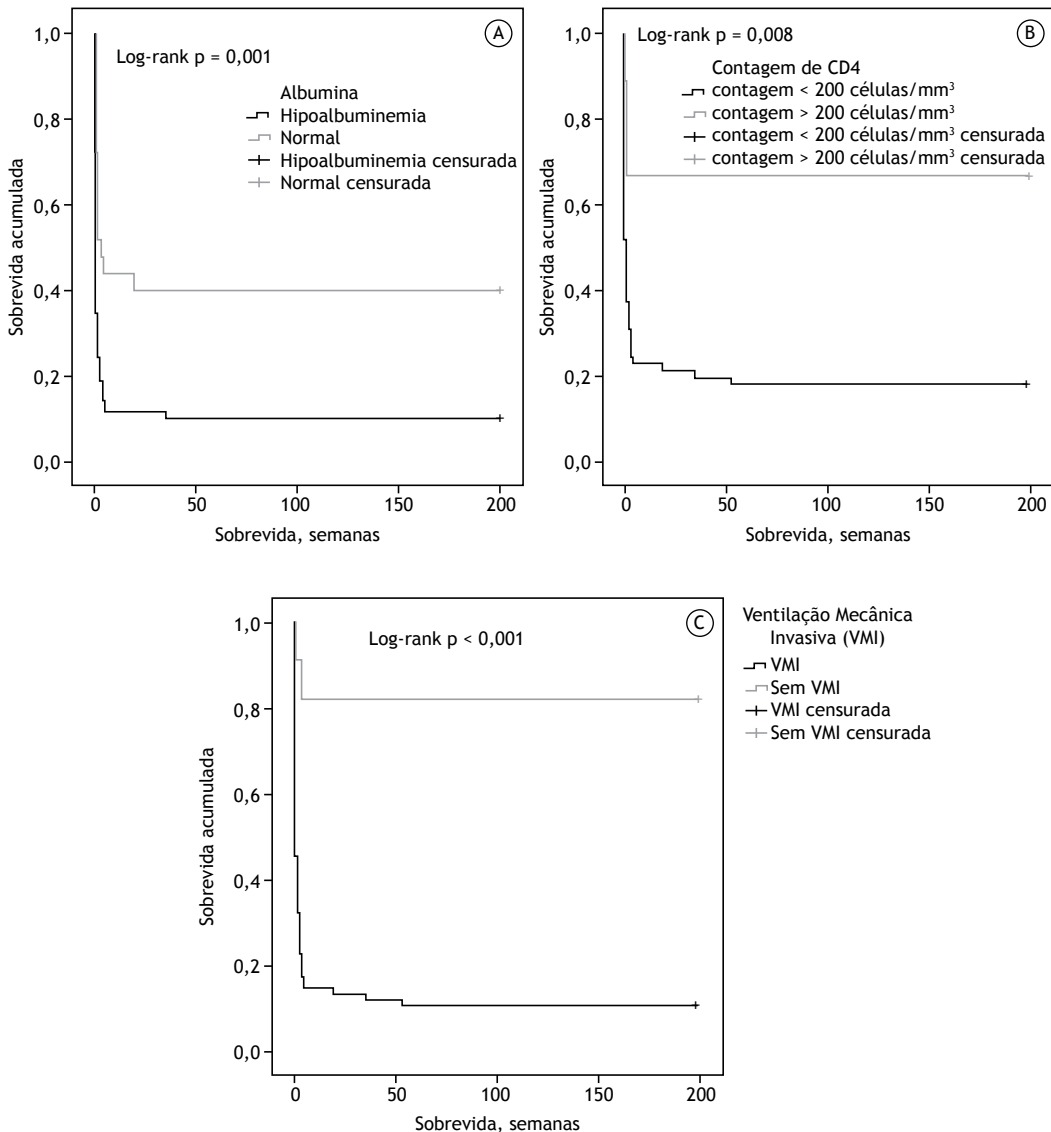


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida de pacientes da UTI coinfetados por TB/HIV. Em A, níveis de albumina; em B, contagem de CD4; em C, ventilação mecânica invasiva.

força” com agentes bactericidas ativos a fim de parar a progressão da TB e economizar tempo na UTI. Outra questão que merece ser investigada a fundo é se há necessidade de aguardar 2 semanas antes de iniciar a terapia antirretroviral ou se a terapia antirretroviral deve ser iniciada mais cedo. Em pacientes infectados pelo HIV, sabe-se que uma contagem baixa de CD4 está relacionada com admissão precoce na UTI e aumento das taxas de letalidade.^(30,31)

Belperio & Rhew relataram a prevalência e os desfechos da anemia em indivíduos infectados pelo HIV,⁽³²⁾ nos quais a anemia é comumente causada por TB disseminada.⁽³³⁾ Embora níveis baixos de hemoglobina sejam comuns em pacientes infectados pelo HIV e tenham sido previamente descritos como um importante preditor de mortalidade nesses pacientes,⁽³²⁾ não observamos nenhuma relação entre anemia e

mortalidade em nossa coorte. No entanto, a anemia é um sinal comum de TB e infecção por HIV; ela é observada não só na UTI, em pacientes em estado crítico, mas também no ambulatório, em pacientes recentemente diagnosticados. Portanto, é possível que não tenha nenhum impacto no prognóstico de pacientes na UTI.⁽³³⁾

No presente estudo, a insuficiência respiratória aguda foi o principal motivo de admissão na UTI (em 80,0% dos pacientes) e uma variável que se relacionou com altas taxas de mortalidade em nossos pacientes. Esses resultados são semelhantes aos de estudos em que foram analisados pacientes submetidos a VMI.^(6,12,13)

Dentre os possíveis fatores responsáveis pelas baixas taxas de confirmação bacteriológica estão a falta de esquemas de garantia de qualidade⁽³⁴⁾ e a abordagem empírica do tratamento da TB na UTI.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV que sobreviveram ou morreram no período de 2011-2014.^a

Característica	Amostra total (N = 120)	Pacientes que sobreviveram (n = 26)	Pacientes que morreram (n = 94)	OR (IC95%)	p	RR (95% CI)	p
Idade, anos	34,3 ± 12,0	18 (21,4)	37,7 ± 11,54	-	0,393	-	-
Sexo masculino	84 (70,0)	18 (21,4)	66 (78,6)	1,04 (0,40-2,68)	0,884	-	-
Alcoolemia	44/90 (48,9)	13 (29,6)	31 (70,5)	0,42 (0,15-1,20)	0,167	1,32 (0,81-2,16)	0,264
Tabagismo	33/90 (36,7)	10 (30,6)	23 (69,7)	0,48 (0,17-1,34)	0,254	-	-
Uso de drogas	17/67 (25,4)	8 (47,1)	9 (52,9)	0,18 (0,05-0,63)	0,012	0,50 (0,23-1,06)	0,074
Comorbidades	83 (69,2)	19 (22,9)	64 (77,1)	0,78 (0,29-2,07)	0,804	-	-
Tosse	73/88 (82,9)	16 (21,9)	57 (78,1)	0,25 (0,03-2,08)	0,284	-	-
Febre	31/109 (28,4)	6 (19,4)	25 (80,1)	1,07 (0,37-3,06)	0,897	-	-
Perda de peso	80/85 (94,1)	13 (16,3)	67 (83,8)	1,28 (0,13-12,4)	1,000	-	-
Diarreia	37/84 (44,0)	2 (5,4)	35 (94,6)	5,34 (1,10-25,8)	0,034	1,34 (0,83-2,17)	0,220
Dispneia	89/103 (86,4)	15 (16,9)	74 (83,3)	2,74 (0,80-9,33)	0,140	1,57 (0,78-3,16)	0,199
Forma clínica da TB	120			-	0,938	-	-
Pulmonar	57 (47,5)	13 (22,8)	44 (77,2)	0,88 (0,36-2,09)	0,946	-	-
Disseminada	47 (39,2)	10 (21,3)	37 (78,7)	1,03 (0,42-2,53)	0,885	-	-
Extrapulmonar	16 (13,3)	3 (18,8)	13 (81,3)	1,23 (0,32-4,69)	1,000	-	-
Início do tratamento da TB ^b	107			-	0,232	-	-
< 30 dias antes da admissão na UTI	54 (50,5)	11 (20,3)	43 (79,6)	-	-	-	-
≥ 30 dias antes da admissão na UTI	36 (33,6)	10 (27,8)	26 (72,2)	-	-	-	-
Após a admissão na UTI	17 (15,9)	4 (23,5)	13 (76,5)	-	-	-	-
Contagem de CD4	71			7,53 (1,65-34,28)	< 0,009	0,29 (0,09-0,94)	0,04
< 200 células/mm ³	62 (87,3)	13 (21)	49 (79)	-	-	-	-
≥ 200 células/mm ³	9 (12,7)	6 (66,7)	3 (33,3)	-	-	-	-
Nível de hemoglobina	83			0,70 (0,22-2,21)	0,747	-	-
Homens (8-13 g/dl)	55 (66,3)	18 (21,6)	65 (78)	-	-	-	-
Mulheres (7-12 g/dl)	28 (33,7)	13 (23,6)	42 (76,4)	-	-	-	-
Contagem de linfócitos	114			-	-	-	-
Linfocitose	4 (3,5)	0 (0,0)	4 (100,0)	-	0,081	0,73 (0,46-1,14)	0,175
Linfocitopenia	84 (73,7)	14 (16,7)	70 (83,3)	-	-	-	-
Normal	26 (22,8)	9 (34,6)	17 (65,4)	-	-	-	-
Nível de albumina	94			5,99 (2,03-17,64)	0,001	0,48 (0,26-0,88)	0,018
Hipoalbuminemia	69 (73,4)	8 (11,6)	61 (88,4)	-	-	-	-
Normal	25 (26,6)	11 (44,0)	14 (56,0)	-	0,362	-	-
Pontuação no APACHE II	96			-	-	-	-
1-15	37 (38,4)	6 (16,2)	31 (83,8)	-	-	-	-
16-30	51 (53,1)	14 (27,5)	37 (72,5)	-	-	-	-
31-45	8 (8,3)	1 (12,5)	7 (87,5)	-	-	-	-
VMI	75/86 (87,2)	10 (13,3)	65 (86,7)	29,25 (5,50-155,4)	0,000	0,12 (0,03-0,51)	0,004
SARA	67			0,80 (0,22-2,88)	1,00	-	-
Sim	48 (71,6)	12 (25,0)	36 (75,0)	-	-	-	-
Não	19 (28,4)	4 (21,1)	15 (79,0)	-	-	-	-

TB: tuberculose; RR: razão de risco; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; e VMI: ventilação mecânica invasiva. ^aValores expressos em forma de n, n (%) ou média ± dp, exceto onde indicado. ^bEm 13 pacientes, não havia informações a respeito do início do tratamento da TB.

A qualidade diagnóstica subótima pode dificultar o diagnóstico diferencial também. No presente estudo, a taxa de confirmação bacteriológica em pacientes com altas taxas de letalidade foi baixa (isto é, 27,5%). Apesar das evidências de aumento da mortalidade em pacientes sem confirmação microbiológica por causa da imunodepressão relacionada com o HIV,⁽³⁵⁾ não houve diferenças significativas entre casos de TB com e sem confirmação microbiológica quanto às taxas de mortalidade no presente estudo.

Poucos estudos examinaram a adequação do tratamento e a adesão dos pacientes.⁽⁵⁾ É interessante notar que, embora 75.0% de nossos pacientes tenham iniciado o tratamento da TB antes da admissão na UTI, a média de tempo decorrido da admissão até o tratamento na maioria dos estudos é de 1,6-5 dias.^(9,10,12) A alta prevalência de coinfeção por TB/HIV no Brasil leva os profissionais de saúde a seu limite. Há atualmente poucos esquemas de terapia antirretroviral que podem ser prescritos com tuberculostáticos; novos esquemas baseados em diferentes medicamentos poderiam facilitar a associação medicamentosa no futuro.

Pacientes internados na UTI com TB grave são um grande desafio no que tange ao diagnóstico de TB (confirmação microbiológica da TB) e ao tratamento da TB (má absorção de tuberculostáticos; disfunção orgânica e deterioração aparente da TB durante o tratamento adequado, isto é, reações paradoxais).⁽⁷⁾ O possível papel da má absorção de tuberculostáticos em casos graves e a possível utilidade do monitoramento de medicamentos terapêuticos ainda não foram bem

estudados e merecem mais atenção.^(36,37) Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV na região amazônica, e é o maior estudo desse tipo. As informações a respeito de como melhorar o tratamento da coinfeção por TB/HIV na UTI ainda carecem de comprovação científica, e questões importantes (tais como dúvidas a respeito da classificação da gravidade, escores de mortalidade, populações vulneráveis e tratamento eficaz) ainda não foram resolvidas.

Nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, todos os dados foram obtidos retrospectivamente, por meio da análise dos prontuários médicos dos pacientes, e provavelmente não estavam tão completos ou precisos como o são os dados coletados prospectivamente. Em segundo lugar, embora nossa coorte seja a maior amostra disponível de pacientes da UTI coinfectados por TB/HIV, seu poder era muito baixo para permitir que se realizassem subanálises. Apesar dessas limitações, nossos resultados têm implicações importantes para áreas demográficas e situações clínicas semelhantes às nossas. Além disso, nosso estudo propõe questões sobre como abordar pacientes coinfectados por TB/HIV e como prever seu prognóstico enquanto se realizam intervenções oportunas.

A alta taxa de mortalidade observada no presente estudo mostra o quão difícil é administrar a TB na UTI. Intervenções pré-UTI (tais como diagnóstico precoce e tratamento eficaz) podem ter grande impacto na mortalidade da TB/HIV na UTI, além de melhorar a qualidade do controle da TB.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. Boletim Epidemiológico. 2017;48(8):1-11.
- Pawłowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källénus G. Tuberculosis and HIV co-infection. PLOS Pathog. 2012;8(2):e1002464. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002464>
- Collins KR, Qui-ones-Mateu ME, Toossi Z, Arts EJ. Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity, and disease progression. AIDS Rev. 2002;4(3):165-76.
- Klautau GB, Kuschneroff TM. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in São Paulo - Brazil. Braz J Infect Dis. 2005;9(6):464-78. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702005000600004>
- Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2010;10:54. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-54>
- Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. Crit Care. 2013;17(5):240. <https://doi.org/10.1186/cc12760>
- Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioannas M, Lode H. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. Eur Respir J. 2006;27(6):1223-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00088105>
- Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, Thorburn JR, Abramowitz JA. Acute respiratory failure in active tuberculosis. Crit Care Med. 1987;15(3):221-5. <https://doi.org/10.1097/00003246-198703000-00008>
- Valade S, Raskine L, Aout M, Malissin I, Brun P, Deye N, et al. Tuberculosis in the intensive care unit: A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2012;23(4):173-8. <https://doi.org/10.1155/2012/361292>
- Calligaro GL, Theron G, Khalife H, Peter J, Meldau R, Matinyenya B, et al. Burden of tuberculosis in intensive care units in Cape Town, South Africa, and assessment of the accuracy and effect on patient outcomes of the Xpert MTB/RIF test on tracheal aspirate samples for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a prospective burden of disease study with a nested randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2015;3(8):621-30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00198-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00198-8)
- Balkema CA, Iruen EM, Taljaard JJ, Koegelenberg CF. Tuberculosis in the intensive care unit: a prospective observational study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(7):824-30. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0044>
- Madkour A, Fouda M, Mansour M. Outcome of active pulmonary tuberculosis patients requiring respiratory intensive care admission. Egypt J Bronchol. 2014;8(2):79-86. <https://doi.org/10.4103/1687-8426.145692>
- Lee PL, Jerng JS, Chang YL, Chen CF, Hsueh PR, Yu CJ, et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. Eur Respir J. 2003;22(11):141-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00038703>
- Gachot B, Wolff M, Clair B, Régnier B. Severe tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Intensive Care Med. 1990;16(8):491-3. <https://doi.org/10.1007/BF01709398>
- De Palo VA, Millstein BH, Mayo PH, Salzman SH, Rosen MJ. Outcome of intensive care in patients with HIV infection. Chest. 1995;107(2):506-10. <https://doi.org/10.1378/chest.107.2.506>
- Lanoix JP, Gaudry S, Flicoteaux R, Ruimy R, Wolff M. Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a low-burden country. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(5):581-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0901>
- Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lasseuse A, Lucet JC, Regnier B,

- et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2001;27(3):513-20. <https://doi.org/10.1007/s001340000849>
19. Amâncio FF, Lambertucci JR, Cota GF, Antunes CM. Predictors of the short- and long-term survival of HIV-infected patients admitted to a Brazilian intensive care unit. *Int J STD AIDS.* 2012;23(10):692-7. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2012.011389>
20. Loh WJ, Yu Y, Loo CM, Low SY. Factors associated with mortality among patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Singapore Med J.* 2017;58(11):656-659. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016160>
21. Duro RP, Figueiredo Dias P, Ferreira AA, Xerinda SM, Lima Alves C, Sarmento AC, et al. Severe Tuberculosis Requiring Intensive Care: A Descriptive Analysis. *Crit Care Res Pract.* 2017;2017:9535463. <https://doi.org/10.1155/2017/9535463>
22. World Health Organization. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities—2015 revision. Geneva: World Health Organization; 2015.
23. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. 2nd ed. Brasília: o Ministério; 2014.
25. World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Dependence. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: World Health Organization; 2000.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 1st ed. Brasília: o Ministério; 2011.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: o Ministério; 2013.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secr Vigilância Em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília: o Ministério; 2015.
29. Koegelenberg CF, Balkema CA, Jooste Y, Taljaard JJ, Irušen EM. Validation of a severity-of-illness score in patients with tuberculosis requiring intensive care unit admission. *South Afr Med J.* 2015;105(5):389-92. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.9148>
30. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1605-11. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da8c7>
31. Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M, Hajal R, Barrett CR, Homel P. Outcome of critically ill human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Intensive Care Med.* 2005;20(6):327-33. <https://doi.org/10.1177/0885066605281087>
32. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:27S-43S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.010>
33. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, Vogt M, Jhilmeet N, Wood R, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(2):193-201. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0558>
34. Khan MS, Dar O, Sismanidis C, Shah K, Godfrey-Faussett P. Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9577):1955-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60916-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60916-7)
35. Campos LC, Rocha MV, Willers DM, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0147933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147933>
36. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):853-67. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw566>
37. Sotgiu G, Nahid P, Lodenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(4):963-971. <https://doi.org/10.1183/13993003.01356-2016>



Quem são os pacientes com tuberculose diagnosticados no pronto-socorro? Uma análise dos desfechos do tratamento no Estado de São Paulo, Brasil

Otávio Tavares Ranzani^{1,2,a}, Laura Cunha Rodrigues^{2,b}, Eliseu Alves Waldman^{3,c}, Elena Prina^{1,d}, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho^{1,e}

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom.

3. Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-4677-6862>

b. <http://orcid.org/0000-0001-9008-660X>

c. <http://orcid.org/0000-0001-7807-6898>

d. <http://orcid.org/0000-0002-6937-8613>

e. <http://orcid.org/0000-0002-1618-8509>

Recebido: 31 outubro 2017.

Aprovado: 11 fevereiro 2018.

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: O diagnóstico e tratamento precoce da tuberculose são determinantes de melhores desfechos e controle eficaz da doença. Embora a tuberculose deva ser diagnosticada e tratada idealmente na atenção primária à saúde, uma porcentagem dos pacientes recebe o diagnóstico no pronto-socorro. Nosso objetivo foi descrever as características dos pacientes de acordo com o local onde o diagnóstico de tuberculose foi feito e determinar se há relação entre o local do diagnóstico e os desfechos do tratamento. Um objetivo secundário foi determinar se há relação entre indicadores municipais e a probabilidade de diagnóstico de tuberculose no PS. **Métodos:** Analisamos dados provenientes do banco de dados do Programa de Controle da Tuberculose do Estado de São Paulo, referentes ao período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013. Foram incluídos no estudo pacientes recém-diagnosticados com mais de 15 anos de idade e tuberculose pulmonar, extrapulmonar ou disseminada. Modelos de regressão logística múltipla ajustados para levar em conta possíveis fatores de confusão foram usados para avaliar a relação entre o local do diagnóstico e os desfechos do tratamento.

Resultados: De um total de 50.295 pacientes, 12.696 (25%) foram diagnosticados no PS. Em comparação com os pacientes que foram diagnosticados no ambulatório, os pacientes diagnosticados no PS eram mais jovens e mais vulneráveis socialmente. A probabilidade de tratamento com desfechos ruins, incluindo perda de seguimento e óbito, foi maior nos pacientes diagnosticados no PS (OR ajustada: 1,54; IC95%: 1,42-1,66). Nos municípios, a probabilidade de diagnóstico de tuberculose no PS relacionou-se com baixa cobertura da atenção primária, desigualdade e vulnerabilidade social. Em alguns municípios, mais de 50% dos casos de tuberculose foram diagnosticados no PS.

Conclusões: No Estado de São Paulo, um em cada quatro pacientes com tuberculose é diagnosticado no PS; o diagnóstico de tuberculose no PS está relacionado com tratamento com desfechos ruins. Nos municípios, o diagnóstico de tuberculose no PS está relacionado com indicadores estruturais e socioeconômicos e indica pontos que precisam melhorar.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tratamento de emergência; Resultado do tratamento; Assistência à saúde.

INTRODUÇÃO

A tuberculose continua a ser uma doença comum e um problema complexo de saúde pública, particularmente nos países de baixa e média renda, bem como nas regiões mais pobres de países de alta renda.^(1,2) O diagnóstico e tratamento precoce são os principais determinantes de desfechos favoráveis para os pacientes e de controle eficaz, além de reduzir o período de transmissibilidade.⁽¹⁻⁶⁾

Existem obstáculos ao diagnóstico e tratamento precoce da tuberculose, tais como atrasos na busca de assistência médica após o início dos sintomas, no estabelecimento do diagnóstico definitivo e no início do tratamento adequado.^(3,5,6) Diversos estudos examinaram fatores relacionados com o diagnóstico e tratamento

tardio, incluindo fatores relacionados com o paciente (idade, sexo feminino, outros motivos de tosse crônica e autopercepção, por exemplo), fatores socioeconômicos (coesão social, pobreza e educação, por exemplo) e fatores relacionados com o sistema de saúde (acesso à atenção primária à saúde e número de casos de tuberculose, por exemplo).⁽⁴⁻⁷⁾

O sistema brasileiro de saúde pública oferece cobertura universal; está organizado de maneira hierárquica e descentralizada e fornece tratamento antituberculose completo gratuitamente.^(8,9) O controle da tuberculose no Brasil melhorou nos últimos anos, com diminuição da incidência global e da taxa de mortalidade da doença.⁽²⁾ No entanto, o Brasil permanece na lista de países com

Endereço para correspondência:

Otávio T. Ranzani. Laboratório de Pneumologia, Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, 2º andar, sala 2144, CEP 01246903, São Paulo, Brasil.

Tel.: 55 11 3061-7361. E-mail: otavioranzani@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Otávio T. Ranzani recebeu uma bolsa de mestrado em Saúde Pública e Medicina Tropical da Wellcome Trust (Processo n. 104006/Z/14/Z).

alta carga de tuberculose e ainda não conseguiu alcançar todas as metas de controle da tuberculose da Organização Mundial da Saúde (OMS), particularmente aquelas relacionadas com desfechos do tratamento (isto é, uma taxa de sucesso do tratamento > 85%).^(2,9,10) O Estado de São Paulo tem uma população de 44 milhões de habitantes distribuída em 645 municípios e é responsável por cerca de 20% de todos os casos de tuberculose no Brasil. Embora o Estado de São Paulo seja um dos mais ricos do país, ainda não conseguiu alcançar as metas de sucesso do tratamento.⁽⁹⁻¹³⁾

Estudos anteriores mostram que as porcentagens de casos de tuberculose diagnosticados no hospital ou no PS são altas no Brasil, o que pode indicar falta de acesso à assistência à saúde e diagnóstico tardio.^(3,14-19) No entanto, esses estudos foram realizados em um único centro ou municipalmente.^(20,21) Para superar essas limitações, realizamos o presente estudo populacional, cujo objetivo foi descrever as características dos pacientes de acordo com o local onde o diagnóstico de tuberculose foi feito e determinar se há relação entre o local do diagnóstico e os desfechos do tratamento. Um objetivo secundário foi determinar se há relação entre indicadores estruturais e socioeconômicos e a probabilidade agregada de diagnóstico no PS, a fim de fornecer informações úteis para estratégias específicas de saúde pública.

MÉTODOS

População e cenário

O presente estudo foi uma análise retrospectiva de dados provenientes do banco de dados do Programa de Controle da Tuberculose do Estado de São Paulo, referentes ao período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013. Foram incluídos no estudo pacientes recém-diagnosticados com mais de 15 anos de idade e tuberculose pulmonar, extrapulmonar ou disseminada. O motivo pelo qual só foram incluídos pacientes novos é que se espera que o processo diagnóstico seja diferente em pacientes com tuberculose recorrente (recidiva ou reinfeção). Além disso, foram excluídos detentos e pacientes diagnosticados por meio de busca ativa, inclusive aqueles que foram diagnosticados após a busca de comunicante, em virtude das circunstâncias específicas relacionadas com o local do diagnóstico.

Todos os casos de tuberculose incluídos no presente estudo foram confirmados bacteriologicamente ou diagnosticados clinicamente, em conformidade com as definições da OMS.⁽²²⁾

Fontes dos dados

Os dados a respeito dos pacientes foram extraídos de um sistema eletrônico de saúde (o banco de dados TBweb).^(9,23) Como é obrigatória a notificação de casos de tuberculose (e do início do tratamento), o banco de dados TBweb contém dados referentes a todos os municípios do Estado de São Paulo. Além disso, o Programa de Controle da Tuberculose do Estado de São Paulo vem investindo recursos humanos e financeiros

no banco de dados TBweb, o que garante a exatidão e qualidade dos dados.^(9,23)

Os dados referentes aos municípios foram extraídos dos seguintes bancos de dados: o banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁽²⁴⁾; o banco de dados da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE)⁽¹³⁾ e o banco de dados do Departamento de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde.⁽²⁵⁾ A Fundação SEADE é uma agência pública independente; é um centro nacional de referência para a análise de dados socioeconômicos e demográficos.⁽¹³⁾

Indicadores municipais

Foram usados os seguintes indicadores: tamanho da população, densidade populacional, produto interno bruto, produto interno bruto per capita e grau de urbanização. Também foram usados indicadores compostos, com base nos dados do Censo de 2010⁽²⁴⁾: o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que avalia educação, expectativa de vida e desenvolvimento econômico e varia de 0 a 1 (quanto mais próximo de 1 for o IDH, maior o desenvolvimento humano), e o coeficiente de Gini, que avalia a desigualdade e varia de 0 a 1 (se o coeficiente de Gini for = 0, a igualdade é perfeita; se o coeficiente de Gini for = 1, a desigualdade é máxima). A versão de 2010 do Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS), elaborado pela Fundação SEADE, também foi usado.⁽²⁶⁾ O IPVS abrange diversas variáveis demográficas e socioeconômicas, tais como escolaridade, renda familiar per capita, idade e distribuição por sexo. A população de cada município foi dividida em sete categorias de vulnerabilidade definidas pelo IPVS. No presente estudo, o indicador selecionado foi a proporção da população municipal considerada altamente vulnerável (isto é, indivíduos na categoria 5, 6 ou 7). Dados do Ministério da Saúde foram usados para avaliar a cobertura da atenção primária (Programa de Saúde da Família ou equivalente) em cada município.⁽²⁵⁾ No presente estudo, foram usados outros indicadores da Fundação SEADE: a proporção de gestações com pelo menos sete consultas de pré-natal e a taxa de mortalidade infantil por 1.000 nascidos vivos.⁽¹³⁾ Todos os indicadores de atenção primária foram obtidos a partir de valores do meio do ano.

Desfechos

Foram usadas as definições de desfecho de tratamento de 2013 da OMS, adaptadas às definições do banco de dados TBweb.^(9,22) Os desfechos são divididos em desejáveis (sucesso do tratamento) e indesejáveis (fracasso do tratamento, óbito, perda de seguimento e não avaliado).^(9,22)

Análise dos dados

As variáveis contínuas foram expressas em forma de média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), dependendo de sua distribuição. As variáveis categóricas foram expressas em forma de

números absolutos e proporções e foram comparadas por meio do teste exato de Fisher ou do teste do qui-quadrado, conforme apropriado.

Um modelo de regressão logística múltipla foi usado para avaliar a relação entre o local onde o diagnóstico foi feito e o tratamento com desfecho ruim. Foram calculadas as ORs ajustadas, levando-se em conta potenciais fatores de confusão definidos a priori. Os fatores relacionados com o paciente, bem como os fatores relacionados com a doença e o tratamento, foram selecionados com base na literatura. Os fatores relacionados com o paciente foram idade, sexo, país de origem, etnia autorrelatada, população em situação de rua, escolaridade, uso de álcool, uso de drogas, diabetes mellitus, transtorno mental, HIV (positivo/negativo) e imunodepressão cuja etiologia não era infecção pelo HIV. Os fatores relacionados com a doença e o tratamento foram o local onde o diagnóstico foi feito, a radiografia de tórax no momento do diagnóstico, o estado microbiológico no momento do diagnóstico, o esquema inicial de tratamento e o tratamento diretamente observado. Em virtude de sua importância entre os desfechos indesejáveis do tratamento, o óbito foi usado como variável dependente em um segundo modelo de regressão logística múltipla.

No tocante aos municípios, foi realizada uma análise adicional. Inicialmente, o número de casos e o local do diagnóstico foram agrupados por município. Em seguida, cada indicador foi testado em uma análise univariada como preditor de diagnóstico no PS; as variáveis mais importantes foram mantidas a fim de explicar a variância do desfecho. Quando a mesma dimensão foi avaliada por dois indicadores diferentes, foram usados os indicadores compostos em vez dos individuais; a questão da multicolinearidade foi resolvida no modelo final. A fim de incluir o IPVS, sobre o qual havia dados referentes a todos os municípios do Estado de São Paulo, foram selecionados dois modelos finais. Todas as análises foram realizadas com o programa Stata, versão 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA), e o comando *blomit* foi usado para executar modelos logísticos para dados agrupados referentes aos municípios.

RESULTADOS

Dos 62.178 pacientes diagnosticados com tuberculose entre janeiro de 2010 e janeiro de 2013, 7.027 (11,3%) foram excluídos porque eram detentos, 3.374 (5,4%) foram excluídos porque foram diagnosticados por meio de busca ativa ou de comunicante, 696 (1,1%) foram excluídos porque foram diagnosticados durante a autópsia e 786 (1,3%) foram excluídos porque não havia informações sobre o local onde o diagnóstico foi feito. Portanto, a amostra final consistiu em 50.295 pacientes que espontaneamente buscaram assistência médica em unidades de saúde do Estado de São Paulo.

As características gerais dos pacientes analisados no presente estudo são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era jovem e do sexo masculino. Do total da amostra, 55% haviam sido diagnosticados no ambulatório, 25% haviam sido diagnosticados no

PS e 20% haviam sido diagnosticados no hospital. Em comparação com os pacientes que haviam sido diagnosticados no ambulatório ou no hospital, aqueles que haviam sido diagnosticados no PS eram notadamente mais jovens e mais comumente apresentavam as seguintes características: sexo masculino, autorrelato de etnia mista, população em situação de rua, uso de álcool, uso de drogas e baixa escolaridade. O diagnóstico de tuberculose durante a hospitalização foi mais comum em pacientes com doença crônica (diabetes mellitus, infecção pelo HIV e imunodepressão cuja etiologia não era infecção pelo HIV) do que naqueles sem doença crônica.

A Tabela 2 mostra as características da tuberculose e do tratamento da tuberculose nos pacientes analisados no presente estudo, distribuídas de acordo com o local onde o diagnóstico foi feito. Dos pacientes diagnosticados no PS, aproximadamente 80% apresentavam tuberculose pulmonar, sendo que a prevalência de resultados positivos de baciloscopia e cultura de escarro foi maior nesses pacientes do que naqueles diagnosticados no ambulatório ou no hospital. Outras formas de tuberculose, tais como a tuberculose extrapulmonar e a tuberculose disseminada/miliar, foram mais frequentemente diagnosticadas no hospital do que no ambulatório ou no PS.

Como se pode observar na Tabela 3 e na Figura 1, o local onde o diagnóstico foi feito relacionou-se com os desfechos do tratamento da tuberculose ($p < 0,001$), que foram piores nos pacientes diagnosticados no PS ou no hospital do que naqueles diagnosticados no ambulatório. Além disso, a porcentagem de perda de seguimento foi maior entre os pacientes diagnosticados no PS. Após os ajustes feitos para levar em conta possíveis fatores de confusão, a probabilidade de falência do tratamento e óbito foi maior nos pacientes diagnosticados no PS ou no hospital do que naqueles diagnosticados no ambulatório, resultados consistentes com os de uma análise de sensibilidade dos subgrupos de pacientes HIV positivos e negativos.

Durante o período de estudo, 591 (92%) dos municípios do Estado de São Paulo relataram casos de tuberculose. Em 96 (16%) dos municípios, mais de 30% de todos os casos de tuberculose foram diagnosticados no PS; em 15 (2,5%), mais de 50% de todos os casos foram diagnosticados no PS.

A Tabela 4 mostra as variáveis que permaneceram nos modelos referentes aos municípios. A probabilidade de diagnóstico de tuberculose no PS foi menor nos municípios com maior cobertura da atenção primária e maior naqueles com grande desigualdade e vulnerabilidade. A Figura 2 mostra a relação entre IDH, coeficiente de Gini e cobertura da atenção primária e a probabilidade de diagnóstico no PS, calculada a partir do modelo ajustado 1.

Para fins ilustrativos, selecionamos quatro municípios. O município A notificou 1.138 casos; foi o terceiro município que mais contribuiu para a carga de tuberculose no Estado (em números absolutos).

Tabela 1. Características gerais de pacientes com diagnóstico recente de tuberculose no Estado de São Paulo, Brasil, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013, distribuídas de acordo com o local onde o diagnóstico foi feito.^a

Variável	Atenção primária/ ambulatório (n = 27.415)	PS (n = 12.696)	Durante a hospitalização (n = 10.184)	p
Idade, anos ^b				
15,0-25,0	5.009 (18,3)	2.676 (21,1)	1.500 (14,7)	< 0,001
25,1-35,0	6.458 (23,6)	3.285 (25,9)	2.284 (22,4)	
35,1-45,0	5.565 (20,3)	2.614 (20,6)	2.264 (22,2)	
45,1-55,0	5.047 (18,4)	2.123 (16,7)	1.906 (18,7)	
55,1-65,0	3.122 (11,4)	1.239 (9,8)	1.200 (11,8)	
65,1-75,0	1.470 (5,4)	499 (3,9)	614 (6,0)	
75,1-85,0	605 (2,2)	207 (1,6)	333 (3,3)	
85,1-105	125 (0,5)	41 (0,3)	78 (0,8)	
Sexo				
Feminino	9.615 (35,1)	3.785 (29,8)	3.236 (31,8)	< 0,001
Masculino	17.800 (64,9)	8.911 (70,2)	6.948 (68,2)	
País de origem ^c				
Brasil	22.802 (96,6)	10.285 (96,8)	8.500 (98,5)	< 0,001
Outro	805 (3,4)	334 (3,2)	129 (1,5)	
Etnia autorrelatada ^d				
Branca	13.157 (55,1)	5.296 (47,9)	5.087 (56,6)	< 0,001
Negra	2.645 (11,1)	1.392 (12,6)	1.012 (11,3)	
Mista	7.441 (31,2)	4.208 (38,1)	2.756 (30,7)	
Asiática	356 (1,5)	102 (0,9)	107 (1,2)	
Indígena	270 (1,1)	55 (0,5)	23 (0,3)	
Escolaridade, anos ^e				
0 (analfabeto)	838 (3,7)	360 (3,6)	339 (4,3)	< 0,001
1-3	2.639 (11,5)	1.119 (11,3)	817 (10,5)	
4-7	7.949 (34,6)	3.519 (35,5)	2.673 (34,2)	
8-11	8.668 (37,7)	4.041 (40,8)	3.077 (39,4)	
12-14	1.923 (8,4)	602 (6,1)	572 (7,3)	
≥ 15	951 (4,1)	275 (2,8)	342 (4,4)	
População em situação de rua	524 (1,9)	514 (4,1)	220 (2,2)	< 0,001
Uso de álcool	3.720 (13,6)	2.375 (18,7)	1.771 (17,4)	< 0,001
Diabetes mellitus	1.708 (6,2)	863 (6,8)	755 (7,4)	< 0,001
Uso de drogas	2.136 (7,8)	1.535 (12,1)	1.042 (10,2)	< 0,001
Transtorno mental	407 (1,5)	252 (2,0)	290 (2,9)	< 0,001
HIV				
Negativo	21.353 (77,9)	9.591 (75,5)	6.682 (65,6)	< 0,001
Positivo	2.417 (8,8)	1.281 (10,1)	2.187 (21,5)	
Não se sabe	3.645 (13,3)	1.824 (14,4)	1.315 (12,9)	
Imunodepressão cuja etiologia não era infecção pelo HIV	169 (0,6)	113 (0,9)	284 (2,8)	< 0,001

^aValores expressos em forma de n (%). ^bDados incompletos: n = 31 (0,1%). ^cDados incompletos: n = 7.440 (14,8%). ^dDados incompletos: n = 6.388 (12,7%). ^eDados incompletos: n = 9.591 (19,1%).

Desses casos, 53% foram diagnosticados no PS. O município A apresenta IDH alto (de 0,768), e 21% de sua população é altamente vulnerável; entretanto, a cobertura da atenção primária é de apenas 34%. No município B, a taxa de casos diagnosticados no PS foi de 41%. Embora o IDH seja muito alto (de 0,814) e a cobertura da atenção primária seja de 48%, a desigualdade é muito grande (coeficiente de Gini = 0,6858), e 36% da população é altamente vulnerável. No município C, a desigualdade é grande (coeficiente de Gini = 0,5971) e 33% da população é altamente

vulnerável; entretanto, a cobertura da atenção primária é de 99%, e a taxa de casos diagnosticados no PS foi de 21%. Finalmente, no município D, a taxa de casos diagnosticados no PS foi de 7%, a cobertura da atenção primária é de 89%, o IDH é alto (de 0,798), e apenas 8% da população é altamente vulnerável.

DISCUSSÃO

O presente estudo populacional com dados sobre o Estado de São Paulo mostrou que um em cada

Tabela 2. Características da tuberculose e do tratamento da tuberculose em pacientes com diagnóstico recente de tuberculose no Estado de São Paulo, Brasil, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013, distribuídas de acordo com o local onde o diagnóstico foi feito.^a

Variável	Atenção primária/ambulatório (n = 27.415)	PS (n = 12.696)	Durante a hospitalização (n = 10.184)	p
Classificação anatômica				
TBP	22.758 (83,0)	10.314 (81,2)	5.895 (57,9)	< 0,001
TBP + TBEP	524 (1,9)	371 (2,9)	653 (6,4)	
TBEP	3.754 (13,7)	1.684 (13,3)	3.015 (29,6)	
TB miliar/disseminada	379 (1,4)	327 (2,6)	621 (6,1)	
Estado microbiológico				
Um teste microbiológico com resultado positivo	19.018 (69,4)	9.578 (75,4)	5.674 (55,7)	< 0,001
Um teste microbiológico com resultado positivo para uma forma pulmonar (TBP/TBP + TBEP)	18.289 (78,6)	9.103 (85,2)	4.873 (74,4)	< 0,001
Resultado positivo da baciloscopia de escarro no momento do diagnóstico ^b	16.162 (74,2)	8.548 (84,4)	4.097 (70,5)	< 0,001
Resultado positivo da cultura de escarro no momento do diagnóstico ^c	6.017 (63,5)	2.411 (65,7)	1.525 (61,1)	< 0,001
Radiografia de tórax ^d				
Não realizada	2.998 (11,4)	848 (6,9)	957 (9,9)	< 0,001
Normal	2.134 (8,1)	602 (4,9)	1.066 (11,0)	
Patologia adicional	177 (0,7)	118 (1,0)	192 (2,0)	
Suspeita de TB	15.829 (60,4)	8.344 (68,1)	6.211 (64,1)	
Suspeita de TB + cavitação	5.087 (19,4)	2.336 (19,1)	1.263 (13,0)	
Esquema inicial de tratamento				
Outro	848 (3,1)	373 (2,9)	406 (4,0)	< 0,001
RHZE	26.567 (96,9)	12.323 (97,1)	9.778 (96,0)	
Tratamento diretamente observado ^e	18.872 (69,1)	9.120 (72,4)	6.466 (64,0)	< 0,001

TB: tuberculose; TBP: TB pulmonar; TBEP: TB extrapulmonar; e RHZE: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. ^aValores expressos em forma de n (%). ^bPorcentagens calculadas entre pacientes submetidos à coleta de escarro (n = 37.717/40.515; 93%). ^cPorcentagens calculadas entre pacientes submetidos à coleta e cultura de escarro (n = 15.638/40.515; 39%). ^dDados incompletos: n = 2.133 (4,2%). ^eDados incompletos: n = 290; (0,6%).

quatro pacientes com tuberculose foi diagnosticado no PS. A probabilidade de desfechos ruins, incluindo óbito e perda de seguimento, foi maior nos pacientes diagnosticados no PS que naqueles diagnosticados no ambulatório. Nos municípios, fatores estruturais e socioeconômicos relacionaram-se com maior probabilidade de diagnóstico no PS.

Nosso estudo mostra que a tuberculose ainda é um desafio de saúde pública e que é necessário melhorar o processo de diagnóstico da tuberculose no sistema público de saúde.^(1,14) A porcentagem de pacientes que receberam diagnóstico de tuberculose no PS foi alta, não obstante o fato de que o Estado de São Paulo é um dos mais ricos do país e o fato de que o tratamento da tuberculose é gratuito no Brasil. É possível que isso tenha ocorrido em virtude do difícil acesso à assistência à saúde, que resulta em diagnóstico tardio e afeta os desfechos do tratamento, além de aumentar o risco de transmissão na população e os custos para o sistema de saúde.^(14,19,21,27)

O diagnóstico de tuberculose no PS está relacionado com diversos problemas.^(3,4,27-30) Em primeiro lugar, há risco de transmissão para outros pacientes, em virtude da alta prevalência de pacientes com tuberculose pulmonar e resultados positivos de baciloscopia de

escarro em contato com pacientes doentes em um local cheio de pessoas.⁽³⁰⁾ Em segundo lugar, em virtude das características intrínsecas dos cuidados dispensados no PS, é improvável que se avenge a possibilidade de tuberculose, o que atrasa ainda mais o início do tratamento adequado.⁽⁴⁾ Em terceiro lugar, o risco de perda de seguimento é alto nos pacientes com tuberculose que são diagnosticados no PS, pois pacientes do PS devem ser encaminhados para unidades básicas de saúde. Além disso, os motivos subjacentes do diagnóstico de tuberculose no PS — vulnerabilidade do paciente, falta de acesso a assistência à saúde e falta de autoconsciência — aumentam o risco de perda de seguimento.⁽²¹⁾ Os sistemas de saúde deveriam elaborar estratégias para facilitar a retenção de pacientes com tuberculose diagnosticados no PS, tais como agendamento de consultas pela internet, mensagens de celular e comunicação direta entre hospitais e unidades básicas de saúde.

Como a tuberculose é uma doença crônica, o diagnóstico e tratamento precoce (no ambulatório) são preferíveis ao diagnóstico no PS. Isso reforça a importância de melhorar a investigação de indivíduos com sintomas respiratórios, além de reforçar a importância da busca ativa e de comunicante.^(1,14,31-33)

Tabela 3. Modelos de regressão logística para a relação entre o local onde o diagnóstico foi feito e os desfechos do tratamento da tuberculose.

	Desfechos indesejáveis		Óbito	
Amostra inteira				
	OR bruta (IC95%)	OR ajustada ^a (IC95%)	OR bruta (IC95%)	OR ajustada ^a (IC95%)
Atenção primária/ambulatório	1 (Referência)	1 (Referência)	1 (Referência)	1 (Referência)
PS	1,87 (1,77-1,97) p < 0,001	1,54 (1,42-1,66) p < 0,001	2,88 (2,65-3,14) p < 0,001	2,75 (2,40-3,16) p < 0,001
Durante a hospitalização	2,26 (2,14-2,39) p < 0,001	1,78 (1,63-1,94) p < 0,001	5,12 (4,72-5,56) p < 0,001	3,88 (3,40-4,43) p < 0,001
Pacientes HIV negativos				
	OR bruta (IC95%)	OR ajustada ^b (IC95%)	OR bruta (IC95%)	OR ajustada ^b (IC95%)
Atenção primária/ambulatório	1 (Referência)	1 (Referência)	1 (Referência)	1 (Referência)
PS	1,60 (1,49-1,72) p < 0,001	1,33 (1,20-1,46) p < 0,001	2,44 (2,15-2,78) p < 0,001	2,36 (1,95-2,85) p < 0,001
Durante a hospitalização	1,75 (1,61-1,89) p < 0,001	1,60 (1,43-1,79) p < 0,001	4,27 (3,77-4,84) p < 0,001	3,34 (2,86-4,16) p < 0,001
Pacientes HIV positivos				
	OR bruta (IC95%)	OR ajustada ^b (IC95%)	OR bruta (IC95%)	OR ajustada ^b (IC95%)
Atenção primária/ambulatório	1 (Referência)	1 (Referência)	1 (Referência)	1 (Referência)
PS	2,43 (2,11-2,80) p < 0,001	1,97 (1,59-2,44) p < 0,001	3,52 (2,94-4,20) p < 0,001	3,45 (2,58-4,61) p < 0,001
Durante a hospitalização	2,05 (1,83-2,34) p < 0,001	1,78 (1,48-2,15) p < 0,001	3,48 (2,97-4,09) p < 0,001	3,63 (2,80-4,71) p < 0,001

^aAjustada pela idade, sexo, país de origem, etnia autorrelatada, escolaridade, população em situação de rua, uso de álcool, uso de drogas, diabetes mellitus, transtorno mental, HIV (positivo/negativo), imunodepressão cuja etiologia não era infecção pelo HIV, classificação anatômica, diagnóstico microbiológico, radiografia de tórax no momento do diagnóstico, esquema inicial de tratamento e tratamento diretamente observado. ^bAjustada pela idade, sexo, país de origem, etnia autorrelatada, escolaridade, população em situação de rua, uso de álcool, uso de drogas, diabetes mellitus, transtorno mental, imunodepressão cuja etiologia não era infecção pelo HIV, classificação anatômica, diagnóstico microbiológico, radiografia de tórax no momento do diagnóstico, esquema inicial de tratamento e tratamento diretamente observado.

Tabela 4. Indicadores estruturais e socioeconômicos agregados municipalmente e relacionados com o diagnóstico de tuberculose no PS.

Indicador	Modelo 1		Indicador	Modelo 2	
	OR (IC95%)	p		OR (IC95%)	p
Cobertura da atenção primária (1% de aumento)	0,997 (0,995-0,998)	< 0,001	Cobertura da atenção primária (1% de aumento)	0,998 (0,997-0,999)	0,002
IDH (1% de aumento)	0,936 (0,926-0,947)	< 0,001			
Coefficiente de Gini (1% de aumento)	1,036 (1,030-1,041)	< 0,001	População altamente vulnerável ^a (1% de aumento)	1,018 (1,016-1,020)	< 0,001
Urbanização (1% de aumento)	1,032 (1,026-1,037)	< 0,001			
Densidade populacional (aumento de 100/km ²)	1,001 (1,000-1,002)	0,036	Densidade populacional (aumento de 100/km ²)	1,005 (1,005-1,006)	< 0,001

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano. ^aO grau de vulnerabilidade foi determinado pela versão de 2010 do Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS), elaborado pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE).⁽²⁶⁾

Além disso, é preciso aumentar a conscientização da população a respeito da tuberculose. Um jogador brasileiro de futebol recentemente participou de uma campanha nacional brasileira contra a tuberculose; a campanha é um exemplo de como aumentar a conscientização da população e o conhecimento a respeito da tuberculose e, conseqüentemente, reduzir

o estigma que está relacionado com a doença.⁽³⁴⁾ No entanto, nos municípios, a baixa cobertura da atenção primária relacionou-se com maior probabilidade de diagnóstico no PS. Portanto, é imperativo melhorar a cobertura da atenção primária.⁽¹⁹⁾ Além disso, as unidades básicas de saúde necessitam de infraestrutura adequada e pessoal treinado para o diagnóstico e

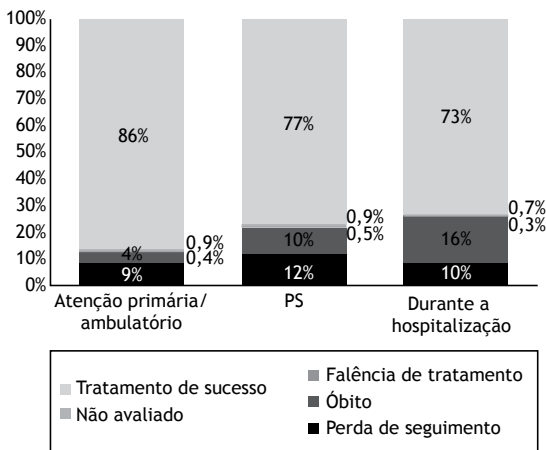


Figura 1. Desfechos do tratamento da tuberculose, de acordo com o local onde o diagnóstico foi feito.

tratamento da tuberculose; a falta de infraestrutura adequada e pessoal treinado foi considerada um problema em estudos nos quais se investigou o caminho para o diagnóstico de tuberculose no Brasil.^(27,29,35) Embora não tenhamos dados sobre se os PS estão equipados para diagnosticar a tuberculose, aventamos a hipótese de que uma grande porcentagem de PS do país tem um laboratório e um aparelho de raios-X no próprio local ou em outro lugar (isto é, em um local de referência).

No presente estudo, os desfechos do tratamento foram piores nos pacientes que foram diagnosticados no PS ou no hospital do que naqueles que foram diagnosticados no ambulatório.⁽²⁰⁾ Notamos que foi possível dividir os pacientes que foram diagnosticados no PS em três grupos: pacientes socialmente vulneráveis, pacientes com doenças crônicas conhecidas e pacientes jovens e "saúdáveis". Para cada grupo de pacientes, é necessário um conjunto diferente de intervenções para melhorar seus desfechos. Pacientes socialmente vulneráveis geralmente têm acesso limitado à atenção primária em virtude de sua marginalização e fraco capital social.^(9,36) Estudos recentes mostram que indivíduos em situação de rua geralmente buscam tratamento no PS para doenças em estágio avançado.⁽³⁷⁾ Para lidar com esse grupo de pacientes, a comunidade de saúde deveria se concentrar em metas específicas, tais como unidades móveis de saúde,^(33,38) busca ativa em abrigos⁽³³⁾ e, fundamentalmente, uma abordagem multidisciplinar política e societária.^(9,36) É necessário melhorar os indicadores socioeconômicos e defender as ações governamentais que se mostraram eficazes, tais como o Programa Bolsa Família.⁽³⁹⁾

Pacientes com doenças crônicas conhecidas têm uma relação estreita com o sistema de saúde. Nossa hipótese é a de que tais pacientes comumente têm apresentações clínicas graves de tuberculose ou apresentam exacerbações das doenças crônicas causadas pela tuberculose; são, portanto, um desafio ainda maior no que tange ao diagnóstico da tuberculose e necessitam de uma abordagem diferente (procedimentos

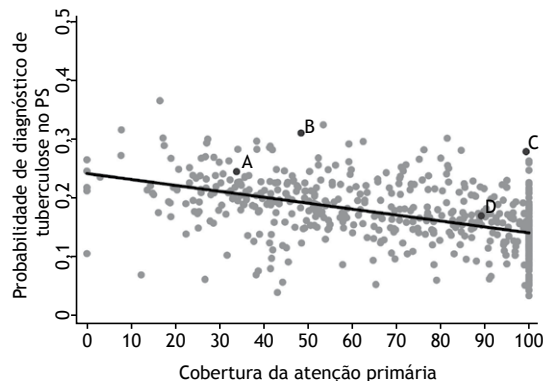
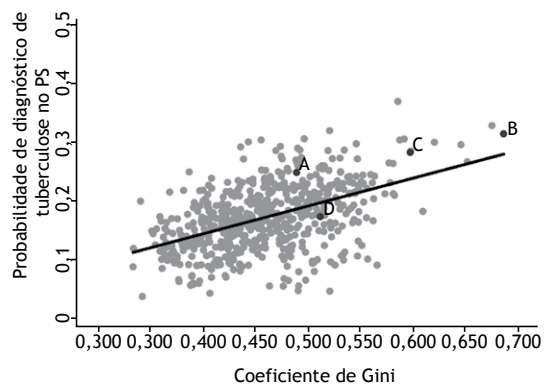
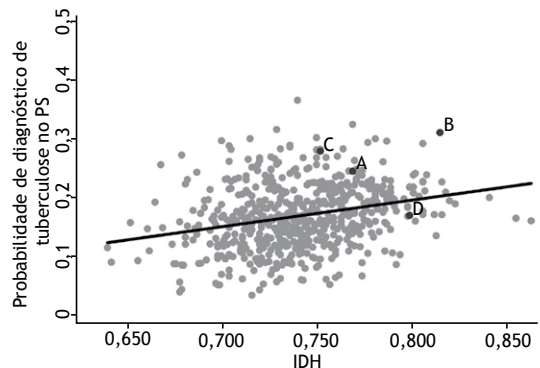


Figura 2. Relação entre indicadores municipais e a probabilidade de diagnóstico de tuberculose no PS.*

*A probabilidade de diagnóstico de tuberculose no PS foi calculada a partir do modelo ajustado 1, com base no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), coeficiente de Gini, cobertura da atenção primária, densidade populacional e urbanização. A, B, C e D representam os quatro municípios discutidos no manuscrito; as taxas de pacientes diagnosticados no PS foram de 53% em A, 41% em B, 21% em C e 7% em D.

invasivos, pro exemplo).⁽²⁰⁾ Uma limitação esperada de estudos como o nosso (isto é, estudos com dados secundários) é a falta de informações detalhadas sobre a gravidade da doença e o processo diagnóstico em tais pacientes para determinar se eles poderiam ter sido diagnosticados fora do ambiente hospitalar. São necessários mais estudos para compreender melhor esse grupo de pacientes e fornecer dados úteis para possíveis intervenções. Não obstante, está claro que

devemos nos concentrar na educação continuada dos profissionais de saúde em todos os níveis de assistência a respeito da tuberculose e agir de modo a preencher a lacuna entre saber e fazer, facilitando assim a implantação de diretrizes de tuberculose na prática real.⁽⁴⁰⁾

De particular interesse é o terceiro grupo, que compreende pacientes jovens e “saudáveis”. O provável motivo pelo qual tais pacientes são diagnosticados no PS é que eles vivem em áreas onde o acesso à atenção primária é limitado ou onde as unidades básicas de saúde não possuem infraestrutura adequada.^(14,19,21) O estigma que envolve o tratamento da tuberculose em uma unidade de saúde na comunidade provavelmente leva esses pacientes a buscar assistência médica somente quando a doença está em estágio avançado ou a esperar uma solução rápida no PS.^(3-5,21)

No presente estudo, houve relação entre indicadores estruturais e socioeconômicos tradicionais e alta probabilidade de diagnóstico no PS. Seleccionamos quatro municípios para ilustrar como os indicadores supracitados podem influenciar o local onde o diagnóstico é feito. A mensagem mais importante é que não basta avaliar apenas um indicador. Muitos dos municípios do Estado de São Paulo são ricos (o que se evidencia pelo alto IDH), mas apresentam elevada taxa de indivíduos socialmente vulneráveis (o que se evidencia pelo alto IPVS), bem como cobertura inadequada da atenção primária. Nesses municípios, podemos supor que os mais ricos são tratados em hospitais privados, ao passo que os mais pobres têm acesso limitado à atenção primária, um fator que desempenha um papel importante na demora no diagnóstico de tuberculose. Portanto, para melhorar o tratamento da tuberculose, é essencial realizar uma análise minuciosa de cada área metropolitana, município e região a fim de elaborar uma intervenção multifacetada específica.

Nosso estudo tem limitações que devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, analisamos dados referentes a um Estado brasileiro, e não ao país inteiro. No entanto, não esperamos observar um padrão diferente no país no que tange ao local onde o diagnóstico de tuberculose é feito.^(19,28) Em segundo

lugar, não temos dados sobre o número de consultas médicas antes do diagnóstico de tuberculose ou o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico e início do tratamento. Em terceiro lugar, os dados referentes a grandes cidades e municípios menores no Estado não foram analisados separadamente, pois nosso objetivo era caracterizar o Estado de São Paulo como um todo. No entanto, nossa hipótese é a de que nossos achados também são aplicáveis às grandes cidades do Estado. Finalmente, a tuberculose foi confirmada microbiologicamente em 68% de todos os casos e em 85% dos pacientes com tuberculose pulmonar e amostras de escarro válidas, porcentagens superiores à média global.⁽²⁾ O banco de dados TBweb possui uma equipe dedicada de profissionais que verificam continuamente a consistência dos dados, e os casos de pacientes cujo diagnóstico inicial foi alterado ou que receberam diagnóstico de infecção por micobactérias não tuberculosas foram excluídos. No entanto, não podemos excluir a possibilidade de erros de classificação. Não obstante, isso teria introduzido um viés mínimo em direção à hipótese nula em vez de um viés diferencial entre os locais onde o diagnóstico foi feito.

Embora o controle da tuberculose tenha melhorado muito, é necessário melhorar ainda mais. No Estado de São Paulo, 25% de todos os pacientes com tuberculose são diagnosticados no PS, um fator que está relacionado com desfechos ruins do tratamento. Nos municípios, o diagnóstico de tuberculose no PS está relacionado com desigualdade, vulnerabilidade social e cobertura inadequada da atenção primária e indica pontos que precisam melhorar.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos funcionários dedicados do Departamento de Controle da Tuberculose do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo a supervisão do Programa de Controle da Tuberculose do Estado de São Paulo e o gerenciamento do banco de dados TBweb.

REFERÊNCIAS

1. Lönnroth K, Raviglione M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(3):148-50. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv108>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
3. Almeida CP, Skupien EC, Silva DR. Health care seeking behavior and patient delay in tuberculosis diagnosis. *Cad Saude Publica.* 2015;31(2):321-30. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00195413>
4. Miller AC, Polgreen LA, Cavanaugh JE, Hornick DB, Polgreen PM. Missed Opportunities to Diagnose Tuberculosis Are Common Among Hospitalized Patients and Patients Seen in Emergency Departments. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(4):ofv171. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv171>
5. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis.* 2009;9:91. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-91>
6. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-15>
7. Sreeramareddy CT, Qin ZZ, Satyanarayana S, Subbaraman R, Pai M. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in India: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(3):255-266. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0585>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
9. Ranzani OT, Carvalho CR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in Sao Paulo State, Brazil. *BMC Med.* 2016;14:41. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0584-8>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

- Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde; 2013.
11. Lindoso AA, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica*. 2008;42(5):805-12. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000500004>
 12. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde [homepage on the Internet]. São Paulo: a Secretaria; c2015 [cited 2015 Nov 15]. Center for Disease Control (CCD). CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Sistemas de Informação. Available from: <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/tuberculose/sistemas-de-informacao/>
 13. Portal de Estatísticas do Estado de São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados [homepage on the Internet]. São Paulo: SEADE; [cited 2017 Sep 20]. Available from: <http://www.seade.gov.br/>
 14. Popolin MP, Touse MM, Yamamura M, Rodrigues LB, da Cunha Garcia MC, Arroyo LH, et al. Integrated health service delivery networks and tuberculosis avoidable hospitalizations: is there a relation between them in Brazil? *BMC Health Serv Res*. 2016;16:78.
 15. Coimbra I, Maruza M, Militao-Albuquerque M de F, Moura LV, Diniz GT, Miranda-Filho D de B, et al. Associated factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: a nested case-control study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:208. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-208>
 16. dos Santos MA, Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva NL, Braga C, Campelo AR, et al. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC Public Health*. 2005;5:25. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-25>
 17. Maior M de L, Guerra RL, Cailleaux-Cezar M, Golub JE, Conde MB. Time from symptom onset to the initiation of treatment of pulmonary tuberculosis in a city with a high incidence of the disease. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):202-9.
 18. Machado AC, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A, Trajman A. Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):512-20. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000400014>
 19. Bartholomay P, Pelissari DM, de Araujo WN, Yodon ZE, Helda E. Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(1):3-11.
 20. Perrechi MC, Ribeiro SA. Outcomes of tuberculosis treatment among inpatients and outpatients in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):783-90. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000600012>
 21. Deponti GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin P de T. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:538. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-538>
 22. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013.
 23. Galesi VM. Data on tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 1:121. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800017>
 24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. São Paulo: IBGE; c2016 [cited 2016 Nov 15]. Censo Demográfico 2010; [about 3 screens]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?&t=o-que-e>
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Secretaria de Atenção à Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2017 Oct 3]. e-Gestor-Cobertura da Atenção Básica; [about 2 screens]. Available from: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>
 26. Portal de Estatísticas do Estado de São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados [homepage on the Internet]. São Paulo: SEADE; [cited 2017 Oct 3]. Índice Paulista de Vulnerabilidade Social, versão 2010. [Adobe Acrobat document, 18p.]. Available from: <http://indices-ilp.al.sp.gov.br/view/pdf/pivs/metodologia.pdf>
 27. de Oliveira MF, Arcencio RA, Ruffino-Netto A, Scatena LM, Palha PF, Villa TC. The front door of the Ribeirão Preto health system for diagnosing tuberculosis [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(4):898-904.
 28. Loureiro RB, Villa TC, Ruffino-Netto A, Peres RL, Braga JU, Zandonade E, et al. Access to the diagnosis of tuberculosis in health services in the municipality of Vitória, state of Espírito Santo, Brazil [Article in Portuguese]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(4):1233-44. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014194.01002013>
 29. Ponce MA, Wysocki AD, Scatolin BE, Andrade RL, Arakawa T, Ruffino Netto A, et al. Tuberculosis diagnosis and performance assessment of the first health service used by patients in São José do Rio Preto, São Paulo State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(5):945-54. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000500012>
 30. Escombe AR, Huaroto L, Ticona E, Burgos M, Sanchez I, Carrasco L, et al. Tuberculosis transmission risk and infection control in a hospital emergency department in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(9):1120-6.
 31. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
 32. Jiménez-Fuentes MA, Augé CM, Gómez MN, Peiró JS, de Souza Galvão ML, Maldonado J, et al. Screening for active tuberculosis in high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1459-65. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0271>
 33. Story A, Aldridge RW, Abubakar I, Stagg HR, Lipman M, Watson JM, et al. Active case finding for pulmonary tuberculosis using mobile digital chest radiography: an observational study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(11):1461-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0773>
 34. YouTubeBR [homepage on the Internet]. San Bruno (CA): YouTube; [cited 2017 Oct 3]. Ministry of Health - Brazil. Campanha Contra a Tuberculose | Filme Oficial 2015. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=LCLFSQ_BDol
 35. Paula Rd, Lefevre F, Lefevre AM, Galesi VM, Schoeps D. Why do tuberculosis patients look for urgency and emergency unities for diagnosis: a study on social representation. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(3):600-14. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400030003>
 36. Hwang SW, Tolomiczenko G, Kouyoumdjian FG, Garner RE. Interventions to improve the health of the homeless: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2005;29(4):311-9. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.06.017>
 37. D'Amore J, Hung O, Chiang W, Goldfrank L. The epidemiology of the homeless population and its impact on an urban emergency department. *Acad Emerg Med*. 2001;8(11):1051-5. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb01114.x>
 38. Hallais JA, Barros NF. Street Outreach Offices: Visibility, invisibility, and enhanced visibility [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(7):1497-504. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00143114>
 39. Torrens AW, Rasella D, Boccia D, Maciel EL, Nery JS, Olson ZD, et al. Effectiveness of a conditional cash transfer programme on TB cure rate: a retrospective cohort study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(3):199-206. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw011>
 40. Datta S, Saunders MJ, Tovar MA, Evans CA. Improving tuberculosis diagnosis: Better tests or better healthcare? *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002406. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002406>



Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB

Anna Cristina Calçada Carvalho^{1,a}, Claudete Aparecida Araújo Cardoso^{2,b},
Terezinha Miceli Martire^{3,c}, Giovanni Battista Migliori^{4,d}, Clemex Couto Sant'Anna^{5,e}

RESUMO

A tuberculose continua sendo uma prioridade de saúde pública em muitos países. Em 2015, a tuberculose matou 1,4 milhão de pessoas, incluindo 210.000 crianças. Apesar dos recentes progressos no controle da tuberculose no nosso país, o Brasil ainda é um dos países com maior carga de tuberculose. Em 2015, houve 69.000 casos de tuberculose notificados no Brasil e a tuberculose foi a causa de 4.500 mortes no país. Em 2014, a Organização Mundial da Saúde aprovou a Estratégia End TB, que estabeleceu 2035 como data-alvo para atingir suas metas de redução da incidência de tuberculose em 90% e do número de mortes por tuberculose em 95%. No entanto, para alcançar essas metas no Brasil, há a necessidade de colaboração entre os diversos setores envolvidos no controle da tuberculose e de priorização de atividades, incluindo medidas de controle voltadas às populações mais vulneráveis. As crianças são altamente vulneráveis à tuberculose, e há particularidades específicas dos pacientes pediátricos quanto ao desenvolvimento da tuberculose (rápida progressão da infecção para a doença ativa), prevenção (baixa eficácia da vacinação contra as formas pulmonares e disponibilidade limitada de tratamento preventivo da infecção tuberculosa latente), diagnóstico (baixa taxa de diagnóstico confirmado bacteriologicamente); e tratamento (pouca disponibilidade de fármacos antituberculose próprios para crianças). Nesta revisão, discutimos a epidemiologia, as manifestações clínicas e a prevenção da tuberculose na infância e adolescência, destacando as peculiaridades da tuberculose ativa e latente nessas faixas etárias, a fim de promover a reflexão sobre novas abordagens para o manejo da tuberculose pediátrica no âmbito da Estratégia End TB.

Descritores: Tuberculose pulmonar/prevenção & controle; Mycobacterium tuberculosis; Pneumopatias/etiologia; Criança; Adolescente.

1. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos – LITEB – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Departamento Materno Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.
 3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UniRio – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 4. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trastate, Italia.
 5. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0128-942X>
b. <http://orcid.org/0000-0002-7638-6814>
c. <http://orcid.org/0000-0002-7614-062X>
d. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>
e. <http://orcid.org/0000-0001-8732-8065>

Recebido: 14 dezembro 2017.

Aprovado: 11 fevereiro 2018.

Trabalho realizado sob os auspícios dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society*/ *Asociación Latinoamericana del Tórax* e da *European Respiratory Society*/ *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*.

INTRODUÇÃO

A tuberculose ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2016, houve 10,4 milhões de novos casos de tuberculose, e que, no mesmo ano, a tuberculose causou a morte de 1,3 milhão de indivíduos não infectados pelo HIV e de 374.000 indivíduos infectados pelo HIV. Também em 2016, a tuberculose foi uma das dez principais causas de morte no mundo, ficando na frente do HIV/AIDS como principal causa de morte por um único agente infeccioso.⁽¹⁾

As crianças são particularmente vulneráveis à tuberculose. Os casos pediátricos de tuberculose representam 10% de todos os casos da doença. Em 2015, estima-se que houve um milhão de casos novos de tuberculose e 210.000 mortes por tuberculose em crianças.⁽²⁾

Apesar dos avanços no controle da tuberculose na última década, nosso país ainda está entre aqueles com a maior carga de tuberculose. Na nova classificação da OMS de países prioritários para o controle da tuberculose no mundo (composta por três listas de 30 países cada uma), o Brasil ficou em 20º lugar quanto à carga da doença e em 19º lugar quanto à coinfecção tuberculose/HIV.^(2,3) Em 2015, 69.000 casos de tuberculose foram notificados no Brasil (4.500 desses casos resultando em morte), 6.800 indivíduos infectados pelo HIV foram diagnosticados com tuberculose e mais de 1.000 indivíduos desenvolveram tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) ou tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*).⁽³⁾

Em 2014, a OMS aprovou a Estratégia End TB, alinhada aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações

Endereço para correspondência:

Anna Cristina C. Carvalho. Laboratório de Inovações em Terapias, Ensino e Bioprodutos – LITEB – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil, 4365, Manginhos, CEP 21040-360, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 2562-1050. Celular: 55 21 99956-4638. E-mail: anna.carvalho@ioc.fiocruz.br

Unidas. A nova estratégia tem como visão “Um mundo livre da tuberculose – zero morte, zero casos novos e zero sofrimento por tuberculose” e tem como meta acabar com a epidemia global e eliminar a tuberculose em países com baixa incidência. As metas, a serem atingidas até 2035, são uma redução de 90% na taxa de incidência e uma redução de 95% no número de mortes por tuberculose — ambas em comparação às taxas relatadas para 2015. A primeira se traduz na redução da taxa de incidência da tuberculose para menos de 10 casos/100.000 habitantes, o que representaria o fim da tuberculose como problema de saúde pública e um grande passo à frente no controle da doença no mundo. No entanto, a completa eliminação da tuberculose, definida como menos de 1 caso/100.000 habitantes, é uma meta ainda mais ambiciosa. Para que esses objetivos da Estratégia *End TB* sejam alcançados, deve haver medidas eficazes de controle baseadas em três pilares⁽³⁻⁶⁾: pilar 1 — prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente; pilar 2 — políticas arrojadas e sistema de apoio ao paciente; e pilar 3 — intensificação da pesquisa e inovação em tuberculose.

Dadas as considerações listadas acima, a relevância da tuberculose em nível global, regional e nacional torna-se evidente. No entanto, a importância da tuberculose como causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com menos de 15 anos de idade e as peculiaridades da prevenção, diagnóstico e tratamento da doença nessa faixa etária apenas recentemente ganharam proeminência na comunidade científica internacional.⁽⁷⁾ Nesta revisão, apresentamos os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose em crianças, juntamente com aspectos relacionados à sua prevenção, visando a contribuir para a discussão de intervenções a serem implementadas em pacientes pediátricos com tuberculose no âmbito da Estratégia *End TB*.

EPIDEMIOLOGIA

A ocorrência de tuberculose em crianças está intimamente relacionada à prevalência de tuberculose entre os adultos. O risco de aquisição de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é maior em crianças que vivem em regiões onde há alta prevalência de tuberculose ativa, em moradias com alta densidade populacional (muitas pessoas dormindo no mesmo cômodo) e em edifícios com pouca ventilação.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Em 2016, os casos novos de tuberculose notificados entre crianças representaram 6,9% de todos os casos de tuberculose no mundo. No mesmo ano, estima-se que houve mais de um milhão de casos novos de tuberculose pediátrica — 550.000 (variação: 340.000-760.000) entre meninos e 490.000 (variação: 300.000-680.000) entre meninas — correspondendo a 10% de todos os casos novos de tuberculose no mundo. De acordo com a OMS, as três regiões onde está concentrada a maioria dos casos de tuberculose pediátrica são o Sudeste Asiático, a África e o Pacífico Ocidental, que responderam respectivamente por 35%, 30% e 20% dos casos novos notificados em 2015.⁽¹⁾

Estima-se que a tuberculose causou a morte de 210.000 crianças no mundo em 2015,⁽²⁾ embora modelos matemáticos indiquem que o número pode ter chegado a 239.000, sendo que 80% (191.000) dessas mortes ocorreram em crianças com menos de 5 anos de idade na África e no Sudeste Asiático.⁽¹¹⁾ Com base nessas estimativas, Dodd et al.⁽¹¹⁾ afirmaram que a tuberculose pode ser a sexta principal causa de morte na faixa etária de 1 a 5 anos, causando mais mortes do que doenças como meningite, AIDS, sarampo e coqueluche.

A mortalidade associada à tuberculose entre crianças não tratadas é estimada em 21,9% no total e em 43,6% entre aquelas com menos de 5 anos de idade. No entanto, foi relatado que essa mortalidade pode ser reduzida para 0,9% quando o tratamento da tuberculose é realizado corretamente.⁽¹²⁾ A mortalidade por tuberculose em crianças é subestimada, pois, para muitas crianças que morrem por tuberculose, a causa da morte é listada como pneumonia, HIV/AIDS, meningite ou desnutrição.^(13,14)

Não há estimativas oficiais da prevalência de infecção latente por tuberculose (ILT) entre crianças, pois não há testes diagnósticos acurados. No entanto, em um estudo usando modelagem matemática,⁽¹¹⁾ o número de crianças com ILTB no mundo em 2010 foi estimado em 53.000.000 (IC95%: 41.000.000-69.000.000).

HISTÓRIA NATURAL DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS

Aproximadamente 90% das pessoas não ficam doentes após a primoinfecção pelo *M. tuberculosis*, subsequentemente desenvolvendo ILTB.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ No entanto, as crianças apresentam maior risco de progressão da infecção tuberculosa para a tuberculose ativa e mais frequentemente desenvolvem formas extrapulmonares ou disseminadas da doença. O risco de tuberculose ativa é maior em crianças com menos de 5 anos de idade, e evidências recentes sugerem que as crianças podem se infectar após apenas 15-20 min de exposição ao *M. tuberculosis*.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, a doença pode se manifestar a qualquer momento da vida, dependendo do equilíbrio entre o patógeno e a imunidade do hospedeiro, especialmente a imunidade celular, embora a maioria das crianças desenvolva tuberculose ativa em até um ano após se infectarem. É por isso que a determinação da história de contato com casos de tuberculose pulmonar (TBP) é tão importante e revela a manutenção da transmissão da tuberculose na comunidade.⁽¹⁷⁾

As diferenças entre as populações pediátrica e adulta em termos da fisiopatologia e das características clínicas da tuberculose tornam o diagnóstico da doença mais desafiador na população pediátrica.^(18,21) Diversos fatores parecem influenciar o equilíbrio entre o risco de ILTB e a progressão para tuberculose ativa, tais como idade, estado nutricional, vacinação com BCG e estado imunológico.^(18,22)

Dados sobre vigilância ativa da era pré-quimioterapia da tuberculose sugerem que a maioria das crianças desenvolve sinais radiológicos após a infecção pelo *M. tuberculosis*, incluindo 60-80% das crianças com menos de 2 anos de idade. No entanto, menos de 10% desses casos foram notificados, sugerindo que a infecção pelo *M. tuberculosis* foi controlada pela resposta imune do hospedeiro na maioria dos casos.^(22,23)

A infecção pulmonar pelo *M. tuberculosis* ocorre quando os bacilos atingem com sucesso uma via aérea terminal, resultando em um processo inflamatório pulmonar localizado chamado de foco parenquimatoso (foco de Ghon). A partir desse foco, os bacilos se disseminam através do sistema linfático local para os linfonodos regionais. O complexo primário (ou complexo de Ghon) é caracterizado por linfangite tuberculosa local e envolvimento de linfonodos regionais. Essa combinação é conhecida como complexo primário. A partir dos linfonodos regionais, os bacilos entram na circulação sistêmica diretamente ou via ducto linfático. Essa disseminação hematogênica oculta ocorre antes que uma resposta imune adequada consiga prevenir o desenvolvimento da tuberculose ativa. Após a disseminação, os bacilos podem sobreviver dentro dos órgãos-alvo por longos períodos. O curso futuro da tuberculose ativa depende do equilíbrio dinâmico entre a imunidade do hospedeiro e o patógeno.⁽²⁴⁾

Em crianças com menos de 2 anos de idade, a primoinfecção tuberculosa frequentemente progride para doença grave, sem sintomas prévios significativos, geralmente nos primeiros 12 meses após o contato com casos de tuberculose ativa. Em crianças de 2-10 anos de idade, a primoinfecção raramente progride para doença grave; quando isso ocorre, ocorrem também sintomas clínicos significativos. Em crianças com mais de 10 anos de idade, a primoinfecção geralmente evolui para tuberculose ativa do tipo adulto. A intervenção precoce eficaz nessa faixa etária reduzirá a possibilidade de doença cavitária e de transmissão da doença à comunidade. Observou-se que a doença se comporta da mesma forma em crianças imunocomprometidas e em crianças com imunidade imatura (aquelas com menos de 2 anos de idade).^(18,24)

A evolução da tuberculose após a infecção pulmonar na infância inclui uma série de fases⁽²⁴⁾:

- A fase 1 inicia-se 3 a 8 semanas após a primoinfecção. Ao final do período inicial assintomático, o paciente pode apresentar reações de hipersensibilidade, tais como febre, eritema nodoso, positividade à prova tuberculínica (PT) e desenvolvimento do complexo primário, que pode ser visualizado em uma radiografia simples de tórax.
- A fase 2 inicia-se 1-3 meses após a primoinfecção, em seguida à disseminação hematogênica oculta que ocorre durante a incubação. Esse é o período de maior risco para o desenvolvimento de meningite tuberculosa e de tuberculose miliar em crianças pequenas, embora essas manifestações da tuberculose possam ocorrer a qualquer momento após a disseminação hematogênica.

- A fase 3 inicia-se 3-7 meses após a primoinfecção. Durante essa fase, pode haver derrame pleural em crianças com mais de 5 anos de idade e doença brônquica em crianças com menos de 5 anos de idade.
- A fase 4 dura do final da fase 3 até a calcificação do complexo primário, que ocorre 1-3 anos após a primoinfecção. Na fase 4, a tuberculose osteo-articular pode ocorrer em crianças com menos de 5 anos e a tuberculose ativa do tipo adulto pode se desenvolver em adolescentes. Em geral, o risco de progressão da doença é mínimo quando a calcificação ocorre. No entanto, a tuberculose ativa do tipo adulto, uma manifestação tardia após a primoinfecção, desenvolve-se depois que a calcificação está presente.
- A fase 5 inicia-se após a conclusão da calcificação, mais de 3 anos após a primoinfecção. Essa fase representa o período de manifestações tardias da tuberculose, incluindo a reativação da tuberculose pulmonar.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Sob a perspectiva clínica, a tuberculose na infância apresenta sinais e sintomas inespecíficos que pioram com o tempo, e algumas crianças com TBP ativa podem ser assintomáticas, sendo que, nesses casos, a TBP ativa pode ser confundida clinicamente com a ILTB.⁽²⁵⁾ Os principais sintomas da tuberculose pediátrica incluem fadiga, perda de apetite, sudorese noturna, fraqueza, perda de peso e febre (moderada, persistente por 15 dias ou mais, e frequentemente vespertina). Quando a doença atinge os pulmões, a criança pode apresentar dor torácica e tosse (produtiva ou não produtiva), que podem, raramente, ser acompanhadas de hemoptise. Outros sinais e sintomas incluem palidez, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, eritema nodoso, ceratoconjuntivite e dor articular. A tosse persistente (produtiva ou não) é o principal sintoma da forma pulmonar da doença, que é a forma mais comum de tuberculose pediátrica.^(16,26) Também podem ocorrer eritema nodoso, ceratoconjuntivite e dor articular. Vale ressaltar que a hemoptise pode ocorrer na adolescência, mas é rara na infância.⁽²⁷⁾

A tuberculose pode afetar outros órgãos além dos pulmões; aproximadamente 20% dos casos de tuberculose em crianças apresentam manifestações extrapulmonares.⁽²⁶⁾ Nesses casos, os sintomas variam de acordo com os órgãos afetados e podem ocorrer em linfonodos, rins, ossos e meninges, entre outros sítios. Uma das formas mais sérias da doença é a tuberculose miliar, resultante da disseminação hematogênica do *M. tuberculosis*, que aumenta o risco de meningite.⁽¹⁶⁾

Em pacientes infectados pelo HIV, a apresentação clínica da tuberculose é influenciada pelo grau de imunossupressão, e, em geral, a investigação diagnóstica em pacientes com coinfeção tuberculose/HIV é semelhante à empregada na população em geral.^(28,29) Além disso, em razão da maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas em crianças

infectadas pelo HIV, uma investigação diagnóstica adequada inclui procedimentos invasivos para obtenção de espécimes clínicos (tais como os de líquido pleural e de líquido cefalorraquidiano) ou de biópsias de órgãos sólidos (tais como linfonodos e pleura).⁽²⁹⁾

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

O diagnóstico da tuberculose na infância continua sendo um desafio. O principal consenso internacional sobre tuberculose na infância, publicado pela OMS, enfatiza essa noção e afirma que as características clínicas, radiológicas e epidemiológicas são as mais indicativas de tuberculose ativa na infância. Portanto, a conduta para o diagnóstico da tuberculose em crianças se baseia no seguinte⁽¹⁷⁾: história clínica cuidadosa (incluindo história de contato com casos de tuberculose e de sintomas compatíveis com a doença); exame clínico completo, com atenção especial aos aspectos do desenvolvimento infantil; resultado da PT; achados da radiografia de tórax (quando disponíveis); confirmação bacteriológica sempre que possível; investigação específica do órgão envolvido em casos suspeitos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar; e teste anti-HIV. O consenso da OMS também destaca a importância de buscar confirmação bacteriológica ou molecular com o teste molecular para *M. tuberculosis* e para resistência à rifampicina (Xpert MTB/RIF) e não recomenda o chamado "teste terapêutico", ou seja, a tentativa de estabelecer o diagnóstico aplicando o tratamento para tuberculose e aguardando uma melhora no estado clínico do paciente.⁽¹⁷⁾

Em crianças vivendo com HIV/AIDS, a tuberculose deve ser investigada em todas as consultas clínicas de rotina por meio de perguntas sobre a existência dos quatro principais sintomas: febre, tosse, sudorese noturna e perda de peso. A presença de qualquer um desses sintomas sugere tuberculose ativa e indica a necessidade de uma investigação mais detalhada.⁽³⁰⁾

Aspectos radiológicos da tuberculose em crianças e adolescentes

Alguns dos aspectos radiológicos da tuberculose na infância são apresentados no Quadro 1. Os aspectos radiológicos mais comumente associados à TBP se distribuem em duas categorias: aqueles

observados em pacientes < 10 anos de idade; e aqueles observados em pacientes de 10-18 anos de idade. Em crianças com menos de 10 anos de idade, há predominância de imagens compatíveis com a tuberculose primária ou o complexo primário. Nesses pacientes, o complexo primário está evoluindo e as manifestações geralmente ocorrem nos primeiros 5 anos após a primoinfecção. Essas manifestações incluem linfadenopatia hilar, imagens miliares (infiltrados micronodulares ou nodulares difusos, geralmente bilaterais) e características de pneumonia crônica ou de evolução lenta — também chamada de pneumonia expansiva.⁽³¹⁾ Em pacientes de 10-18 anos de idade, o aspecto radiológico é o de tuberculose pós-primária (isto é, tuberculose do tipo adulto).⁽³¹⁾ Nesses pacientes, as imagens são predominantemente no terço superior ou no segmento superior do lobo inferior de ambos os pulmões, muitas vezes mostrando cavitações.⁽³¹⁾

Diagnóstico microbiológico

A confirmação de um diagnóstico de tuberculose por meio de exame bacteriológico é, em geral, difícil de conseguir em crianças mais jovens, mas é viável naquelas ≥ 10 anos de idade, que tipicamente desenvolvem TBP bacteriológica. A maioria das crianças que desenvolvem tuberculose primária apresenta baciloscopia de escarro negativa ou produz amostras paucibacilares. Crianças com menos de 8 anos de idade raramente produzem escarro, e o diagnóstico de tuberculose nessas crianças é feito sem confirmação bacteriológica em 80% dos casos. Para crianças que não conseguem expectorar, recomenda-se que sejam coletadas amostras de lavado gástrico se possível.⁽¹⁷⁾ No entanto, o uso (exame direto e cultura) de amostras de escarro induzido em crianças mostrou ser mais sensível do que o de lavado gástrico e é geralmente bem aceito.^(32,33)

Na prática, a coloração de Ziehl-Neelsen tradicional ainda é utilizada para pesquisa direta de BAAR. No entanto, esse método possui baixa (10-15%) sensibilidade para amostras com concentrações abaixo de 5×10^3 bacilos/ml, o que explica os resultados negativos em crianças que produzem amostras paucibacilares.⁽¹⁷⁾ O método alternativo seria a microscopia de fluorescência com diodo emissor de luz, que, na maioria dos estudos, possui maior

Quadro 1. Aspectos clínicos e radiológicos mais comuns da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes.

Aspectos	Pacientes pediátricos				
	< 10 anos de idade			10-18 anos de idade	
Sinais e sintomas	Febre persistente, perda de peso, tosse e irritabilidade			Febre persistente, adinamia e expectoração (escarro com sangue)	
Radiografia de tórax					
Achado	Linfadenopatia hilar à direita	Pneumonia crônica	Padrão miliar	Cavitações pulmonares	Derrame pleural

sensibilidade e especificidade do que a coloração de Ziehl-Neelsen. Da mesma forma, a cultura pode ser realizada em meio de Löwenstein-Jensen tradicional ou, mais recentemente, em meio líquido Middlebrook 7H9, sendo que este último apresenta as vantagens de crescimento mais rápido do *M. tuberculosis* e maior sensibilidade para amostras paucibacilares (incluindo amostras de sangue). O Middlebrook 7H9 tornou-se o meio de cultura de escolha para uso em métodos automatizados (Quadro 2). Entre esses métodos, o mais conhecido é o sistema BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), que é um método totalmente automatizado não radiométrico com tempo médio de detecção de 7 dias.⁽²⁸⁾

Diagnóstico molecular

O diagnóstico molecular da tuberculose envolve testes genotípicos baseados na amplificação de ácidos nucleicos (testes de amplificação de ácidos nucleicos). Esses testes incluem ensaios de sonda em linha e o Xpert MTB/RIF. Todos esses métodos oferecem a grande vantagem de resultados laboratoriais mais rápidos e identificação de resistência a fármacos como a rifampicina e a isoniazida, bem como alta sensibilidade e especificidade (Quadro 2).

O Xpert MTB/RIF está disponível em várias cidades do Brasil desde 2014. É um teste de amplificação de ácidos nucleicos que emprega a técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real utilizando a plataforma GeneXpert. No Brasil, é chamado de teste molecular rápido de tuberculose. O Xpert MTB/RIF facilita a identificação do DNA micobacteriano e reduz o risco de reatividade cruzada durante a amplificação do DNA. Seu resultado pode ser obtido no laboratório em aproximadamente 2 h, permitindo a identificação do *M. tuberculosis* e a detecção de cepas resistentes à rifampicin.⁽³⁴⁾ A incorporação do diagnóstico molecular da tuberculose também é recomendada para uso em

crianças desde 2013.⁽³⁵⁾ O uso do Xpert MTB/RIF na tuberculose pediátrica ainda é limitado, pois o seu desempenho é melhor na tuberculose confirmada bacteriologicamente, a qual representa apenas uma minoria dos casos em crianças.⁽³⁶⁾

Em um estudo retrospectivo sobre o uso do Xpert MTB/RIF em unidades básicas de saúde na cidade do Rio de Janeiro, o resultado do Xpert MTB/RIF foi positivo (níveis detectáveis de *M. tuberculosis*) em 131 (15%) de 852 casos suspeitos de tuberculose em adolescentes, sendo que cepas resistentes à rifampicina foram identificadas em 3 (2%).⁽³⁷⁾ Uma parte das amostras obtidas dos casos detectados pelo Xpert MTB/RIF foi submetida a testes de sensibilidade aos fármacos e observou-se que 17% apresentaram resistência a fármacos que não a rifampicina.⁽³⁷⁾

Sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose na infância

Em 2002, o Ministério da Saúde (MS) propôs um novo sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose intratorácica (TBP),⁽¹⁵⁾ o qual já foi validado em crianças infectadas e não infectadas pelo HIV,^(38,39) e testado em outros países,^(40,41) apresentando alta acurácia. Recentemente, um grupo de autores⁽⁴²⁾ empregou uma variedade de sistemas diagnósticos, incluindo aquele proposto pelo MS, para estudar uma coorte de 121 crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Foi observado que o sistema do MS produziu menos resultados falso-positivos e foi útil como teste de rastreamento nesses pacientes (Quadro 3). No entanto, o diagnóstico bacteriológico da tuberculose ativa deve ser realizado sempre que possível, pois, entre outras vantagens, ele permite a identificação do *M. tuberculosis* e do perfil de sensibilidade aos fármacos antituberculose, o que é particularmente relevante dado o crescente número de casos de TB-MDR e de TB-XDR.⁽³⁵⁾

Quadro 2. Métodos bacteriológicos e moleculares para o diagnóstico da tuberculose na infância.

Método	Tempo para o resultado	Sensibilidade	Especificidade
Microscopia			
Coloração de Ziehl-Neelsen	Mesmo dia	32-94%	50-99%
Fluorescência com LED	Mesmo dia	52-97%	94-100%
Cultura			
Meio líquido com teste de sensibilidade	10-21 dias	89% (BAAR+) 73% (BAAR- e cultura+)	> 99%
Técnica molecular (NAATs)			
Xpert MTB/RIF	Mesmo dia	98% (BAAR+); 67% (BAAR-) 95%, resistente a RIF	99% (BAAR-) 98%, resistente a RIF
LPA (1ª linha) [INH e RIF]	1-2 dias	98%, RIF; 84%, INH	99%
LPA (2ª linha) [Fluo; Injet]	1-2 dias	86-87%	99%
LAMP	Mesmo dia	76-80%	97-99%

LED: *light-emitting diode* (diodo emissor de luz); NAATs: *nucleic acid amplification tests* (testes de amplificação de ácidos nucleicos); Xpert MTB/RIF: teste molecular para *M. tuberculosis* e para resistência à rifampicina; RIF: rifampicina; INH: isoniazida; LPA: *line probe assay* (ensaio de sonda em linha); Fluo: fluoroquinolonas; Injet: fármacos injetáveis de segunda linha; e LAMP: *loop-mediated isothermal amplification* (amplificação isotérmica mediada por *loop*). Fonte: Pai et al.⁽⁴⁵⁾

Quadro 3. Diagnóstico da tuberculose pulmonar utilizando o sistema de pontuação do Ministério da Saúde em crianças e adolescentes com baciloscopia de escarro negativa.

Achados clínicos	Achados da radiografia de tórax	História de contato com um caso adulto de tuberculose pulmonar	PT	Estado nutricional
Febre ou fadiga, tosse produtiva, perda de peso, sudorese noturna por > 2 semanas apesar do uso de antibióticos inespecíficos	Adenomegalia ou padrão miliar; infiltração (com ou sem cavitações) inalterada por > 2 semanas ou com piora apesar do uso de antibióticos inespecíficos	Contato próximo há < 2 anos	BCG há > 2 anos ou sem BCG (enduração ≥ 5 mm) ou BCG há < 2 anos (enduração ≥ 10 mm)	Desnutrição grave
Pontuação = 15	Pontuação = 15	Pontuação = 10	Pontuação = 15	Pontuação = 5
Assintomático ou sintomático por < 2 semanas	Infiltração (com ou sem cavitações) por < 2 semanas	Sem contato ou contato ocasional	Enduração 0-4 mm	Eutrófico
Pontuação = 0	Pontuação = 5			
Sintomas respiratórios melhoraram espontaneamente ou com uso de antibióticos inespecíficos	Achados normais	Pontuação = 0	Pontuação = 0	Pontuação = 0
Pontuação = -10	Pontuação = -5			

PT: prova tuberculínica. ^aInterpretação diagnóstica do quadro: ≥ 40 pontos: muito provável; ≥ 30 e ≤ 39 pontos: possível; e ≤ 29 pontos: pouco provável. Fonte: Brasil. Ministério da Saúde.⁽²⁸⁾

Novos métodos diagnósticos

A recente introdução de uma nova versão do Xpert MTB/RIF, chamada de Xpert MTB/RIF Ultra, pode melhorar a acurácia do diagnóstico da tuberculose na infância, pois sua sensibilidade é superior à do Xpert MTB/RIF tradicional para amostras paucibacilares. Foi observado que a frequência de resultados positivos em amostras respiratórias e de líquido cefalorraquidiano obtidas de crianças foi maior com o uso do Xpert MTB/RIF Ultra do que com o do Xpert MTB/RIF.⁽¹⁾

O teste do barbante é um novo método diagnóstico que tem sido utilizado para o diagnóstico da tuberculose em crianças. O paciente engole uma cápsula contendo um barbante fino, que se desenrola no estômago e é revestido por secreções gastrointestinais. Após algum tempo, o barbante é retirado e o material é enviado para o laboratório para que possa ser processado por métodos bacteriológicos ou moleculares. O teste do barbante assemelha-se à lavagem gástrica tradicional, mas é menos agressivo. No entanto, são poucos os estudos sobre o uso do teste do barbante para o diagnóstico da tuberculose em crianças. Em um estudo realizado por Nansumba et al.,⁽⁴³⁾ os resultados foram semelhantes aos do escarro induzido.

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ATIVA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A estratégia de tratamento no Brasil segue o que foi proposto pela OMS, separando as crianças com menos de 10 anos dos adolescentes e adultos. As doses de

isoniazida e rifampicina foram ajustadas de acordo com os padrões da OMS.⁽¹⁷⁾ Os esquemas terapêuticos básicos para tuberculose e meningite tuberculosa em crianças estão detalhados no Quadro 4 e no Quadro 5, respectivamente.

O tratamento da TB-MDR (infecção por cepa de *M. tuberculosis* resistente a pelo menos rifampicina e isoniazida) na infância ainda é baseado nos esquemas recomendados para adultos. Houve progressos recentes no sentido de reduzir o tempo de tratamento em situações especiais que são relevantes para as crianças, principalmente em razão da recente introdução da bedaquilina (uma diarilquinolina) nesses esquemas terapêuticos. Portanto, esquemas de apenas 9-12 meses podem ser prescritos em pacientes sem tratamento prévio para TB-MDR.⁽⁴⁴⁾ Os esquemas de longa duração em pacientes com TB-MDR podem envolver tratamento por 20 meses ou mais, de acordo com as particularidades de cada caso. Os fatores a serem considerados na escolha entre um esquema terapêutico de curta e longa duração para TB-MDR na infância podem ser vistos no Quadro 6.

Em situações especiais, a isoniazida e o etambutol podem fortalecer o esquema terapêutico para TB-MDR.^(35,45) Outro fármaco que está em processo de incorporação aos esquemas terapêuticos para crianças com TB-MDR é o delamanid, que se mostrou eficaz em estudos de tolerância e farmacocinética, embora esses estudos não tenham incluído pacientes com infecção pelo HIV, doença cardíaca, desnutrição grave ou outras comorbidades. A OMS recomenda o uso do

Quadro 4. Esquema básico para o tratamento da tuberculose em crianças com menos de 10 anos de idade.

Fase de tratamento	Fármaco	Dosagem diária, de acordo com o peso do paciente						
		≤ 20 kg	21-25 kg	26-30 kg	31-35 kg	36-40 kg	41-45 kg	≥ 45 kg
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
4RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Organização Mundial da Saúde.⁽¹⁷⁾

Quadro 5. Esquema básico para o tratamento da meningite tuberculosa em crianças.

Fase de tratamento	Fármaco ^a	Dosagem diária, de acordo com o peso do paciente						
		≤ 20 kg	21-25 kg	26-30 kg	31-35 kg	36-40 kg	41-45 kg	≥ 45 kg
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
10RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Organização Mundial da Saúde.⁽¹⁷⁾ ^aDurante o tratamento da meningite tuberculosa, um corticosteroide pode ser adicionado ao esquema antituberculose: prednisona oral (1-2 mg/kg ao dia) por 4 semanas ou, em casos graves, dexametasona intravenosa (0,3-0,4 mg/kg ao dia) por 4-8 semanas, com reduções graduais da dose ao longo das 4 semanas seguintes.

Quadro 6. Fatores a serem considerados na escolha do esquema terapêutico para crianças com tuberculose multirresistente.

• Sensibilidade confirmada ou eficácia presumível a/de todos os fármacos do esquema de curta duração para TB-MDR (excetuada a resistência à isoniazida) • Ausência de exposição ao esquema de segunda linha para TB-MDR por > 1 mês • Ausência de intolerância a qualquer fármaco do esquema de curta duração não tóxico para TB-MDR (isto é, interações medicamentosas) • Gravidez excluída • Somente doença pulmonar • Todos os fármacos do esquema de curta duração para TB-MDR estão disponíveis para o programa		
SIM		NÃO
Esquema de curta duração para TB-MDR	Falha do esquema, intolerância aos fármacos, retorno após interrupção por > 2 meses, aparecimento de um critério de exclusão →	Esquema mais longo (individualizado) para TB-MDR

TB-MDR: tuberculose multirresistente (do inglês *multidrug-resistant*). Fonte: Grzemska M.⁽⁹⁾

delamanid no esquema terapêutico para TB-MDR em crianças não elegíveis para o esquema curto mencionado anteriormente, especialmente levando em conta que não há uma posição segura quanto à interação entre bedaquilina e delamanid no mesmo paciente.⁽⁴⁶⁾ Foi proposto que a administração do delamanid na infância constitui uso compassivo.^(47,48) No entanto, revisões sistemáticas do uso de bedaquilina e delamanid em crianças recomendam cautela e o monitoramento acurado do intervalo Q_T corrigido pela fórmula de Fridericia.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ Estudos sobre esses fármacos são escassos, o que limita seu uso atualmente.⁽⁵²⁾

Na avaliação da coinfeção tuberculose/HIV em crianças, recomenda-se que todos os indivíduos diagnosticados com HIV/AIDS e tuberculose ativa devam iniciar a terapia antirretroviral (TARV) combinada, independentemente da forma clínica da tuberculose e

da contagem de linfócitos T CD4+.^(28,29) Deve-se ter em mente que as formas atípicas da doença ocorrem em pacientes com maior grau de imunodeficiência causada pela infecção pelo HIV.^(28,53)

Durante o tratamento da coinfeção tuberculose/HIV, quando o esquema de TARV é escolhido, deve-se levar em consideração que a rifampicina é um potente indutor do citocromo p450 e da glicoproteína P, o que reduz significativamente as concentrações plasmáticas de inibidores de protease e de inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, pois esses fármacos utilizam a mesma via metabólica.⁽²⁸⁾

Desde 2015, formulações de fármacos antituberculose em combinações de dose fixa, apresentadas na forma de comprimidos dissolúveis de gosto agradável, estão disponíveis nas seguintes doses: rifampicina (75 mg),

isoniazida (50 mg) e pirazinamida (150 mg) para a fase intensiva; e rifampicina (75 mg) e isoniazida (75 mg) para a fase de manutenção. Embora essas formulações ainda não estejam disponíveis no Brasil, há negociações em curso para adquiri-las. Ainda não existem fármacos de segunda linha disponíveis em formulações adequadas para crianças. Portanto, o tratamento da TB-MDR ainda apresenta obstáculos relacionados à administração de muitos fármacos que precisam ser adaptados para administração em pacientes pediátricos, o que claramente tem um impacto negativo na adesão.^(54,55)

PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS

As intervenções em saúde atualmente disponíveis para a prevenção da tuberculose relacionadas especificamente a crianças são o tratamento da ILTB e a vacinação com BCG. A ILTB é definida como um estado de resposta imune persistente à exposição ao *M. tuberculosis* sem evidências clínicas ou radiológicas de tuberculose ativa.⁽⁵⁶⁾ Adultos e crianças que são contatos de pacientes com TBP com baciloscopia positiva apresentam maior risco de ILTB e de progressão da ILTB para doença ativa, bem como maior incidência de tuberculose ativa.⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾ O tratamento farmacológico da ILTB é a principal intervenção capaz de prevenir a progressão para tuberculose ativa nesses indivíduos.⁽²⁾

As crianças, em particular aquelas com menos de 5 anos de idade, representam um grupo para o qual há evidências claras dos benefícios de testar e tratar para ILTB.⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ A OMS,⁽⁵⁹⁾ a *International Union against Tuberculosis and Lung Disease* (União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares),⁽¹⁹⁾ e as *International Standards for Tuberculosis Care* (Recomendações Internacionais para Cuidados em Tuberculose),⁽⁶¹⁾ bem como as principais diretrizes norte-americanas e europeias,⁽⁶²⁻⁶⁵⁾ são unânimes em preconizar que, após a exclusão de tuberculose ativa, a ILTB seja tratada em dois grupos de alto risco: crianças com menos de 5 anos de idade e pessoas vivendo com o HIV que foram expostas a casos de TBP confirmada bacteriologicamente. O rastreamento de crianças com menos de 5 anos de idade para tuberculose ativa e ILTB é uma estratégia recomendada pela OMS, mesmo em países com recursos limitados.^(57,59)

As diretrizes do Programa Nacional de Tuberculose recomendam que a investigação e, se necessário, o tratamento da ILTB em crianças com menos de 5 anos de idade que tiveram contato com casos de TBP com baciloscopia positiva sejam priorizados.⁽²⁸⁾ No entanto, apenas 44,9% desses contatos foram rastreados em 2015 em todo o país; nos estados do Amapá e Rio de Janeiro, essa proporção foi de apenas 22,3% e 22,1%, respectivamente, no mesmo ano.⁽³⁾

Em 2016, havia, no mundo, aproximadamente 1,3 milhão de crianças com menos de 5 anos de idade que eram contatos próximos de casos de TBP confirmada bacteriologicamente e eram, portanto, elegíveis para

tratamento preventivo da tuberculose. Embora o número de crianças nessa faixa etária que teriam iniciado o tratamento para ILTB tenha aumentado em 85% entre 2015 e 2016, ele ainda representa apenas 13% das crianças elegíveis para receber tratamento.⁽¹⁾

A administração de tratamento para ILTB em crianças com menos de 5 anos de idade que são contatos de casos de TBP com baciloscopia positiva (algumas diretrizes usam o termo "casos de tuberculose contagiosa", incluindo também casos de tuberculose laríngea) é recomendada independentemente da existência ou não de confirmação da ILTB.^(56,57,61) Assim como em adultos, o diagnóstico de ILTB em crianças se baseia nos resultados da PT realizada pela técnica de Mantoux. A interpretação desses resultados (enduração cutânea medida em milímetros) varia de acordo com o grau de exposição ao caso índice e com o estado de imunização com a vacina BCG. No Brasil, crianças e adolescentes que são contatos domiciliares de casos de TBP e não foram vacinados com BCG ou foram vacinados há mais de 2 anos são considerados positivos se sua resposta à PT for uma enduração cutânea de pelo menos 5 mm. No caso daqueles vacinados com BCG há menos de 2 anos, o ponto de corte para positividade à PT é uma enduração de 10 mm. Os contatos que inicialmente apresentam PTs negativas devem repetir o teste após 8 semanas.⁽²⁸⁾

Os *interferon-gamma release assays* (IGRAs, ensaios de liberação de interferon-gama) possuem baixa sensibilidade em crianças com menos de 2 anos de idade e em crianças imunossuprimidas; os IGRAs não são tipicamente recomendados para uso nessa faixa etária.^(17,65,66) A frequência de resultados indeterminados entre essas crianças é aparentemente maior com o ensaio QuantiFERON-TB Gold In-Tube do que com o ensaio T-SPOT.TB. Para crianças mais velhas, a sensibilidade e especificidade do ensaio QuantiFERON-TB Gold In-Tube e do ensaio T-SPOT.TB são comparáveis às relatadas para seu uso em adultos. No entanto, em comparação às PTs, os IGRAs são mais caros e exigem apoio laboratorial mais sofisticado, portanto não sendo indicados como substitutos da PT em regiões onde os recursos são limitados.^(17,56)

Os esquemas terapêuticos recomendados para ILTB são os seguintes^(56,62): isoniazida diariamente por 6 meses ou 9 meses (o esquema de 9 meses é o único que os *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos recomendam para uso em crianças); isoniazida e rifampicina diariamente por 3-4 meses; rifampicina diariamente por 3-4 meses; e isoniazida e rifapentina semanalmente por 3 meses (não recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade ou pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV).

Estima-se que a eficácia do tratamento da ILTB com isoniazida por 6-12 meses (idealmente, por 9 meses) seja de 60-90%, sem diferenças significativas no nível de proteção entre tratamentos de diferentes durações.⁽⁶⁷⁾ Uma revisão recente mostrou que a profilaxia com isoniazida dada a crianças infectadas

pelo HIV na África reduz o risco de tuberculose ativa e morte entre aquelas que não estão em uso de TARV, embora não tenham sido observados benefícios claros para as crianças que estão em uso de TARV.⁽⁶⁸⁾ O uso do esquema de 6 meses de isoniazida (5-10 mg/kg diariamente, até no máximo 300 mg/dia) é a estratégia recomendada pelo Programa Nacional de Tuberculose, e o esquema é geralmente bem tolerado por crianças e adolescentes.⁽²⁸⁾ Para adultos e crianças que são contatos de casos de TB-MDR, ainda não há esquemas para tratamento preventivo com base em estudos de eficácia, embora a execução desses estudos seja considerada uma prioridade pela comunidade científica. A combinação de pelo menos dois fármacos (pelo menos um dos quais deve ser um bactericida) é o esquema recomendado pelos especialistas.^(35,69)

Um dos indicadores prioritários da Estratégia End TB é o tratamento preventivo de $\geq 90\%$ dos indivíduos infectados pelo HIV e crianças que são contatos de casos de TBP.⁽⁴⁾ No entanto, para alcançar esse objetivo, será necessário aumentar a capacidade dos programas para investigar contatos e oferecer terapia preventiva. Várias barreiras para o tratamento preventivo em crianças foram identificadas, tais como a incapacidade de excluir a tuberculose ativa, o medo de criar resistência aos fármacos antituberculose, a baixa adesão aos esquemas terapêuticos de longa duração, o baixo nível socioeconômico de algumas famílias e a baixa adesão dos casos índices ao tratamento da tuberculose ativa.^(14,70) A menos que essas barreiras possam ser superadas, os indicadores relativos à investigação de contatos e à conclusão do tratamento preventivo da tuberculose com isoniazida em crianças ficarão longe do que se espera.

Há mais de 100 anos, a vacina BCG está disponível para a prevenção primária da tuberculose em crianças. Embora a vacina previna 60-90% dos casos de formas graves de tuberculose ativa em crianças (formas disseminadas e meningite tuberculosa), ela não é eficaz na prevenção da doença em adultos.⁽¹⁷⁾ No Brasil, há uma alta cobertura de imunização com BCG.^(3,28) No entanto, isso não teve um impacto significativo

sobre o número de casos de TBP ou as formas menos graves de tuberculose extrapulmonar entre crianças infectadas pelo *M. tuberculosis* após a vacinação. O lento declínio da incidência de tuberculose observado no mundo nas últimas décadas reforça a necessidade de uma vacina mais eficaz contra a tuberculose, uma que ofereça proteção contra todas as formas de tuberculose em diferentes faixas etárias. Em 2017, havia 12 novas vacinas contra a tuberculose sendo testadas em ensaios de fase I, II ou III.⁽¹⁾

COMENTÁRIOS FINAIS

As crianças representam o elo mais frágil entre os complexos mecanismos atualmente envolvidos no controle da tuberculose. Para alcançar as ambiciosas metas delineadas na Estratégia End TB, são necessários esforços combinados dos diversos setores da sociedade. Deve ser dada prioridade a medidas que abordem as peculiaridades da tuberculose na infância: garantir a identificação (por meio do rastreamento de contatos) e tratamento precoces da tuberculose ativa e da ILTB em crianças; utilizar métodos mais sensíveis e menos invasivos para o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar e da tuberculose em pacientes que produzem amostras paucibacilares; tornar os fármacos antituberculose próprios para crianças mais amplamente disponíveis; e formular novos fármacos para formas resistentes de tuberculose que apresentem baixa toxicidade em crianças. Recursos financeiros adequados e vontade política são essenciais para que essas metas sejam atingidas e a tuberculose seja finalmente retirada da lista das principais causas de morte entre crianças no mundo.

AGRADECIMENTOS

O trabalho faz parte dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society/Asociación Latinoamericana del Tórax* e da *European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Nov 27]. Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 262p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Nov 27]. Global tuberculosis report 2016. [Adobe Acrobat document, 214p.]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2017 Feb 24]. Brasil Livre da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública; 1st ed; 2017. [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/24/Plano-Nacional-Tuberculose.pdf>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Mar 24]. The End TB Strategy. [Adobe Acrobat document, 20p.]. Available from: http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1
5. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
6. Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado MD, Victoria J, Duarte R, et al. Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1282-1287. <https://doi.org/10.1183/13993003.01549-2016>
7. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Feb 24]. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. [Adobe Acrobat document, 44p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89506/1/9789241506137_eng.pdf
8. Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB, Martins M, Comelli M, Marinoni A, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2166-71. <https://doi.org/10.1164/>

- ajrcm.164.12.2103078
9. Grzemska M. Updated WHO treatment guidelines and the use of new drugs in children. *Resid Pediatr*. 2017;7(Suppl 1):7-10. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2017.v7s1-03>
 10. Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infect Drug Resist*. 2014;7:153-65.
 11. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453-9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70245-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1)
 12. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):285-295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1)
 13. Graham SM, Sismanidis C, Menzies HJ, Mariais BJ, Detjen AK, Black RE. Importance of tuberculosis control to address child survival. *Lancet*. 2014;383(9928):1605-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60420-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60420-7)
 14. Marais BJ. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children. *Int J Infect Dis*. 2017;56:122-125. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.015>
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
 16. Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. *Pulmão RJ*. 2012; 21(1):60-64.
 17. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Dec 2]. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. [Adobe Acrobat document, 146p.]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>
 18. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):498-510. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70182-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70182-8)
 19. The Union – International Union against Tuberculosis and Lung Diseases [homepage on the Internet]. Paris: The Union; [cited 2017 Nov 29]. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children. 3rd ed; 2016. [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/english/2016_Desk-guide_Africa_Web.pdf
 20. Luzzati R, Migliori GB, Zignol M, Cirillo DM, Maschio M, Tominz R. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: outbreak from a smear-positive healthcare worker. *Eur Respir J*. 2017;50(5). pii: 1701414. <https://doi.org/10.1183/13993003.01414-2017>
 21. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):624-32. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00771-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00771-0)
 22. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):278-85.
 23. Donald PR. The North American contribution to our knowledge of childhood tuberculosis and its epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):890-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0915>
 24. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392-402.
 25. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90(11):1162-5. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.070797>
 26. Sant'Anna C, March MF, Barreto M, Pereira S, Schmidt C. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(12):1566-8.
 27. Marques HHS, Sant'Anna C. Tuberculose. In: Rodrigues JC, Adde FV, Silva LVR. *Doenças Respiratórias*. São Paulo: Manole; 2008.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
 29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Guia de Tratamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
 30. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Dec 12]. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. [Adobe Acrobat document, 52p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf
 31. Gie R. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
 32. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17702-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17702-2)
 33. Planting NS, Visser GL, Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Zar HJ. Safety and efficacy of induced sputum in young children hospitalised with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(1):8-12. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0132>
 34. Nicol MP, Whitelaw A, Stevens W. Using Xpert MTB/RIF. *Curr Resp Med Rev*. 2013;9:187-192. <https://doi.org/10.2174/1573398X11309990015>
 35. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [updated 2016 Oct; cited 2017 Dec 14]. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis-2016 update. [Adobe Acrobat document, 64p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf?ua=1>
 36. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [updated 2016 Oct; cited 2017 Dec 14]. 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 2013. [Adobe Acrobat document, 97p.]. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1
 37. Sieiro TLA, Aurilio RB, Soares ECC, Chiang SS, Sant'Anna CC. The role of the Xpert MTB/RIF assay among adolescents suspected of pulmonary tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. In press 2018.
 38. Sant'Anna C, Orfalais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-5.
 39. Pedrozo C, Sant'Anna C, de Fatima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):413-5.
 40. Edwards DJ, Kiteletse F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(3):263-9.
 41. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:401896. <https://doi.org/10.1155/2012/401896>
 42. David SG, Lovero KL, Pombo March MFB, Abreu TG, Ruffino Netto A, Kritski AL. A comparison of tuberculosis diagnostic systems in a retrospective cohort of HIV-infected children in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis*. 2017;59:150-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.038>
 43. Nansumba M, Kumbakumba E, Orikiza P, Muller Y, Nackers F, Debeaudrap P, et al. Detection Yield and Tolerability of String Test for Diagnosis of Childhood Intrathoracic Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):146-51. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000956>
 44. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602308. <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
 45. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
 46. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016.

47. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Resp J*. 2016;48(3):938-943. <https://doi.org/10.1183/13993003.00705-2016>
48. Esposito S, Bosis S, Tadolini M, Bianchini S, Migliori GB, Principi N. Efficacy, safety, and tolerability of a 24-month treatment regimen including delamanid in a child with extensively drug-resistant tuberculosis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5347. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005347>
49. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):394-402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01891-2015>
50. Pontali E, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1700146. <https://doi.org/10.1183/13993003.00146-2017>
51. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5). pii: 1701462. <https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017>
52. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac Dis*. 2017;9(7):2093-2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
54. Brands A, Volz A. Childhood tuberculosis in Americas: challenges, opportunities and steps to be taken. *Resid Pediatr*. 2016;6(1):11-15. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2016.v6n1-02>
55. TB ALLIANCE [homepage on the Internet]. New York City: TB ALLIANCE; [cited 2017 Nov 30]. Child-friendly medicines; [about 11 screens]. Available from: <https://www.tballiance.org/child-friendly-medicines>
56. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Feb 24]. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. [Adobe Acrobat document, 38p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1
57. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Dec 10]. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. [Adobe Acrobat document, 70p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf
58. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140-56. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070812>
59. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76. <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
60. Comstock GV, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121593>
61. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Nov 29]. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, 3rd ed; 2014. [Adobe Acrobat document, 92p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf?ua=1
62. Centers for Disease Control and Prevention – CDC [homepage on the internet]. Atlanta (GA): CDC; [cited 2017 Nov 29]. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/pdf/TargetedLTBI.pdf>
63. Public Health Agency of Canada. Centre for Communicable Diseases and Infection Control [homepage on the Internet]. Ottawa: Public Health Agency of Canada; [cited 2017 Nov 29]. Canadian Tuberculosis Standards. 7th ed. 2014. [Adobe Acrobat document, 468p.]. Available from: http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-18-2014-eng.pdf
64. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39(4):807-19. <https://doi.org/10.1183/09031936.00203811>
65. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics*. 2009;123(3):e419-24. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1722>
66. Carvalho AC, Schumacher RF, Bigoni S, Soncini E, Notarangelo L, Apostoli A, et al. Contact investigation based on serial interferon-gamma release assays (IGRA) in children from the hematology-oncology ward after exposure to a patient with pulmonary tuberculosis. *Infection*. 2013;41(4):827-31. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0450-y>
67. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Small FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001363.
68. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD006418. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006418.pub3>
69. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;44(1):23-63. <https://doi.org/10.1183/09031936.00188313>
70. Mendonça AM, Kritski AL, Land MG, Sant'Anna CC. Abandonment of Treatment for Latent Tuberculosis Infection and Socioeconomic Factors in Children and Adolescents: Rio De Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154843>



Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas

Denise Rossato Silva^{1,a}, Marcela Muñoz-Torrico^{2,b}, Raquel Duarte^{3,4,c},
Tatiana Galvão^{5,d}, Eduardo Henrique Bonini^{6,7,e}, Flávio Ferlin Arbex^{6,f},
Marcos Abdo Arbex^{6,g}, Valéria Maria Augusto^{8,h}, Marcelo Fouad Rabahi^{9,i},
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{10,j}

RESUMO

A tuberculose continua a ser um importante problema de saúde para a humanidade. Embora os esforços para controlar a epidemia tenham reduzido sua mortalidade e incidência, há vários fatores predisponentes a ser controlados a fim de reduzir a carga da doença. Este artigo de revisão aborda alguns dos fatores de risco associados à infecção por tuberculose, como diabetes, tabagismo, uso de álcool e uso de outras drogas, que podem também contribuir para maus resultados do tratamento da tuberculose. A tuberculose pode levar a complicações no curso e no manejo de outras doenças, como o diabetes. Portanto, é importante identificar essas comorbidades em pacientes com tuberculose a fim de assegurar um manejo adequado de ambas as condições.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; Tuberculose/prevenção & controle; Diabetes mellitus/prevenção & controle; Hábito de fumar/efeitos adversos; Consumo de bebidas alcoólicas/efeitos adversos; Drogas ilícitas/efeitos adversos.

FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE

Diabetes mellitus

Os pacientes com diabetes mellitus (DM) correm um maior risco de passar de tuberculose latente para tuberculose ativa. Um diagnóstico de DM também aumenta o risco de progressão da infecção inicial para a tuberculose ativa.⁽¹⁾ Estudos de caso-controle demonstraram que a razão de chances do desenvolvimento da tuberculose é de 2,44 a 8,33 vezes maior em pacientes com DM do que naqueles sem a doença.⁽²⁻⁵⁾ Uma revisão sistemática de 13 estudos observacionais revelou que um diagnóstico de DM triplica o risco do desenvolvimento de tuberculose (risco relativo = 3,11; IC95%: 2,27-4,26).⁽⁶⁾ Alguns estudos mostraram que pacientes com DM são mais propensos a desenvolver tuberculose multirresistente (TBMR), embora ainda não haja uma explicação para essa associação.⁽⁷⁻⁹⁾ Na verdade, outros estudos não mostraram um risco aumentado de TBMR em pacientes com DM.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Aproximadamente 15% dos casos de tuberculose em todo o mundo podem estar ligados à DM.⁽¹⁾ A prevalência relatada de DM entre pacientes com tuberculose varia de 1,9% a 45,0% em todo o mundo. A prevalência relatada de tuberculose entre pacientes com DM varia de 0,38% a 14,0%, e a mediana de prevalência global é de 4,1%, com intervalo interquartil (IIQ) de 1,8%-6,2%.⁽¹⁴⁾ O quadro colaborativo de ações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a tuberculose e a DM atualmente recomenda uma triagem bidirecional — triagem para DM em todos os pacientes com tuberculose e vice-versa.⁽¹⁵⁾

A tuberculose ativa desenvolve-se mais frequentemente em pacientes com baixo controle glicêmico. Um estudo com pacientes com DM mostrou que o risco de tuberculose ativa era três vezes maior entre aqueles com nível de hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 7\%$ do que aqueles com nível de HbA1c $< 7\%$ (razão de risco = 3,11; IC95%: 1,63-5,92). Além disso, a dependência de insulina é considerada um fator de risco para a tuberculose. No *Philadelphia Diabetic Survey*, determinou-se que a probabilidade de desenvolver tuberculose era duas vezes maior entre os pacientes

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 2. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – INER – Ciudad de México, México.
 3. Instituto de Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
 4. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Porto, Portugal.
 5. Serviço de Pneumologia, Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
 6. Faculdade de Medicina, Universidade de Araraquara, Araraquara (SP) Brasil.
 7. Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.
 8. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
 9. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, – UFG – Goiânia (GO) Brasil.
 10. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>
b. <http://orcid.org/0000-0002-8453-3634>
c. <http://orcid.org/0000-0003-2257-3099>
d. <http://orcid.org/0000-0002-3038-7715>
e. <http://orcid.org/0000-0002-0334-7718>
f. <http://orcid.org/0000-0003-4971-5050>
g. <http://orcid.org/0000-0003-3556-6875>
h. <http://orcid.org/0000-0003-0401-1260>
i. <http://orcid.org/0000-0002-4050-5906>
j. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>

Recebido: 16 dezembro 2017.

Aprovado: 9 março 2018.

Estudo realizado no Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3359-8241 or 55 51 99647-0343. E-mail: denise.rossato@terra.com.br

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello. Instituto de Doenças do Tórax, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 1º andar, Sala 01 D 58, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 3938-2887. E-mail: fcqmello@idt.ufrj.br

Apoio financeiro: Nenhum.

com DM que utilizavam mais de 40 unidades de insulina por dia do que entre aqueles que utilizavam doses mais baixas.⁽¹⁶⁾

A DM mal controlada pode levar a múltiplas complicações, incluindo o aumento da suscetibilidade à infecção. O diabetes causa um aumento da suscetibilidade à tuberculose através de vários mecanismos, incluindo hiperglicemia e insulinopenia celular, que têm efeitos indiretos sobre a função de macrófagos e linfócitos.⁽¹⁴⁾ No entanto, a tuberculose pode prejudicar temporariamente a tolerância à glicose, que é um fator de risco para o desenvolvimento de DM.⁽¹⁾ A hiperglicemia transitória pode ocorrer devido à inflamação induzida durante a tuberculose.⁽⁹⁾ Portanto, para o estabelecimento de um novo diagnóstico de DM, os níveis de glicose devem ser mensurados novamente após 4 semanas de tratamento para a tuberculose, especialmente quando o paciente parar de apresentar febre.^(9,17)

Pacientes com tuberculose e DM apresentam uma pior apresentação clínica e um maior número de sintomas, especialmente perda de peso, febre, dispneia e suores noturnos.⁽¹⁶⁾ Pacientes com tuberculose e DM previamente diagnosticada são geralmente do sexo feminino, com idade mais avançada e com obesidade. Em contraste, pacientes com tuberculose e DM recém-diagnosticada são mais propensos a serem homens e mais jovens, além de apresentar níveis mais baixos de HbA1c.⁽⁹⁾

Radiologicamente, pacientes com tuberculose e DM apresentam lesões mais extensas e, mais frequentemente, com doença multilobar e cavitação.⁽¹³⁾ O envolvimento do pulmão inferior é geralmente tão comum em pacientes com DM quanto em controles, exceto em pacientes > 40 anos, entre os quais esse envolvimento é mais comum na presença de DM.⁽¹⁶⁾

Em comparação com pacientes sem DM, a carga bacilar na apresentação é maior em pacientes com DM, os quais também levam mais tempo para a negatificação da cultura. No entanto, as taxas de conversão de cultura de escarro após 2 meses de tratamento são semelhantes entre as duas populações de pacientes.⁽¹⁶⁾

A rifampicina é um poderoso indutor do sistema de enzimas microsossomais hepáticas e pode baixar os níveis séricos de sulfonilureias e biguanidas,⁽¹⁷⁾ levando a hiperglicemia, direta ou indiretamente, através de interações com hipoglicemiantes orais.⁽¹⁶⁾ Portanto, em pacientes com DM que tomam rifampicina, as doses de medicamentos antidiabéticos orais devem ser ajustadas para cima de acordo com os níveis de glicose plasmática. Em doentes com DM grave, a insulina deve ser utilizada inicialmente.⁽¹⁷⁾ Além disso, se a isoniazida for prescrita, a piridoxina também deve ser prescrita, a fim de evitar a neuropatia periférica associada ao uso da isoniazida.⁽¹⁶⁾

A probabilidade de uma pessoa com tuberculose ir à óbito ou apresentar recaída é significativamente maior se a pessoa também tiver DM.⁽¹⁾ Dois estudos retrospectivos de coorte mostraram que, em pacientes

com tuberculose pulmonar, o risco de morte é de 6,5 a 6,7 vezes maior para aqueles que têm DM do que para aqueles sem a doença.^(18,19) Em uma revisão sistemática e meta-análise, Baker et al. concluíram que pacientes com tuberculose e DM apresentam um risco de recaída quase 4 vezes maior do que aqueles somente com tuberculose.⁽⁹⁾ Além disso, um estudo mostrou que pacientes com DM apresentam um risco 3,9 vezes maior de falha no tratamento.⁽¹⁶⁾ Pacientes com tuberculose e DM também são mais propensos a ser perdidos no seguimento do que aqueles sem DM.⁽¹⁵⁾

Tabagismo

Estima-se que, em todo o mundo, 1,3 bilhão de pessoas consuma tabaco e que a maioria delas viva em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as taxas de tuberculose também são maiores.⁽²⁰⁾ Portanto, o maior impacto do tabagismo em termos de problemas de saúde pública relacionados à infecção é provavelmente o aumento do risco de tuberculose. Algumas análises sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais mostraram uma associação desfavorável entre a epidemia global de tuberculose e tabagismo, sendo a exposição ao tabagismo associada à infecção tuberculosa, tuberculose ativa e mortalidade relacionada à tuberculose.^(21,22)

O papel que a fumaça do cigarro desempenha na patogênese da tuberculose está relacionado à disfunção ciliar, a uma resposta imune reduzida e a defeitos na resposta imune de macrófagos, com ou sem uma diminuição da contagem de CD4, aumentando a suscetibilidade à infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.⁽²⁰⁾ O macrófago alveolar se liga ao bacilo através dos receptores do complemento 1, 3 e 4. Os linfócitos ativados liberam citocinas ao recrutar macrófagos, fibroblastos e outros linfócitos. A principal citocina envolvida na formação de granulomas é TNF- α , que é liberado por macrófagos imediatamente após a exposição a antígenos de *M. tuberculosis*. O TNF- α ativa macrófagos e células dendríticas. Em fumantes, a nicotina, atuando através do receptor nicotínico $\alpha 7$, reduz a produção de TNF- α por macrófagos, prevenindo assim sua ação protetora e favorecendo o desenvolvimento da tuberculose.^(23,24)

A secreção de IL-12 por macrófagos induz a produção de IFN- γ em células *natural killers*. Esse aspecto de resposta imune, conhecido como resposta Th1, visa destruir *M. tuberculosis* ao formar um granuloma fibroso. A fumaça do cigarro promove seletivamente a baixa produção de IL-12 e TNF- α , impedindo a formação de granulomas, o que conteria a infecção nessa fase em indivíduos imunocompetentes; portanto, o tabagismo criaria condições que permitiriam o desenvolvimento de tuberculose ativa.^(23,24)

As taxas de mortalidade relacionadas à tuberculose são significativamente maiores em fumantes do que em não fumantes.⁽²⁵⁾ Entre indivíduos sem história de tuberculose, o risco de morte por tuberculose é 9 vezes maior em fumantes do que em não fumantes.⁽²⁵⁾ Um estudo recente mostrou que o tabagismo e a infecção

por HIV eram fatores de risco significativos para a mortalidade em pacientes com TBMR.⁽²⁶⁾ Quando os fumantes deixam de fumar, o risco de morte por tuberculose cai significativamente (em 65% quando comparado com o observado para aqueles que continuam fumando), o que indica que a cessação do tabagismo é um fator importante na redução da mortalidade relacionada à tuberculose.⁽²⁵⁾

Um estudo prospectivo, realizado na China rural em 2017, destacou a suposição de que o tabagismo seja um fator de risco independente para a infecção por tuberculose, especialmente em fumantes idosos, além de demonstrar uma correlação direta entre o histórico de tabagismo (anos-maço) e o risco de tuberculose latente.⁽²⁷⁾ Pesquisas recentes sugerem que, na detecção de tuberculose latente com métodos de IFN- γ , a proporção de resultados falso-negativos é maior entre fumantes do que entre não fumantes e que o tabagismo tem um impacto negativo nos resultados do tratamento da tuberculose, atrasando a conversão da cultura de escarro durante o tratamento e estendendo o tempo de tratamento.⁽²⁸⁾ Do mesmo modo, a retirada de nicotina mostrou-se fortemente associada à conclusão bem-sucedida do tratamento para tuberculose latente.⁽²⁹⁾

Um estudo realizado no Brasil mostrou que homens com história de tuberculose são 4,1 vezes mais propensos a apresentar obstrução das vias aéreas do que aqueles sem, e esses resultados permaneceram inalterados depois de terem sido ajustados por idade, gênero, nível de escolaridade, etnia, tabagismo, exposição a poeira ou fumaça, morbidade respiratória na infância e morbidade atual. Em conclusão, uma história de tuberculose está associada à obstrução das vias aéreas em adultos de meia-idade e idosos.⁽³⁰⁾

A exposição passiva e ativa à fumaça do cigarro está associada a um risco aumentado de infecção por *M. tuberculosis* e ao desenvolvimento de tuberculose ativa. Uma revisão sistemática qualitativa, publicada em 2007, destacou a forte correlação entre o tabagismo e a tuberculose ativa, além de demonstrar que o tabagismo passivo correlacionou-se moderadamente com tuberculose ativa e necessidade de retratamento.⁽³¹⁾ Uma história de tabagismo dos pais já faz parte da investigação de episódios de infecção respiratória em crianças. Um estudo recente também mostrou que o risco de infecção por *M. tuberculosis* estava aumentado em crianças que viviam em uma região endêmica de tuberculose e que o tabagismo dos pais foi significativamente associado ao risco de tuberculose ativa, mesmo depois de o risco ter sido ajustado por fatores associados.⁽³²⁾ Portanto, os efeitos do tabagismo passivo também são uma preocupação em relação à tuberculose ativa, e todos os fumantes com tuberculose devem ser informados sobre os danos que seu vício pode causar a outros indivíduos, especialmente seus contatos, que correm um maior risco de contrair tuberculose ativa. Um estudo com crianças que eram contatos familiares de pacientes com tuberculose mostrou que a exposição ao tabagismo passivo,

conforme confirmado pela medida dos níveis urinários de nicotina, é um importante fator de risco para a tuberculose ativa (OR = 5,39; IC95%: 2,44-11,91).⁽³³⁾

Outro ponto crucial no controle da tuberculose é o abandono do tratamento. O tabagismo foi associado ao abandono do tratamento da tuberculose, e essa associação foi independente do consumo de álcool ou de drogas ilícitas.⁽³⁴⁾ Portanto, o abandono do tratamento da tuberculose pode estar relacionado aos aspectos psicossociais do tabagismo, à predominância de homens e ao menor nível socioeconômico das populações afetadas, fatores que estão associados a menores taxas de adesão ao tratamento.⁽³⁴⁾ O reconhecimento dessa associação é de suma importância no combate à exposição ao fumo do tabaco para reduzir o risco de tuberculose, assim como o tratamento simultâneo contra o tabagismo e a tuberculose, os quais afetam principalmente o sistema respiratório. Como a epidemia de tabagismo está aumentando em algumas partes do mundo e o controle da tuberculose ainda está longe de ser alcançado, as perspectivas são bastante preocupantes. Em um estudo, foi aplicado um modelo matemático para avaliar o impacto do tabagismo sobre a incidência de tuberculose, o impacto sendo calculado com base na tendência do tabagismo, bem como nas projeções de incidência, prevalência e mortalidade de tuberculose de 2010 a 2050.⁽³⁵⁾ Os autores estimaram que o tabagismo produzirá mais de 18 milhões de casos de tuberculose e de 40 milhões de mortes se o número de fumantes em todo o mundo continuar a aumentar na taxa atual. Eles também estimaram que, entre 2010 e 2050, o tabagismo será responsável por um aumento de 7% no número de novos casos de tuberculose (de 256 milhões para 274 milhões) e um aumento de 66% no número de mortes relacionadas à tuberculose (de 61 milhões para 101 milhões), o que torna ainda mais problemático alcançar os objetivos de controle da tuberculose estabelecidos pela OMS.⁽³⁵⁾ Para que um programa de controle de tuberculose seja efetivo na prática clínica diária, os pacientes com tuberculose devem ser encorajados a submeter-se a um tratamento para a cessação do tabagismo, que também pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Uso de álcool

Embora o consumo de álcool seja considerado socialmente aceitável em todo o mundo, ele pode levar à dependência. Os problemas de consumo de álcool variam amplamente. O uso nocivo do álcool está classificado entre os cinco principais fatores de risco para doenças, incapacidades e morte, além de ser um fator causal em mais de 200 doenças e danos à saúde, incluindo a tuberculose, em todo o mundo.⁽³⁶⁾ Estima-se que aproximadamente 10% de todos os casos de tuberculose são atribuíveis ao uso de álcool.⁽³⁷⁾

Um dos principais obstáculos para se fazer um diagnóstico de abuso de álcool é a dificuldade em quantificar a sua ingestão. De acordo com a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria, o transtorno do uso de álcool (TUA) é uma doença crônica e recidivante, caracterizada por uma habilidade prejudicada para parar ou controlar o consumo de álcool, a despeito de suas consequências profissionais ou de saúde. A apresentação de TUA pode variar de leve a grave, e a recuperação é possível independentemente do nível de gravidade.⁽³⁸⁾ A prevalência de TUA entre pacientes com tuberculose varia de acordo com a população estudada. A Rússia e os países da antiga União Soviética estão entre as regiões mais criticamente impactadas pelo consumo de álcool. Em uma coorte de indivíduos que começaram o tratamento da tuberculose em Toms, na Sibéria, 60,2% tinham uma história de vida de TUA e, o mais importante, aproximadamente 28% eram do sexo feminino.⁽³⁹⁾ Em um estudo prospectivo realizado na cidade de Nova York, uma coorte de indivíduos com TUA foi acompanhada por 8 anos, e a incidência de tuberculose foi de 464 casos/100.000 pessoas-ano, que foi 9 vezes maior que a incidência encontrada para a população em geral pareada por idade.⁽⁴⁰⁾

A associação entre o consumo de álcool e a tuberculose é longamente conhecida, embora tenha havido resultados não conclusivos relacionados a vários fatores de confusão, porque ainda não se sabe se o risco aumentado de tuberculose é devido ao uso de álcool per se ou se por causa das sequelas do TUA, como danos ao fígado e deficiência nutricional, ou por fatores sociais, como aglomeração, desnutrição, falta de moradia e prisão, independentemente do consumo de álcool. No entanto, estudos in vivo e in vitro demonstraram que o uso de álcool altera significativamente a resposta imune, aumentando a suscetibilidade a doenças respiratórias, como a tuberculose.⁽⁴¹⁾

Vários estudos populacionais mostraram que há uma forte associação entre TUA e tuberculose.^(42,43) Em uma meta-análise que incluiu 3 estudos de coorte e 18 estudos de caso-controle,⁽⁴⁴⁾ o uso intenso de álcool (definido como ≥ 40 g de álcool por dia) ou um diagnóstico clínico de TUA apresentou um risco relativo combinado para o desenvolvimento de tuberculose ativa de 3,50 (IC95%: 2,01-5,93). Nem a exclusão dos estudos menores (devido à suspeita de viés de publicação), nem o ajuste para os vários conjuntos de fatores de confusão, alteraram significativamente os resultados. Em um estudo prospectivo realizado na China, uma coorte de adultos foi seguida por uma média de $16,8 \pm 5,2$ anos.⁽⁴⁵⁾ Os autores relataram que o consumo de álcool (≥ 2 drinks por dia) estava associado a um risco aumentado de tuberculose quando acompanhado por tabagismo (razão de risco = 1,51; IC95%: 1,11-2,05), que é outro fator de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa.⁽⁴⁶⁾

O abuso de álcool influencia não apenas a incidência de tuberculose, mas também sua evolução clínica e seus desfechos. Os indivíduos com TUA são considerados mais infectáveis que aqueles que não a têm, pois o TUA tem sido associado à descoberta de doença cavitária

em radiografias de tórax e, portanto, à positividade da baciloscopia.^(46,47) Além disso, o TUA tem sido associado a taxas mais altas de abandono de tratamento (OR = 1,99; IC95%: 1,04-3,81) e recaída (OR = 3,9; IC95%: 2,5-6,1).^(48,49) Há várias razões para isso, incluindo condições de vida precárias e aumento do risco de hepatotoxicidade devido ao tratamento tuberculoso nesse grupo de pacientes.⁽⁵⁰⁾

Não está bem estabelecido se o abuso de álcool aumenta o risco de TBMR. Em um estudo caso-controle realizado em Botsuana, a prevalência de consumo de álcool foi maior entre os indivíduos com TBMR do que entre aqueles em três grupos de controle diferentes, mesmo após ajustes para vários fatores de confusão.⁽⁵¹⁾

Garantir vidas saudáveis e promover o bem-estar de indivíduos de todas as idades estão entre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas para 2030, apelando para a prevenção e o tratamento de abuso de substâncias, incluindo o uso nocivo do álcool.⁽⁵²⁾ É claro que o TUA tem um impacto negativo sobre o risco de tuberculose e os resultados do tratamento. Portanto, em populações com alto risco para TUA, é importante avaliar essa condição, integrando o gerenciamento de TUA e o tratamento para a tuberculose, assim como o monitoramento da aderência ao tratamento, para evitar o abandono e o acompanhar proximamente esses pacientes para identificar eventos adversos.

Uso de drogas ilícitas

Estima-se que 1 em cada 20 adultos, ou um quarto de bilhão de pessoas entre 15 e 64 anos, utilizou pelo menos uma droga ilícita em 2015. Isso é o equivalente às populações combinadas da França, Alemanha, Itália e Reino Unido. Estima-se que mais de 29 milhões de pessoas que usam drogas apresentam transtornos de uso de drogas, 12 milhões dessas são usuários de drogas injetáveis, e 14% dos usuários de drogas injetáveis vivem com HIV. Portanto, o impacto do uso de drogas, em termos de suas consequências na saúde, continua a ser devastador, com cerca de 207.400 mortes relacionadas a drogas em 2014. Entre todas as formas de uso de drogas ilícitas, a mais comum é o uso da cocaína. Em 2015, a cocaína (em pó ou como crack) foi utilizada por 18,3 milhões de pessoas, correspondendo a 0,3-0,4% da população mundial. A magnitude do dano causado pelo uso de drogas ilícitas é evidenciada pelo número estimado de 7,4 milhões de usuários de drogas ilícitas que procuram tratamento através de sistemas de saúde e de 1 milhão de anos de vida ajustados por incapacidade em 2014 por causa de mortes prematuras e incapacidade relacionadas ao uso de drogas.^(53,54) Segundo a OMS, aproximadamente 10% das pessoas que vivem em grandes centros urbanos consomem substâncias psicoativas, independentemente do sexo, idade, nível de escolaridade ou status social. Isso foi confirmado em um estudo sobre grandes centros urbanos no Brasil.⁽⁵⁵⁾

A cocaína pode ser administrada por inalação pela narina, pelo fumo ou por injeção intravenosa.

Atualmente, a via de administração mais utilizada é a inalação, especialmente sob a forma de crack (ou base livre) por fumo. A mudança de preferência da injeção intravenosa para a inalação nas últimas décadas deve-se principalmente ao aumento da transmissão do HIV via o uso de drogas injetáveis, ao intenso efeito eufórico (ocorrido nos primeiros minutos) do uso de crack e a seu menor custo.⁽⁵⁶⁾

Dados epidemiológicos sugerem que a relação entre tuberculose e uso de drogas ilícitas está aumentando, levando a um problema de saúde pública, pois envolve aspectos políticos, humanos, sociais e econômicos.^(57,58) A presença de usuários de drogas ilícitas infectados por tuberculose em famílias e comunidades é um fator crucial na manutenção da cadeia da transmissão da tuberculose. Entre os usuários de drogas ilícitas, a infecção por *M. tuberculosis* e a progressão para a doença ativa são promovidas por vários fatores⁽⁵⁵⁾: o estilo arriscado de vida desses usuários; as condições de habitação superlotadas; a acumulação e o isolamento de pessoas em ambientes fechados para o consumo de drogas ilícitas; a partilha de materiais como cachimbos; a desnutrição e a tosse grave apresentadas por muitos usuários; a propagação da infecção por HIV entre usuários de drogas ilícitas; e o elevado número de detentos. A proporção de indivíduos que apresentam fatores de risco para a infecção por *M. tuberculosis* e sua progressão para tuberculose ativa é de 8,0% entre usuários de drogas injetáveis, em comparação com apenas 0,2% na população geral.⁽⁵⁴⁾

A exposição intensa e repetida à cocaína por fumo tem sido associada a um amplo espectro de complicações pulmonares, incluindo edema pulmonar, hemorragia alveolar difusa, exacerbações agudas de asma, barotrauma, infiltrados pulmonares eosinofílicos, pneumonia intersticial inespecífica e bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, bem como infiltração pulmonar aguda, juntamente com uma variedade de achados clínicos e patológicos, coletivamente referidos como “pulmão de crack”.⁽⁵⁹⁾ Drogas pesadas como a cocaína podem ser injetadas por via intravenosa ou consumidas através de outras rotas, como a inalação. No entanto, o dano respiratório causado pelo fumo habitual da cocaína torna os usuários mais vulneráveis à tuberculose pulmonar. Isso pode ser atribuído ao fato de que o consumo de cocaína mostrou impedir a produção de macrófagos alveolares e citocinas imunorreguladoras, ambos de importância vital para conferir resistência contra a tuberculose ativa. O uso de cocaína causa uma redução significativa na atividade de iNOS, o que, por sua vez, reduz a atividade antibacteriana de macrófagos alveolares. Além disso, a cocaína diminui as respostas pró-inflamatórias, incluindo as que envolvem IFN- γ , CCL2, TNF- α e GM-CSF, que são necessários na resposta imune à tuberculose. Em geral, o uso de cocaína atenua a capacidade dos mecanismos de proteção de macrófagos monocíticos e alveolares, resultando na falta de resposta a um desafio micobacteriano, cuja consequência final é a falha na prevenção da tuberculose ativa.⁽⁶⁰⁾

Em dois estudos diferentes,^(61,62) o uso de pó ou de crack correlacionou-se diretamente com a prevalência de tuberculose ativa e latente; atrasos no diagnóstico da doença; a descontinuação e o abandono do tratamento; maiores taxas de retratamento; e o surgimento de cepas resistentes a múltiplos fármacos. Um estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que o uso de crack correlacionou-se com TT positivo em 147 indivíduos com esquizofrenia. O risco relativo de um resultado de TT positivo foi de 3,53 para os usuários de crack quando comparados com pacientes que não utilizavam a droga.⁽⁶³⁾ Um estudo realizado na cidade brasileira de Porto Alegre avaliou atrasos diagnósticos em 153 pacientes com tuberculose. Os autores relataram que o a mediana total de tempo de atraso foi de 60 dias (IIQ: 30,0-90,5 dias), enquanto as medianas de atraso do paciente e do sistema de saúde foram de 30 dias (IIQ: 7,0-60,0 dias) e 18 dias (IIQ: 9,0-39,5 dias), respectivamente. Os fatores independentemente associados com o atraso do paciente > 30 dias foram uso de crack (OR = 4,88; $p = 0,043$) e uso de cocaína em pó (OR = 6,68; $p = 0,011$).⁽⁶⁴⁾

Em um estudo caso-controle com pacientes com tuberculose pulmonar, realizada em Londres, Inglaterra, 19 (86%) de 22 usuários de crack foram diagnosticados por baciloscopia, em comparação a 302 (36%) de 833 pacientes que não utilizavam a droga.⁽⁶⁵⁾ Os autores relataram que, na comparação com indivíduos que não utilizavam drogas, a positividade da baciloscopia no momento do diagnóstico de tuberculose pulmonar era 2,4 vezes e 1,6 vezes mais provável em pacientes que eram usuários de crack e em pacientes que eram usuários de drogas pesadas sem informações de uso de crack, respectivamente. Houve também uma diferença significativa entre os usuários de crack e os usuários de outras drogas em termos da positividade da baciloscopia no diagnóstico.

Um estudo realizado em um hospital universitário na cidade de São Paulo (SP) pesquisou as causas do abandono do tratamento em 100 pacientes ambulatoriais com tuberculose pulmonar.⁽⁶⁶⁾ Os autores mostraram que os alcoólatras, os fumantes e os usuários de drogas ilícitas abandonaram o tratamento da tuberculose com maior frequência do que aqueles que não apresentavam nenhum desses fatores de risco. Entre os usuários de drogas ilícitas, o uso de maconha foi relatado em 33%; o de consumo de cocaína inalada foi relatado em 29%; o uso intravenoso de cocaína, em 17%; e o uso de crack, em 11%. Metade dos usuários de drogas ilícitas relatou utilizar combinações dessas drogas. Os autores de um estudo realizado em Portugal utilizaram dados do Centro Nacional de Vigilância Nacional para avaliar as causas de falha no tratamento de tuberculose (falência, abandono de tratamento e óbito) entre 2000 e 2012.⁽⁶⁷⁾ A taxa global dessa falha foi de 11,9%, sendo essa taxa maior em pacientes com coinfeção tuberculose/HIV (OR = 4,93); pacientes com mais de 64 anos de idade (OR = 4,37); pacientes que utilizavam drogas ilícitas (OR = 2,29); pacientes com outras

doenças excluindo DM/HIV (OR = 2,09); e pacientes submetidos a retratamento (OR = 1,44).

Casal et al.⁽⁶⁸⁾ avaliaram fatores de risco para a resistência a múltiplos fármacos entre pacientes com tuberculose pulmonar em quatro países da União Europeia (França, Alemanha, Itália e Espanha) entre 1997 e 2000. Os autores avaliaram um total de 138 casos e 276 controles. Nos quatro países como um todo, os fatores de risco estatisticamente significativos foram os seguintes: uso de drogas intravenosas (OR = 4,68); apoio financeiro para requerentes a asilo (OR = 2,55); residência em uma casa de repouso (OR = 2,05); história de tuberculose pulmonar (OR = 2,03); prisão (OR = 2,02); contato conhecido com um caso de tuberculose ativo (OR = 2,01); imunossupressão diferente da relacionada à infecção pelo HIV (OR = 1,96); AIDS (OR = 1,96); tuberculose pulmonar atual (OR = 1,77); e ser um profissional de saúde (OR = 1,69).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além de ter um efeito direto sobre a saúde dos indivíduos, a tuberculose é um problema de saúde pública. Dada a complexidade da combinação do uso de drogas ilícitas com a tuberculose, juntamente com o perfil da população afetada e a escassez de estudos que tratam dessa questão, é necessário que as autoridades e os profissionais de saúde criem estratégias novas e melhores para avaliar o comportamento dos usuários e estabelecer políticas de intervenção para o controle dessa combinação de doenças, cuja prevalência está aumentando no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Este estudo faz parte dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society/Latin-American Thoracic Association* e da *European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2016 [cited 2016 Dec 1]. Tuberculosis and diabetes. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/diabetes_tb.pdf
- Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):80-6.
- Coker R, McKee M, Atun R, Dimitrova B, Dodonova E, Kuznetsov S, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ*. 2006;332(7533):85-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.38684.687940.80>
- Mboussa J, Monabeka H, Kombo M, Yokolo D, Yoka-Mbio A, Yala F. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics [Article in French]. *Rev Pneumol Clin*. 2003;59(1):39-44.
- Jabbar A, Hussain SF, Khan AA. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult Pakistani patients with co-existing diabetes mellitus. *East Mediterr Health J*. 2006;12(5):522-7.
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5:1091-1101.
- Bashar M, Alcapes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120(5):1514-9. <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1514>
- Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11-12):888-93. <https://doi.org/10.1080/00365540802342372>
- Restrepo BI. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6):1-19.
- Singla R, Khan N. Does diabetes predispose to the development of multidrug-resistant tuberculosis? *Chest*. 2003;123(1):308-9; author reply 309. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(16\)34416-6](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(16)34416-6)
- Subhash HS, Ashwin I, Mukundan U, Danda D, John G, Cherian AM, et al. Drug resistant tuberculosis in diabetes mellitus: a retrospective study from south India. *Trop Doct*. 2003;33(3):154-6. <https://doi.org/10.1177/004947550303300311>
- Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Diabetes is associated with Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):245-250. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.10.003>
- Muñoz-Torrico M, Caminero Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Comparison of bacteriological conversion and treatment outcomes among MDR-TB patients with and without diabetes in Mexico: Preliminary data. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(1):27-30.
- Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>
- Pizzol D, Di Gennaro F, Chhaganlal KD, Fabrizio C, Monno L, Putoto G, et al. Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives. *Trop Med Int Health*. 2016;21(6):694-702. <https://doi.org/10.1111/tmi.12704>
- Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8)
- Deng C, Wang X, Liao Y. Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology. *Microb Pathog*. 2016;92:43-45. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.12.005>
- Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):634-9.
- Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, Harrington SM, Pope DS, Chaisson RE. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):752-9. <https://doi.org/10.1086/338784>
- van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):27-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072909>
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
- Lin HH, Ezzi M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2007;4(1):e20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040020>
- North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Ann Rev Immunol*. 2004;22:599-623. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635>
- Cosio MG, Saeeta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2445-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0804752>
- Wen CP, Chan TC, Chan HT, Tsai MK, Cheng TY, Tsai SP. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infect Dis*. 2010;10:156. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-156>
- Mollel EW, Chilongola JO. Predictors for Mortality among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *J Trop Med*. 2017;2017:9241238.

27. Zhang H, Xin H, Li X, Li H, Li M, Lu W, et al. A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: A cross-sectional study among 21008 rural residents in China. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175183>
28. Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MÁ, Maldonado J, Molina I, González-Díaz Y, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182998>
29. Eastment MC, McClintock AH, McKinney CM, Narita M, Molnar A. Factors That Influence Treatment Completion for Latent Tuberculosis Infection. *J Am Board Fam Med*. 2017;30(4):520-527. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.04.170070>
30. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Mui-o A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180-5. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>
31. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1049-61.
32. Du Preez K, Mandalakas AM, Kirchner HL, Grewal HM, Schaaf HS, van Wyk SS, Hesselning AC. Environmental tobacco smoke exposure increases *Mycobacterium tuberculosis* infection risk in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1490-6. i. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0759>
33. Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Saltó E, Folguera LI, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case control study. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(6):537-44. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90052-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90052-0)
34. Cherkaoui I, Sabouni R, Ghali I, Kizub D, Billieux AC, Bennani K, et al. Treatment default amongst patients with tuberculosis in urban Morocco: predicting and explaining default and post-default sputum smear and drug susceptibility results. *PLoS One*. 2014;9(4):93574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093574>
35. Basu S, Stuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modeling analysis. *BMJ*. 2011;343:d5506. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5506>
36. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2016 Dec 1]. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. [Adobe Acrobat document, 70p.]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
37. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, Patra J, Poznyak V, Popova S. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*. 2009;9:450. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-450>
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Update. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2016.
39. Shin SS, Mathew TA, Yanova GV, Fitzmaurice GM, Livchits V, Yanov SA, et al. Alcohol consumption among men and women with tuberculosis in Tomsk, Russia. *Cent Eur J Public Health*. 2010;18(3):132-8.
40. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med*. 1996;334(13):828-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603283341304>
41. Molina PE, Happel KI, Zhang P, Kolls JK, Nelson S. Focus on: Alcohol and the immune system. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1-2):97-108.
42. Francisco J, Oliveira O, Felgueiras Ó, Gaio AR, Duarte R. How much is too much alcohol in tuberculosis? *Eur Respir J*. 2017;49(1). pii:1601468. <https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2016>
43. Intiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J*. 2017;50(1). pii:1700216. <https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2017>
44. Lönnroth K, Williams B, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:289. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-289>
45. Soh AZ, Chee CBE, Wang YT, Yuan JM, Koh WP. Alcohol drinking and cigarette smoking in relation to risk of active tuberculosis: prospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000247. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000247>
46. Hermosilla S, You P, Aifrah A, Abildayev T, Akilzhanova A, Kozhamkulov U, et al. Identifying risk factors associated with smear positivity of pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172942>
47. Fiske CT, Hamilton CD, Stout JE. Alcohol use and clinical manifestations of tuberculosis. *J Infect*. 2009;58(5):395-401. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.015>
48. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov SE, Danilova ID, Kourbatova EV. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(1):46-53.
49. Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: a population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol*. 2005;15(7):519-25. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.03.002>
50. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax*. 1996;51(2):132-6. <https://doi.org/10.1136/thx.51.2.132>
51. Zetola NM, Modongo C, Kip EC, Gross R, Bisson GP, Collman RG. Alcohol use and abuse among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(11):1529-34. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0026>
52. United Nations. [homepage on the Internet]. New York City: United Nations; c2017 [cited 2017 Dec 1]. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. [Adobe Acrobat document, 35p.]. Available from: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E
53. United Nations Office on Drugs and Crime [homepage on the Internet]. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; c2017 [cited 2017 Dec 1]. World Drug Report 2016 [about 2 screens]. Available from: <http://www.unodc.org/wdr2016/>
54. United Nations Office on Drugs and Crime [homepage on the Internet]. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; c2017 [cited 2017 Dec 1]. World Drug Report 2017 [about 2 screens]. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2017/index.html>
55. Cruz VD, Harter J, Oliveira MM, Gonzales RI, Alves PF. Crack consumption and tuberculosis: an integrative review. *Rev Eletrônica Saude Mental Alcool Drog*. 2013;9(1):48-55.
56. Almeida RR, Zanetti G, Souza AR Jr, Souza LS, Silva JL, Escussato DL et al. Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):323-30. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000025>
57. Marques AC, Cruz MS. O adolescente e o uso de drogas. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(2):32-6. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600009>
58. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72-82. <https://doi.org/10.1086/594126>
59. Mançano A, Marchiori E, Zanetti G, Escussato DL, Duarte BC, Apolinario Lde A. Pulmonary complications of crack cocaine use: high-resolution computed tomography of the chest. *J Bras Pneumol*. 2008;34(5):323-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000500012>
60. Kiboi NG, Nebere SN, Karanja JK. Immunological Interactions of Tuberculosis with Drugs and Immune Use: A Systematic Review and Update. *J Pulm Respir Med*. 2016;6:2. <https://doi.org/10.4172/2161-105X.1000326>
61. Paixão LM, Gontijo ED. Profile of notified tuberculosis cases and factors associated with treatment dropout [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(2):205-13. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000200006>
62. Rodrigues IL, Monteiro LL, Pacheco RH, da Silva SE. Abandonment of tuberculosis treatment among patients co-infected with TB/HIV [Article in Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44(2):383-7. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342010000200020>
63. Taubes T, Galanter M, Dermatis H, Westreich L. Crack cocaine and schizophrenia as risk factors for PPD reactivity in the dually diagnosed. *J Addict Dis*. 1998;17(3):63-74. https://doi.org/10.1300/J069v17n03_06
64. Deponti GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin Pde T. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis: prospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000247. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000247>

- tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:538. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-538>
65. Story A, Bothamley G, Hayward A. Crack cocaine and infectious tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(9):1466-9. <https://doi.org/10.3201/eid1409.070654>
 66. Ribeiro SA, Amado VM, Camalier AA, Fernandes MA, Schenkman S. Estudo caso-control de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneumol.* 2000;26(6):291-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862000000600004>
 67. Costa-Veiga A, Briz T, Nunes C. Unsuccessful treatment in pulmonary tuberculosis: factors and a consequent predictive model. *Eur J Public Health.* 2017 Oct 3. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx136>
 68. Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E, Grosset J, Rüsch-Gerdes S, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. *Microb Drug Resist.* 2005;11(1):62-7. <https://doi.org/10.1089/mdr.2005.11.62>



Novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente

Denise Rossato Silva^{1,a}, Margareth Dalcolmo^{2,b}, Simon Tiberi^{3,c},
Marcos Abdo Arbex^{4,5,d}, Marcela Munoz-Torrico^{6,e}, Raquel Duarte^{7,8,f},
Lia D'Ambrosio^{10,11,g}, Dina Visca^{12,h}, Adrian Rendon^{13,i}, Mina Gaga^{14,j},
Alimuddin Zumla^{15,k}, Giovanni Battista Migliori^{10,l}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Division of Infection, Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, London, United Kingdom.
4. Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.
5. Faculdade de Medicina, Universidade de Araraquara – UNIARA – Araraquara (SP) Brasil.
6. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – INER – Ciudad de México, México.
7. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho, Porto, Portugal.
8. Epidemiology Research Unit – EpiUNIT – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Portugal.
9. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
10. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trate, Italia.
11. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.
12. Division of Pulmonology, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trate, Italia.
13. Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias, Hospital Universitario, Universidad de Monterrey, Monterrey, México.
13. 7th Respiratory Medicine Department, Athens Chest Hospital, Athens, Greece.
14. Division of Infection and Immunity, University College London and NIHR Biomedical Research Centre, UCL Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

Recebido: 1 dezembro 2017.

Aprovado: 18 janeiro 2018.

Trabalho realizado no WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Trate, Italia.

Endereço para correspondência:

Giovanni Battista Migliori. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Via Roncaccio, 16, 21049, Trate, Italia. Tel.: 39 0331 829404. Fax.: 39 0331 829402. E-mail: giovannibattista.migliori@icsmaugeri.it
Apoio financeiro: Nenhum.

- a. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>; b. <http://orcid.org/0000-0002-6820-1082>; c. <http://orcid.org/0000-0001-9424-6551>;
d. <http://orcid.org/0000-0003-3556-6875>; e. <http://orcid.org/0000-0002-8453-3634>; f. <http://orcid.org/0000-0003-2257-3099>;
g. <http://orcid.org/0000-0002-7000-5777>; h. <http://orcid.org/0000-0003-2298-1623>; i. <http://orcid.org/0000-0001-8973-4024>;
j. <http://orcid.org/0000-0002-9949-6012>; k. <http://orcid.org/0000-0002-5111-57>; l. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>

RESUMO

A tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) e a extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*) continuam representando um desafio para os clínicos e as autoridades de saúde pública. Infelizmente, embora haja relatos encorajadores de taxas de sucesso maiores, a taxa global de desfechos favoráveis do tratamento da TB-MDR/XDR é de apenas 54%, ou muito menor quando o espectro de resistência aos fármacos vai além do da TB-XDR. O tratamento da TB-MDR/XDR continua sendo uma tarefa difícil, em razão da alta incidência de eventos adversos, do longo tempo de tratamento, do alto custo dos esquemas utilizados e da drenagem dos recursos de saúde. Diversos ensaios e estudos foram realizados recentemente (alguns já publicados e outros em andamento), todos visando a melhorar os desfechos do tratamento da TB-MDR/XDR por meio da alteração da abordagem geral, redução do tempo de tratamento e desenvolvimento de um esquema universal. O objetivo desta revisão foi resumir o que se conseguiu até o momento, no que se refere a novos fármacos e fármacos repropostos, dando foco especial para delamanid, bedaquilina, pretomanida, clofazimina, carbapenênicos e linezolida. Após mais de 40 anos de negligência, recentemente foi dada mais atenção à necessidade de novos fármacos para se combater a “praga branca”, e resultados promissores estão sendo relatados.

Descritores: Tuberculose/terapia; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Tuberculose extensivamente resistente a drogas; Antituberculosos.

INTRODUÇÃO

Em seu Relatório Global de Tuberculose de 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que houve 1,67 milhão de óbitos atribuídos à tuberculose em 2016, indicando que a chamada “praga branca” continua sendo uma prioridade de saúde pública.⁽¹⁾ Como 490.000 casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*; resistência a pelo menos isoniazida e rifampicina) foram relatados em 2016 e 6,2% desses casos foram atribuídos a infecção por cepas de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*; isto é, cepas de TB-MDR com resistência adicional a fluoroquinolonas e a pelo menos um dos fármacos injetáveis de segunda linha), há uma grave preocupação de que a epidemia mundial esteja se tornando resistente aos tratamentos existentes. Infelizmente, embora haja relatos encorajadores de taxas maiores de sucesso,⁽²⁾ a taxa global de desfechos favoráveis do tratamento da TB-MDR/XDR é de apenas 54%,⁽¹⁾ ou muito menor quando o espectro de resistência aos fármacos vai além do da TB-XDR.⁽³⁾

O tratamento da TB-MDR/XDR continua sendo uma tarefa difícil para os clínicos, em razão da alta incidência de eventos adversos, do longo tempo de tratamento, do alto custo dos esquemas utilizados e da drenagem dos recursos de saúde.⁽⁴⁻⁹⁾ Diversos ensaios e estudos foram realizados recentemente (alguns já publicados e outros em andamento), todos visando a melhorar os desfechos do tratamento da TB-MDR/XDR por meio da alteração da abordagem global e talvez até da redução do tempo de tratamento.^(1,4,10-12) O objetivo desta revisão foi resumir o que se conseguiu até o momento, no que se refere a novos fármacos e fármacos repropostos.

MÉTODOS

Realizamos uma revisão não sistemática da literatura, utilizando o Google, o Google Scholar, a base de dados PubMed e o site ClinicalTrials.gov, para a identificação de relatos em inglês, espanhol ou português publicados entre 1º de novembro de 2014 e 1º de novembro de 2017. Inúmeras buscas foram realizadas utilizando-se os seguintes termos: "TB", "MDR-TB", "XDR-TB", "drugs", "trials" e "drug development". Buscas individuais também foram realizadas para os seguintes novos fármacos ou fármacos repropostos para tuberculose: bedaquilina, delamanid, clofazimina, levofloxacina, moxifloxacina, pretomanida (anteriormente conhecida como Pa-824), pirazinamida, rifapentina, rifampicina, linezolida, delpazolida, sutezolida, carbapenêmicos, imipenem, meropenem, ertapenem e faropenem. Também realizamos uma busca no Relatório Global de Tuberculose da OMS de 2017 por informações sobre novos fármacos e fármacos repropostos, bem como em sites relevantes: *Global Alliance for Tuberculosis Drug Development* (TB Alliance, Aliança Global para o Desenvolvimento de Fármacos contra a Tuberculose); Unitaid; *Treatment Action Group* (Grupo de Ação de Tratamento); e *Stop TB Partnership Working Group on New Drugs* (Grupo de Trabalho sobre Novos Fármacos da Parceria Stop TB). As apresentações orais e os pôsteres apresentados na conferência da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD, União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares) de 2017 também foram revisados. Empregamos definições aceitas pela OMS.⁽¹³⁾ Os resultados das buscas estão divididos em três tópicos principais: fármacos repropostos, novos fármacos e ensaios.

FÁRMACOS REPROPOSTOS

A clofazimina é uma riminofenazina originalmente utilizada para tratar a hanseníase. Não é tradicionalmente utilizada contra a tuberculose, pois tem pouca atividade bactericida. No entanto, estudos recentes mostraram que ela tem potenciais de esterilização e de encurtamento do tratamento, embora os mecanismos de ação ainda não estejam totalmente esclarecidos. A clofazimina escurece a pele (um efeito colateral que é inaceitável para uma proporção significativa dos pacientes). A clofazimina também pode causar desconforto gastrointestinal e prolonga o intervalo QT (o tempo entre o início da onda Q e o final da onda T no eletrocardiograma). Além disso, pode ocorrer resistência cruzada entre a clofazimina e a bedaquilina. Um ensaio de fase 1 de uma molécula modificada, a TBI-166, concebido para reduzir a ocorrência de escurecimento da pele, encontra-se atualmente em andamento.⁽¹⁴⁾ O maior estudo sobre a clofazimina realizado no Brasil conseguiu uma taxa de sucesso de 62%, confirmando resultados anteriores em coortes menores.⁽¹⁵⁾ A clofazimina, que estava no grupo 5 de fármacos da classificação anterior da OMS, está atualmente classificada como fármaco do Grupo C

da OMS (outros agentes centrais de segunda linha), conforme mostrado no Quadro 1.

Em razão da sua potente beta-lactamase, BlaC, os carbapenêmicos não são ativos contra o *Mycobacterium tuberculosis*; tornam-se ativos na presença do ácido clavulânico, causando ruptura da parede celular via modulação do peptidoglicano e tornando-se então fortemente bactericidas. Estão atualmente no Grupo D3 da OMS (fármacos não centrais), e a combinação de carbapenêmico com clavulanato provou ser ativa contra TB-MDR/XDR, com excelente tolerabilidade.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ As principais desvantagens dos carbapenêmicos são seu alto custo, sua possível contribuição para maior resistência antimicrobiana em bactérias comensais e a necessidade de administração parenteral. Infelizmente, o faropenem, um carbapenêmico oral, não se mostrou ativo contra o *M. tuberculosis*. No entanto, o ertapenem recentemente mostrou ser uma opção adequada de "troca de terapia" para administração por via intramuscular ou intravenosa uma vez por dia em casa.⁽¹⁹⁾

A linezolida, uma oxazolidinona, inibe a subunidade 50S do ribossomo na síntese proteica, demonstra eficácia antimicobacteriana e está incluída em muitos esquemas de fármacos em ensaios.⁽²⁰⁾ No entanto, seu perfil de toxicidade limita seu uso para além da tuberculose resistente. No passado, a OMS classificava a linezolida como fármaco do Grupo 5, enquanto agora ela é considerada um agente central de segunda linha, no novo Grupo C da OMS (Quadro 1). A sutezolida e a delpazolida são duas oxazolidinonas de geração mais recente utilizadas em ensaios clínicos iniciais; a esperança é que sejam tão eficazes quanto a linezolida e menos tóxicas. Embora ainda não sejam recomendados pela OMS, os inibidores de bomba de efluxo como o verapamil e a tioridazina possivelmente têm um papel na redução da resistência a fármacos como a bedaquilina e no aumento da atividade antimicrobiana desses fármacos.^(21,22)

NOVOS FÁRMACOS

Bedaquilina

A bedaquilina é uma nova diarilquinolina com atividade específica contra micobactérias, pois inibe a adenosina trifosfato sintase mitocondrial. Atualmente, a OMS recomenda o uso da bedaquilina para o tratamento da TB-MDR/XDR apenas em combinação com três outros fármacos eficazes, excluindo-se o delamanid (Quadros 1 e 2). Uma recente revisão sistemática sobre o uso da bedaquilina foi publicada no *European Respiratory Journal* em 2017, atualizando os resultados de uma revisão realizada em 2016.^(23,24)

Até setembro de 2017, estima-se que mais de 10.000 casos de TB-MDR tenham sido tratados com bedaquilina, a grande maioria na África do Sul.⁽²⁵⁾ Preocupações quanto à segurança da bedaquilina se basearam nos 10 óbitos (tardios) que ocorreram no braço intervencionista do ensaio de fase 2b (C208) e no risco de prolongamento do Q.⁽²⁶⁾

Quadro 1. Categorização da Organização Mundial da Saúde para fármacos antituberculose de segunda linha recomendados para o tratamento da tuberculose resistente à rifampicina e da tuberculose multirresistente.⁽⁴⁾

Grupo A	Fluoroquinolonas	Levofloxacina*
		Moxifloxacina*
		Gatifloxacina* [†]
Grupo B	Aminoglicosídeos	Amicacina*
		Capreomicina
		Canamicina
		(Estreptomicina) [‡]
Grupo C	Outros agentes centrais de segunda linha	Etionamida/protionamida
		Cicloserina/terizidona
		Linezolida*
		Clofazimina*
Grupo D	Agentes adjuvantes (esquema não central para TB-MDR)	D1
		Pirazinamida
		Etambutol
		Isoniazida em altas doses
		D2
		Bedaquilina [§]
		Delamanid [§]
		D3
		Ácido para-aminossalicílico
		Imipenem mais cilastatina (requer clavulanato)*
		Meropenem (requer clavulanato)*
		Amoxicilina mais clavulanato*
		Tioacetazona*

TB-MDR: tuberculose multirresistente (do inglês *multidrug-resistant*). *Antibióticos repropostos. [†]Não disponível no mercado. [‡]Resistência significativa, não recomendado. [§]Aprovado, mas ainda sob investigação. ^{||}Não para uso em pessoas vivendo com HIV.

Recentemente, um grande estudo observacional retrospectivo relatou os desfechos de 428 casos de TB-MDR tratados com esquemas contendo bedaquilina em 15 países sob condições específicas.⁽²⁾ As taxas de conversão da baciloscopia e cultura do escarro alcançadas ao final do tratamento foram de 88,7% e 91,2%, respectivamente; a taxa de sucesso na coorte como um todo foi de 77%, 10% maior do que a relatada no estudo realizado na África do Sul.⁽²⁵⁾ O risco de prolongamento do QT parece ser menor do que se pensava inicialmente: a bedaquilina foi interrompida por causa de efeitos colaterais em apenas 5,8% dos casos. Um paciente faleceu após ter apresentado anormalidades eletrocardiográficas, que não se mostraram relacionadas à bedaquilina.⁽²⁾

A bedaquilina, que está sendo estudada atualmente no ensaio Nix-TB da *TB Alliance*, é eficaz no tratamento de casos de TB-XDR e de pré-TB-XDR (resistência a fluoroquinolonas ou fármacos injetáveis), bem como no tratamento de pacientes que sofrem de intolerância medicamentosa ou não respondem ao tratamento prescrito. O Nix-TB é um ensaio aberto e de braço único que avalia o esquema de 6 meses com bedaquilina, pretomanida e linezolida (600 mg duas vezes ao dia); se os pacientes persistem com cultura de escarro positiva após 4 meses de tratamento, os fármacos são administrados por mais 3 meses.⁽²⁷⁾ Os dados mais recentes do ensaio Nix-TB (relatados em 2017) mostram que 26 (86,7%) dos 30 pacientes que concluíram o

tratamento permaneceram livres de recidivas nos 6 meses subsequentes de acompanhamento, embora 4 pacientes tenham falecido na fase inicial do tratamento. É importante mencionar que houve conversão da cultura em todos os pacientes até o 4º mês, a qual ocorreu nas primeiras 8 semanas de tratamento em 65%.⁽²⁸⁾ Em novembro de 2017, o ensaio Nix-TB deu lugar ao novo ensaio ZeNix, que visa a avaliar diferentes doses de linezolida.

Entre os ensaios existentes avaliando a bedaquilina, os mais relevantes são o ensaio *Standard Treatment Regimen of Anti-Tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB* (STREAM, Esquema de Tratamento Padrão com Fármacos Antituberculose para Pacientes com TB-MDR), que está em andamento (no estágio II), com resultados esperados até 2021⁽²⁹⁾; o ensaio NEXT⁽³⁰⁾; o *Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen* (TB-PRACTECAL, Ensaio Clínico Pragmático para um Esquema de Tratamento para TB-MDR Mais Eficaz, Conciso e Menos Tóxico)⁽³¹⁾; e o ensaio *Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB* (endTB, Avaliando Fármacos Recentemente Aprovados para TB Multirresistente).⁽³²⁾

O ensaio (aberto) NEXT avalia um esquema sem injeções que consiste em 6-9 meses de tratamento com bedaquilina, etionamida (ou isoniazida em altas doses), linezolida, levofloxacina e pirazinamida, em comparação com o recentemente introduzido esquema mais curto

da OMS disponível para uso em pacientes com TB-MDR que preencham critérios específicos. O TB-PRACTECAL, que é um ensaio de fase 2-3 com delineamento adaptativo, visa a avaliar a segurança e eficácia do esquema de 6 meses de tratamento com bedaquilina, pretomanida e linezolida, com ou sem moxifloxacina ou clofazimina, administrado em pacientes adultos com TB-MDR/XDR. O endTB, um ensaio de fase 3, é delineado para avaliar diferentes esquemas (contendo bedaquilina, delamanid ou ambos; moxifloxacina ou levofloxacina; e pirazinamida mais linezolida, clofazimina ou ambas), em diversas combinações, em comparação com o esquema individualizado padrão, quanto a sua eficácia no tratamento da TB-MDR/XDR.

Os achados iniciais do ensaio de fase 2 NC-005, em andamento, conforme relatados em 2017, sugerem que a combinação de bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina e pirazinamida (o esquema BPamZ) tem boa atividade bactericida e parece ser bem tolerada.⁽³³⁾ Outro ensaio de fase 3,⁽³⁴⁾ realizado pela *TB Alliance*, está avaliando ainda mais esse esquema por meio do estudo dos efeitos de diferentes doses de linezolida (variando de 600 a 1.200 mg/dia) para determinar a dose e tempo de tratamento ideais.

O estudo A5343 do *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG, Grupo de Ensaios Clínicos em AIDS) visa a avaliar a combinação de delamanid e bedaquilina dentro do esquema mais curto da OMS para TB-MDR. Em seus três braços, avalia o uso de bedaquilina, delamanid e uma combinação dos dois; a clofazimina é retirada para prevenir o aumento do prolongamento do QT.

Uma revisão sistemática de casos publicados tratados com bedaquilina forneceu, pela primeira vez, detalhes sobre o prolongamento do QT.⁽²⁶⁾ Os autores dessa revisão constataram que informações sobre prolongamento do QT ≥ 450 ms estavam disponíveis para apenas 35 (10,6%) de 329 casos, e que informações sobre prolongamento do QT ≥ 500 ms estavam disponíveis para apenas 42 (3,2%) de 1.293 casos. Embora a bedaquilina tenha sido suspensa por causa de efeitos colaterais em 44 (3,4%) de 1.293 casos, ela foi suspensa especificamente por causa do prolongamento do QT em apenas 8 (0,9%) de 857 casos. É importante mencionar que a bedaquilina foi reiniciada em 2 desses 8 casos.

Delamanid

O delamanid, que é da mesma classe de fármacos que o metronidazol (a dos nitroimidazólicos), inibe a biossíntese do ácido micólico. Para o tratamento da TB-MDR/XDR, a OMS recomenda o delamanid apenas se ele for utilizado em combinação com três outros fármacos de eficácia comprovada, excluindo-se a bedaquilina (Quadros 1 e 2).

Estima-se que aproximadamente 700 pacientes tenham realizado tratamento com delamanid até o final de 2017, seja através dos projetos dos *Médecins sans Frontières* (Médicos sem Fronteiras) ou do programa de uso compassivo da *European Respiratory*

Society/TB Consilium da OMS.^(25,35,36) O ensaio de fase 3 do delamanid, batizado de Otsuka, aparece como "concluído" no ClinicalTrials.gov, e espera-se que os resultados finais sejam submetidos para publicação no primeiro ou segundo trimestre de 2018. Resultados encorajadores foram apresentados na Conferência da IUATLD em Guadalajara, no México, em outubro de 2017.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ Os estudos Otsuka do delamanid forneceram resultados consistentes com uma alta proporção de desfechos favoráveis: 74,5% (192 casos) no ensaio de fase 2 204⁽³⁷⁾; 81,4% (339 casos) no ensaio de fase 2 213⁽³⁸⁾; e 84,2% (19 casos) em um estudo programático realizado na Letônia.⁽³⁹⁾ Os resultados dos casos de uso compassivo são encorajadores, sendo que houve conversão da cultura de escarro em 53 (80,3%) dos 66 casos avaliados.⁽⁴⁰⁾

Há dados que apoiam a eficácia e segurança do delamanid em crianças acima dos 6 anos de idade. O ensaio 232, que avalia o perfil farmacocinético e de segurança de 18 dias em um grupo de peso específico, deve disponibilizar resultados em 2018.^(41,42) O ensaio Otsuka 233 está em andamento, avaliando o perfil farmacocinético e de segurança de 6 meses em todos os grupos de peso pediátricos, com resultados esperados para 2020. O delamanid também está sendo testado em uma série de novos ensaios, com especial destaque para o ensaio endTB (Quadro 2). O ensaio MDR-END está avaliando esquemas de 9 e 12 meses contendo delamanid, linezolida, levofloxacina e pirazinamida. O ensaio H-35265 avaliará os mesmos esquemas avaliados no ensaio MDR-END, com braços para diversas durações mais curtas.

O tratamento combinando bedaquilina e delamanid foi avaliado recentemente, embora, na ausência de dados de ensaios, ele ainda não seja recomendado. No entanto, evidências recentes sugerem que a combinação bedaquilina-delamanid possivelmente seja mais bem tolerada do que se considerava anteriormente. Em um estudo, relatou-se prolongamento do QT em apenas 1 de 5 casos,⁽⁴³⁾ e a condição era transitória, sendo reduzida após uma curta interrupção do fármaco e a inclusão do verapamil no esquema, sem consequência clínicas, conforme relatado em um segundo estudo desse mesmo caso.⁽⁴⁴⁾ Há dois ensaios que estão atualmente recrutando pacientes para um estudo da combinação bedaquilina-delamanid, embora resultados não sejam esperados até 2020 ou 2021.⁽⁴⁵⁾ Embora não recomende o uso da combinação bedaquilina-delamanid, a OMS reconhece que os médicos possivelmente necessitem de orientação e forneceu recomendações, incluindo o monitoramento ativo de segurança dos fármacos, que poderia proporcionar uma coleta de dados de segurança de fase 4 mais rápida e robusta.^(46,47)

Pretomanida

A pretomanida é um nitroimidazol (da mesma classe que o delamanid), desenvolvida pela *TB Alliance* para testar três diferentes esquemas para o tratamento da tuberculose sensível bem como da TB-MDR. Resultados promissores do ensaio NC-005 apoiam o uso do

Quadro 2. Pipeline de desenvolvimento de fármacos contra a tuberculose: classe do fármaco, alvo e fase do ensaio.

Classe	Fármaco(s)	Alvo	Fase	Observações
Diarilquinolina	Bedaquilina	ATP sintase	3	Aprovação condicional de comercialização
		Visa à subunidade do citocromo b do complexo do citocromo bc1, essencial para a cadeia respiratória de elétrons, também esgota o ATP intracelular		Estudos de segurança de fase 1b concluídos nos Estados Unidos
Imidazopiridina amida	Q203		1	Estudo de fase 1 de escalonamento de dose em andamento (NCT02858973)
		Atividade semelhante à da bedaquilina		Estudo de atividade bactericida precoce que se espera que seja iniciado antes do final de 2017
Nitroimidazol	Delamanid	Inibir a síntese da parede celular e a respiração celular	3	Aprovação condicional de comercialização
	Pretomanida		3	Aguardando aprovação reguladora
				Redução significativa das contagens de unidades formadoras de colônias em estudo sobre atividade bactericida precoce
Oxazolidinona	Sutezolid		2a	Fase 1a concluída apenas recentemente (NCT03199313), em razão de problemas de licenciamento
	Delpazolida (LCB01-0371)	Síntese proteica no ribossomo 23s	2	Estudo de fase 2 de segurança e atividade bactericida precoce do fármaco que se espera que seja concluído no final de 2017
				Pode ser sinérgico com bedaquilina
1,2-etilenodiamina	SQ109	Inibir a síntese da parede celular (MmpL3)	2-3	Dois braços contendo SQ109 de um ensaio PanACEA que testava rifampicina em altas doses foram interrompidos precocemente pois os limites pré-especificados de eficácia não foram atingidos
	PBTZ169		2	Sinergias com bedaquilina e clofazimina
Benzotiazinona	OPC-167832	Inibidores DprE1 (inibir a síntese da parede celular)	1	Codesenvolvido como fármaco complementar ao delamanid considerando-se um esquema para pantuberculose
	TBA-7371		1	Iniciado ensaio de fase 1a (NCT03199339)
Riminoftenazina	TBI-166	Membrana externa, cadeia respiratória bacteriana e transportadores de íons	1	Análogo melhorado da clofazimina
				Início da fase 1 na China em outubro de 2017
Oxaborol	GSK 070, GSK 3036656	Síntese proteica (leucil-RNAt sintetase)	1	Fase 1 concluída (NCT03075410)

ATP: adenosina trifosfato.

esquema BPamZ.⁽³³⁾ No ensaio *Shortening Treatments by Advancing Novel Drugs* (STAND, Encurtamento dos Tratamentos por meio do Avanço de Novos Fármacos), ensaio de fase 3, a pretomanida está sendo combinada com moxifloxacina e pirazinamida em esquemas de tratamento com duas durações distintas (4 e 6 meses). No ensaio Nix-TB, a pretomanida é um dos fármacos centrais. A *TB Alliance* também planeja estudar a combinação bedaquilina-moxifloxacina e pirazinamida dentro do ensaio NC-008. O ensaio NC-008 SimpliciTB é um ensaio de fase 3 que testa um esquema incluindo pretomanida e bedaquilina. A pretomanida está sendo

estudada em múltiplos braços no ensaio de fase 2-3 TB-PRACTECAL.

ENSAIOS EXISTENTES

Um resumo dos ensaios mais importantes é apresentado no Quadro 2. Há diversos ensaios em andamento que visam a identificar o melhor meio de se manejar a infecção por cepas de tuberculose monorresistentes à isoniazida.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Os ensaios ACTG 5312 e NEXT estão avaliando os efeitos da isoniazida em altas doses quando se identifica resistência de

baixo nível. Os ensaios RIFASHORT e STAND são centrados no encurtamento do atual esquema de tratamento pan-sensível enquanto analisam o papel da rifapentina, da rifampicina em altas doses e de um esquema completamente novo. Um recente ensaio de fase 2 demonstrou que uma alta dose de rifampicina (20 mg/kg) não aumentou a taxa de eventos adversos, embora a eficácia tenha permanecido a mesma.⁽⁵¹⁾

O ensaio PanACEA testou três diferentes doses de rifampicina ((35, 20 e 10 mg/kg) em comparação com o esquema padrão. Os autores constataram que o tempo de conversão da cultura foi menor no braço 35 mg/kg e que a inclusão de SQ109 e moxifloxacina não aumentou a eficácia do esquema.⁽⁵²⁾

No ensaio TBTC S31/ACTG A5349, um ensaio de fase 3, a rifapentina está sendo testada na dose padrão de 1.200 mg/dia.⁽⁵³⁾ O ensaio de fase 2c estratégia TRUNCATE-TB testará a possibilidade de se encurtar o tratamento da tuberculose sensível para 2 meses por meio da combinação de fármacos novos e fármacos repropostos, incluindo as rifamicinas.⁽⁵⁴⁾ Recentemente, houve melhora dos desfechos do tratamento com o uso da rifabutina.⁽⁵⁵⁾

O ensaio de fase 2 Opti-Q foi delineado para identificar a dose diária ideal de levofloxacina (11, 14, 17 ou 20 mg/kg) para o tratamento da TB-MDR.⁽⁵⁶⁾ A levofloxacina também está sendo estudada nos ensaios H-35265, NEXT, STREAM e MDR-END.⁽⁵⁷⁾

A moxifloxacina está em avaliação em diferentes ensaios como substituta para a isoniazida ou o etambutol em casos monorresistentes ou em pacientes com problemas de tolerabilidade. A OMS lançou recentemente o chamado “esquema mais curto”, também conhecido como “esquema Bangladesh”, que é um esquema padronizado de 9 a 11 meses — que consiste em 4-6 meses de tratamento com gatifloxacina/moxifloxacina, canamicina/amicacina, etionamida/protonamida, clofazimina, isoniazida em altas doses (10 mg/kg, máximo de 600 mg/dia), etambutol e pirazinamida, seguido de 5 meses de tratamento com gatifloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutol

e pirazinamida.^(58,59) O regime mais curto é indicado para todos os pacientes com TB-MDR pulmonar ou tuberculose resistente à rifampicina (excluindo-se mulheres grávidas e pacientes com tuberculose extrapulmonar), não tratada anteriormente com fármacos de segunda linha e sensível a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.⁽⁴⁾ É importante que testes de resistência adequados sejam realizados para se evitar resistência adicional.⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ Uma meta-análise recente relatou que esquemas mais curtos são eficazes, embora falhas e recidivas tenham sido associadas à resistência às fluoroquinolonas (OR = 46).⁽⁶³⁾

Há dados limitados disponíveis sobre o uso de esquemas mais curtos.⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾ Resultados provisórios do ensaio STREAM, apresentados na Conferência da IUATLD em Guadalajara, não demonstraram inferioridade dos esquemas mais curtos em comparação com o esquema mais longo e individualizado da OMS, sendo que desfechos favoráveis foram alcançados em aproximadamente 78.1% dos pacientes tratados com o esquema mais curto, contra 80.6% dos tratados com o esquema mais longo.⁽⁶⁸⁾ A proporção de pacientes que apresentaram prolongamento do QT corrigido foi maior entre os pacientes tratados com o esquema mais curto do que entre os tratados com o esquema mais longo. O segundo estágio do ensaio está avaliando o papel da bedaquilina dentro do esquema mais curto.

Em conclusão, após mais de 40 anos de negligência, a OMS e organizações parceiras agora estão dando mais atenção à necessidade de fármacos e esquemas novos e melhores para se combater a “praga branca”. Esperam-se resultados favoráveis.

AGRADECIMENTOS

O trabalho é parte de um projeto organizado em conjunto pela *European Respiratory Society*, a *Asociación Latinoamericana del Tórax* e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Oct 30]. Global tuberculosis report 2017; [about 2 screens]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5). pii: 1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):169-179. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136312>
- Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602308. <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
- Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1461-70. <https://doi.org/10.1183/13993003.00649-2015>
- Diel R, Rutz S, Castell S, Schaberg T. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *Eur Respir J*. 2012;40(1):143-51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00204611>
- Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014;43(2):554-65. <https://doi.org/10.1183/09031936.00079413>
- D'Ambrosio L, Bothamley G, Caminero Luna JA, Duarte R, Guglielmetti L, Mu-oz Torrico M, et al. Team approach to manage difficult-to-treat TB cases: experiences in Europe and beyond. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017. pii: S2173-5115(17)30163-X. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.005>
- Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J*. 2013;41(3):491-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196712>
- Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J*. 2017;50(1). pii:

1700648. <https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>
11. Global Alliance for Public Relations and Communications Management [homepage on the Internet]. Lugano: the Alliance. [updated 2017 Nov 19; cited 2017 Nov 21]. Available from: <http://www.globalalliancepr.org/>
12. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US). [updated 2017 Nov 19; cited 2017 Nov 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
13. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
14. Lu Y, Zheng M, Wang B, Fu L, Zhao W, Li P, et al. Clofazimine analogs with efficacy against experimental tuberculosis and reduced potential for accumulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):185-93. <https://doi.org/10.1128/AAC.00699-11>
15. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>
16. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Abdo Arbex M, Alarcon Arrascaue E, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1758-66. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2016>
17. Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Alarcon Guizado V, Alfenaar JW, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1235-43. <https://doi.org/10.1183/13993003.02146-2015>
18. Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, von Groote-Bidlingmaier F, Lange C, Garcia-Basteiro AL, et al. β -Lactams against Tuberculosis—New Trick for an Old Dog? *N Engl J Med*. 2016;375(4):393-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513236>
19. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G, et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J*. 2016;47(1):333-6. <https://doi.org/10.1183/13993003.01278-2015>
20. Sotgiu G, Pontali E, Migliori GB. Linezolid to treat MDR/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *Eur Respir J*. 2015;45(1):25-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145014>
21. Te Brake LHM, de Knecht GJ, de Steenwinkel JE, van Dam TJP, Burger DM, Russel FGM, et al. The Role of Efflux Pumps in Tuberculosis Treatment and Their Promise as a Target in Drug Development: Unraveling the Black Box. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:271-291. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052438>
22. Amaral K, Viveiros M. Thioridazine: A Non-Antibiotic Drug Highly Effective, in Combination with First Line Anti-Tuberculosis Drugs, against Any Form of Antibiotic Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Due to Its Multi-Mechanisms of Action. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(1). pii: E3. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6010003>
23. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):394-402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01891-2015>
24. Pontali E, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1700146. <https://doi.org/10.1183/13993003.00146-2017>
25. DR-TB Scale-Up Treatment Action Team (DR-TB STAT) [homepage on the Internet]. [updated 2017 Sep; cited 2017 Nov 21]. Country Updates. Available from: <http://drtb-stat.org/country-updates/>
26. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5). pii: 1701462. <https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017>
27. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2018 Jan 26; cited 2017 Nov 21]. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis; Identifier NCT02333799; [about 13 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799?term=NCT02333799&rank=1>
28. Conradie F, Diacon AH, Everitt D, Mendel C, van Niekerk C, Howell P, et al. The NIX-TB trial of pretomanid, bedaquiline and linezolid to treat XDR-TB. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [proceedings on the Internet]; 2017 Feb 13-16; Seattle (WA), USA. Abstract Number 80LB. [cited 2017 Nov 21]. Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/nix-tb-trial-pretomanid-bedaquiline-and-linezolid-treat-xdr-tb>
29. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2018 Jan 11; cited 2017 Nov 21]. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM); Identifier NCT02409290; [about 22 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290?term=NCT02409290&rank=1>
30. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2016 Oct 26; cited 2017 Nov 21]. An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis (NEXT); Identifier NCT02454205; [about 14 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205?term=NCT02454205&rank=1>
31. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Jan 18; cited 2017 Nov 21]. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACITECAL); Identifier NCT02589782; [about 14 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782?term=NCT02589782&rank=1>
32. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Nov 17; cited 2017 Oct 15]. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB); Identifier NCT02754765; [about 16 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765?term=NCT02754765&rank=1>
33. Dawson R, Harris K, Conradie A, Burger D, Murray S, Mendel C, et al. Efficacy Of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [proceedings on the Internet]; 2017 Feb 13-16; Seattle, Washington. Abstract Number 724LB. [cited 2017 Oct 18]. Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/efficacy-bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pza-bpamz-against-ds-mdr-tb>
34. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2018 Feb 8; cited 2017 Oct 15]. Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix); Identifier NCT03086486. [about 20 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486>
35. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2014 [cited 2017 Oct 18]. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [Adobe Acrobat document, 80p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf
36. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016;48(3):938-43. <https://doi.org/10.1183/13993003.00705-2016>
37. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1393-400. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125812>
38. McKay B. New Treatments for Drug-Resistant TB Get a Boost. Posted on October 23, 2017 The Wall Street Journal. 2017 Oct 13.
39. Kukula L, Barkane L, Hittel N, Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. *Eur Respir J*. 2017;50(5). pii: 1701105. <https://doi.org/10.1183/13993003.01105-2017>
40. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J*. 2017 Jul 27;50(1). pii: 1700311. <https://doi.org/10.1183/13993003.00311-2017>
41. Hafkin J, Frias M, Hesseling A, Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Gler M, et al. Pharmacokinetics and safety of delamanid in pediatric MDR-TB patients: ages 6–17 years. In: Proceedings of the 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC);

- 2015 Sep 17-21; San Diego (CA), USA.
42. Hafkin J, Frias M, De Leon A, Hittel N, Geiter L, Wells C, et al. Long-term safety, tolerability and pharmacokinetics of delamanid in pediatric MDR-TB patients, ages 12–17 years. In: Proceedings of the 46th Union World Conference on Lung Health; 2015 Dec 2-6; Cape Town, South Africa.
 43. Maryandyshev A, Pontali E, Tiberi S, Akkerman O, Ganatra S, Sadutshang TD, et al. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10). <https://doi.org/10.3201/eid2310.170834>
 44. Tadolini M, Lingsang RD, Tiberi S, Enwerem M, D'Ambrosio L, Sadutshang TD, et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur Respir J.* 2016;48(3):935-8. <https://doi.org/10.1183/13993003.00637-2016>
 45. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Dec 7; cited 2017 Sep 28]. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis; Identifier NCT02583048 [about 12 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583048?term=NCT02583048&rank=1>
 46. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Oct 5]. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. [Adobe Acrobat document, 9p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>
 47. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [cited 2017 Oct 5]. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. [Adobe Acrobat document, 28p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO-HTM-TB_2015.28_eng.pdf
 48. Santos G, Oliveira O, Gaio R, Duarte R. Effect of Isoniazid Resistance on the Tuberculosis Treatment Outcome. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(1):48-51.
 49. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Feb;17(2):223-234. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30407-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30407-8)
 50. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD, Jenkins HE. Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(2):129-139. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0716>
 51. Jindani A, Borgulya G, de Pati-o IVV, Gonzales T, de Fernandes RA, Shrestha B, et al. A randomised Phase II trial to evaluate the toxicity of high-dose rifampicin to treat pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(6):832-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0577>
 52. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):39-49. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30274-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30274-2)
 53. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2016 Jul 11; cited 2017 Oct 15]. BTC Study 31: Rifapentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/A5349); Identifier NCT02410772 Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772?term=NCT02410772&rank=1>
 54. Papineni P, Phillips P, Lu Q, Cheung YB, Nunn A, Paton N. TRUNCATE-TB: an innovative trial design for drug-sensitive tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2016;45 Suppl 1:404. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.863>
 55. Lee H, Ahn S, Hwang NY, Jeon K, Kwon OJ, Huh HJ, et al. Treatment outcomes of rifabutin-containing regimens for rifabutin-sensitive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2017;65:135-141. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.10.013>
 56. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Jul 18; cited 2017 Oct 20]. Efficacy and Safety of Levofloxacin for the Treatment of MDR-TB (Opti-Q); Identifier NCT01918397; [about 12 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01918397?term=NCT01918397&rank=1>
 57. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2016 May 3; cited 2017 Oct 20]. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs (MDR-END); Identifier NCT02619994; [about 10 screens]. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619994?term=NCT02619994&rank=1>
 58. Aung K, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1180-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0100>
 59. Piubello A, Harouna S, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1188-94.
 60. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2016;387(10037):2486-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30729-2)
 61. Sotgiu G, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Zumla A, et al. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *Int J Infect Dis.* 2017;56:190-193. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.021>
 62. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Alffenaar JW, Caminero JA, et al. Faster for less: the new "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1503-1507. <https://doi.org/10.1183/13993003.01249-2016>
 63. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, Casas EC, Khamraev A, Sikhondze W, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J.* 2017;50(1). pii: 1700061. <https://doi.org/10.1183/13993003.00061-2017>
 64. van der Werf MJ, Ködmön C, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. *Eur Respir J.* 2017;49(6). pii: 1700463. <https://doi.org/10.1183/13993003.00463-2017>
 65. Yassin MA, Jaramillo E, Wandwalo E, Falzon D, Scardigli A, Kunii O, et al. Investing in a novel shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis: to be repeated. *Eur Respir J.* 2017;49(3). pii: 1700081. <https://doi.org/10.1183/13993003.00081-2017>
 66. Barry PM, Lowenthal P, True L, Henry L, Schack G, Wendorf K, et al. Benefit of the Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Regimen in California and Modified Eligibility Criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(11):1488-1489. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0013LE>
 67. Chee CBE, KhinMar KW, Sng LH, Jureen R, Cutter J, Lee VJM, et al. The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-East Asia eligible? *Eur Respir J.* 2017;50(2). pii: 1700753. <https://doi.org/10.1183/13993003.00753-2017>
 68. Medical Research Council Clinical Trials Unit [homepage on the Internet]. London: MRC Clinical Trials Unit; c2014 [cited 2017 Oct 18]. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [about 3 screens]. Available from: http://www.ctu.mrc.ac.uk/news/2017/preliminary_results_from_stream_trial_provide_insight_into_shorter_treatment_for_multidrug_resistant_tuberculosis



Achados de radiografia e de TC de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos e diagnosticados com tuberculose pulmonar: uma revisão sistemática

Irai Luis Giacomelli^{1,a}, Roberto Schuhmacher Neto^{1,b}, Edson Marchiori^{2,c},
Marisa Pereira^{1,d}, Bruno Hochhegger^{1,e}

1. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-0166-5082>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-3758-5001>
- c. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-8432-2247>
- e. <http://orcid.org/0000-0003-1984-4636>

Submetido: 11 janeiro 2018.

Aprovado: 2 março 2018.

Trabalho realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática foi selecionar artigos com achados radiográficos e/ou tomográficos de tórax em pacientes que desenvolveram tuberculose pulmonar após transplante de órgãos sólidos (pulmão, rim ou fígado). Os descritores utilizados para a pesquisa foram: "*tuberculosis*", "*transplants*", "*transplantation*", "*mycobacterium*" e "*lung*". As bases de dados utilizadas nesta revisão foram PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, independentemente do ano de sua publicação, que possuíam em seu título, resumo ou corpo do texto os aspectos selecionados quanto ao objetivo da pesquisa. Foram excluídos artigos sem dados sobre achados de radiografia ou de TC de tórax e aqueles não relacionados com transplantes de órgão sólido ou tuberculose pulmonar. Foram selecionados 29 artigos para o estudo, somando 219 pacientes. As maiores amostras vieram de estudos realizados no Brasil e na Coreia do Sul (78 e 35 pacientes, respectivamente). Os achados de imagem foram subdivididos em cinco padrões mais comuns. Os achados de imagem nesses pacientes variaram dependendo do órgão transplantado. O padrão mais comum foi o clássico para tuberculose pulmonar (escavação e nódulos em árvore em brotamento) nos transplantados de fígado e pulmão, que é similar ao acometimento da doença na população em geral. Transplantados de rim apresentaram um maior número de casos de acometimento miliar e de linfonodomegalia, que é mais similar aos casos de pacientes coinfectados com tuberculose e HIV. Estudos que avaliem dados clínicos, como o esquema farmacológico de imunossupressão, são necessários para um melhor entendimento da distribuição desses padrões de imagem nessa população.

Descritores: Tomografia computadorizada por raios X; Radiografia; Tuberculose pulmonar; Pulmão/transplante; Rim/transplante; Fígado/transplante.

INTRODUÇÃO

A tuberculose pulmonar é uma infecção transmitida por via aérea, com grande impacto na morbidade e mortalidade em diversos países. No ano de 2014, a incidência mundial era de aproximadamente 133 casos para cada 100.000 habitantes, sendo os países subdesenvolvidos os grandes responsáveis por essa elevada taxa, chegando a 281 casos para cada 100.000 habitantes na África, enquanto essa incidência foi de aproximadamente 33/100.000 habitantes no Brasil.^(1,2)

O acometimento pulmonar ocorre por duas formas principais: o acometimento primário, que responde por apenas 5% dos casos, no qual o bacilo da tuberculose inalado infecta a via aérea e não é contido pela imunidade do paciente nesse primeiro instante; e o acometimento pós-primário, responsável por 95% dos casos, no qual o foco primário de infecção pulmonar é contido pela imunidade do paciente com uma posterior reativação da doença.

No paciente transplantado de órgão sólido, a incidência de tuberculose pulmonar é ainda maior, podendo aumentar até 20 vezes em relação aos pacientes imunocompetentes em áreas não endêmicas.^(3,4)

As manifestações clínicas de tuberculose pulmonar no paciente imunossuprimido, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos, podem muitas vezes ser atenuadas, não sendo identificados os sinais e sintomas de febre, tosse produtiva e sudorese noturna, o que dificulta e retarda seu correto diagnóstico.

A TC é a modalidade de imagem de escolha para pacientes imunossuprimidos com sintomas respiratórios de início agudo ou subagudo, muitas vezes sugerindo fortemente a hipótese diagnóstica de tuberculose pulmonar. Muitos achados radiológicos têm sido descritos nessa doença, incluindo o padrão miliar, consolidações, opacidades com atenuação em vidro fosco, lesão escavada com nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento, infiltrados pulmonares difusos,

Endereço para correspondência:

Irai Luis Giacomelli. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rua Professor Annes Dias, 295, Centro Histórico, CEP 90020-090, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 8190-9256. E-mail: iraiagiacomelli@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

linfonodomegalias mediastinais ou hilares e derrame pleural.⁽⁴⁻⁶⁾

Existem poucos relatos sobre os achados tomográficos de tuberculose pulmonar em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. O presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática da literatura com o intuito de identificar os principais padrões radiológicos da tuberculose nessa população.

MÉTODOS

Estratégias de pesquisa

Para a presente revisão sistemática, foram seguidos os preceitos do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*,⁽⁷⁾ os quais envolvem a formulação da questão de pesquisa, a localização, a seleção dos artigos científicos e a avaliação crítica dos mesmos. A pergunta de investigação utilizada foi a seguinte: quais são as apresentações da tuberculose pulmonar em radiografia e TC de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos? A pesquisa foi desenvolvida por cinco pesquisadores, sendo que quatro realizaram a busca de artigos de forma independente e cega, enquanto o quinto desempenhou o papel de revisor, sendo consultado nos casos de dúvida para estabelecer uma concordância entre as ideias. Os descritores utilizados foram os seguintes: "*tuberculosis*", "*transplants*", "*transplantation*", "*mycobacterium*" e "*lung*". Esses foram selecionados de acordo com as listas de descritores DeCS e MeSH. Para a pesquisa, foram utilizadas as seguintes bases de dados on-line: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, que engloba LILACS, *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud*, MEDLINE, Biblioteca Cochrane e SciELO. A pesquisa foi realizada entre janeiro e outubro de 2016.

CrITÉRIOS de seleção

Foram selecionados artigos em inglês, português e espanhol, publicados a partir de janeiro de 1980 até

outubro de 2017, realizados com seres humanos, que possuíam no título, resumo ou corpo do texto alguma relação com o objetivo da pesquisa. Foram excluídos os artigos repetidos e aqueles cujos resumos não eram disponíveis. Também foram excluídos artigos que não continham informações sobre achados de radiografia ou TC de tórax, os que não estavam relacionados a transplantes de órgão sólido ou tuberculose pulmonar. Não foram aplicados filtros de pesquisa. O processo de seleção dos artigos está descrito como um fluxograma na Figura 1, conforme as recomendações do *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*.⁽⁸⁾

Análise dos dados

A partir da seleção dos resumos dos estudos encontrados, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram extraídos os seguintes dados: nome dos autores, ano de publicação, país onde a pesquisa foi desenvolvida, tamanho da amostra, idade dos pacientes, sexo dos pacientes, tempo após o transplante até o diagnóstico de tuberculose, órgão transplantado, achados de TC de tórax e achados de radiografia de tórax. Os artigos selecionados foram divididos em séries de casos e em relatos de caso conforme sua apresentação.

Os resultados obtidos a partir da avaliação dos artigos selecionados serviram de base para a avaliação dos dados demográficos dos pacientes da amostra e dados de imagens do tórax. Esses últimos foram arrolados em cinco grupos de apresentação, conforme o achado predominante, a saber: nódulos miliares; escavação e nódulos centrolobulares em padrão de árvore em brotamento; consolidação e atenuação em vidro fosco; linfonodomegalia mediastinal; e derrame pleural. Essa classificação seguiu os critérios definidos pela *Fleischner Society*.⁽⁹⁾

Os artigos que discriminavam a apresentação da tuberculose somente como pulmonar, sem detalhes

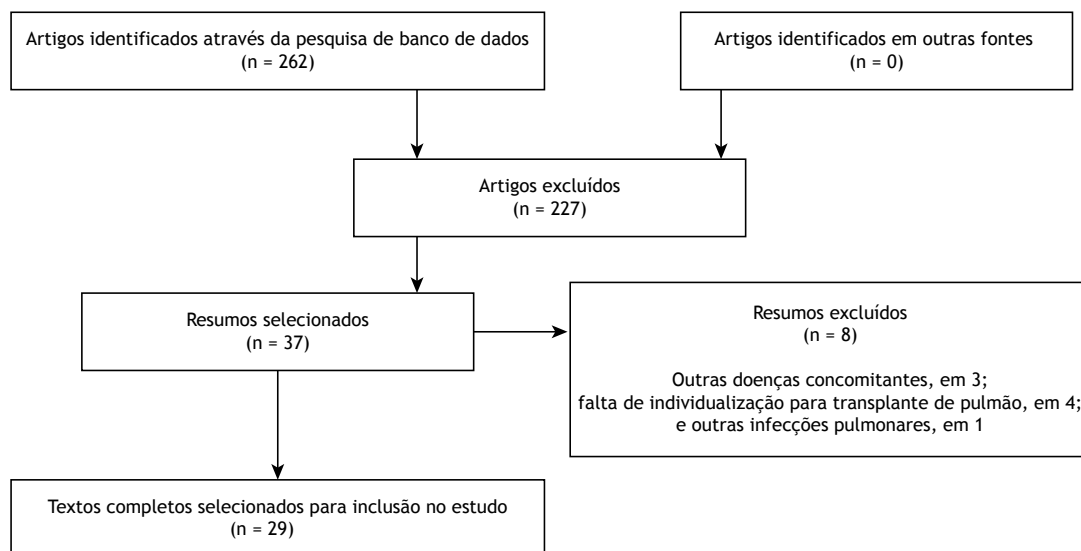


Figura 1. Seleção dos artigos analisados na presente revisão.

adicionais, foram considerados como apresentação típica de tuberculose e foram inseridos no grupo escavação e nódulos centrolobulares em padrão de árvore em brotamento. Aqueles que descreviam pequeno derrame pleural foram contabilizados dentro desse grupo, uma vez que se optou pelo padrão predominante. Da mesma forma, 3 resumos foram excluídos, pois os pacientes apresentavam sarcoma de Kaposi pulmonar e/ou infecções pulmonares concomitantes à tuberculose pulmonar.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Quatro séries de casos foram excluídas por generalizar os achados de imagem para transplantados de mais de um órgão sólido,⁽¹³⁻¹⁶⁾ assim como 1 por generalizar achados de imagem em pacientes infectados por tuberculose e outras infecções pulmonares.⁽¹⁷⁾ Tampouco foram utilizados os dados demográficos presentes em 2 artigos, pois mesclavam grupos de interesse (patologia torácica) e os de não interesse (patologia não torácica).^(5,18)

RESULTADOS

Foram selecionados 16 séries de casos^(5,18-32) e 13 relatos de casos⁽³³⁻⁴⁵⁾ de pacientes transplantados de órgãos sólidos com tuberculose pulmonar cujos achados de imagem torácica estavam disponíveis, totalizando 219 pacientes. Obtiveram-se dados oriundos de países de todos os continentes. Os maiores números de pacientes incluídos nos estudos selecionados tiveram origem no Brasil e na Coreia do Sul (78 e 35 pacientes, respectivamente; Tabela 1).^(26,29,31,32)

A tuberculose pulmonar ocorreu mais comumente em homens, considerando-se os dois estudos mais representativos (65% e 72%, respectivamente).^(26,29) A maioria dos pacientes acometidos com tuberculose pulmonar estava entre a quarta e a sexta década de vida. O diagnóstico de tuberculose pulmonar foi

realizado entre 3 meses e 12 meses após o transplante (Tabela 1).

A incidência de casos de tuberculose em relação ao número de transplantados do mesmo órgão em cada instituição avaliada variou de 0,09% a 4,7% dos casos, com uma incidência média de 1,12%. Foram encontrados 53 casos de transplantados de pulmão com diagnóstico de tuberculose pulmonar, com predomínio do padrão escavação/árvore em brotamento em 66% (35/53 casos; Tabela 2).

A maior amostra de pacientes obtida foi de transplantados de rim (96 pacientes); aproximadamente um terço desses apresentava escavação e nódulos centrolobulares em padrão de árvore em brotamento, seguidos pelas classificações "linfonodomegalia" e "derrame pleural", que juntas também englobavam um terço dos casos (Tabela 3). A Tabela 4 mostra os achados de TC de tórax em 51 pacientes transplantados de fígado; desses, 62% apresentavam escavação e nódulos centrolobulares em padrão de árvore em brotamento.

DISCUSSÃO

O presente estudo representa, até onde sabemos, a única revisão sistemática na literatura envolvendo achados de imagem torácica em transplantados de órgãos sólidos diagnosticados com tuberculose pulmonar, com 219 casos analisados. Identificaram-se 96, 70 e 53 casos de transplantados de rim, fígado e pulmão, respectivamente. Essa proporção de casos com tuberculose pulmonar provavelmente está relacionada à proporção de transplantados de cada órgão, que ocorre de forma semelhante.

Nos artigos selecionados, ou seja, aqueles que continham achados de imagem, as prevalências de

Tabela 1. Dados obtidos das séries de casos selecionadas na presente revisão sistemática.

Autores	País	Órgão transplantado	Casos, n	Tempo de diagnóstico de tuberculose após o transplante, meses
Torre-Cisneros et al. ⁽⁵⁾	Espanha	Pulmão	4	ND
		Rim	6	ND
		Fígado	7	ND
Aslani et al. ⁽¹⁸⁾	Irã	Rim	16	ND
Kaaroud et al. ⁽¹⁹⁾	Tunísia	Rim	6	ND
Mortensen et al. ⁽²⁰⁾	EUA	Pulmão	3	3,7
Kesten et al. ⁽²¹⁾	EUA	Pulmão	2	3
Schulma et al. ⁽²²⁾	EUA	Pulmão	2	3
Ram et al. ⁽²³⁾	Índia	Rim	16	ND
Shreeniwas et al. ⁽²⁴⁾	EUA	Pulmão	1	3
Schulma et al. ⁽²⁵⁾	EUA	Pulmão	2	11
Pereira et al. ⁽²⁶⁾	Brasil	Rim	40	8,6
Malouf et al. ⁽²⁷⁾	Austrália	Pulmão	12	ND
Jiang et al. ⁽²⁸⁾	China	Rim	7	12
Lyu et al. ⁽²⁹⁾	Coreia do Sul	Fígado	35	10
Meyers et al. ⁽³⁰⁾	EUA	Fígado	9	ND
Giacomelli et al. ⁽³¹⁾	Brasil	Pulmão	19	3,2
Schuhmacher Neto et al. ⁽³²⁾	Brasil	Fígado	19	2,6

ND: não disponível.

Tabela 2. Achados de radiografia e de TC de tórax em pacientes transplantados de pulmão.

Achados	Radiografia	TC	n	%
Opacidade em vidro fosco/consolidações	1	9	10	18,9
Escavação/árvore em brotamento	24	11	35	66,0
Linfonodomegalia mediastinal	0	4	4	7,5
Miliar	0	2	2	3,8
Derrame pleural	2	0	2	3,8
Total	27	26	53	100

Tabela 3. Achados de radiografia e de TC de tórax em pacientes transplantados de rim.

Achados	Radiografia	TC	n	%
Opacidade em vidro fosco/consolidações	0	9	9	9,38
Escavação/árvore em brotamento	5	29	34	35,4
Linfonodomegalia mediastinal	6	8	14	14,6
Miliar	1	22	23	24
Derrame pleural	11	5	16	16,7
Total	23	73	96	100

Tabela 4. Achados de radiografia e de TC de tórax em pacientes transplantados de fígado.

Achados	Radiografia	TC	n	%
Opacidade em vidro fosco/consolidações	0	1	1	1,4
Escavação/árvore em brotamento	0	47	47	67,2
Linfonodomegalia mediastinal	0	10	10	14,3
Miliar	0	12	12	17,1
Total	0	70	70	100

transplantados com tuberculose variaram de 0,09% a 4,7%; portanto, essas prevalências não representam o total do número de casos, o que não era o propósito do presente estudo. Tais proporções permitem somente inferir um valor aproximado da prevalência real.

Os estudos com maior número de pacientes incluídos eram de origem brasileira, sul-coreana, indiana e iraniana. É necessário ressaltar que a tuberculose possui distribuição endêmica em determinados países, diferentemente de outras doenças oportunistas de distribuição ubíqua. As incidências de transplantados com tuberculose pulmonar sempre estarão relacionadas à incidência de tuberculose na região na qual o paciente e o doador residem.

Houve um predomínio de homens, em uma relação aproximada de 2:1; porém, é necessário considerar que aproximadamente metade dos artigos não trazia dados demográficos ou os extrapolavam para outras doenças além da tuberculose e que, portanto, não foram incluídos. A idade da maioria dos pacientes estava entre a quarta e a sexta década de vida. Uma avaliação completa dos achados demográficos poderia

ser mais adequada caso fossem avaliados todos os artigos sobre transplantados de órgãos sólidos com tuberculose, e não somente aqueles que apresentassem achados de imagem torácica.

Dados sobre o tempo do diagnóstico de tuberculose após o transplante estavam presentes em cerca da metade dos estudos com transplantados de pulmão ou de rim e na maior parte daqueles com pacientes transplantados de fígado. O momento do diagnóstico variou entre 3 e 11 meses para transplantados de pulmão, com mediana entre 3 e 4 meses. Essa variação foi entre 8 e 12 meses em relação aos transplantados de rim e entre 2,6 e 12 meses em relação aos transplantados de fígado.

Aproximadamente 66% dos pacientes transplantados de pulmão com diagnóstico de tuberculose apresentaram um padrão típico de acometimento pulmonar (escavações e padrão em árvore em brotamento), ou seja, padrões atípicos ocorreram em apenas um terço dos casos. Diferentemente dos transplantados de pulmão, somente um terço (34/96) dos transplantados de rim tiveram a apresentação clássica de tuberculose pulmonar; aproximadamente 25% dos pacientes cursaram com apresentação miliar, enquanto aqueles com predomínio de linfonodomegalia ou de derrame pleural representaram também um terço dos pacientes.

A maior parte dos dados obtidos dos transplantados de rim teve origem em achados de TC (76%), enquanto 100% dos dados dos transplantados de fígado eram oriundos de imagens de TC. No caso desses últimos, a maioria tinha a apresentação típica da doença pulmonar (67,2%). Em nossa amostra de transplantados de fígado, não se encontrou a apresentação predominante de derrame pleural.

Em pacientes coinfectados com HIV, a infecção pulmonar por tuberculose cursou mais comumente com linfonodomegalia e doença miliar.⁽⁴⁶⁾ Linfonodomegalia hilar e mediastinal ocorreram em 60% dos pacientes dessa população.^(47,48)

Observando nossos resultados, infere-se que transplantados de rim tendem a ter uma apresentação mais similar à de pacientes com tuberculose e HIV, uma vez que esses apresentaram uma maior proporção de casos de linfonodomegalia e de comprometimento miliar; isso não ocorreu com os transplantados de pulmão e fígado, que tenderam a ter uma ocorrência mais semelhante à da população em geral.

No levantamento de artigos para a presente revisão, observaram-se outras apresentações não definidas na classificação descrita na seção métodos. Boedefeld et al.⁽³⁵⁾ relataram um caso de tuberculose pulmonar com acometimento pericárdico associado. Houve também dois casos relatados de transplantados com apresentação de tuberculose pulmonar em forma de massas.^(39,45)

Houve relatos de tuberculose pulmonar em transplantados de órgãos sólidos apresentando radiografia normal, assim como ocorre em pacientes hígidos, com incidências não concordantes nos estudos. Lyu et al.⁽²⁹⁾ também identificaram pacientes que desenvolveram

tuberculose pulmonar com imagens de TC normais. Portanto, exames de imagem de tórax normais não excluem o diagnóstico de tuberculose pulmonar em transplantados de órgãos sólidos. A incidência desse evento pode ser mais bem avaliada em estudos clínicos de tuberculose nessa população. Carlsen et al.⁽⁴²⁾ afirmaram em seu relato de caso que a presença de linfonodos mediastinais calcificados pode ajudar a incluir o diagnóstico de tuberculose como hipótese.

Em resumo, a maioria dos pacientes transplantados de pulmão e fígado cursa com tuberculose pulmonar de

apresentação clássica, do tipo escavações e nódulos em árvore em brotamento (em 66,0 e 67,2% dos casos, respectivamente); porém, essa apresentação ocorre somente em um terço dos pacientes transplantados de rim, que têm apresentação similar à de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose. Estudos que avaliem diferenças sociodemográficas e, em especial, o esquema de imunossupressão, podem auxiliar no levantamento de novas hipóteses para o predomínio da apresentação atípica da tuberculose pulmonar em transplantados de rim.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; C2016 [cited 2016 Aug 7]. Media centre: Tuberculosis; [about 8 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2016 Jun 10]. Tuberculose - 2015: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. Boletim Epidemiológico. 2015;46(09). [Adobe Acrobat document, 19p.]. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007--BE-Tuberculose--para-substitui--o-no-site.pdf>
- Subramanian A, Dorman S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S57-62. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02894.x>
- Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77. <https://doi.org/10.1086/514993>
- Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657-65. <https://doi.org/10.1086/599035>
- Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(4):771-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.150.4.771>
- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- Kalra V, Agarwal SK, Khilnani GC, Kapil A, Dar L, Singh UB, et al. Spectrum of pulmonary infections in renal transplant recipients in the tropics: a single center study. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(3):551-9. <https://doi.org/10.1007/s11255-005-4012-9>
- Rathi M, Gundlapalli S, Ramachandran R, Mohindra S, Kaur H, Kumar V, et al. A rare case of Cytomegalovirus, Scedosporium apiospermum and Mycobacterium tuberculosis in a renal transplant recipient. *BMC Infect Dis*. 2014;14:259. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-259>
- Krayem AB, Abdullah LS, Raweily EA, Wali SO, Rawas MM, Samman YS, et al. The diagnostic challenge of pulmonary Kaposi's sarcoma with pulmonary tuberculosis in a renal transplant recipient: a case report. *Transplantation*. 2001;71(10):1488-91. <https://doi.org/10.1097/00007890-200105270-00024>
- Tabarsi P, Farshidpour M, Marjani M, Baghaei P, Yoisefzadeh A, Najafizadeh K, et al. Mycobacterial infection and the impact of rifabutin treatment in organ transplant recipients: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):6-11. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.148710>
- Schultz V, Marroni CA, Amorim CS, Baethgen LF, Pasqualotto AC. Risk factors for hepatotoxicity in solid organ transplants recipients being treated for tuberculosis. *Transplant Proc*. 2014;46(10):3606-10. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.09.148>
- Singh N, Patterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77. <https://doi.org/10.1086/514993>
- Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(2):106-12. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00475.x>
- Eyüboğlu FÖ, Küpeli E, Bozbaş SS, Ozen ZE, Akkurt ES, Aydoğan C, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant recipients: 12 years of experience. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3458-61. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.09.024>
- Aslani J, Einollahi B. Prevalence of tuberculosis after renal transplantation in Iran. *Transplant Proc*. 2001;33(5):2804-5. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(01\)02197-2](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(01)02197-2)
- Kaaroud H, Beji S, Boubaker K, Abderrahim E, Ben Hamida F, Ben Abdallah TB, et al. Tuberculosis after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1012-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.032>
- Mortensen E, Hellinger W, Keller C, Cowan LS, Shaw T, Hwang S, et al. Three cases of donor-derived pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients and review of 12 previously reported cases: opportunities for early diagnosis and prevention. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):67-75. <https://doi.org/10.1111/tid.12171>
- Kesten S, Chaparro C. Mycobacterial infections in lung transplant recipients. *Chest*. 1999;115(3):741-5. <https://doi.org/10.1378/chest.115.3.741>
- Schulma LL, Htun T, Staniloae C, McGregor CC, Austin JH. Pulmonary nodules and masses after lung and heart-lung transplantation. *J Thorac Imaging*. 2000;15(3):173-9. <https://doi.org/10.1097/00005382-200007000-00004>
- Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(2):97-101. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00182.x>
- Shreenivas R, Schulman LL, Berkmen YA, McGregor CC, Austin JH. Opportunistic bronchopulmonary infections after lung transplantation: clinical and radiographic findings. *Radiology*. 1996;200(2):349-56. <https://doi.org/10.1148/radiology.200.2.8685324>
- Schulma LL, Scully B, McGregor CC, Austin JH. Pulmonary tuberculosis after lung transplantation. *Chest*. 1997;111(5):1459-62. <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1459>
- Pereira M, Gazzoni FF, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Giacomelli IL, et al. High-resolution CT findings of pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150686. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150686>
- Malouf MA, Glanville AL. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1611-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9808113>
- Jiang T, Xue F, Zheng X, Yu H, Tao X, Xiao X, et al. Clinical data and CT findings of pulmonary infection caused by different pathogens after kidney transplantation. *Eur J Radiol*. 2012;81(6):1347-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.070>
- Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2011;17(8):963-8. <https://doi.org/10.1002/lt.22319>
- Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity

- of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation*. 2000;69(1):64-9. <https://doi.org/10.1097/00007890-200001150-00013>
31. Giacomelli IL, Schuhmacher Neto R, Nin CS, Cassano PS, Pereira M1, Moreira JDS, et al. High-resolution computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):270-273. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000306>
32. Schuhmacher Neto R, Giacomelli IL, Schuller Nin C, da Silva Moreira J, Comaru Pasqualotto A, Marchiori E, et al. High-resolution CT findings of pulmonary tuberculosis in liver transplant patients. *Clin Radiol*. 2017;72(10):899.e9-899.e14. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.05.006>
33. Winthrop KL, Kubak BM, Pegues DA, Hufana C, Costamagna P, Desmond E, et al. Transmission of mycobacterium tuberculosis via lung transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(9):1529-33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00536.x>
34. Ardalan MR, Shoja MM, Ghabili K. Concomitant pulmonary tuberculosis and tuberculous appendicitis in a recipient of a renal transplant: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:191. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-191>
35. Boedefeld RL, Eby J, Boedefeld WM 2nd, Stanley D, Lau LC, Kern JA, et al. Fatal Mycobacterium tuberculosis infection in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(10):1176-8. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.07.009>
36. Shitrit D, Bendayan D, Saute M, Kramer MR. Multidrug resistant tuberculosis following lung transplantation: treatment with pulmonary resection. *Thorax*. 2004;59(1):79-80.
37. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):374-6. <https://doi.org/10.1164/ajrcom.152.1.7599848>
38. Place S, Knoop C, Rimmelink M, Baldassarre S, Van Vooren JP, Jacobs F, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in a heart-lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(3):219-24. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00194.x>
39. Lee J, Yew WW, Wong CF, Wong PC, Chiu CS. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(10):1168-73. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)01189-0](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(02)01189-0)
40. Kumar D, Budev M, Koval C, Hellinger WC, Gordon SM, Tomford JW. Donor-derived tuberculosis (TB) infection in lung transplant despite following recommended algorithm. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2225-6. <https://doi.org/10.1111/ajt.12344>
41. Kukrej N, Cook GJ, Pattison JM. Positron-emission tomography used to diagnose tuberculosis in a renal transplant patient. *Am J Transplant*. 2002;2(1):105-7. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.020117.x>
42. Carlsen SE, Bergin CJ. Reactivation of tuberculosis in a donor lung after transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154(3):495-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.154.3.2106211>
43. Wong KK, Lim ST, Yeung CK, Ng WL, Ong GB. Disseminated tuberculosis in a renal transplant recipient. *Aust N Z J Surg*. 1983;53(2):173-5. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1983.tb02422.x>
44. Duggal R, Rajwanshi A, Gupta N, Lal A, Singhal M. Polymicrobial lung infection in postrenal transplant recipient diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(4):294-6.
45. Tan BH, Cheah FK, Chew S, Ahmed Q. A renal transplant recipient with pulmonary nodules. *Transpl Infect Dis*. 2005;7(1):18-25. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2005.00080.x>
46. Saurborn DP, Fishman JE, Boisselle PM. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS. *J Thorac Imaging*. 2002;17(1):28-33. <https://doi.org/10.1097/00005382-200201000-00003>
47. Castañer E, Gallardo X, Mata JM, Esteba L. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Radiol*. 2004;51(2):114-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.03.008>
48. Almeida LA, Barba MF, Moreira FA, Bombarda S, Felice AS, Calore EE. Computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in adult AIDS patients. *Radiol Bras*. 2011;44(1):13-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842011000100007>



Aneurisma gigante da artéria pulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose

Francisca Gavilanes^{1,a}, Bruna Piloto^{1,b}, Caio Julio Cesar Fernandes^{1,c}

A dilatação de artéria pulmonar é uma característica bastante presente na hipertensão arterial pulmonar, sendo ainda mais pronunciada nos casos associados à esquistossomose.⁽¹⁾ Dilatações aneurismáticas da artéria pulmonar, embora menos frequentes, têm potencial muito maior de complicações, desde sua dissecação⁽²⁾ até a compressão extrínseca de outras regiões.

Apresentamos o caso de um paciente de 38 anos com diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose com mais de 10 anos de evolução, com compressão aórtica e coronariana em decorrência de aneurisma gigante da artéria pulmonar. A pressão média de artéria pulmonar era de 33 mmHg, a pressão capilar pulmonar era de 10 mmHg e o débito cardíaco

era de 6,9 l/min, sem evidência de cardiopatia congênita ou de doença pulmonar. O paciente tinha queixas de palpitações, dispneia classe funcional IV e síncope aos esforços. A radiografia e a angiotomografia de tórax evidenciaram aneurisma gigante de artéria pulmonar (Figuras 1A e 1B), sem evidência de tromboembolismo; porém, com calcificações em ramos principais da artéria pulmonar e compressão parcial de aorta e do tronco da coronária esquerda (Figuras 1C e 1D). Pouco se sabe sobre o comportamento dinâmico dessas grandes dilatações vasculares,⁽³⁾ devendo-se sempre ser considerado seu potencial complicador, particularmente em pacientes com desproporção entre os sintomas e o comprometimento hemodinâmico.

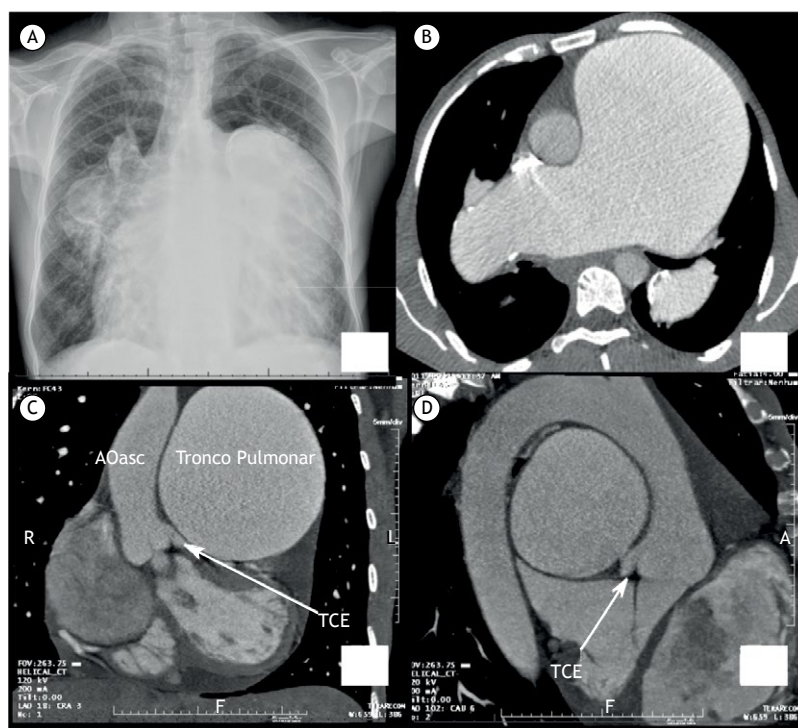


Figura 1. Em A, radiografia de tórax; em B, TC de tórax evidenciando dilatação aneurismática da artéria pulmonar; e em C e D, reconstrução da imagem tomográfica evidenciando compressão extrínseca da aorta ascendente e do tronco da artéria coronária esquerda (TCE; setas brancas) pela dilatação da artéria pulmonar. AOasc: aorta ascendente.

REFERÊNCIAS

1. Hoette S, Figueiredo C, Dias B, Alves JL Jr, Gavilanes F, Prada LF, et al. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. BMC Pulm Med. 2015;15:118. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0115-y>
2. Corrêa Rde A, Silva LC, Rezende CJ, Bernardes RC, Prata TA, Silva HL. Pulmonary hypertension and pulmonary artery dissection. J Bras Pneumol. 2013;39(2):238-41. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000200016>
3. Vonk-Noordegraaf A, Souza R. Cardiac magnetic resonance imaging: What can it add to our knowledge of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension? Am J Cardiol. 2012;110(6 Suppl):25S-31S. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.013>

1. Unidade de Circulação Pulmonar, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
a. <http://orcid.org/0000-0002-1385-5222>; b. <http://orcid.org/0000-0002-8756-0400>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4912-021X>



Conhecimento e percepção de médicos e enfermeiros em três capitais brasileiras com alta incidência de tuberculose a respeito da transmissão e prevenção da doença

Jonas Ramos^{1,a}, Maria F Wakoff-Pereira^{1,b}, Marcelo Cordeiro-Santos^{2,3,c},
Maria de Fátima Militão de Albuquerque^{4,d}, Philip C Hill^{5,e}, Dick Menzies^{6,f},
Anete Trajman^{6,7,g}

AO EDITOR:

Os *Sustainable Development Goals* (Objetivos de Desenvolvimento Sustentável)⁽¹⁾ e a *End TB Strategy* (Estratégia para o Fim da TB)⁽²⁾ estabeleceram metas para que a tuberculose seja eliminada até 2050. Projeções recentes mostram que, para atingir as metas intermédias de 2030, é essencial a prevenção por meio da detecção e tratamento da infecção tuberculosa latente (ITBL).⁽³⁾ Os principais grupos-alvo do tratamento de ITBL são pacientes imunodeprimidos⁽⁴⁾ e contatos próximos de casos iniciais (*index cases*),⁽⁵⁾ pois o risco de TB ativa é muito alto nesses indivíduos. No entanto, menos de 5% dos contatos infectados são diagnosticados e tratados de modo a prevenir a TB.⁽⁶⁾ Os motivos disso ainda não estão claros.

No Brasil, ocorrem grandes perdas nas primeiras etapas do processo de tratamento da ITBL: apenas 43% de todos os contatos próximos são identificados, e, destes, apenas 3% passam a receber tratamento.⁽⁷⁾ A percepção de pacientes iniciais e contatos não parece ser a raiz do problema. Os pacientes iniciais temem que os contatos adoçam e, portanto, dizem a eles que têm tuberculose. Os contatos também temem a tuberculose e declaram que aceitariam receber tratamento para prevenir a doença caso fosse prescrito.⁽⁷⁾ No presente estudo, usamos uma pesquisa de conhecimento, atitudes e práticas⁽⁸⁾ para explorar as perspectivas de médicos e enfermeiros da atenção primária a respeito da transmissão e prevenção da tuberculose em 12 unidades básicas de saúde nas cidades de Recife, Manaus e Rio de Janeiro, onde a incidência de tuberculose no Brasil é maior.⁽⁹⁾ O presente estudo faz parte de um estudo maior cujo objetivo é apresentar soluções para o problema supracitado (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00931736 [http://www.clinicaltrials.gov/]). As unidades básicas de saúde supracitadas são as mesmas em que foram entrevistados os pacientes iniciais e contatos.⁽⁷⁾

Entre janeiro de 2015 e julho de 2016, entrevistadores treinados aplicaram um questionário semiestruturado com perguntas abertas sobre transmissão e prevenção de tuberculose aos médicos e enfermeiros que concordaram em participar do estudo. O questionário usado no presente estudo é uma versão abreviada de um questionário que já foi usado na Indonésia,⁽¹⁰⁾ previamente traduzido para o português e adaptado para uso no Brasil por nosso grupo de pesquisa. Um estudo piloto com 10 profissionais de saúde permitiu que refinássemos o instrumento. As respostas dos participantes foram divididas em categorias pré-definidas, e as categorias foram consideradas satisfatórias (não necessariamente 100% corretas) caso as respostas tenham incluído categorias consideradas "obrigatórias" e não tenham incluído nenhuma categoria considerada "inaceitável". Por exemplo, a prevenção de doença tuberculosa em contatos infectados foi considerada satisfatória caso tenha sido mencionado tomar remédios, isoniazida ou qualquer esquema profilático eficaz e caso não tenha sido mencionada nenhuma crença religiosa. Para determinar se as respostas eram satisfatórias ou não, um grupo de três especialistas julgava as respostas ligeiramente incorretas de modo a determinar se teriam impacto negativo no tratamento de contatos ou não. As respostas foram comparadas entre médicos e enfermeiros, entre profissionais de saúde com e sem treinamento prévio em tuberculose e entre as três cidades envolvidas no estudo.

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições envolvidas (Rio de Janeiro, Protocolo n. CAAE 762.361; Manaus, Protocolo n. CAAE 998.112 e Recife, Protocolo n. CAAE 1.097.557). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e suas respostas permaneceram anônimas.

Os entrevistadores abordaram 55 médicos e 46 enfermeiros, todos os quais concordaram em participar. Do total da amostra, 58% disseram que haviam recentemente

1. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus (AM) Brasil.

3. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus (AM) Brasil.

4. Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife (PE) Brasil.

5. Centre for International Health, University of Otago, Dunedin, New Zealand.

6. Respiratory Epidemiology & Clinical Research Unit – RECRU – McGill University, Montreal, Canada.

7. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-9034-3311>; b. <http://orcid.org/0000-0003-4638-2166>; c. <http://orcid.org/0000-0002-7140-7145>;

d. <http://orcid.org/0000-0002-4999-4160>; e. <http://orcid.org/0000-0002-7006-0549>; f. <http://orcid.org/0000-0003-1601-4514>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-4000-4984>

Tabela 1. Proporções de respostas satisfatórias a perguntas em uma pesquisa de conhecimento, atitudes e práticas com 55 médicos e 46 enfermeiros em três cidades brasileiras com alta incidência de tuberculose.

Pergunta	Proporção de respostas satisfatórias
Conhecimento	
Como se evita que um contato de um paciente inicial com TB seja infectado?	50%
Como se evita que uma pessoa com ITBL fique doente?	68%
Que testes são recomendados para contatos assintomáticos?	57%
Que testes são recomendados para contatos com tosse?	48%
Como você determina que um contato de um paciente com TB foi infectado (isto é, que está com ITBL)?	46%
De acordo com as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, que contatos domiciliares devem receber tratamento para ITBL?	38%
Qual é a duração mínima do tratamento de ITBL com isoniazida para prevenir a doença tuberculosa?	56%
Qual é a duração ideal do tratamento de ITBL com isoniazida para prevenir a doença tuberculosa?	7%
Qual é a dose recomendada de isoniazida para o tratamento de ITBL em crianças?	16%
Qual é a dose diária de isoniazida para o tratamento de ITBL em adultos?	7%
Quais são os efeitos colaterais mais comuns da isoniazida?	82%
Que contatos domiciliares devem receber vacina BCG?	15%
O que você deve fazer se um adulto que esteja tomando isoniazida para o tratamento de ITBL apresentar náuseas e perda de apetite?	67%
O que você deve fazer se uma criança que esteja tomando isoniazida para o tratamento de ITBL apresentar náuseas e perda de apetite?	48%
O que você deve fazer se um adulto que esteja tomando isoniazida para o tratamento de ITBL apresentar icterícia?	69%
O que você deve fazer se uma criança que esteja tomando isoniazida para o tratamento de ITBL apresentar icterícia?	65%
Atitudes	
Você acredita que seja importante investigar a presença de TB ativa em uma criança que more com um paciente com TB ativa?	73%
Você acredita que seja importante investigar a presença de ITBL em uma criança que more com um paciente com TB ativa?	54%
Você acredita que seja importante investigar a presença de TB ativa em um adulto que more com um paciente com TB ativa?	63%
Você acredita que seja importante investigar a presença de ITBL em um adulto que more com um paciente com TB ativa?	51%
Você acredita que esta unidade de saúde deveria ser responsável por investigar adultos e crianças que morem com um paciente com TB ativa?	78%
Às vezes, os pais/responsáveis não trazem seus contatos infantis à unidade de saúde para a investigação de ITBL/TB. Em sua opinião, quais são os principais motivos disso?	92%
Às vezes, os contatos adultos não vêm à unidade de saúde para serem investigados. Em sua opinião, quais são os principais motivos disso?	93%
Nesta unidade de saúde, quais são as dificuldades em avaliar uma criança que more com um paciente com TB?	71%
Nesta unidade de saúde, quais são as dificuldades em avaliar um adulto que more com um paciente com TB?	51%
TB: tuberculose; e ITBL: infecção tuberculosa latente.	

recebido treinamento formal em tuberculose. Destes, 57% haviam recebido treinamento em prevenção de tuberculose e tratamento de ITBL. Não obstante o treinamento formal, menos de 50% dos participantes respondeu satisfatoriamente 7 das 16 perguntas (Tabela 1). As lacunas no conhecimento incluíram prevenção de ITBL entre contatos (51%), prevenção de doença tuberculosa após a infecção (32%), diagnóstico de ITBL (43%), indicações de tratamento de ITBL (62%), duração mínima do tratamento com isoniazida (44%),

dose de isoniazida (84%) e tratamento de eventos adversos (57%). Do total da amostra, 46% afirmaram que não consideravam importante investigar a presença de tuberculose e ITBL em contatos infantis e 49% afirmaram que não consideravam importante investigar a presença de tuberculose e ITBL em contatos adultos, atitudes que não estão de acordo com as Diretrizes Nacionais de Controle da Tuberculose.

Embora os médicos tenham mostrado melhor conhecimento a respeito do tratamento de eventos

adversos do que os enfermeiros, não houve outras diferenças significativas entre médicos e enfermeiros (com ou sem treinamento prévio) quanto ao conhecimento e percepção. No tocante às diferenças entre as três cidades, as proporções de respostas satisfatórias a respeito da transmissão da tuberculose e da investigação de contatos foram menores em Manaus, ao passo que as proporções de respostas satisfatórias a respeito da duração do tratamento com isoniazida e da dose de isoniazida foram menores no Rio de Janeiro. Em Recife, nenhum dos participantes afirmou que é importante investigar a presença de ITBL em contatos infantis ou adultos (dados referentes às respostas por categoria profissional, status de treinamento e cidade não são apresentados aqui, mas estão disponíveis, assim como o questionário usado no presente estudo, mediante solicitação ao autor correspondente).

Não obstante o treinamento prévio em tuberculose, médicos e enfermeiros da atenção primária apresentam grandes lacunas no conhecimento e atitude a respeito de como tratar contatos de pacientes com tuberculose. A inclusão do tema prevenção de tuberculose nos treinamentos e a motivação de profissionais de saúde são necessárias para superar os gargalos do tratamento de ITBL no Brasil. Propomos treinamento padronizado como solução para problemas referentes ao tratamento de ITBL em contatos próximos de pacientes com tuberculose, em conformidade com as recomendações das Diretrizes Nacionais de Controle da Tuberculose. Acreditamos que essa abordagem possa ajudar a estabelecer prioridades no tratamento de ITBL em cenários em que o processo de tratamento de contatos de pacientes com tuberculose seja um problema para o controle da doença.

REFERÊNCIAS

1. United Nations [homepage on the Internet]. New York City: United Nations; [cited 2017 Aug]. Sustainable Development Goals; [about 2 screens]. Available from: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017 Aug 25]. WHO End TB Strategy—Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015; [about 2 screens]. Available from: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/
3. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:271-86. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114431>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017 Aug 25]. Scaling up the Three I's for TB/HIV; [about 1 screen]. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/3is/en/>
5. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017 Aug 29]. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection; [about 3 screens]. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>
6. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269-1278. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30216-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30216-X)
7. Salame FM, Ferreira MD, Belo MT, Teixeira EG, Cordeiro-Santos M, Ximenes RA, et al. Knowledge about tuberculosis transmission and prevention and perceptions of health service utilization among index cases and contacts in Brazil: Understanding losses in the latent tuberculosis cascade of care. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184061>
8. World Health Organization. Stop TB Partnership [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2017 Aug 25]. Advocacy, communication and social mobilization for TB control: a guide to developing knowledge, attitude and practice surveys; 2008 [Adobe Acrobat document, 68p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43790/1/9789241596176_eng.pdf
9. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2017 Aug 25]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/>
10. Rutherford ME, Ruslami R, Anselmo M, Alisjahbana B, Yulianti N, Sampurno H, et al. Management of children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*: a public health evaluation in West Java, Indonesia. *Bull World Health Organ*. 2013;91(12):932-941A. <https://doi.org/10.2471/BLT.13.118414>



Nódulo em vidro fosco de crescimento rápido, causado por melanoma metastático e sem captação de ^{18}F fluordesoxiglicose na tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F fluordesoxiglicose/tomografia computadorizada

Giorgia Dalpiaz¹, Sofia Asiol², Stefano Fanti³, Gaetano Rea⁴, Edson Marchiori^{5,a}

AO EDITOR:

Em novembro de 2003, um homem de 33 anos foi submetido a tratamento cirúrgico de melanoma maligno no tórax. A taxa mitótica era de 4 mitoses/mm², e o tumor tinha 1,35 mm de espessura, sem ulceração da pele, invasão linfovascular ou invasão perineural. Após 5 anos de acompanhamento, a TC revelou um nódulo semissólido (nódulo em vidro fosco puro) de 15 mm no lobo inferior direito (Figura 1A). A TC de controle, realizada 6 meses depois, mostrou que o nódulo aumentara de tamanho e apresentava um componente sólido excêntrico (Figura 1B). A tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F fluordesoxiglicose (FDG-PET, do inglês *^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) com TC (FDG-PET/TC) mostrou que o nódulo não apresentava captação de FDG (Figura 1C). Não havia metástases nodais ou à distância. Foi realizada a ressecção cirúrgica da lesão pulmonar. O exame histológico revelou a disseminação de células de melanoma ao longo das paredes alveolares, com crescimento lepidico (Figura 1D). Não se detectou hemorragia em torno da lesão. A análise imuno-histoquímica da proteína S-100 mostrou que as células do melanoma estavam próximas de epitélio alveolar normal com resultado positivo para citoqueratina 7. Portanto, o paciente recebeu diagnóstico de câncer de pulmão metastático proveniente de um melanoma cutâneo primário. Ele passou a receber quimioterapia com dacarbazina e cisplatina, mas não mostrou sinais de melhora. O paciente morreu alguns meses depois, em virtude da progressão da doença.

Nódulos semissólidos são achados tomográficos que podem ser classificados em nódulos em vidro fosco puros e parcialmente sólidos. Já se relatou que nódulos pulmonares semissólidos apresentam relação com diversas doenças pulmonares, tais como doenças não neoplásicas, neoplasias primárias e neoplasias metastáticas. Os padrões tomográficos do comprometimento do parênquima pulmonar em virtude de melanoma maligno variam. Nódulos sólidos múltiplos constituem o achado tomográfico mais comum. O melanoma metastático pulmonar que

aparece em forma de nódulo solitário em vidro fosco é muito incomum.⁽¹⁻³⁾ A captação negativa de FDG na FDG-PET/TC é esperada, assim como o é em outras lesões com crescimento lepidico, tais como adenocarcinomas pulmonares periféricos (e seus precursores) e metástases provenientes de adenocarcinoma do trato gastrointestinal.⁽⁴⁾ São várias as etiologias dos nódulos semissólidos, tanto benignas como malignas. Quando os nódulos pulmonares semissólidos são persistentes, é muito

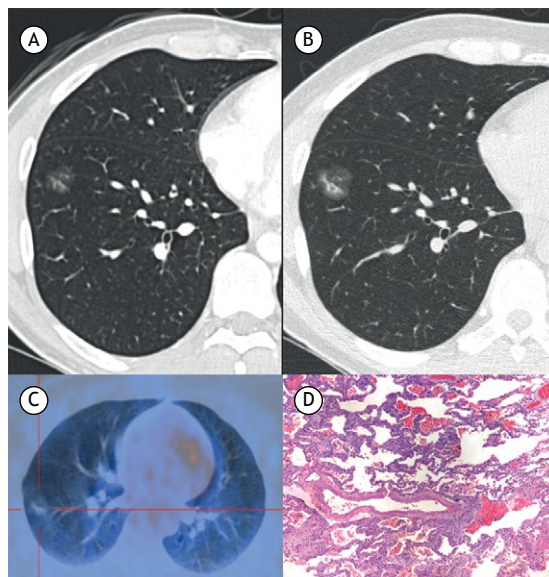


Figura 1. Em A, TC axial de tórax mostrando nódulo semissólido (nódulo em vidro fosco puro) de 15 mm no lobo inferior direito. Em B, TC de tórax realizada 6 meses depois da primeira, mostrando que o nódulo havia aumentado de tamanho e apresentava um componente sólido excêntrico. Em C, tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F fluordesoxiglicose/TC mostrando que o nódulo não apresentava captação de ^{18}F fluordesoxiglicose. Em D, fotomicrografia mostrando a disseminação de células de melanoma ao longo das paredes alveolares, com crescimento lepidico (coloração com H&E; aumento: 50 $\times$). A imuno-histoquímica mostrou que as células eram positivas para a proteína S-100, que é um marcador melanocítico (não mostrado).

1. Department of Radiology, Bellaria Hospital, Bologna, Italy.

2. Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Surgical Pathology Section, University of Bologna, Italy.

3. Department of Nuclear Medicine, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy.

4. Department of Radiology, Monaldi Hospital, Naples, Italy.

5. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>

provável que representem parte do espectro patológico do adenocarcinoma pulmonar.⁽⁵⁾ Embora os achados de imagem não tenham sido patognomônicos em nosso paciente, o rápido crescimento em curto espaço de tempo levantou a suspeita de doença metastática.^(1,5) A FDG-PET/TC tem um papel importante no estadiamento nodal para decisões referentes à resseção cirúrgica; está sendo investigado o uso de resseção cirúrgica limitada

em pacientes com nódulos semissólidos, porém sem metástases nodais documentadas.⁽⁴⁾ A resseção cirúrgica é o método preferido para o diagnóstico histológico de nódulos semissólidos.⁽⁵⁾ Em pacientes com melanoma maligno, a presença de um nódulo pulmonar semissólido solitário que cresça rapidamente ao longo de alguns meses deve levantar a suspeita de metástase, não obstante a captação negativa de FDG na FDG-PET/TC.

REFERÊNCIAS

1. Kang MJ, Kim MA, Park CM, Lee CH, Goo JM, Lee HJ. Ground-glass nodules found in two patients with malignant melanomas: different growth rate and different histology. *Clin Imaging* 2010; 34(5):396-399.
2. Dalpiaz G, Kawamukai K, Parisi AM, La Torre L, Forcella D, Leuzzi G. Ground-glass opacity of the lung in a patient with melanoma: "The radiological seed of doubt". *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34(6):390-392.
3. Mizuuchi H, Suda K, Kitahara H, Shimamatsu S, Kohno M, Okamoto T, et al. Solitary pulmonary metastasis from malignant melanoma of the bulbar conjunctiva presenting as a pulmonary ground glass nodule: Report of a case. *Thorac Cancer* 2015;6(1):97-100.
4. Erasmus JJ, Macapinlac HA. Low-sensitivity FDG-PET studies: less common lung neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012;42(4):255-260.
5. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2015;266(1):304-317.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpnepneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

11º CONGRESO ALAT

INSCRIÇÕES ABERTAS

Congresso da ALAT
ALAT Congress
ALAT Kongress
Congrès ALAT



www.alat2018.mx
#ALATCDMX2018

CIUDAD DE MÉXICO
27 al 30 de Junio 2018
Centro Banamex

México espera-nos!

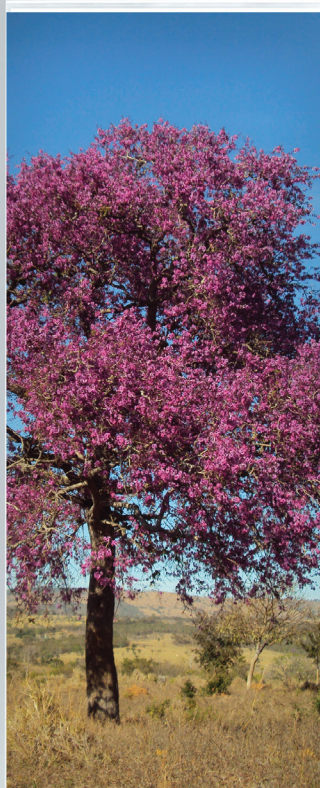


www.alatorax.org

O ESTADO DE GOIÁS RECEBERÁ UMA ILUSTRE VISITA:

O principal congresso brasileiro de pneumologia e tisiologia.

A SBPT convida você a agregar novos conhecimentos através de uma grade científica cuidadosamente elaborada, que vai abranger a maioria das doenças do sistema respiratório junto com um renomado time de congressistas estrangeiros e nacionais. Será uma oportunidade única para você levar mais conhecimento para dentro do seu consultório e para seus pacientes, e também conhecer as belezas do Estado de Goiás, do dia 4 a 8 de agosto de 2018!



Realização:



**PREPARE-SE E
COMPAREÇA!**



**XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia
e XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória**

CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA/GO • DE 4 A 8 DE AGOSTO DE 2018.