



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 45, Número 2
março | abril
2019

Volume 45, Número 2
março | abril
2019

DESTAQUE

**Mortalidade por
tuberculose no Brasil**

**Microbiologia das
micobacterioses
pulmonares**

**Infecção latente por
tuberculose e
doenças
reumatológicas**



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Novo Fator de Impacto



www.jornaldepneumologia.com.br





Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 2, março/abril 2019

EDITOR CHEFE

Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

VICE-EDITOR

Rogerio Souza - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

EDITORES ASSOCIADOSAlfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiaisBruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânicaDanilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratóriaDenise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasDirceu Solé - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Pneumopatia Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** ImagemFabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOCFernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasFrederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratóriaGiovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** TuberculoseKlaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** ImagemMarcelo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonarMárcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** AsmaOtávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratóriasPedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** SonoRicardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopiaSimone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/ExercícioUbiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionaisZafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória**CONSELHO EDITORIAL**

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Alvaro 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 Segorbe 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 Silvia 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 Martinez - 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 Dolnikoff - 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 - Canada

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 - SP

Associação 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/jbpm

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL





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 2019-2020):

Presidente: Dr. José Miguel Chatkin - RS

Presidente Eleita (biênio 2021/2022): Dra. Irma de Godoy - SP

Secretário Geral: Dra. Raquel Melo Nunes de Carvalho - DF

Diretor de Defesa Profissional: Dr. Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

Diretor Financeiro: Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos - RJ

Diretor de Assuntos Científicos: Dr. José Antônio Baddini Martinez - SP

Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Dr. Alberto Cukier - SP

Diretora de Comunicação: Dra. Tatiana Galvão - BA

Presidente do Congresso SBPT 2020: Dr. Mário Terra Filho - SP

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Dr. Bruno Guedes Baldi - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2019-2020)

Efetivos: Dr. Ronaldo Rangel Travassos Júnior, Dr. David Vogel Koza, Dr. Jamocyr Moura Marinho

Membros Suplentes: Dr. Márcio Andrade Martins, Dr. Fernando Antônio Mendonça Guimarães, Dr. Thúlio Marques Cunha

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono: Sônia Maria G. P. Togeiro Moura

Departamento Endoscopia Respiratória: Guilherme Sôstenes Costa Montal

Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares

Departamento imagem: Bruno Hochhegger

Departamento Patologia pulmonar: Vera Luiza Capelozzi

Departamento Pneumopediatria: Diego Djones Brandenburg

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão DPOC: Paulo José Zimmermann Teixeira

Comissão Asma Brônquica: Maria Alenita de Oliveira

Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faibischew Prado

Comissão Circulação Pulmonar: Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes

Comissão de Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais: Carlos Nunes Tietboehl-Filho

Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Juliana Carvalho Ferreira

Comissão de Fisioterapia: Flávio Maciel Dias de Andrade

Comissão Doença Pulmonar Avançada: Licia Zanol Lorencini Stanza-ni

Comissão Doenças intersticiais: Ronaldo Adib Kairalla

Comissão Fibrose Cística: Rodrigo Abensur Athanasio

Comissão Infecções Respiratórias: Rosemeri Maurici da Silva

Comissão Pleura: Roberta Karla Barbosa de Sales

Comissão Tabagismo: Luiz Fernando Ferreira Pereira

Comissão Terapia Intensiva: Eduardo Leite Vieira Costa

Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva

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: jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br

Tiragem: 4000 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 2, março/abril 2019

EDITORIAL

Série tuberculose 2019

Denise Rossato Silva, Giovanni Battista Migliori, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

Tratamento e desfechos da tuberculose grave em crianças na unidade de terapia intensiva pediátrica: é possível identificar as melhores práticas?

Svetlana Velizarova, Natalia Gabrovska, Alben Spasova, Ben Marais, Elizabeth Page Haraus, Simon Tiberi, Giovanni Battista Migliori, Davide Manissero

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Sinal do halo invertido nodular

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Perda de seguimento e dados faltantes: questões importantes que podem afetar os resultados do seu estudo

Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia Maria Patino

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLÓGIA RESPIRATÓRIA

Medição da capacidade vital lenta para detectar limitação do fluxo aéreo em uma mulher com dispneia e relação VEF₁/CVF preservada

Danilo Cortozi Berton, José Alberto Neder

ARTIGO ORIGINAL

Resistência bacilar primária em tuberculose multidroga resistente e fatores preditivos associados à cura, em um centro de referência da cidade de São Paulo

Marcia Telma Guimarães Savioli, Nelson Morrone, Ilka Santoro

Tabaquismo y fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Un estudio de casos y controles

Juan Pablo Aguilar, María B Arriaga, Monica Ninet Rodas, Eduardo Martins Netto

Micobacterioses pulmonares: diagnóstico presuntivo pelos critérios microbiológicos internacionais adotados no estado de São Paulo, Brasil, 2011-2014

Lilian Regina Macelloni Marques, Lucilaine Ferrazoli, Érica Chimara

Desempenho de testes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em populações indígenas no Brasil: a contribuição do Teste Rápido Molecular

Jocieli Malacarne, Alexsandro Santos Heirich, Eunice Atsuko Totumi Cunha, Ida Viktoria Kolte, Reinaldo Souza-Santos, Paulo Cesar Basta

Adesão ao tratamento de pacientes com paracoccidioidomicose na Região Centro-Oeste do Brasil

Ursulla Vilella Andrade, Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira, Marilene Rodrigues Chang, Edy Firmina Pereira, Ana Paula da Costa Marques, Lidia Raquel de Carvalho, Rinaldo Poncio Mendes, Anamaria Mello Miranda Paniago

Agilizando o diagnóstico da tuberculose multirresistente em uma região endêmica com o uso de um teste comercial de sondas em linha

Angela Pires Brandao, Juliana Maira Watanabe Pinhata, Rosângela Siqueira Oliveira, Vera Maria Neder Galesi, Helio Hehl Caiaffa-Filho, Lucilaine Ferrazoli



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 45, n. 2, março/abril 2019

COMUNICAÇÃO BREVE

Acurácia do teste rápido molecular para tuberculose em amostras de escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal obtidos de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar em um hospital de referência terciária

Tatiane Maria da Silva, Valéria Martins Soares, Mariana Gontijo Ramos, Adriana dos Santos

Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil (1990-2015): análise por pontos de inflexão

Carlos Dornels Freire de Souza, João Paulo Silva de Paiva, Leonardo Feitosa da Silva, Thiago Cavalcanti Leal, Mônica de Avelar Figueiredo Mafra Magalhães

ARTIGO DE REVISÃO

A colaboração internacional entre sociedades médicas é uma forma eficaz de aumentar a produção de artigos sobre tuberculose na América Latina

Giovanni Battista Migliori, Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, Denise Rossato Silva, Adrian Rendon

Tratamento da tuberculose grave e suas sequelas: da terapia intensiva à cirurgia e reabilitação

Simon Tiberi, Marcela Muñoz Torrico, Ananna Rahman, Maria Krutikov, Dina Visca, Denise Rossato Silva, Heinke Kunst, Giovanni Battista Migliori

Infecção latente por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas

Camila Anton, Felipe Dominguez Machado, Jorge Mario Ahumada Ramirez, Rafaela Manzoni Bernardi, Penélope Esther Palominos, Claiton Viegas Brenol, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Denise Rossato Silva

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Massa intracavitária calcificada: uma apresentação rara de aspergiloma

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

CARTA AO EDITOR

Vigilância da tuberculose em uma área endêmica do Nordeste brasileiro: O que revelam os indicadores epidemiológicos?

Carlos Dornels Freire de Souza, Thais Silva Matos, Victor Santana Santos, Franklin Gerônimo Bispo Santos

Níveis sanguíneos de pirazinamida no tratamento da tuberculose pulmonar

Stefania de Medeiros Araujo Lucena, Carlos Augusto Abreu Alberio, Ana Carla Godinho Pinto, José Luiz Fernandes Vieira

Telangiectasia palmar está associada à intensidade do tabagismo

Dragica Petar Pesut, Ana Milan Samardzic, Milica Vojin Bulajic, Tijana Tatjana Cvok-Debeljak

CORRESPONDÊNCIA

Reflexões sobre o artigo “Associação entre função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional de exercício em indivíduos obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono”

Andressa Silva Figueira, Marina Esteves, Luiz Alberto Forgiarini Júnior

Resposta dos autores

Thays Maria da Conceição Silva Carvalho, Anísio Francisco Soares, Danielle Cristina Silva Climaco, Isaac Vieira Secundo, Anna Myrna Jaguaribe de Lima

ERRATA



Série tuberculose 2019

Denise Rossato Silva^{1,a}, Giovanni Battista Migliori^{2,b},
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{3,c}

A *End TB Strategy* (Estratégia para Acabar com a Tuberculose) da Organização Mundial da Saúde (OMS) visa a acabar com a epidemia global de tuberculose até 2030. As metas incluem uma redução de 90% da mortalidade da tuberculose e uma redução de 80% da incidência da doença. Não obstante o progresso notável, com avanços na detecção da doença e melhoria das taxas de sucesso do tratamento, a tuberculose ainda é comum em vários países. Embora a incidência e mortalidade da tuberculose estejam diminuindo em todo o mundo, a doença ainda é um importante problema de saúde pública.⁽¹⁾ Na América Latina, a incidência vem diminuindo 1,7% ao ano desde 2000, consideravelmente abaixo da queda anual de 5,3% necessária para atingir as metas propostas pela *End TB Strategy* da OMS.^(2,3) Em comemoração ao Dia Mundial da Tuberculose (24 de março), o presente número do JBP traz vários artigos cujo foco é a tuberculose, a fim de apresentar uma visão geral dos diversos aspectos do controle da doença.

Para atingir as metas propostas, a *End TB Strategy* da OMS apoia-se em três pilares. Um dos pilares (o segundo pilar) é “políticas arrojadas e sistemas de apoio”, que inclui estruturas reguladoras para a notificação de casos.⁽¹⁾ Neste número do JBP, um estudo ecológico de séries temporais⁽⁴⁾ realizado na cidade de Juazeiro (BA) relatou o comportamento dos indicadores epidemiológicos de tuberculose. Além de mostrar a persistência da carga da doença no município, o estudo identificou os problemas locais que precisam ser abordados e ressaltou a importância do monitoramento constante dos indicadores epidemiológicos.

O diagnóstico precoce da tuberculose é um dos componentes do primeiro pilar da *End TB Strategy* da OMS (“tratamento e prevenção integrados e voltados para o paciente”). Em nossa série sobre tuberculose, o diagnóstico da doença é abordado em quatro artigos originais.⁽⁵⁻⁸⁾ Desde sua introdução em 2010, o teste molecular de *Mycobacterium tuberculosis* e sua resistência à rifampicina (teste Xpert MTB/RIF) é cada vez mais usado como teste diagnóstico inicial de tuberculose em muitos países.^(9,10) Dois dos artigos de nossa série abordaram o uso do teste Xpert MTB/RIF.^(5,6) No primeiro artigo,⁽⁵⁾ um estudo retrospectivo realizado em um centro terciário de referência, os autores mostraram que o teste Xpert MTB/RIF é um método altamente preciso de detecção de tuberculose e resistência a rifampicina em amostras de escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal. No segundo artigo,⁽⁶⁾ a sensibilidade e especificidade do teste Xpert MTB/RIF foram avaliadas em uma população de

indígenas do Brasil. Trata-se de um estudo extremamente importante, pois é o primeiro a avaliar o desempenho do teste em uma população desse tipo. Ambos os artigos enfatizam que é essencial determinar o efeito do teste Xpert MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose em condições programáticas no Brasil.⁽¹¹⁾

É também importante melhorar a cobertura e qualidade do diagnóstico para indivíduos infectados por tuberculose resistente. Em um estudo de coorte realizado em um centro de referência para tuberculose no estado de São Paulo entre 2006 e 2010,⁽⁷⁾ os autores observaram que a detecção precoce de infecção por cepa resistente de *M. tuberculosis* relacionou-se com taxas de cura mais altas em pacientes com comorbidades e em pacientes com maior peso corporal no início do tratamento (em comparação com as taxas de cura observadas naqueles sem comorbidades e naqueles com menor peso corporal no início do tratamento). Em outro estudo realizado no estado de São Paulo,⁽⁸⁾ os autores avaliaram o diagnóstico de tuberculose multirresistente por meio do ensaio GenoType MTBDR_{plus}, versão 2.0, que detecta resistência simultânea a rifampicina e isoniazida. O ensaio GenoType MTBDR_{plus} apresenta muitas vantagens em relação aos testes fenotípicos de sensibilidade aos fármacos: excelente precisão, menor tempo de diagnóstico e menos resultados falsos, entre outras.

Outro componente do primeiro pilar da *End TB Strategy* da OMS é o tratamento da tuberculose. Sabe-se bem que concentrações subterapêuticas de tuberculostáticos de primeira linha podem contribuir para o fracasso do tratamento, recidiva, resistência adquirida e morte.⁽¹²⁾ Em uma carta ao editor incluída em nossa série sobre tuberculose,⁽¹³⁾ os investigadores descreveram os níveis séricos de pirazinamida, medidos por HPLC, em 46 pacientes. Eles demonstraram que, pelo menos em sua amostra, o esquema terapêutico atualmente usado no Brasil propicia exposição adequada à pirazinamida.

Outro componente do primeiro pilar da *End TB Strategy* da OMS é o tratamento preventivo de pessoas de alto risco. Nesse contexto, o presente número do JBP traz um artigo que se concentra nos aspectos relacionados com a tuberculose latente em pacientes com doenças reumáticas, especialmente aqueles que usam agentes anti-TNF, abordando a definição de tuberculose latente e a prevalência da doença, bem como os mecanismos envolvidos em sua patogênese, os medicamentos usados atualmente e os critérios de avaliação, além de seu diagnóstico e tratamento.⁽¹⁴⁾

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

2. Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Tradate, Italia.

3. Instituto de Doenças do Tórax – IDT – 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/0000-0002-2597-574X>; c. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>

Mesmo após tratamento adequado e cura microbiológica, as sequelas da tuberculose pulmonar podem causar sintomas persistentes e comprometer a função pulmonar e a qualidade de vida. Em um artigo de revisão, Tiberi et al.⁽¹⁵⁾ descreveram o tratamento de casos de tuberculose grave e suas sequelas, discutindo a importância de intervenções farmacológicas e não farmacológicas nos pacientes acometidos.

Por fim, o terceiro pilar da *End TB Strategy* da OMS é "intensificação das pesquisas e inovações".⁽¹⁾ Na América Latina, é preciso identificar prioridades na área de pesquisa de tuberculose e aumentar o número de publicações baseadas em dados locais.^(2,3) No presente número do jornal, Migliori et al.⁽¹⁶⁾ relatam os resultados de uma revisão sistemática que identificou estudos sobre tuberculose, tuberculose resistente e tuberculose multirresistente publicados em países da América Latina onde a tuberculose é prioridade (Brasil, Peru, México, Colômbia e Argentina). Os autores constataram que o nível de produção científica é maior no Brasil, México e Peru. Constataram também que ainda faltam publicações baseadas em dados locais e relataram que colaborações internacionais seriam muito úteis para aumentar a produção científica na América Latina. Os achados dessa revisão sistemática ressaltam a importância da construção de uma rede científica latino-americana de pesquisa de tuberculose. Uma rede

regional permitiria a criação de mais oportunidades para projetos colaborativos de pesquisa. Além disso, redes científicas facilitam o recrutamento de pacientes e permitem a inclusão de pacientes provenientes de diferentes contextos. Ainda, as colaborações têm efeitos positivos gerais no número de manuscritos científicos produzidos e em sua qualidade. Portanto, as perspectivas futuras incluem maior colaboração para a incorporação de tópicos relevantes nos planos de pesquisa. O impacto das colaborações internacionais no panorama científico da América Latina demonstra a importância de uma abordagem global para enfrentar os desafios do controle da tuberculose.

Acreditamos que esta série sobre tuberculose, dedicada à comemoração do Dia Mundial da Tuberculose, ressalta os avanços relevantes em nossa compreensão de muitos tópicos referentes à doença. É importante que nos concentremos nos três pilares da *End TB Strategy* da OMS, proposta para que se atinja a meta de acabar com a epidemia global de tuberculose.

AGRADECIMENTOS

Este artigo faz parte das atividades científicas do *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA) e da *Global Tuberculosis Network* (Rede Global de Tuberculose).

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. 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>
3. 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>
4. Souza CDF, Matos TS, Santos VS, Santos FGB. Tuberculosis surveillance in an endemic area of northeastern Brazil. What do the epidemiological indicators reveal? *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180257.
5. Silva TM, Soares VM, Ramos MG, Santos A. Accuracy of a rapid molecular test for tuberculosis in sputum samples, bronchoalveolar lavage fluid, and tracheal aspirate obtained from patients with suspected pulmonary tuberculosis at a tertiary referral hospital. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20170451.
6. Malacarne J, Heirich AS, Cunha EAT, Kolte IV, Souza-Santos R, Basta PC. Performance of diagnostic tests for pulmonary tuberculosis in indigenous populations in Brazil: the contribution of Rapid Molecular Testing. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180185.
7. Savioli MTG, Morrone N, Santoro I. Primary bacillary resistance in multidrug-resistant tuberculosis and predictive factors associated with cure at a referral center in São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180075.
8. Brandao AP, Pinhata JMW, Oliveira RS, Galesi VMN, Caiaffa-Filho HH, Ferrazoli L. Speeding up the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden region with the use of a commercial line probe assay. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180128.
9. 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>
10. World Health Organization. Tuberculosis diagnostics: Xpert MTB/RIF test rollout update 2017. Geneva: World Health Organization; 2018.
11. Silva DR, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Pereira GR, Barbosa MS, Dias NJD, et al. Diagnostic performances of the Xpert MTB/RIF in Brazil. *Respir Med*. 2018;134:12-15. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.012>
12. Park JS, Lee JY, Lee YJ, Kim SJ, Cho YJ, Yoon H. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):92-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00693-15>
13. Lucena SMA, Alberio CAA, Pinto ACG, Vieira JLF. Serum pyrazinamide concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180254.
14. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, Mello FCQ, Silva DR. Latent Tuberculosis Infection in Patients with Rheumatic Diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20190023.
15. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, Kunst H, Migliori GB. Managing severe tuberculosis cases and their sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180324.
16. Migliori GB, Centis R, D'Ambrosio L, Silva DR, Rendon A. International collaboration among medical societies is an effective way to boost Latin American production of articles on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180420.



Tratamento e desfechos da tuberculose grave em crianças na unidade de terapia intensiva pediátrica: é possível identificar as melhores práticas?

Svetlana Velizarova^{1,a}, Natalia Gabrovska^{1,b}, Albena Spasova^{1,c}, Ben Marais^{2,3,d}, Elizabeth Page Harausz^{4,e}, Simon Tiberi^{5,6,f}, Giovanni Battista Migliori^{7,g}, Davide Manissero^{8,h}

A tuberculose ainda é uma prioridade clínica e de saúde pública. Estima-se que, em 2017, houve 10,0 milhões de novos casos de tuberculose e 1,3 milhões de mortes decorrentes da doença, sendo que aproximadamente 1,0 milhão dos casos e 195.000 das mortes ocorreram em crianças com menos de 15 anos de idade.^(1,2) A tuberculose é agora reconhecida como uma das 10 principais causas de morte em crianças com menos de 5 anos de idade em áreas com alta incidência de tuberculose. Historicamente, a atenção tem sido voltada para a tuberculose pulmonar em adultos, porque é a forma mais infecciosa. Adultos com tuberculose pulmonar transmitem a doença por meio de partículas infecciosas de aerossol, que são tipicamente produzidas quando um paciente com doença pulmonar cavitária tosse. Crianças pequenas são menos propensas a ter doença pulmonar cavitária e, portanto, não representam um grande risco de transmissão.⁽³⁻⁶⁾ Além disso, como é mais difícil diagnosticar a tuberculose em crianças, a carga da doença é geralmente subestimada.

Recentemente, a ciência da carga global da tuberculose em crianças tem aumentado, resultando em mais atenção à tuberculose pediátrica do ponto de vista clínico e da saúde pública e pesquisa.^(1,2,7-11) A natureza paucibacilar da tuberculose em crianças é um obstáculo ao diagnóstico mais preciso, assim como o são o fato de que os sinais, sintomas e achados radiológicos são frequentemente inespecíficos e o fato de que os testes imunodiagnósticos (ensaios de liberação de interferon gama e testes tubercúlicos) não são capazes de diferenciar infecção por *Mycobacterium tuberculosis* de doença ativa. A expansão das evidências disponíveis na literatura científica para embasar diretrizes de diagnóstico e tratamento que sejam de boa qualidade e específicas para a pediatria é uma questão fundamental,^(1,2,7-11) assim como o é a necessidade de aumentar a disponibilidade de formulações mais apropriadas para crianças, atualmente disponíveis por intermédio do *Global Drug Facility* (Dispensário Global de Medicamentos) da *Stop*

TB Partnership (Parceria Internacional para Acabar com a Tuberculose).⁽¹²⁾

Não obstante a extensa morbidade e mortalidade das formas graves de tuberculose em crianças (meningite tuberculosa e tuberculose miliar), pouca atenção tem sido dada à melhor maneira de tratar a tuberculose em crianças admitidas na UTI. Pesquisas e revisões estão em andamento na tentativa de explorar e definir as melhores práticas em casos de tuberculose em adultos tratados na UTI.⁽¹³⁾ A admissão de adultos com tuberculose na UTI ocorre mais frequentemente em virtude de envolvimento pulmonar extenso, que pode resultar em SDR, hemoptise potencialmente fatal ou cirurgia pulmonar.⁽¹⁴⁾ Em adultos imunodeprimidos, a deterioração neurológica causada pela meningite tuberculosa pode ser outro motivo de admissão na UTI. Abordagens para reconhecer e tratar essas apresentações têm sido discutidas na literatura.⁽¹⁵⁾ No geral, a mortalidade em pacientes da UTI com tuberculose é muito alta, geralmente superior a 50%.⁽¹⁶⁾

Recorremos à nossa experiência no Departamento Pediátrico Nacional de Referência para Infecções Respiratórias, em Sofia, na Bulgária, para identificar a viabilidade de estudos e as lacunas no tratamento da tuberculose pediátrica grave. Entre 2015 e 2018, cinco crianças com meningite tuberculosa foram admitidas no hospital, com média de idade de 1,2 anos (variação: 0-3 anos) e média de peso corporal de 9,6 kg (variação: 6-13 kg). Duas apresentavam imunossupressão sem relação com o HIV e não apresentavam nenhuma outra comorbidade importante. Com base nas culturas (de líquido cefalorraquidiano, em 3 casos, e aspirado gástrico, em 2), todas as cinco crianças receberam diagnóstico confirmado de infecção por cepas sensíveis de *M. tuberculosis*; um paciente apresentou também esfregaços positivos na coloração de Ziehl-Neelsen. Todas as crianças apresentavam envolvimento pulmonar não cavitário na radiografia de tórax; duas delas apresentavam doença bilateral que sugeria a presença de tuberculose miliar. Nenhuma das crianças apresentava desconforto

1. Medical University, Department of Pulmonary Diseases, Hospital for Lung Disease "St. Sofia" – Children's Clinic, Sofia, Bulgaria.

2. Department of Respiratory Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia.

3. Discipline of Child and Adolescent Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia.

4. State University of New York, Upstate Medical University, Syracuse (NY) USA.

5. Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, Division of Infection, London, United Kingdom.

6. Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Centre for Primary Care and Public Health, London, United Kingdom.

7. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

8. University College of London, Institute for Global Health, London, United Kingdom.

a. <http://orcid.org/0000-0002-3347-2798>; b. <http://orcid.org/0000-0001-8321-9814>; c. <http://orcid.org/0000-0002-1603-4630>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-3404-2690>; e. <http://orcid.org/0000-0001-8117-0607>; f. <http://orcid.org/0000-0001-9424-6551>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>; h. <http://orcid.org/0000-0002-8887-8795>

respiratório grave o suficiente para que se iniciasse suporte ventilatório, e nenhuma apresentava sinais de sepse. O tratamento de rotina com isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida foi iniciado em média 4,4 dias após a apresentação (variação: 1-16 dias). A média de tempo de conversão das culturas, com base em culturas mensais, foi de 43,2 dias (variação: 40-46 dias). Em todas as cinco crianças, a cura clínica foi alcançada após 10-12 meses de esquema terapêutico exclusivamente oral. Embora limitadas, as evidências provenientes desses cinco casos clínicos são encorajadoras no que tange aos possíveis desfechos da tuberculose grave em crianças tratadas na UTI. No entanto, os casos descritos representam um pequeno número de crianças com um número limitado de manifestações da doença. Além disso, nenhuma das crianças recebeu um esquema terapêutico que fosse ideal para penetrar o sistema nervoso central. Portanto, é necessária uma revisão mais abrangente de todos os pacientes pediátricos com tuberculose admitidos na UTI. Embora apresentem doença disseminada, crianças com tuberculose miliar frequentemente não se apresentam em estado crítico; não foi documentado nenhum caso de paciente pediátrico com sepse ou choque séptico clássicos. No entanto, são necessárias mais informações para descrever com precisão todas as manifestações da tuberculose grave em crianças. Da mesma forma, há apenas alguns relatos de SDR em crianças com sintomas agudos semelhantes aos da pneumonia decorrentes da tuberculose, que podem ser facilmente confundidos com coinfeção bacteriana aguda.⁽¹⁷⁾ É necessária uma maior compreensão para descrever a epidemiologia, apresentação e tratamento desses casos na UTI pediátrica.⁽¹⁸⁾

A experiência com casos em adultos demonstra a complexidade da farmacocinética e farmacodinâmica dos tuberculostáticos em pacientes em estado crítico. A absorção de tuberculostáticos orais pode diminuir até 70% em virtude de gastroparesia, paralisia intestinal, profilaxia farmacológica contra úlceras gástricas e alteração da microbiota intestinal. Níveis abaixo do ideal

de medicamentos no sangue e tecidos afetados podem ser atribuídos a vários fatores, inclusive circulação ineficiente, com acúmulo de líquido, e hiperfiltração glomerular, com aumento da depuração renal.^(19,20) Embora aparentemente isso também se aplique a casos pediátricos, não há evidências específicas documentadas. Há outras preocupações referentes exclusivamente às crianças, tais como a distribuição variável dos medicamentos e o metabolismo variável em diferentes faixas etárias.⁽²¹⁾ A necessidade de assegurar níveis sanguíneos e teciduais adequados das formulações orais e intravenosas de tuberculostáticos disponíveis, bem como de fornecer o melhor tratamento de suporte, são fatores fundamentais no tratamento desses casos complexos de tuberculose. Ainda há poucos dados farmacocinéticos a respeito de crianças muito pequenas ou em estado crítico tratadas com tuberculostáticos de primeira ou segunda linha, e ainda há muito a ser feito.

A escassez de evidências a respeito da tuberculose infantil no contexto do tratamento de pacientes da UTI em estado crítico exige um esforço coletivo para determinar a magnitude dessa demanda médica não atendida e a elaboração de diretrizes de melhores práticas. Embora tenhamos descrito alguns casos de meningite tuberculosa que necessitaram de tratamento na UTI, é necessária uma revisão mais abrangente do espectro completo da doença e suas apresentações clínicas e das melhores formas de tratamento em crianças que necessitem de internação na UTI em virtude de tuberculose grave. Isso só pode ser alcançado em estudos observacionais multicêntricos colaborativos com ferramentas-padrão de coleta de dados e uma plataforma de dados compartilhada.

AGRADECIMENTOS

Este estudo é uma produção de *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA), e *GTN Paediatric TB Committee* (Presidente: Ben Marais).

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):134-144. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000461>
- 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>
- 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>
- Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):73-76. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000449>
- Silva DR, Mello FCQ, Kritski A, Dalcolmo M, Zumla A, Migliori GB. Tuberculosis series. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):71-72. <https://doi.org/10.1590/s1806-375620170000020001>
- Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, Gie RP, Grzemska M, Hawkridge A, et al. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Respir J*. 2012;40(2):294-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00187711>
- World Health Organization. Best practices in child and adolescent tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesseling AC, Achar J, et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1300-1310. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1227CI>
- Marais BJ, Tadolini M, Zignol M, Migliori GB. Paediatric tuberculosis in Europe: lessons from Denmark and inclusive strategies to consider. *Eur Respir J*. 2014;43(3):678-84. <https://doi.org/10.1183/09031936.00133613>
- Graham SM, Grzemska M, Gie RP. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19 Suppl 1:3-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0416>
- Brigden G, Furin J, van Gulik C, Marais B. Getting it right for children:

- improving tuberculosis treatment access and new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(4):451-61.
13. Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care*. 2013;17(5):240. <https://doi.org/10.1186/cc12760>
 14. Borisov SE, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Dheda K, Alffenaar JW, et al. Outcomes of patients with drug-resistant-tuberculosis treated with bedaquiline-containing regimens and undergoing adjunctive surgery. *J Infect*. 2019;78(1):35-39. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.003>
 15. Otu A, Hashmi M, Mukhtar AM, Kwizera A, Tiberi S, Bacrae B, et al. The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. *J Crit Care*. 2018;45:184-196. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.015>
 16. Ferreira MD, Neves CPD, Souza AB, Beraldi-Magalhães F, Migliori GB, Kritski AL, et al. Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfecting with tuberculosis and HIV. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):118-124. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000316>
 17. Oliwa J, Karumbi J, Marais BJ, Madhi SA, Graham S. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic countries: a systematic review. *Lancet Resp Med*. 2015;3(3):235-43. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00028-4)
 18. Chisti MJ, Parvin I, Ashraf H, Saha H, Matin FB, Pietroni MA. Interstitial lung disease and profound hypoxaemia in a severely-malnourished child with very severe pneumonia and potential lymph-node tuberculosis: an uncommon but serious co-morbidity. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(1):133-7. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v31i1.14758>
 19. Koegelenberg CF, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Iruksen EM, Rosenkranz B, et al. The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. *S Afr Med J*. 2013;103(6):394-8. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.6344>
 20. Mer M, Lipman. Antibiotic administration in the critically ill - in need of intensive care! *S Afr Med J*. 2015;105(5):357-9. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.9665>
 21. Nachman S, Ahmed A, Amanullah F, Becerra MC, Botgros R, Brigden G, et al. Towards earlier inclusion of Children in tuberculosis drugs trials: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(6):711-20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00007-9)



Sinal do halo invertido nodular

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

Uma paciente de 59 anos apresentou febre e tosse seca. A TC de tórax mostrou um sinal do halo invertido (SHI) com paredes nodulares no lobo superior direito (Figura 1).

O SHI é um achado tomográfico que consiste em uma área focal arredondada de atenuação em vidro fosco circundada por um anel completo ou incompleto de consolidação. Foi inicialmente descrito como um sinal relativamente específico de pneumonia criptogênica em organização. No entanto, estudos subsequentes identificaram o SHI em um amplo espectro de doenças, inclusive doenças infecciosas e não infecciosas. Diversos estudos recentes apontaram características do SHI muito úteis para fazer o diagnóstico. O halo pode ser liso ou nodular e conter atenuação em vidro fosco, pequenos nódulos ou parênquima pulmonar normal. Em pacientes com doença granulomatosa ativa e o SHI, o anel em si ou a área interna do halo podem ter aparência nodular. O anel de consolidação tem aparência nodular na maioria dos pacientes com doença granulomatosa ativa comprovada e o SHI. O exame histopatológico de espécimes provenientes de pacientes desse tipo mostra granulomas dentro do anel do SHI, um padrão que não é observado em pacientes com diagnóstico de pneumonia em organização. Portanto, um SHI com aparência nodular é um achado útil porque indica a presença de doença granulomatosa ativa (provavelmente em virtude de infecção ou sarcoidose), e não de pneumonia em organização.⁽¹⁾

Em pacientes com tuberculose pulmonar pós-primária, achados tomográficos bem reconhecidos incluem nódulos centrolobulares ou do espaço aéreo, opacidades lineares/nodulares ramificadas (padrão de árvore em brotamento), áreas de consolidação, escavações, espessamento das paredes brônquicas, nódulos miliares, tuberculomas, calcificações, bandas parenquimatosas, espessamento dos septos interlobulares, opacidades em vidro fosco, enfisema paracatrical e alterações fibróticas. Agrupamentos de pequenos nódulos também foram descritos como possível manifestação de tuberculose pulmonar na TC. Há muito que se reconhece que a identificação de padrões de imagem que sugiram a presença de tuberculose ativa desempenha um papel importante na saúde pública e no tratamento adequado dos pacientes.

Reconhece-se cada vez mais que o SHI é um achado de imagem valioso em diversas doenças pulmonares. Quando aliada à avaliação clínica, a análise cuidadosa das características morfológicas do SHI pode estreitar o diagnóstico diferencial. Em pacientes com infecção pulmonar, um SHI nodular indica a presença de doença granulomatosa ativa (especialmente de tuberculose). Nossa paciente recebeu diagnóstico de tuberculose pulmonar, e o diagnóstico foi confirmado por cultura de escarro. Em suma, o SHI nodular é um achado tomográfico que sugere a presença de tuberculose pulmonar.

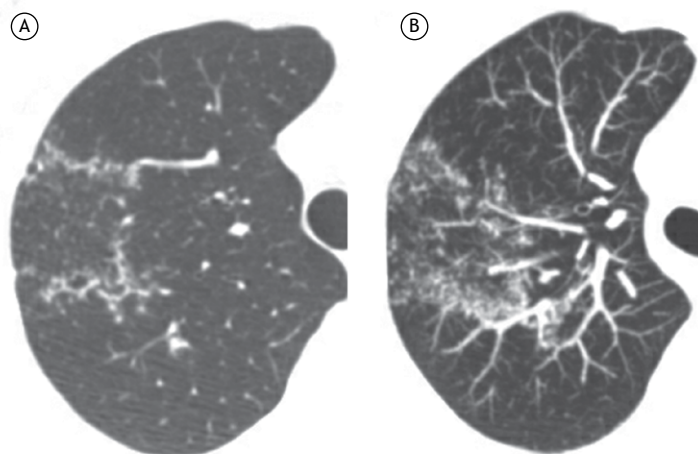


Figura 1. Em A, TC axial do lobo superior direito mostrando um sinal do halo invertido com paredes nodulares e nódulos no interior do halo. Em B, imagem axial reformatada (projeção de intensidade máxima) mostrando os nódulos mais claramente.

REFERÊNCIA

1. Marchiori E, Zanetti G, Irion KL, Nobre LF, Hochhegger B, Mançano AD, et al. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia. *AJR. Am J Roentgenol.* 2011;197(6):1324-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6543>
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. 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>



Perda de seguimento e dados faltantes: questões importantes que podem afetar os resultados do seu estudo

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

Pesquisadores utilizaram dados provenientes do banco de dados do Programa de Controle da Tuberculose do Estado de São Paulo para avaliar a relação entre o local do diagnóstico e os desfechos do tratamento. Eles relataram que 25% dos casos novos de tuberculose foram diagnosticados no pronto-socorro e que, em comparação aos pacientes diagnosticados no ambulatório, tinham maior probabilidade de apresentar desfechos desfavoráveis do tratamento, incluindo perda de seguimento (em 12%) e óbito (em 10%).⁽¹⁾

PERDA DE SEGUIMENTO E TIPOS DE DADOS FALTANTES

Para estudar as relações de uma exposição (em estudos de coorte) ou de uma intervenção (em ensaios clínicos randomizados) com os desfechos clínicos de forma prospectiva, os investigadores coletam informações de exposição/intervenção no início do estudo e então fazem o seguimento dos participantes do estudo ao longo do tempo e coletam dados de desfecho. Se o seguimento for incompleto ou for interrompido, levando a dados faltantes no final do estudo, isso pode afetar a validade interna. Os participantes com dados faltantes, comparados aos com dados completos, podem diferir sistematicamente, por exemplo, quando a perda de seguimento está relacionada à morte dos participantes.

Dados faltantes ocorrem por vários motivos: 1. a variável de interesse não é medida pela equipe de pesquisa (por exemplo, esquecer-se de medir o peso basal); 2. o participante do estudo não comparece a uma visita ou teste agendado do estudo; ou 3. a variável é medida, mas a equipe não registra o valor da variável na ficha de coleta de dados. No entanto, a perda de seguimento, situação em que os dados dos pacientes não estão disponíveis até o final do período de seguimento, é o mecanismo mais crítico de dados faltantes, pois pode incluir dados faltantes para o desfecho, e dados de desfecho são cruciais para responder a pergunta do estudo.

Dados faltantes são classificados como *missing completely at random* (MCAR, faltantes de forma totalmente aleatória), quando a incompletude não está relacionada à exposição, a covariáveis ou ao desfecho; *missing at random* (MAR, faltantes de forma aleatória), quando a incompletude está relacionada à exposição ou a fatores de confusão, mas não ao desfecho; e *missing not at random* (MNAR, faltantes de forma não aleatória), quando a incompletude pode estar relacionada ao desfecho (Quadro 1).⁽²⁾ A perda de seguimento e dados faltantes podem ameaçar a validade interna de um estudo mesmo se o mecanismo for MCAR, em que consideramos que os demais participantes são uma amostra aleatória da população inicial do estudo, pois o poder do estudo será reduzido. Se o mecanismo for MAR, ajustes e métodos de imputação podem ser utilizados, mas isso pode introduzir vieses no estudo. Se o mecanismo for MNAR, há um sério risco de resultados enviesados.⁽³⁾

COMO LIDAR COM A PERDA DE SEGUIMENTO E DADOS FALTANTES

A melhor estratégia para evitar dados faltantes é evitar a perda de seguimento. São fundamentais o planejamento cuidadoso do estudo, o treinamento da equipe, a implementação de procedimentos de qualidade de dados e o desenvolvimento de mecanismos para reter e contatar os participantes. Além disso, existem métodos estatísticos disponíveis para lidar com dados faltantes, mas esses procedimentos devem ser planejados a priori e com o auxílio de um bioestatístico.⁽³⁾ No entanto, existem situações em que os investigadores podem não superar os problemas relacionados aos dados faltantes em virtude de o mecanismo de incompletude ser MNAR. Nesse caso, perdas de seguimento de 20%, por exemplo, podem resultar em sérios vieses e, portanto, não devem ser consideradas "aceitáveis". Lembre-se, dados faltantes são comuns, e as melhores práticas incluem pensar nisso logo no início, ao definir a pergunta do estudo e escrever o protocolo.

Quadro 1. Tipos de dados faltantes e estratégias para sua minimização.

Tipos de dados faltantes	Exemplos	Estratégias para minimização de dados faltantes
MCAR	Participante se muda para outro estado e abandona o estudo; um resultado de teste é perdido no laboratório	Desenvolver fichas de coleta padronizadas; monitorar a qualidade dos dados; manter as informações de contato do participante atualizadas
MAR	Em uma coorte de pacientes com DPOC, participantes com doença leve têm maior probabilidade de abandonar o estudo porque são assintomáticos	Oferecer benefícios e incentivos para reter os participantes; contatar os participantes com regularidade; realizar um estudo piloto para a identificação de fatores de risco para a perda de seguimento; e desenvolver estratégias para superá-los
MNAR	A perda de seguimento é maior entre pacientes com tuberculose que apresentam efeitos adversos graves aos fármacos antituberculosos do que entre pacientes que toleram o tratamento, e a não adesão ao tratamento está relacionada a óbito	Oferecer apoio adequado aos participantes do estudo; desenvolver estratégias para reter os participantes com alto risco de perda de seguimento; e desenvolver métodos alternativos para mensuração do desfecho mesmo para participantes com perda de seguimento

MCAR: *missing completely at random* (faltantes de forma totalmente aleatória); MAR: *missing at random* (faltantes de forma aleatória); e MNAR: *missing not at random* (faltantes de forma não aleatória).

REFERÊNCIAS

- Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Prina E, Carvalho CRR. Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities? An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil. J Bras Pneumol. 2018;44(2):125-133. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000384>
- Pedersen AB, Mikkelsen EM, Cronin-Fenton D, Kristensen NR, Pham TM, Pedersen L, et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. Clin Epidemiol. 2017;9:157-166. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S129785>
- Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? Eur J Epidemiol. 2004;19(8):751-60
- Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
- Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

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



Medição da capacidade vital lenta para detectar limitação do fluxo aéreo em uma mulher com dispneia e relação VEF₁/CVF preservada

Danilo Cortozi Berton^{1,a}, José Alberto Neder^{2,b}

CENÁRIO CLÍNICO

Uma mulher de 42 anos com índice de massa corpórea (IMC) de 51,2 kg/m² foi encaminhada à clínica respiratória para a investigação de falta de ar progressiva que havia piorado nos últimos 5 anos — sua pontuação na escala modificada do *Medical Research Council* ao dar entrada era 3 (ou seja, ela relatou ter que parar para respirar depois de caminhar por apenas alguns minutos). Ela nunca foi fumante, e sua dispneia foi atribuída principalmente à obesidade.

FISIOLOGIA SUBJACENTE

A espirometria mostrou uma redução proporcional de leve a moderada no VEF₁ e na CVF, o que resultou em uma relação VEF₁/CVF preservada (Figura 1A). Segundo o mais recente algoritmo da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* para a interpretação de testes de função pulmonar, a decisão de rotular esse padrão como restritivo ou obstrutivo depende das medidas da CPT.⁽⁴⁾ Os autores daquele documento também afirmaram que, embora a CVF seja frequentemente utilizada na relação acima mencionada, é preferível usar a maior CV disponível, seja aquela obtida durante a inspiração, seja aquela obtida durante a expiração lenta ou aquela obtida durante a expiração forçada. No entanto, a CVF pode subestimar a CV “verdadeira” máxima devido ao fechamento precoce das pequenas vias aéreas em baixos volumes pulmonares. Isso é especialmente verdadeiro na presença de aumento da compressibilidade ou colapsabilidade das pequenas vias aéreas.⁽²⁾ Segue-se que uma relação VEF₁/CVF “pseudonormal” pode ocorrer em pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo, desde

que exista uma grande diferença entre a capacidade vital lenta (CVL) e a CVF. No entanto, existem poucos valores de referência para a CVL. É possível que a CVF diminua com o envelhecimento em um ritmo mais rápido do que a CVL⁽³⁾; isto é, uma baixa relação VEF₁/CVL pode simplesmente refletir os efeitos fisiológicos da senescência. Portanto, há vantagens e desvantagens potenciais em se usar a CVL ao invés da CVF na relação VEF₁/CV. Um grande estudo recente que analisou 13.893 adultos consecutivos com relações VEF₁/CVF e CPTs preservadas lançou uma nova luz sobre esse assunto controverso.⁽⁴⁾ Os autores relataram o seguinte: um em cada cinco sujeitos apresentou uma baixa relação VEF₁/CVL (sujeitos “discordantes”); a maioria dos indivíduos que apresentavam obstrução apenas de acordo com a relação VEF₁/CVL tinha alta probabilidade de ter doença e disfunção das vias aéreas de acordo com um conjunto de variáveis clínicas e fisiológicas; independentemente do sexo do sujeito, as variáveis idade < 60 anos, IMC > 30 kg/m² e VEF₁ > 70% do previsto estavam todas associadas à “discordância”; e os sujeitos “discordantes” com idade ≥ 70 anos não apresentaram outras evidências de doença ou disfunção das vias aéreas.

PANORAMA

Devido ao tempo e a restrições operacionais, a maioria dos laboratórios de testes de função pulmonar na atenção primária ainda realiza apenas a manobra de expiração forçada.⁽⁵⁾ Dados os resultados do estudo acima mencionado,⁽⁴⁾ adicionar-se a manobra de CVL pode representar uma estratégia simples para revelar um distúrbio obstrutivo ventilatório que não foi determinado a partir da relação VEF₁/CVF em um indivíduo obeso não

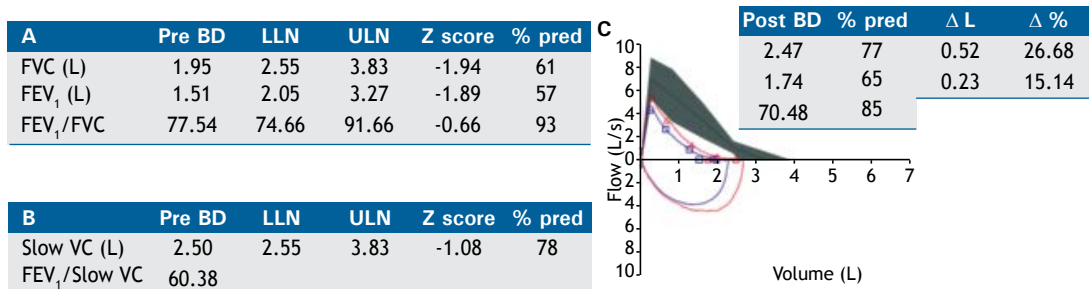


Figura 1. Em A e em B, respectivamente, CVF e capacidade vital lenta (*slow VC*) basais. Em C, curvas de fluxo-volume antes e depois da administração aguda de salbutamol (linhas azul e vermelha, respectivamente) e valores e variações pós-broncodilatador (Δ) em relação aos valores basais. BD: broncodilatador; LLN: *lower limit of normality* (limite inferior de normalidade); ULN: *upper limit of normality* (limite superior de normalidade); e % pred: porcentagem do valor previsto.

1. Unidade de Fisiologia Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Pulmonary Function Laboratory, Hotel Dieu Hospital, Division of Respiratory and Sleep Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada.
a. <http://orcid.org/0000-0002-8393-3126>; b. <http://orcid.org/0000-0002-8019-281X>

idoso (< 60 anos de idade) com uma alta probabilidade pré-teste de doença das vias aéreas. Uma resposta positiva de fluxo ou volume à administração de broncodilatador inalatório também pode ser útil para revelar a limitação do fluxo aéreo nesses indivíduos. Considerando o risco de diagnósticos excessivos de obstrução em idosos (indivíduos > 70 anos de idade), parece ser prudente evitar o uso da CVL na relação VEF_1/CV nessa subpopulação. Uma abordagem caso a caso deve ser aplicada em indivíduos com 60 a 70 anos de idade.

DESFECHO

No caso aqui apresentado envolvendo uma mulher obesa de meia idade com relação VEF_1/CVF preservada (Figura 1A), a limitação do fluxo aéreo foi detectada com base na CVL (Figura 1B). Uma resposta positiva do volume ao salbutamol inalatório evidenciou ainda mais o diagnóstico de um distúrbio ventilatório obstrutivo (Figura 1C). De fato, a paciente relatou uma melhora perceptível na falta de ar após iniciar o tratamento com formoterol mais budesonida inalatórios duas vezes ao dia.

REFERÊNCIAS

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
2. Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction: dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1316-20. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10061316>
3. Marsh S, Aldington S, Williams M, Weatherall M, Shirtcliffe P, McNaughton A, et al. Complete reference ranges for pulmonary function tests from a single New Zealand population. *N Z Med J*. 2006;119(1244):U2281
4. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, et al. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV1/FVC Ratio? *Chest*. 2019. pii: S0012-3692(19)30143-6.
5. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000;117(4):1146-61. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1146>



Resistência bacilar primária em tuberculose multidrogarresistente e fatores preditivos associados à cura, em um centro de referência da cidade de São Paulo

Marcia Telma Guimarães Savioli^{1,a}, Nelson Morrone^{2,b}, Ilka Santoro^{1,c}

1. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0606-4967>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-5079-2320>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-9575-8361>

Submetido: 9 março 2018.

Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar resistência transmitida ou primária entre casos de tuberculose multidrogarresistente e fatores preditivos associados à cura da tuberculose multidrogarresistente após o primeiro tratamento. **Método:** Estudo descritivo de uma coorte de 2006 a 2010, em uma unidade de referência em tuberculose no estado de São Paulo, Brasil. Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos. Critérios clínicos e laboratoriais foram utilizados para classificar resistência transmitida e adquirida. Resistência primária estendida por definição, neste estudo, abrange também casos inicialmente tratados com esquema padrão, porém sem sucesso terapêutico, e teste de sensibilidade colhido pré-tratamento demonstrou presença de resistência. **Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 156 doentes com tuberculose multidrogarresistente e suas respectivas amostras de escarro. Apenas 7% dos doentes eram positivos ao vírus da imunodeficiência humana (HIV). Tratamento prévio aconteceu em 95% da amostra. A taxa de cura após o primeiro tratamento foi de 54%. A mediana do tempo de conversão bacteriológica dos que se curaram foi de um mês. Dos 156 doentes, 100 (64%) e 56 (36%) foram classificados como resistência adquirida e resistência transmitida, respectivamente. Pela regressão logística, os doentes que se apresentaram com tuberculose multidrogarresistente primária (razão de chance — RC = 6,29), sem comorbidade (RC = 3,37) e com maior peso inicial (RC = 1,04) foram associados ao desfecho cura ao final do primeiro tratamento. **Conclusão:** A detecção precoce da resistência bacilar e o tratamento adequado favorecem a cura. Dessa forma, é indispensável conhecer com exatidão a taxa de resistência primária evitando o uso de tratamentos inadequados, a ampliação da resistência bacilar e a sua transmissão.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Resistência a medicamentos; Resultado do tratamento.

INTRODUÇÃO

O aparecimento de tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR) no mundo tornou-se problema de saúde pública. Portanto, os ajustamentos estratégicos para elevar a taxa de cura e as medidas para evitar a disseminação da doença devem ser adotados rapidamente.⁽¹⁾

A multirresistência bacilar é um fenômeno biológico que pode ser considerado iatrogênico e multifatorial, visto que a exposição de *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos durante o período de tratamento da doença provoca pressão seletiva, que favorece a permanência de linhagens bacilares resistentes.⁽²⁾

Fatores que contribuem para a existência da resistência bacilar são programas de controle da tuberculose deficientes, difícil acesso ao sistema, falta ou atraso do diagnóstico, falta de adesão ao tratamento, baixa porcentagem de cura, que leva à persistente transmissão, e aumento dos indivíduos com infecção latente (ILTb) com bacilo resistente, os quais poderão vir a adoecer.⁽¹⁾

A resistência aos fármacos é classificada em: resistência natural, que surge no processo de multiplicação do

bacilo; resistência primária, em pacientes nunca tratados para tuberculose, infectados por bacilos previamente resistentes; e, finalmente, resistência adquirida por pacientes com tuberculose inicialmente sensível, os quais se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos.⁽³⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2015 relatou que o teste de sensibilidade (TS) para diagnóstico de resistência bacilar foi realizado em apenas 58% dos doentes previamente tratados de tuberculose e em 12% dos casos novos, perdendo-se a possibilidade de obter diagnóstico precoce da resistência.⁽⁴⁾ Em 2012, a instituição já havia estimado que 3,7% dos casos novos e 20% dos previamente tratados para tuberculose no mundo eram casos TB-MDR. Em algumas regiões, essa proporção foi ainda maior.^(5,6)

No Brasil, é formalmente recomendado realizar cultura e TS fenotípico para todos os casos de retratamento, porém nem sempre essa norma é cumprida.⁽⁷⁾ Assim, a magnitude do problema não é totalmente conhecida, o que torna difícil a avaliação real da situação.^(3,7) Mesmo

Endereço para correspondência:

Marcia Telma Guimarães Savioli. Av. Estácio de Sá, 1.586, Granja Viana 2, CEP 06076-005, Cotia, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 3722-3211/98313-0120. E-mail: mtgs@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

sabendo que nenhum TS fenotípico é completamente acurado,⁽⁸⁾ é indiscutível sua importância.⁽⁹⁾

A complexidade desses doentes associada à dificuldade do manejo, ambas agravadas pela associação da coinfeção tuberculose e vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) — que no Brasil em 2013 foi de 10,4% —,⁽⁷⁾ torna esse processo um enorme desafio. O conhecimento das características e peculiaridades dos doentes com TB-MDR, em determinadas regiões do país, constitui uma base de dados importante para a elaboração de novas medidas de controle, diagnóstico e propostas terapêuticas.

São Paulo é o segundo estado da federação brasileira em número de casos de TB-MDR. No período do estudo, de 2006 a 2010, notificaram-se 453 casos, dos quais 190 (42%) foram matriculados e tratados no Instituto Clemente Ferreira, que é um centro de referência ambulatorial para TB-MDR da Secretaria de Estado da Saúde da cidade de São Paulo.^(10,11)

Este estudo teve por objetivo identificar resistência primária estendida entre casos de TB-MDR e fatores preditivos, entre variáveis demográficas, clínicas e radiológicas, associados à cura da TB-MDR após o primeiro tratamento.

MÉTODO

População de estudo

No Instituto Clemente Ferreira, 190 pacientes foram diagnosticados por TS fenotípicos e, de acordo com a definição da OMS,⁽¹²⁾ como portadores de TB-MDR aqueles com resistência à isoniazida e rifampicina, no período de 2 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2010.

Este projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e conduzido de acordo com os princípios éticos presentes na Declaração de Helsinque.

Critérios de inclusão

- idade igual ou superior a 18 anos;
- ambos os sexos;
- diagnóstico de TB-MDR pelo critério da OMS;⁽¹²⁾
- estar em tratamento para TB-MDR no Instituto Clemente Ferreira.

Critérios de exclusão

- resistência inicial à quinolona e/ou resistência inicial a um fármaco injetável de segunda linha;
- uso prévio de quinolona para tratamento de tuberculose.

Protocolo do estudo

Estudo descritivo de uma coorte aninhada em um banco de dados estruturado para acompanhamento de doentes adultos, portadores de TB-MDR.

Na avaliação do prontuário médico, foram anotadas:

- variáveis demográficas, como sexo, idade no momento do TS fenotípico positivo para TB-MDR, idade do início da doença tuberculosa, presença de hospitalização;

- variáveis sociais, como privação de liberdade, em situação de rua;
- história clínica, como intervalo de tempo entre a data do primeiro episódio de tuberculose supostamente droga sensível e o surgimento da TB-MDR (primeiro episódio TB/TB-TBMDR), número de tratamentos prévios, número de tratamentos prévios com fármacos de primeira linha e outros esquemas de tratamento, tempo de negatificação da cultura, contatos com tuberculose (sensível ou resistente), resistência primária e resistência adquirida.

Em relação aos dados clínicos, foram anotados peso inicial, presença de comorbidades referidas no prontuário médico (HIV, diabetes mellitus e hepatopatia), alterações observadas em radiografia de tórax (lesão pulmonar e cavidade, uni ou bilaterais), além de também os resultados das diversas culturas de cada doente, seus TS fenotípicos e a identificação da micobactéria por método fenotípico ou molecular, durante todo o tempo de acompanhamento, sem periodicidade preestabelecida. Os TS fenotípicos foram feitos no sistema automatizado Bactec MGIT Sire kit (SAT/Sire), e, para os fármacos de segunda linha, aplicou-se a metodologia de determinação da concentração inibitória mínima (CIM). A não realização de TS para fármacos de segunda linha concomitantemente com os de primeira linha foi ocasional.

Os TS fenotípicos ocorreram no laboratório de microbiologia do Instituto Clemente Ferreira e no Instituto Adolfo Lutz, ambos de referência e mantidos sob rigoroso controle de qualidade.

Ao final do primeiro tratamento de TB-MDR, isto é, 18 meses, foram avaliados os eventos do desfecho inicial: abandono, falência, cura e óbito, segundo definições da OMS⁽¹³⁾ e do Ministério da Saúde.⁽³⁾ Após observar os registros em prontuário médico, a resistência bacilar foi categorizada em:

- resistência primária estendida: definida em nosso estudo como a constatada em três situações distintas: doentes nunca tratados para tuberculose; indivíduos tratados por menos de 30 dias,⁽³⁾ e aqueles nunca tratados para tuberculose que iniciaram o primeiro tratamento com fármacos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida), porém com evolução clínica, radiológica e microbiológica insatisfatória e com posterior confirmação de padrão TB-MDR, em cultura de escarro colhida antes de começar o tratamento;^(8,14)
- resistência adquirida: definida em doentes com tuberculose inicialmente droga sensível que se tornaram resistentes após a exposição aos fármacos.^(3,12)

O esquema de tratamento para TB-MDR foi o preconizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), do Ministério da Saúde, para o período do estudo.⁽³⁾

Análise estatística

No tocante à amostra de conveniência, as variáveis categóricas foram expressas em frequências absoluta

e relativa (porcentagens) e as variáveis numéricas em médias, desvios padrão (DP), medianas e intervalo interquartilico.

Para a análise das características demográficas, clínicas e radiológicas, foram usados o teste χ^2 e o teste exato de Fisher, ou o teste ANOVA One-Way, com pós-teste de Bonferroni, e o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Mann-Whitney, na dependência da natureza da distribuição da variável.

Análise univariada de regressão logística foi aplicada para conhecer a associação dos fatores que favoreceram a cura entre as variáveis demográficas, clínicas e radiológicas, e as que apresentaram $p < 0,10$ foram selecionadas para testar o modelo de regressão logística múltipla, pelo método Stepwise.

Foi considerado o valor de 5% para rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes, e utilizou-se para os cálculos estatísticos o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 19.0.

RESULTADOS

No período de 2006 a 2010, no Instituto Clemente Ferreira, foram isoladas por meio de TS fenotípico 531 amostras de escarro com presença de bacilos resistentes à rifampicina e isoniazida, provenientes de 190 doentes.

Foram excluídos nove doentes (12 amostras), por transferência de unidade de saúde; nove doentes (25 amostras), por uso prévio de droga injetável de segunda linha; e 16 doentes (34 amostras), por TS fenotípico com padrão TB pré-XDR, isto é, resistência bacilar in vitro à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência à quinolona ou a uma droga injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina),⁽¹⁵⁾ e com padrão tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), definida como resistência bacilar in vitro à rifampicina e isoniazida associada à resistência às duas drogas, à quinolona e a uma droga injetável de segunda linha.⁽¹²⁾

Portanto, foram elegíveis para o estudo 156 doentes e suas respectivas amostras de escarro (Figura 1).

Nessa coorte, composta de doentes portadores de TB-MDR, a média de idade foi de 39,5 anos (DP $\pm$ 12,5), sendo a maioria do sexo masculino (60%), e o peso médio basal foi de 57,2 kg (DP $\pm$ 11,8). Relatou-se o primeiro diagnóstico de tuberculose com média de idade de 35,8 anos (DP $\pm$ 13,2). A hospitalização por tuberculose foi apontada por 1/3 dos doentes. Apenas 11 indivíduos (7%) foram privados de liberdade em algum momento de sua doença, e seis (4%) estavam em situação de rua (Tabela 1). Apenas 6% dos doentes eram virgens de tratamento.

A Tabela 1 apresenta a mediana do número de tratamentos prévios com drogas de primeira linha. Ainda, foram descritos o tempo mediano de evolução do primeiro episódio de tuberculose até diagnóstico de TB-MDR e o tempo para negatificação da cultura de escarro nos doentes que obtiveram cura.

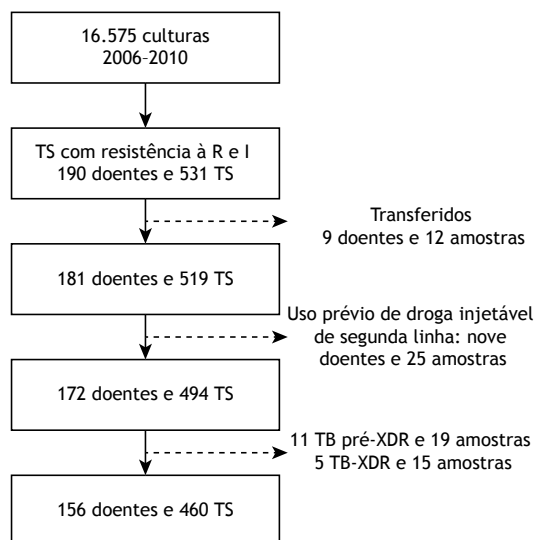


Figura 1. Fluxograma da amostra de estudo sobre tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR). TS: teste de sensibilidade; TB pré-XDR: tuberculose pré-extensivamente drogarresistente; TB-XDR: tuberculose extensivamente drogarresistente.

A maioria dos doentes (72%) negou contato prévio com sujeitos portadores de tuberculose. Por outro lado, 19 (12%) confirmaram contato com doente portador de tuberculose droga sensível, enquanto 25 (16%) mencionaram contato com portador de TB-MDR.

Dos 156 doentes, 100 (64%) e 56 (36%) foram classificados como resistência adquirida e resistência primária, respectivamente. (Tabela 1)

Uma proporção maior de doentes sem cavidade pulmonar foi associada ao evento cura, enquanto nos eventos abandono e falência houve maior associação com a presença de cavidade pulmonar (uni ou bilateral) ($p = 0,008$). A presença de lesão parenquimatosa unilateral foi associada ao evento cura ($p = 0,040$) (Tabela 2).

O evento cura foi associado aos doentes virgens de tratamento, enquanto os eventos negativos (falência e abandono), a doentes com tratamento prévio ($p < 0,001$) (Figura 2).

Entre os indivíduos que se curaram, 56% eram portadores de resistência primária, e 79% dos indivíduos do grupo falência e 86% do grupo abandono, portadores de resistência adquirida ($p < 0,001$).

Análise múltipla foi utilizada para avaliar a associação dos fatores que favoreceram o evento cura ajustados para prováveis variáveis confundidoras. Assim, após o ajuste do modelo para tempo entre a data do primeiro episódio de tuberculose supostamente droga sensível e o surgimento da TB-MDR (primeiro episódio tuberculose/TB-TBMDR) e ausência de cavidade bilateral, os doentes que se apresentaram com maior peso inicial (razão de chance — RC = 1,04), sem comorbidade (RC = 3,37) e com TB-MDR primária (RC = 6,29) foram

Tabela 1. Características demográficas dos 156 doentes portadores de tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR) incluídos no estudo.

Variável	
Idade (anos) média ± DP	39,5 ± 12,5
Idade de início da tísica (anos) média ± DP	35,8 ± 13,2
Masculino n (%)	94 (60)
Peso (kg)	57,2 ± 11,8
Hospitalização n (%)	50 (32)
Privado de liberdade n (%)	11 (7)
Em situação de rua n (%)	06 (4)
T. TB droga sensível – TB-MDR (anos) Md [IQR]	1,0 [0,5 - 2,5]
Tratamentos prévios	
Número de tratamentos Md [IQR]	2,0 [1 - 3]
n (%) de esquema prévio com drogas de primeira linha	
Virgem de tratamento	09 (06)
1	53 (34)
2	49 (31)
3 ou mais	45 (29)
Tempo para negatificação (meses) Md [IQR]	1 [1 - 2]
Contato com TB n (%)	
Sem contato	112 (72)
Contato TB droga sensível	19 (12)
Contato com TB-MDR	25 (16)
Resistência n (%)	
Adquirida	100 (64)
Primária	56 (36)

DP: desvio padrão; n: número; T.: tempo; TB: tuberculose; Md: mediana; IQR: intervalo interquartilico.

Tabela 2. Características clínicas e radiológicas dos doentes em relação aos eventos no desfecho inicial.

Variáveis n = 156	Desfecho inicial					Total n (%)
	A (23)	F (37)	C (85)	O (11)	P	
Tratamentos prévios n (%)	23 (96)	37 (100)	77 (91)	10 (91)	0,25§	146 (94%)
Número de tratamentos Md [IQR]	3 [2-3]	3 [2-3]	1 [1-2]	2 [1-3]	< 0,001¥	2 [1-3]
Contato TB n (%)					0,64§	
Sem contato	18 (78)	29 (78)	56 (66)	9 (82)		112 (72)
TB droga sensível	01 (4)	04 (11)	13 (15)	1 (9)		19 (12)
TB-MDR	04 (18)	04 (11)	16 (19)	1 (9)		25 (16)
Lesão parenquimatosa					0,040	
Unilateral	02 (9)	04 (11)	25 (30)	03 (30)		34 (22)
Bilateral	21 (91)	33 (89)	59 (70)	07 (70)		120 (78)
Cavidade					0,008	
Ausente	00 (0)	01 (03)	15 (18)	03 (30)		19 (12)
Unilateral	11 (50)	15 (40)	45 (54)	04 (40)		75 (49)
Bilateral	11 (50)	21 (57)	24 (28)	03 (30)		59 (39)
Comorbidades	11 (50)	13 (35)	23 (28)	10 (91)	< 0,001	57 (37)
Diabetes mellitus	02 (9)	04 (11)	13 (16)	01 (9)	0,77	20 (13)
Hepatite	02 (9)	01 (3)	03 (4)	01 (9)	0,59	07 (5)
HIV	04 (19)	03 (9)	00 (0)	03 (37)	< 0,001	10 (7)

n: número de doentes; Md: mediana; TB: tuberculose; TB-MDR: tuberculose multidrogarresistente; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; A: abandono; F: falência; C: cura; O: óbito; §: teste χ^2 (complementado pela partição do teste); ¥: teste de Kruskal-Wallis.

associados com cura ao final do primeiro tratamento para TB-MDR (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Em quatro anos de estudo no Instituto Clemente Ferreira, foram realizadas 16.575 culturas de escarro para *Mycobacterium tuberculosis*, das quais apenas

3,2% demonstraram resistência ao binômio rifampicina-isoniazida, valor inferior em relação a determinadas regiões do mundo.^(5,16)

A amostra de 156 doentes portadores de TB-MDR foi composta principalmente de pacientes do sexo masculino, com média de idade em torno de 39 anos.

Nos grupos de doentes em situação especial como os que necessitaram de hospitalização, quer fosse pela gravidade da doença, quer fosse por sua condição social, os que foram privados de liberdade^(17,18) em algum período da doença e os que viviam em situação de rua foram a minoria, mas elevam a complexidade da conduta tanto do ponto de vista clínico como social. São grupos que requerem atenção especial, pois estão expostos à localidade de alta incidência de tuberculose, com mais chance de reinfecção exógena, isto é, resistência primária, o que pode exigir medidas estratégicas específicas.^(19,20)

O tempo, em mediana, entre o primeiro diagnóstico de tuberculose e a confirmação de resistência compatível com a definição de TB-MDR foi de um ano, gerando a possibilidade de utilizar inúmeros tratamentos com drogas de primeira linha,⁽²¹⁾ perpetuando a transmissão de bacilo droga sensível e/ou droga resistente. Esse cenário corrobora para identificar as fragilidades do programa de controle da tuberculose e do manejo de eventos desfavoráveis pós-tratamento.⁽²²⁾

Apenas 1/3 relatou contato com tuberculose, e não foi obrigatoriamente com doentes portadores

de TB-MDR, porém houve predomínio de relato de contato com TB-MDR. Esses achados mantêm-se semelhantes ao longo do tempo na instituição onde estudo prévio foi executado por Melo et al.⁽²³⁾ Em 89% dos doentes deste estudo, a negativação ocorreu em até seis meses. Esse resultado sugere o benefício de criar critérios para diagnóstico precoce da falência de tratamento, evitando assim a manutenção de um esquema inadequado e consequente ampliação da resistência bacilar.⁽²⁴⁾

Foi surpreendente encontrarmos a proporção de 36% de TB-MDR primária nessa amostra, uma vez que, no Brasil, a taxa desse descritor é muito baixa, com valores em torno de 4%.^(3,11,23,25-27) Vale lembrar que muitos pacientes com resistência procediam de outros serviços e foram posteriormente atendidos no centro de referência apontado aqui, o que caracteriza que a porcentagem da população geral é menor que a averiguado na amostra.

A referida taxa de resistência primária, de 4%, foi fundamentada na definição clássica,^(3,8) a mais aplicada, porém pode subestimar sua presença,^(8,14,28) pois TS não é universalmente oferecido antes de iniciar-se o primeiro esquema terapêutico para tuberculose.^(26,29)

Assim, a definição aplicada neste estudo foi a de resistência primária estendida, em que se acrescentaram ao grupo da definição clássica os casos de doentes nunca tratados por tuberculose, mas que começaram o primeiro tratamento com esquema triplice ou esquema básico, como orienta a norma do PNCT, do Ministério da Saúde, supondo-se portadores de tuberculose por bacilos sensíveis às drogas de primeira linha, porém com evolução clínica, radiológica e microbiológica insatisfatória que não curaram e com posterior confirmação da resistência bacilar compatível com padrão TB-MDR, por meio de TS fenotípico, em amostra colhida antes do início do tratamento.^(8,14,30-32)

Essa definição estendida só pôde ser proposta porque na instituição onde ocorreu este estudo, antes de iniciar qualquer modalidade de tratamento, a cultura para *Mycobacterium tuberculosis* em escarro e TS fenotípico⁽³³⁾ para fármacos de primeira linha foi realizada de rotina para todos os doentes matriculados, e, caso se confirmasse a presença de TB-MDR, era feito o TS para fármacos de segunda linha.

Seguindo essa orientação do PNCT, apenas oito doentes (5%) negaram uso de tratamento prévio com fármacos antituberculose. Nesse cenário, possivelmente, existiram doentes que poderiam ser casos de

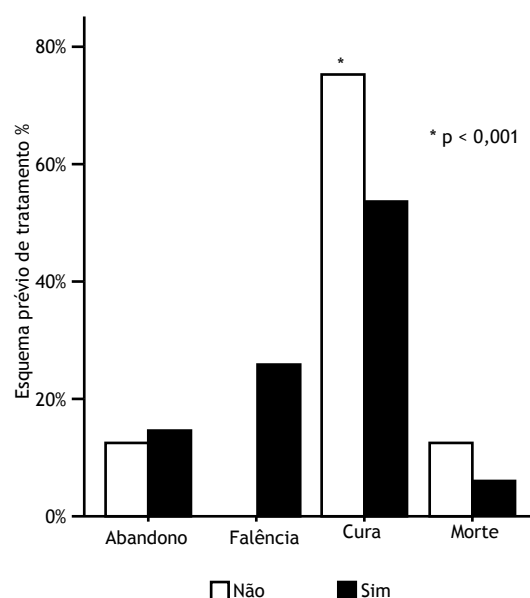


Figura 2. Associação do número de tratamentos prévios dos doentes com tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR) com drogas de primeira linha em relação aos eventos do desfecho inicial: teste de χ^2 acrescido do teste de partição do χ^2 . *: significância.

Tabela 3. Fatores de risco associados à cura, após 18 meses de tratamento, para os 156 doentes portadores de tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR): -2-Log-likelihood 138.271.

Variável	Razão de chance (RC)	IC95%	P
Peso inicial	1,04	0,99-1,08	0,072
T. TB droga sensível - TBMDR	1,03	0,89-1,18	0,716
Sem comorbidade	3,37	1,41-8,09	0,006
Sem cavidade bilateral	2,60	1,14-5,91	0,023
TB-MDR primária	6,29	2,35-16,79	< 0,001

T. tempo; TB: tuberculose; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

TB-MDR primária não diagnosticada. Infelizmente, a manutenção dessa recomendação, a nosso ver, leva ao atraso do diagnóstico da resistência bacilar e à utilização de esquema de tratamento inadequado, o que pode facilitar a ampliação da resistência e, consequentemente, o agravamento das condições clínicas, além da manutenção da transmissão de bacilos multidroga-resistentes.^(26,30,34,35)

Nesse mesmo sentido, Günther et al., em estudo desenvolvido em 16 países europeus, também relataram taxa elevada de TB-MDR, provavelmente por transmissão de bacilo multidroga-resistente, pois 52,4% dos doentes não haviam realizado tratamento prévio.⁽³³⁾

No Brasil, em estudo realizado no estado do Espírito Santo, a taxa de resistência primária foi de 19,3%.⁽³⁶⁾ Com recurso de método molecular, semelhante situação ocorreu em uma pesquisa feita em São Paulo em doentes portadores de HIV⁽³⁷⁾ e no estado de Minas Gerais. Dantas et al. relataram casos de TB-MDR por transmissão primária em 20 a 30% dos doentes.⁽²⁸⁾

Essa variabilidade deve-se também ao fato da existência de diferentes ferramentas para definir o mesmo parâmetro. Portanto, associar métodos de genotipagem de *Mycobacterium tuberculosis* torna possível explorar a transmissão dinâmica do bacilo, além da diferenciação da doença por reinfeção exógena ou por reativação endógena.^(33,36,38)

A utilização ampla do teste molecular rápido (Xpert RIF/MTB) como primeira abordagem do doente deverá colaborar para o diagnóstico rápido e a conduta adequada da resistência bacilar.

É de suma importância a diferenciação entre resistência primária e resistência adquirida, pois podem haver implicações na estratégia programática no controle da transmissão do bacilo multidroga-resistente.

Também, faz-se indispensável realizar TS fenotípico para todos os casos de tuberculose previamente ao tratamento, porque sem ele se tornam impossíveis uma avaliação e medidas adequadas e precisas para controle de transmissão. Essa caracterização pode servir de indicador de eficiência do programa de controle da tuberculose, auxiliando nos ajustes e no desenvolvimento de ferramentas para controle da TB-MDR.^(32,34)

Finalizando, na análise múltipla, após ajuste para variáveis confundidoras, foi observado que os doentes

portadores de TB-MDR com resistência primária, sem comorbidades e com maior peso inicial eram aqueles com maior chance de cura após o tratamento inicial de 18 meses. A regressão logística confirmou o esperado na clínica diária. Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado em doentes com boas condições clínicas favorecem o evento cura.^(21,38,39)

O esquema de tratamento para TB-MDR no Brasil é padronizado pelo PNCT, sendo composto, no período deste estudo, de cinco fármacos, totalizando 18 a 24 meses, conforme tempo de negatificação da cultura e avaliação clínica radiológica. Nos primeiros seis meses, são ministrados amicacina, levofloxacina ou ofloxacina, etambutol, terizidona e pirazinamida, e nos 12 meses seguintes, ofloxacina ou levofloxacina, etambutol e terizidona.⁽⁶⁾ Em algumas situações, um esquema alternativo para TB-MDR foi utilizado e composto de três ou quatro fármacos de primeira linha e de segunda linha (todos incluíam ofloxacina), ou, como já dito, com drogas de primeira linha. Houve modificação desse esquema em 2017. Atualmente, o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde para o Brasil é outro, conforme norma informativa do órgão.⁽⁴⁰⁾

Como limitações do estudo, pode-se citar o fato de ele ser retrospectivo e ter sido realizado em um único centro, onde as informações foram retiradas dos prontuários de doentes atendidos por diferentes médicos e com informações fornecidas pelo próprio doente, porém todas as informações relevantes foram pontuadas em um relatório estruturado, previamente estabelecido, no sentido de minimizar os possíveis vieses. Além disso, mesmo que ocasionalmente, não foi realizado TS fenotípico para os fármacos de primeira linha nem para os de segunda concomitantemente para todos os doentes no início do tratamento de TB-MDR, o que poderia implicar mais precisão da taxa de resistência primária.

Estudos com delineamento prospectivos com TS fenotípicos e genotípicos deverão acrescentar informações mais precisas a este estudo.

Conclui-se que a resistência primária entre casos de TB-MDR foi mais elevada e que os fatores preditivos associados à cura da patologia após o primeiro tratamento foram: presença de TB-MDR primária, ausência de cavidade bilateral e falta de comorbidade após o ajuste para peso inicial do doente e tempo entre tuberculose droga sensível e diagnóstico de TB-MDR.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. van Deun A, Barrera L, Bastian I, Fattorini L, Hoffmann H, Kam KM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. *J Clin Microbiol*. 2009;47(11):3501-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.01209-09>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde; 2011.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
5. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) up to date. Geneva: World Health Organization; 2014.
6. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) up to date. Geneva: World Health Organization; 2013.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
8. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization; 2008.

9. Domínguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):24-42. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0221>
10. Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose. Rio de Janeiro: CRHF-SVS-MS, 2013.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância da TB-MDR do Ministério da Saúde. Banco de dados da VE TBMR [Internet]. Rio de Janeiro: Centro de Referência Hélio Fraga; 2007 [acessado em 14 maio 2014]. Disponível em: <http://tbmr.ensp.fiocruz.br/tbmr/Login>
12. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2009.
13. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2014.
14. van Rie A, Warren R, Richardson M, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, et al. Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet*. 2000;356(9223):22-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02429-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02429-6)
15. Klopper M, Warren RM, Hayes C, Gey van Pittius NC, Streicher EM, Müller B, et al. Emergence and spread of extensively and totally drug-resistant tuberculosis, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):449-55. <https://doi.org/10.3201/EID1903.120246>
16. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) up to date. Geneva: World Health Organization; 2014.
17. Kempker RR, Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee MJ, Blumberg HM. Acquired Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(6):992-1001. <https://doi.org/10.3201/eid2106.141873>
18. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med*. 2010;7(12):e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381>
19. Bauer J, Yang Z, Poulsen S, Andersen AB. Results from 5 years of nationwide DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates in a country with a low incidence of *M. tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol*. 1998;36(1):305-8.
20. Bollela VR, Puga FG, Moya MJ, Andrea M, Oliveira ML. A Decade Trend of Multidrug Resistant Tuberculosis in São Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2016;58:77. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658077>
21. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, Franke MF, Mishustin SP, et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):426-32. <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-1768OC>
22. Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyska E, Koleva A, et al. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria, 2009-2010. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(2):131-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.03.005>
23. Melo FA, Afiune JB, Ide Neto J, Almeida EA, Spada DT, Antelmo AN, et al. [Epidemiological features of multidrug-resistant tuberculosis in a reference service in São Paulo city]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(1):27-34. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000100005>
24. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160-70. <https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>
25. Matos ED, Lemos AC, Bittencourt C, Mesquita CL. Anti-tuberculosis drug resistance in strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients in a tertiary hospital in Bahia. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(3):331-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000300007>
26. Silva Garrido M, Ramasawmy R, Perez-Porcuna TM, Zaranza E, Chrusciak Talhari A, Martinez-Espinosa FE, et al. Primary drug resistance among pulmonary treatment-naïve tuberculosis patients in Amazonas State, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):559-63. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0191>
27. Souza MB, Antunes CM, Garcia GF. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* at a referral center for infectious diseases in the state of Minas Gerais, Brazil: sensitivity profile and related risk factors. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):430-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000500010>
28. Dantas NG, Suffys PN, Carvalho W da S, Gomes HM, de Almeida IN, de Assis LJ, et al. Genetic diversity and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Minas Gerais State, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2015;15:306. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1057-y>
29. Centers for Disease Control and Prevention. Primary multidrug-resistant tuberculosis—Ivanovo Oblast, Russia, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(30):661-4.
30. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2008;149(2):123-34.
31. Odone A, Calderon R, Becerra MC, Zhang Z, Contreras CC, Yataco R, et al. Acquired and Transmitted Multidrug Resistant Tuberculosis: The Role of Social Determinants. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146642>
32. World Health Organization. Drug resistance among new cases is used to evaluate recent transmission reference Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization; 2008.
33. Günther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):409-16. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2103.141343>
34. Wang SF, Zhou Y, Pang Y, Zheng HW, Zhao YL. Prevalence and Risk Factors of Primary Drug-Resistant Tuberculosis in China. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(2):91-8. <https://doi.org/10.3967/bes2016.010>
35. Ramalho DMP, Miranda PFC, Andrade MK, Brígido T, Dalcompo MP, Mesquita E, et al. Outcomes from patients with presumed drug resistant tuberculosis in five reference centers in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017;17:571. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2669-1>
36. Vieira R, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Maciel E. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(1):56-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2007000100007>
37. Ferrazoli L, Palaci M, Marques LR, Jamal LF, Afiune JB, Chimara E, et al. Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(1):18-25.
38. Yang C, Gao Q. Recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in China: the implication of molecular epidemiology for tuberculosis control. *Front Med*. 2018;12(1):76-83. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0609-5>
39. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Laloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69573-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69573-1)
40. Rabahi MF, Silva Júnior JLR, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):472-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>



Tabaquismo y fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Un estudio de casos y controles

Juan Pablo Aguilar^{1,a}, María B Arriaga^{2,3,b}, Monica Ninet Rodas^{1,4,c},
Eduardo Martins Netto^{1,3,5,d}

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Salvador (BA) Brasil.
 3. Fundação José Silveira, Salvador (BA) Brasil.
 4. Coordinación de Trabajos de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos – USAC – Ciudad de Guatemala, Guatemala.
 5. Laboratório de Pesquisa em Infecção – LAPI – Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6971-2677>
b. <http://orcid.org/0000-0001-6883-8422>
c. <http://orcid.org/0000-0002-7388-595X>
d. <http://orcid.org/0000-0003-1691-6761>

Recibido: 17 noviembre 2018.

Aprobado: 5 enero 2019.

Estudio realizado en el Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

INTRODUCCIÓN

Individualmente, el tabaquismo y la tuberculosis son problemas de salud pública a nivel mundial.⁽¹⁻³⁾ Siendo que la tuberculosis es considerada una de las enfermedades infecciosas de mayor expansión y, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 se reportaron 6,3 millones de casos nuevos y 1,3 millones de muertes por esta enfermedad.⁽³⁾ Por su parte, el tabaquismo es responsable directo de 6 millones de muertes en el mundo cada año⁽⁴⁾ y constituye un factor de riesgo para enfermedades de alta mortalidad, entre las cuales está la tuberculosis pulmonar.^(1,4) Asimismo, cuando ambas enfermedades actúan conjuntamente incrementan su impacto y el producto de esta interacción puede ser considerado una sindemia.⁽⁵⁾

Dentro de esta interacción de epidemias, se estima que el tabaquismo es responsable del 20%⁽⁶⁾ de la carga de tuberculosis y que entre el 2010 y 2050 será responsable de 18 millones de casos nuevos y de 40 millones de muertes.^(7,8) El tabaquismo también está relacionado con las formas graves en términos de secuelas y resultados negativos durante el tratamiento antituberculoso como recaída y muerte.^(6,9) Esto se debe a que los componentes del humo de tabaco provocan numerosos cambios

fisiopatológicos en el sistema respiratorio promoviendo cambios inflamatorios locales así como inmunológicos, inhibiendo el crecimiento celular y las acciones de algunos mediadores químicos relacionados a la inmunidad innata.^(10,11) Adicionalmente, se identificó que los pacientes que fuman durante el tratamiento tienen una menor adherencia al tratamiento antituberculoso, en particular, los individuos de sexo masculino.^(12,13)

Dentro de los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis se encuentra el fracaso del tratamiento, definido por la OMS como aquellos “pacientes con tuberculosis cuya baciloscopia o cultivo es positivo al quinto mes o más tarde durante el tratamiento”.⁽¹⁴⁾ Un fracaso en el tratamiento aumenta el tiempo en el que los pacientes son fuente de infección, además pueden llegar a albergar bacilos resistentes.^(15,16) Son pocos los estudios enfocados en este tipo de resultado negativo, sin embargo, se plantea que el tabaquismo duplica el riesgo de fracaso en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.^(17,18) Al mismo tiempo, indican que aún no son claras las variables que pueden cambiar el efecto y que deben ser consideradas probables variables de confusión el consumo de alcohol, la pobreza y el sexo.^(18,19) Por tal motivo, el propósito de este estudio fue determinar el

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el tabaquismo y el fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. **Metodología:** Este es un estudio caso - control, realizado en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis en Salvador, Brasil entre 2007 y 2015. Se compararon 50 casos de fracaso en el tratamiento con 234 controles de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y con resultado final de cura. **Resultados:** Se atribuyó el fracaso del tratamiento al tabaquismo y a la edad, y no al sexo, salario, escolaridad, consumo de alcohol o estado civil. Así, aun después del ajuste por edad, los pacientes con antecedentes de tabaquismo tienen 2,1 (IC95% 1,1-4,1) veces más chance de fracaso en el tratamiento de la tuberculosis. Además, tener una edad mayor de 50 años mostró que la posibilidad de fracaso aumenta 2,8 (IC95% 1,4-6,0) veces más. **Conclusiones:** El tabaquismo está relacionado con el fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, así como también el envejecimiento. Por tal motivo, como parte del control de la tuberculosis, el personal de salud debe estar preparado para ofrecer estrategias que promuevan la cesación tabáquica y tener un mayor cuidado con pacientes de grupos etarios superiores.

Palabras clave: Tabaquismo; Tuberculosis; Insuficiencia del tratamiento.

Dirección para correspondencia:

Juan Pablo Ticona. Rua Doutor Augusto Viana, S/N, Canela, CEP 40110-060, Salvador, BA, Brasil.

Tel.: 55 71 98431-8399. E-mail: pkjpablo@gmail.com

Apoyo financiero: Juan Pablo Aguilar recibe una beca del apoyo de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior (CAPES-Brasil). Maria Arriaga recibe una beca de la Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia (FAPESB-Brasil).

riesgo del fracaso en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes fumadores y analizar posibles variables de confusión descritas en la literatura.

MÉTODOS

Se realizó un estudio caso-control, no pareado, incluyendo pacientes que recibieron tratamiento para la tuberculosis pulmonar entre los años 2007 y 2015 en el Instituto Brasileiro de Investigación de la Tuberculosis (IBIT) de la Fundación José Silveira, un centro de referencia para el control y tratamiento de la tuberculosis en la ciudad de Salvador, Brasil.

Se incluyeron a pacientes mayores de 15 años, diagnosticados por baciloscopia o cultivo positivo con tuberculosis pulmonar y que recibieron tratamiento para tuberculosis sensible durante 6 meses; con resultados de las baciloscopias de esputo realizadas al momento del diagnóstico y durante el segundo, cuarto y sexto mes de tratamiento. No se incluyeron a pacientes con diabetes mellitus (DM) o con virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV/SIDA) o comorbilidades relacionadas con el abuso de drogas durante el tratamiento, tampoco a pacientes que abandonaron el tratamiento o que no cumplieron con las consultas de seguimiento.

Definición de casos y controles

Se consideró como casos a los pacientes con tuberculosis pulmonar que experimentaron fracaso en el tratamiento. Dicho fracaso se definió de acuerdo a los criterios de la "Guía de recomendaciones para el control de la tuberculosis en Brasil" descritos a continuación⁽²⁰⁾: persistencia de baciloscopia positiva al final del tratamiento; inicio del tratamiento con resultados altamente positivos (++) o (+++) y persistencia de este resultado hasta el cuarto mes de tratamiento; o resultado positivo inicial seguido de resultados negativos, luego nuevos resultados positivos durante 2 meses consecutivos a partir del cuarto mes de tratamiento. Por su parte, los controles se definieron como pacientes con tuberculosis pulmonar que no fracasaron en el tratamiento y que al final del mismo fueron declarados curados.

Se seleccionaron todos los casos del banco de datos del IBIT (MV Sistema®) que cumplieron con los criterios. Los controles, por su parte, se seleccionaron empleando el SPSS 18 software como generador de números aleatorios del banco de datos del IBIT. Se consideró una proporción de un caso para cuatro controles. Los datos sociodemográficos y microbiológicos se extrajeron de los registros médicos de cada paciente seleccionado. Los resultados de laboratorio se obtuvieron del banco de datos del IBIT.

Definición de exposición

El consumo de tabaco se clasificó en tres categorías: fumadores actuales — que al momento del diagnóstico y durante el tratamiento afirmaron estar fumando; ex fumadores — que en el momento del diagnóstico declararon haber dejado de fumar y no fumaron durante

el tratamiento; y no fumadores — que nunca fumaron antes ni hasta el diagnóstico de cura.

Además de la variable de exposición, se recolectó información sobre variables que podrían tener algún efecto en el resultado del tratamiento de la tuberculosis. Se identificaron en la literatura las siguientes variables^(18,19): salario del paciente, antecedentes de consumo de alcohol, sexo, edad (en años), grado de escolaridad y estado civil.

Tamaño de la muestra y análisis estadístico

Entre 2007 y 2015, en el IBIT, se atendieron y diagnosticaron con tuberculosis pulmonar a 2437 pacientes. Nuestro cálculo de muestra inicial para lograr un intervalo de confianza del 95% con un poder del 80% fue de 60 casos y 240 controles. Basados en el trabajo previo de Tachfouti N. et al. (2011),⁽¹⁷⁾ donde se encontró que el fracaso del tratamiento está asociado al tabaquismo con una OR de 2,25.

El análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS versión 18.0. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y proporciones; la edad y el salario se categorizaron. La variable relacionada al tabaquismo se agrupó en 2 categorías, comparando a los fumadores actuales y ex fumadores con los participantes no fumadores, porque el riesgo de tener un resultado negativo en el tratamiento de la tuberculosis es similar en ambos grupos.⁽²¹⁾ Se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson para determinar la diferencia estadística entre las variables. Se calcularon ORs como medida de asociación entre el fracaso del tratamiento y las variables de interés empleando un intervalo de confianza de 95%. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significantes.

Se realizó el test de Mantel-Haenszel con las covariables (sexo, edad, salario, escolaridad, estado civil y consumo de alcohol), con el fin de determinar si alguna(s) de ellas se comportaba(n) como modificadora de efecto en la asociación entre el tabaquismo y el fracaso del tratamiento. Se emplearon análisis multivariados de regresión logística binaria para ajustar el efecto de esta asociación y las covariables, mediante la técnica mixta *backward* y *forward*. El modelo final de regresión logística incluyó variables que modificaban la OR en al menos 10% de su valor.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Maternidad Climério de Oliveira de la Universidad Federal de Bahía (CAAE 51244415.4.0000.5543) y se condujo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyeron a 284 pacientes (50 casos y 234 controles), de los cuales un 63,3% era del sexo masculino, un 34,1% era fumador actual o ex fumador. La edad media fue de 40,5 años (desviación estándar: 14,7). Se encontraron más casos con fracaso en el tratamiento entre los pacientes mayores de 50 años

Tabla 1. Características de la población de estudio en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

Característica	Falla en el tratamiento ^a (n = 50)	Controles ^a (n = 234)	OR	(IC 95%)
Género masculino	33 (66,0)	146 (62,4)	1,17	(0,62-2,22)
Edad				
< 50 años	26 (52,0)	184 (78,6)	Referencia	
< 30 años	8 (16,0)	74 (31,6)		
31-50 años	18 (36,0)	110 (47,0)		
> 50 años	24 (48,0)	50 (21,4)	3,40	(1,80-6,42)
Estar en una relación estable ^b	37 (74,0)	179 (76,5)	0,87	(0,43-1,76)
≤ 8 años de escolaridad	32 (64,0)	138 (59,0)	1,24	(0,66-2,33)
≤ 1SM ^c	23 (46,0)	127 (54,3)	0,72	(0,39-1,32)
Consumo social de alcohol ^d	29 (59,2)	122 (52,1)	1,33	(0,71-2,49)
Tabaquismo				
Fumador actual o ex fumante	26 (52,0)	71 (30,3)	2,49	(1,34-4,63)
Fumador actual	20 (40,0)	37 (15,8)	3,67	(1,83-7,34)
Ex fumante	6 (12,0)	34 (14,5)	1,19	(0,45-3,16)
Nunca fumó	24 (48,0)	163 (69,7)	Referencia	

^aResultados expresados en n (%). ^bEstar en una relación estable como estado civil fue considerado el concubinato o el matrimonio. ^cSalario de cada paciente. SM = Salario mínimo en Brasil. 880 reales (245 USD). ^dSe definió como consumidores de alcohol a los pacientes que afirmaron consumir regularmente alcohol antes o durante el diagnóstico de tuberculosis y se los comparó con los pacientes que respondieron que nunca habían consumido alcohol.

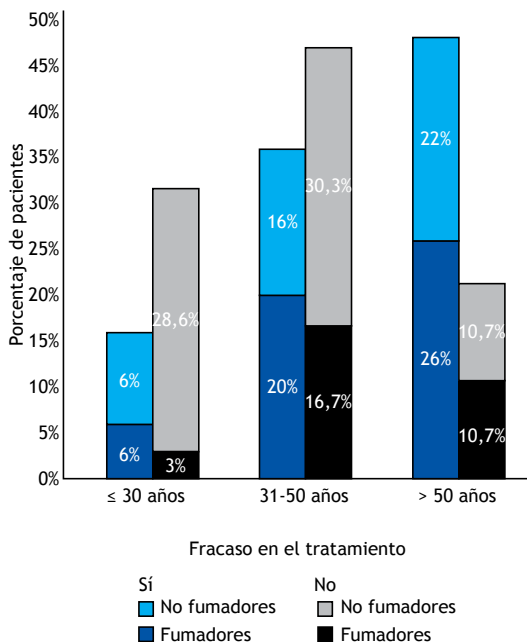


Figura 1. Distribución de los pacientes con fracaso en el tratamiento y de los pacientes curados por edad y tabaquismo, en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

(OR: 3,4; IC95%:1,8-6,4) (Tabla 1 y Figura 1). La chance de encontrar fumadores actuales o ex fumadores entre los pacientes con fracaso en el tratamiento fue 2,5 (IC95%: 1,3-4,6) veces mayor que entre los controles (52,0% vs. 30,3%). Por otro lado, el sexo, el consumo social de alcohol, los años de escolaridad, el salario y el estado civil tuvieron una distribución similar entre los grupos (Tabla 1).

Después de ajustada por edad, la OR ajustada para el consumo actual o pasado de tabaco asociada al fracaso del tratamiento de tuberculosis pulmonar fue 2,1 (IC 95%: 1,1-4,1, $p = 0,02$). (Tabla 2).

En el análisis estratificado se encontró que ser mujer y tener historia de consumo de tabaco actual aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento (OR: 6,0; IC95% = 1,5 a 23,3 versus OR: 3,1; IC95%: 1,3 a 7,3) cuando fueran comparadas con hombres (Tabla 3). Sin embargo, las pruebas de homogeneidad no fueron significativas y durante el ajuste multivariado la variable sexo no mostró ser determinante en el modelo.

DISCUSIÓN

En un grupo de pacientes atendidos en el IBIT en un periodo de 8 años y que fueron seleccionados para el presente estudio, se encontró que el consumo de tabaco (actual o pasado) aumenta el riesgo de fracaso en el tratamiento de tuberculosis pulmonar. Esta asociación observada se mantuvo incluso después de ser ajustada por variables potencialmente confundidoras. También se encontró que, entre los pacientes con fracaso en el tratamiento, la proporción de fumadores fue más alta en adultos mayores (> 50 años). Estudios previos han identificado la asociación entre el fracaso del tratamiento y el tabaquismo.^(9,17) Sin embargo, el fracaso del tratamiento ha sido agrupado junto con otros resultados negativos como falta de adherencia al tratamiento y muerte, y no fue medido individualmente.⁽⁹⁾ En el estudio de Tachfouti et al. (2011) realizado en Marruecos, el modelo fue ajustado por edad y salario mensual, encontrándose un mayor riesgo en pacientes de bajos ingresos y con tabaquismo.⁽¹⁷⁾ En nuestro estudio, entre las covariables (edad, alcoholismo, sexo y renda), fue la

Tabla 2. Regresión logística múltiple: tabaquismo y edad relacionados al riesgo de fracaso en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

Variable	Modelo	OR (IC 95%)
Tabaquismo ^a	Saturado	2,2 (1,1 - 4,7)
	Ajustado	2,1 (1,1 - 4,1)
Edad > 50 años	Saturado	2,8 (1,4 - 5,6)
	Ajustado	2,2 (1,4 - 6,0)

^aFumadores antes y durante el tratamiento. Modelo saturado ajustado por tabaquismo, edad, sexo, escolaridad, estado civil, ingresos económicos y consumo de alcohol. Modelo final ajustado por tabaquismo y edad.

Tabla 3. Estratificación por sexo de la relación entre el tabaquismo y la falla en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en el Instituto Brasileiro para la Investigación de la Tuberculosis – Fundación José Silveira, Salvador, Brasil, 2007-2015.

Sexo	Tabaquismo	Fracaso en el tratamiento ^a (n = 50)	Controles ^a (n = 234)	OR	IC 95%
Masculino	Fumante actual o ex fumante	19 (57,6)	55 (37,7)	2,25	1,04-4,83
	Fumante actual	15 (45,5)	31 (21,2)	3,15	1,37-7,25
	Ex fumante	4 (12,1)	24 (16,4)	1,08	0,28-3,48
	Nunca fumó	14 (42,4)	91 (62,3)	Referencia	
Femenino	Fumante actual o ex fumante	7 (41,2)	16 (6,8)	3,15	1,04-9,53
	Fumante actual	5 (29,4)	6 (6,8)	6,00	1,54-23,35
	Ex fumante	2 (11,8)	10 (11,4)	1,43	0,19-7,04
	Nunca fumó	10 (58,8)	72 (81,8)	Referencia	

^aResultados expresados en n (%).

edad la que tuvo mayor efecto en el modelo final. La estratificación por edad de los datos mostró un mayor porcentaje de fumadores actuales con edad superior a los 50 años en el grupo de casos. Este resultado es similar al encontrado en la investigación de Wang et al.⁽²²⁾ que señala que con el envejecimiento, el riesgo de fracaso en el tratamiento también aumenta. Sin embargo, este hecho puede estar relacionado con la distribución de la tuberculosis en Brasil, que también es mayor en ese rango de edad.⁽²³⁾

Se estima que el 20% de la incidencia de tuberculosis pulmonar se puede atribuir al tabaquismo.⁽⁶⁾ En la cohorte de pacientes, de la cual fueron extraídos los casos de este estudio, se encontró una prevalencia de tabaquismo de un 15,8% en el momento del diagnóstico de tuberculosis. Este dato es mayor que la prevalencia de fumadores actuales en Brasil y en la ciudad de Salvador, que es de un 12% y 5,1% respectivamente para el 2016.⁽²⁴⁾ Otros estudios también han encontrado una alta prevalencia de fumadores en pacientes con tuberculosis.^(25,26)

Son pocos los estudios que han considerado la asociación entre el sexo, el tabaquismo y los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, pues la tendencia es parrear por sexo o seleccionar solo casos masculinos.⁽²⁷⁻³⁰⁾ Existe una contradicción entre las investigaciones que, por un lado, muestran que el sexo no tiene relación con los resultados negativos del tratamiento de la tuberculosis^(31,32) y las que, por otro lado, muestran que el sexo masculino es el que presenta mayor riesgo de tener algún resultado negativo.^(33,34) Sin embargo, en nuestro estudio, las

mujeres fumadoras tuvieron un mayor riesgo de fracaso del tratamiento en el análisis estratificado, pese a que este resultado no fue significativo estadísticamente, quizás debido al número de mujeres en la muestra. Una probable respuesta puede estar relacionada al contexto o a las variables socio-económicas de las mujeres, como malnutrición, acceso a servicios de salud o estigma.^(35,36) Además, existe una tendencia a que las tasas de tabaquismo en las mujeres se equiparen a las de los hombres con el paso de la epidemia.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Consideramos que esta asociación debe ser aún explorada en futuras investigaciones y que debe incentivarse la realización del registro y reporte categorizados por sexo de los resultados negativos en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del periodo de tiempo relativamente amplio (8 años), nuestra principal limitación es que el número de casos disponibles y, por consiguiente, el tamaño de la muestra fue menor al calculado, debido a que el fracaso del tratamiento es un evento poco frecuente, como se observó en una cohorte en Pernambuco, donde se reportaron 2,1% de casos de fracaso en el tratamiento.⁽⁴⁰⁾ Sin embargo, el número final de pacientes incluidos fue suficiente para demostrar la asociación y cumplir con el objetivo principal. Otra limitación importante es la inherente a los estudios retrospectivos, como el uso de registros clínicos para intentar obtener datos, debido a que la información completa para todos los pacientes era limitada. No obstante, fue posible ajustar el modelo para aquellas principales variables descritas en la literatura como posibles confundidoras^(6,19) y conseguimos emplear otras fuentes de información además de los registros clínicos.

El tabaquismo es un factor de riesgo modificable, con un gran impacto en la tuberculosis pulmonar. Los objetivos de reducción de la prevalencia de fumadores en la población general para disminuir el riesgo de tuberculosis pulmonar y los resultados negativos en el

tratamiento, como su fracaso, nos indican la obligación de adoptar intervenciones contra el tabaquismo en las estrategias de control de la tuberculosis, como la oferta de cesación tabáquica al momento del diagnóstico con el fin de tener éxito en el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Frieden TR. SHATTUCK LECTURE: The Future of Public Health. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1748-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1511248>
- Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomeshtapeh FI, Drope J. The Tobacco Atlas. 5th ed. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
- World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Novotny T, Hendrickson E, Soares ECC, Sereno AB, Kiene SM. HIV/AIDS, tuberculosis, and tobacco in Brazil: a syndemic that calls for integrated interventions. *Cad Saude Publica*. 2017;33(Suppl 3):e00124215.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Nov 11]. Tuberculosis and Tobacco—a strong association. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://www.who.int/tobacco/resources/publications/factsheet_tub_tob.pdf
- Basu S, Stuckler D, Bittan A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modelling analysis. *BMJ*. 2011;343:d5506. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5506>
- Brands A, Ottmani SE, Lönnroth K, Blanc LJ, Rahman K, Bettcher DW, et al. Reply to 'Addressing smoking cessation in tuberculosis control.' *Bull World Health Organ*. 2007;85(8):647-8.
- Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Golub 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>
- Shaler CR, Horvath CN, McCormick S, Jeyanathan M, Khera A, Zganiacz A, et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(3):e59185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059185>
- Feng Y, Kong Y, Barnes PF, Huang FF, Klucar P, Wang X, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun*. 2011;79(1):229-37. <https://doi.org/10.1128/IAI.00709-10>
- Lavigne M, Rocher I, Steensma C, Brassard P. The impact of smoking on adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *BMC Public Health*. 2006;6:66. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-66>
- Schneider NK, Novotny TE. Addressing smoking cessation in tuberculosis control. *Bull World Health Organ*. 2007;85(10):820-1. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.034797>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Nov 11]. Definitions and Reporting Framework for Tuberculosis—2013 revision (updated December 2014). [Adobe Acrobat document, 47p.]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
- Savado B, Tint KS, Tshimanga M, Kuonza L, Ouedraogo L. Risk factors for tuberculosis treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in four health regions of Burkina Faso, 2009: case control study. *Pan Afr Med J*. 2015;21:152. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.152.4827>
- Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160-1170. <https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>
- Tachfouti N, Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, Elfakir S, El Rhazi K, et al. Association between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(6):838-43. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0437>
- World Health Organization. A WHO/The Union Monograph on TB and Tobacco Control: Joining Efforts to Control Two Related Global Epidemics. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
- 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.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: o Ministério; 2011.
- Chuang HC, Su CL, Liu HC, Feng PH, Lee KY, Chuang KJ, et al. Cigarette smoke is a risk factor for severity and treatment outcome in patients with culture-positive tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1539-44. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S87218>
- Wang N, Ma Y, Liu YH, DU J, Zhang H, Xie SH, et al. Risk of Treatment Failure in Patients with Drug-susceptible Pulmonary Tuberculosis in China. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(8):612-617.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet] Brasília: o Ministério; c2008 [cited 2018 Nov 11]. Informações de saúde Epidemiológicas e Morbidade. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Wang J, Shen H. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. *BMC Public Health*. 2009;9:292. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-292>
- Jiménez-Fuentes MÁ, Rodrigo T, Altet MN, Jiménez-Ruiz CA, Casals M, Penas A, et al. Factors associated with smoking among tuberculosis patients in Spain. *BMC Infect Dis*. 2016;16:486. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1819-1>
- Chang KC, Leung CC, Tam CM. Risk factors for defaulting from anti-tuberculosis treatment under directly observed treatment in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(12):1492-8.
- Salami AK, Oluboyo PO. Management outcome of pulmonary tuberculosis: a nine year review in Ilorin. *West Afr J Med*. 2003;22(2):114-9.
- Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*. 2003;362(9383):507-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14109-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14109-8)
- Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2002;57(11):964-6. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.11.964>
- 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>
- Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(5):556-61.
- Bashour H, Mamaree F. Gender differences and tuberculosis in the Syrian Arab Republic: patients' attitudes, compliance and outcomes. *East Mediterr Health J*. 2003;9(4):757-68.
- Tachfouti N, Slama K, Berraho M, Elfakir S, Benjelloun MC, El Rhazi K, et al. Determinants of tuberculosis treatment default in Morocco: results from a national cohort study. *Pan Afr Med J*. 2013;14:121. <https://doi.org/10.11604/pamj.2013.14.121.2335>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Nov 11]. Tuberculosis in Women. [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb_women_factsheet.pdf?ua=1
- Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. *Tuberc Lung Dis*. 1996;77(5):391-400. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90110-0](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90110-0)
- Lombardi EM, Prado GF, Santos Ude P, Fernandes FL. Women and smoking: risks, impacts, and challenges. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):118-28. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100017>
- Amos A, Greaves L, Nichter M, Bloch M. Women and tobacco: a call for including gender in tobacco control research, policy and practice. *Tob Control*. 2012;21(2):236-43. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050280>
- Hitchman SC, Fong GT. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. *Bull World Health Organ*. 2011;89(3):195-202. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.079905>
- de Albuquerque Mde F, Ximenes RA, Lucena-Silva N, de Souza WV, Dantas AT, Dantas OM, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(7):1573-82. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000700008>



Micobacterioses pulmonares: diagnóstico presuntivo pelos critérios microbiológicos internacionais adotados no estado de São Paulo, Brasil, 2011-2014

Lilian Regina Macelloni Marques^{1,a}, Lucilaine Ferrazoli^{2,b}, Érica Chimara^{2,c}

1. Núcleo de Ciências Biomédicas, Centro de Laboratório Regional, Instituto Adolfo Lutz de Marília, Marília (SP) Brasil.

2. Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses, Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-6730-8099>

b. <http://orcid.org/0000-0002-5389-7056>

c. <http://orcid.org/0000-0001-9574-8449>

Recebido: 12 setembro 2018.

Aprovado: 20 janeiro 2019.

Trabalho realizado no Núcleo de Ciências Biomédicas, Centro de Laboratório Regional, Instituto Adolfo Lutz de Marília, Marília (SP) Brasil e no Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses, Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: As micobacterioses pulmonares são doenças causadas por micobactérias não tuberculosas (MNTs), cujo diagnóstico microbiológico envolve o isolamento e a identificação da mesma espécie a partir de pelo menos duas amostras de escarro, uma de lavado brônquico ou uma de biópsia pulmonar. O objetivo do presente estudo foi determinar as frequências das diferentes espécies de MNTs em indivíduos selecionados e em potenciais casos de micobacterioses pulmonares. **Métodos:** Análise retrospectiva dos dados de identificação de espécies isoladas a partir de espécimes clínicos pulmonares de 2.843 indivíduos incluídos no estudo entre 2011 e 2014. A identificação dos potenciais casos baseou-se nos critérios microbiológicos internacionais adotados no estado de São Paulo. **Resultados:** Um total de 50 espécies foi identificado utilizando-se o método molecular *PCR-restriction enzyme analysis*. Dos 1.014 indivíduos analisados quanto aos critérios microbiológicos, 448 (44,18%) tiveram o diagnóstico presuntivo de micobacteriose pulmonar, sendo as maiores frequências de casos, em ordem decrescente, *Mycobacterium kansasii*, *M. abscessus*, *M. intracellulare*, *M. avium* e *M. szulgai*. **Conclusões:** Embora tenham sido identificadas diversas espécies de MNTs entre os indivíduos estudados, as que tiveram as maiores frequências de casos presuntivamente identificados pelos critérios microbiológicos adotados no estado de São Paulo foram as que mais frequentemente estão associadas a micobacterioses pulmonares mundialmente ou em várias regiões geográficas.

Descritores: Micobactérias não tuberculosas/classificação; Infecções por micobactéria não tuberculosa/diagnóstico; Pulmão.

INTRODUÇÃO

Micobactérias não tuberculosas (MNTs) é o termo utilizado para designar as espécies do gênero *Mycobacterium* distintas de *M. leprae* e das que compõem o complexo *M. tuberculosis*. Essas espécies estão amplamente distribuídas na natureza, e algumas têm sido associadas com doenças em seres humanos caracterizadas por manifestações pulmonares e/ou extrapulmonares que são conhecidas genericamente como micobacterioses. Além de potenciais diferenças na virulência de diferentes espécies de MNTs, diversos fatores do hospedeiro são determinantes para o desenvolvimento de manifestações clínicas após a infecção pulmonar por MNTs, como alterações estruturais dos pulmões causadas por tuberculose prévia, fibrose cística, DPOC, silicose e pneumoconiose, assim como condições que alterem o sistema imune, tais como alcoolismo, tabagismo e tratamento com drogas imunossupressoras.⁽¹⁻³⁾

O diagnóstico das micobacterioses pulmonares é bastante complexo e exige a combinação de achados clínicos, radiológicos e microbiológicos segundo critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA), cuja última

atualização foi em 2007.⁽⁴⁾ A apresentação clínica é variável e inespecífica, enquanto as características radiográficas podem incluir lesões cavitárias ou nodulares. O isolamento pela cultura e a identificação da mesma espécie de MNT a partir de pelo menos duas amostras distintas de escarro, uma amostra de lavado brônquico ou uma amostra de biópsia pulmonar são as recomendações mínimas para o diagnóstico microbiológico desse agravo. O intervalo entre a coleta das duas amostras distintas de escarro não foi estabelecido na última publicação da ATS/IDSA,⁽⁴⁾ mas o período de 12 meses foi considerado para a obtenção das culturas positivas em uma publicação anterior.⁽⁵⁾

Embora a complexidade do diagnóstico e a ausência de notificação compulsória para as micobacterioses pulmonares dificultem o estabelecimento de indicadores epidemiológicos, existem alguns dados que sugerem o aumento contínuo da prevalência desse agravo nos últimos anos.^(3,6) As duas espécies que compuseram originalmente o *M. avium complex* (MAC, complexo *M. avium*), ou seja, *M. avium* e *M. intracellulare*,⁽⁷⁾ assim como *M. abscessus*, têm sido frequentemente associadas a doenças pulmonares em todo o mundo, enquanto outras espécies parecem ter importância regional.⁽³⁾ No Brasil,

Endereço para correspondência:

Lilian Regina Macelloni Marques. Rua Lima e Costa, 1630, Bassan, CEP 17506-210, Marília, SP, Brasil.
Tel.: 55 14 3433-1488. Cel.: 55 14 99782-2082. E-mail: lilian.marques@lal.sp.gov.br
Apoio financeiro: Nenhum.

estudos realizados com a aplicação dos critérios da ATS/IDSA⁽⁴⁾ mostraram que essas espécies e *M. kansasii* são as mais prevalentes causas de micobacterioses pulmonares nos estados do Rio de Janeiro⁽⁸⁾ e Rio Grande do Sul.⁽⁹⁾

Alguns estudos têm utilizado apenas os critérios microbiológicos da ATS/IDSA para estimar a importância das diferentes espécies de MNTs como causa de micobacteriose pulmonar.⁽¹⁰⁻¹²⁾ O presente trabalho teve como objetivo analisar retrospectivamente os dados de identificação das espécies de MNTs isoladas a partir de espécimes clínicos pulmonares, identificação essa realizada no laboratório de referência do estado de São Paulo entre 2011 e 2014, para determinar as frequências de identificação das diferentes espécies entre indivíduos selecionados e de potenciais casos de micobacteriose pulmonar identificados pelos critérios microbiológicos para cada espécie de MNTs.

MÉTODOS

O Instituto Adolfo Lutz (IAL), laboratório de referência em saúde pública do estado de São Paulo, possui uma unidade central de referência para tuberculose e micobacterioses, localizada na cidade de São Paulo, e doze laboratórios regionais localizados estrategicamente nas diferentes regiões do estado. Esses doze laboratórios e cerca de 80 laboratórios públicos ou conveniados ao Sistema Único de Saúde realizam culturas para o isolamento de micobactérias e encaminham as culturas positivas para identificação à unidade central do IAL. Os dados dos indivíduos fornecidos pelos laboratórios regionais junto às solicitações e os resultados dos exames de identificação são registrados em um sistema informatizado de gestão laboratorial (SIGH). Para o presente estudo, todos os dados referentes à identificação de micobactérias foram extraídos do SIGH para uma planilha do programa Microsoft Office Excel 2007 para cada ano no período entre 2011 e 2014 e, a partir dessas planilhas, foram selecionados os registros de MNTs isoladas a partir de espécimes clínicos pulmonares.

A partir da planilha de dados de identificação de MNTs, foi selecionado o primeiro registro de cada indivíduo para identificar aqueles que seriam incluídos no estudo ("indivíduos selecionados") e foram construídas planilhas específicas para cada espécie abrangendo todo o período estudado. Para cada indivíduo foi feita a consulta do prontuário de exames laboratoriais no SIGH para identificar aqueles que atenderam os requisitos para a análise dos critérios microbiológicos da ATS/IDSA para o diagnóstico de micobacterioses pulmonares, conforme previamente citado,⁽⁴⁾ sendo anotados todos os dados na planilha específica. Após essa consulta, foram construídas planilhas para os indivíduos que atenderam os requisitos para a análise dos critérios ("indivíduos analisados") e para os indivíduos que tiveram um diagnóstico presuntivo com base nos critérios microbiológicos ("indivíduos identificados") de acordo com a espécie de MNT isolada.

A identificação das micobactérias no período estudado foi feita pelo método *PCR-restriction enzyme analysis* (PRA), que consiste na amplificação de um fragmento de 441 pb do gene *hsp65* relacionado a *heat shock protein* de 65 kDa, seguida da digestão do produto amplificado com duas enzimas de restrição (BstEII e HaeIII) e análise dos fragmentos obtidos após eletroforese em gel de agarose. As diferentes espécies de micobactérias apresentam padrões de restrição diferentes, e a definição da espécie é possível comparando-se esses padrões com um algoritmo.⁽¹³⁾

O presente estudo foi aprovado pelo Conselho Técnico-Científico e pelo Comitê de Ética do IAL (CTC no. 07-G/2014).

RESULTADOS

Entre 2011 e 2014, foram identificadas 5.392 culturas de MNTs isoladas a partir de espécimes clínicos pulmonares de um total de 3.883 indivíduos. A espécie de MNT não pôde ser identificada pelo método PRA-*hsp65* em 881 indivíduos (22,69%), tendo sido caracterizada fenotipicamente apenas como micobactéria de crescimento lento ($n = 630$) ou rápido ($n = 251$). Um padrão de restrição sugestivo de cultura mista, ou seja, indicativo da presença tanto de MNTs como do complexo *M. tuberculosis*, foi identificado nas amostras de 159 indivíduos (4,09%). Dessa forma, foram selecionados 2.843 indivíduos para o estudo.

Apenas 1.014 (35,67%) dos 2.843 indivíduos selecionados preencheram os requisitos para a análise dos critérios microbiológicos da ATS/IDSA⁽⁴⁾ para o diagnóstico das micobacterioses pulmonares. Foram identificadas 50 espécies, e a Tabela 1 apresenta as frequências de identificação dessas espécies entre os indivíduos selecionados e os analisados. Seis espécies foram identificadas mais frequentemente em ambos os grupos, sendo que as proporções da relação indivíduos analisados/selecionados foram decrescentes na seguinte ordem: *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. intracellulare* e *M. gordonae*.

Como pode ser observado na Tabela 2, um total de 448 (44,18%) dos 1.014 indivíduos analisados pelos critérios microbiológicos foram identificados como potenciais casos de micobacteriose pulmonar. Todos os demais indivíduos tiveram uma cultura de MNT seguida de culturas posteriores sem crescimento de micobactérias. As maiores frequências de potenciais casos foram verificadas para *M. kansasii* (66,50%) e *M. abscessus* (64,71%), seguidas de *M. intracellulare* (60,69%) e *M. avium* (46,97%). Embora tenham sido identificadas em um número considerável de indivíduos analisados, as frequências de *M. gordonae* e *M. fortuitum* foram de apenas 20,62% e 13,68%, respectivamente, nos indivíduos identificados como potenciais casos de micobacteriose pulmonar.

Um total de 19 espécies foi identificado entre os 568 indivíduos que tiveram uma cultura positiva e demais culturas negativas e, portanto, não foram identificados como potenciais casos. Essas espécies

Tabela 1. Frequência e proporção das espécies de micobactérias não tuberculosas entre os indivíduos selecionados para o estudo e os analisados quanto aos critérios microbiológicos de diagnóstico das micobacterioses pulmonares no estado de São Paulo, 2011-2014.

Espécies	Indivíduos, n (%)		Razão analisados/ selecionados, %
	Selecionados (n = 2.843)	Analisados (n = 1.014)	
<i>Mycobacterium avium</i>	519 (18,26)	198 (19,53)	38,15
<i>M. kansasii</i>	453 (15,93)	197 (19,43)	43,49
<i>M. intracellulare</i>	423 (14,88)	145 (14,30)	34,28
<i>M. goodii</i>	374 (13,16)	97 (9,57)	25,94
<i>M. fortuitum</i>	310 (10,90)	117 (11,54)	37,74
<i>M. abscessus</i>	219 (7,70)	119 (11,74)	54,34
<i>M. peregrinum</i>	143 (5,03)	35 (3,45)	24,48
<i>M. chelonae</i>	96 (3,38)	19 (1,87)	19,79
<i>M. mucogenicum</i>	66 (2,32)	16 (1,58)	24,24
<i>M. lentiflavum</i>	46 (1,62)	9 (0,89)	19,57
<i>M. simiae</i>	26 (0,91)	7 (0,69)	26,92
<i>M. szulgai</i>	19 (0,67)	11 (1,08)	57,89
<i>M. asiaticum</i>	16 (0,56)	6 (0,59)	37,50
<i>M. florentinum</i>	15 (0,53)	1 (0,10)	6,67
<i>M. chitae</i>	14 (0,49)	4 (0,39)	28,57
<i>M. goodii</i>	14 (0,49)	5 (0,49)	35,71
<i>M. nonchromogenicum</i>	12 (0,42)	6 (0,59)	50,00
<i>M. neoaurum</i>	8 (0,28)	2 (0,20)	25,00
<i>M. parascrofulaceum</i>	8 (0,28)	2 (0,20)	25,00
<i>M. novocastrense</i>	7 (0,25)	1 (0,10)	14,29
<i>M. xenopi</i>	6 (0,21)	3 (0,30)	50,00
<i>M. terrae</i>	5 (0,18)	1 (0,10)	20,00
<i>M. immunogenum</i>	4 (0,14)	1 (0,10)	25,00
<i>M. heidelbergense</i>	3 (0,11)	1 (0,10)	33,33
<i>M. kumamotonense</i>	3 (0,11)	1 (0,10)	33,33
<i>M. nebraskense</i>	3 (0,11)	3 (0,30)	100,00
<i>M. celatum</i>	2 (0,07)	1 (0,10)	50,00
<i>M. flavescens</i>	2 (0,07)	1 (0,10)	50,00
<i>M. gastri</i>	2 (0,07)	1 (0,10)	50,00
<i>M. parmense</i>	2 (0,07)	1 (0,10)	50,00
<i>M. sherrisii</i>	2 (0,07)	1 (0,10)	50,00
<i>M. brisbanense</i>	2 (0,07)	0	-
<i>M. monacense</i>	2 (0,07)	0	-
<i>M. triviale</i>	2 (0,07)	0	-
<i>M. genavense</i>	1 (0,04)	1 (0,10)	100,00
<i>M. triplex</i>	1 (0,04)	1 (0,10)	100,00
Outras ^a	13 (0,46)	0	-

^aTreze espécies com apenas um indivíduo selecionado: *M. arupense*, *M. aubagnense*, *M. branderi*, *M. brumae*, *M. conceptionense*, *M. farcinogenes*, *M. hiberniae*, *M. kubicae*, *M. montefiorensis*, *M. scrofulaceum*, *M. senegalense*, *M. shimoidei* e *M. wolinskyi*.

foram *M. asiaticum*, *M. chitae*, *M. flavescens*, *M. florentinum*, *M. gastri*, *M. genavense*, *M. goodii*, *M. heidelbergense*, *M. immunogenum*, *M. kumamotonense*, *M. mucogenicum*, *M. nebraskense*, *M. neoaurum*, *M. nonchromogenicum*, *M. novocastrense*, *M. parmense*, *M. terrae*, *M. triplex* e *M. xenopi*.

DISCUSSÃO

A identificação de espécies de MNTs é de extrema importância uma vez que a relevância clínica e o tratamento antimicrobiano das micobacterioses

pulmonares são definidos de acordo com as características da mesma. O método molecular utilizado (PRA-*hsp65*) é mais específico e rápido do que os métodos fenotípicos, mas apresenta como limitações a interferência de inibidores da reação da polimerase em cadeia na amostra e a falta de definição do perfil de restrição da espécie no algoritmo disponível para utilização. No presente estudo, a MNT isolada de espécimes clínicos pulmonares em 22,68% dos indivíduos selecionados para o estudo não pôde ter a espécie identificada por esse método molecular, tendo

Tabela 2. Espécies de micobactérias não tuberculosas isoladas de espécimes pulmonares de indivíduos analisados pelos critérios microbiológicos de diagnóstico de micobacterioses pulmonares e frequência de indivíduos identificados como potenciais casos no estado de São Paulo, 2011-2014.

Espécies	Número de Indivíduos		
	Analisados	Identificados	%
<i>Mycobacterium kansasii</i>	197	131	66,50
<i>M. abscessus</i>	119	77	64,71
<i>M. intracellulare</i>	145	88	60,69
<i>M. avium</i>	198	93	46,97
<i>M. szulgai</i>	11	5	45,45
<i>M. peregrinum</i>	35	8	22,86
<i>M. chelonae</i>	19	4	21,05
<i>M. gordonae</i>	97	20	20,62
<i>M. goodii</i>	5	1	20,00
<i>M. simiae</i>	7	1	14,29
<i>M. fortuitum</i>	117	16	13,68
<i>M. lentiflavum</i>	9	1	11,11
Outras ^a	55	3 ^b	5,45
Total	1.014	448	44,18

^aVinte e uma espécies (15 com apenas 1 ou 2 indivíduos analisados). ^b*M. celatum*, *M. parascrofulaceum* e *M. sherrisii*.

sido caracterizada apenas fenotipicamente. Utilizando o mesmo algoritmo do presente estudo, Esparcia et al.⁽¹⁴⁾ relataram que 32 (23,88%) de 134 amostras de MNTs não foram identificadas pelo método PRA-*hsp65*.

Embora uma grande variedade de espécies de MNTs tenha sido identificada, 6 foram identificadas mais frequentemente tanto entre os indivíduos selecionados como entre os analisados, com proporções decrescentes para *M. avium*, *M. kansasii*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. fortuitum* e *M. abscessus*. Em um estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul entre 2003 a 2013, as três primeiras espécies também foram as mais frequentes, seguidas de *M. abscessus*, *M. fortuitum* e *M. gordonae*.⁽⁹⁾ Entre 1993 a 2011 no estado do Rio de Janeiro, foi identificado um maior número de indivíduos com *M. kansasii*, seguido por MAC, *M. abscessus* e *M. fortuitum*.⁽⁸⁾ É importante ressaltar que *M. abscessus* foi a espécie com maior proporção nos indivíduos analisados no presente estudo, e as possíveis explicações para tal seriam a resistência dessa espécie a muitos antimicrobianos,⁽³⁾ o que impede a melhora clínica do paciente, assim como maior conhecimento dos profissionais da saúde sobre a relevância dessa espécie.

Menos de 40% dos indivíduos selecionados preencheram os requisitos para a análise dos critérios microbiológicos do diagnóstico das micobacterioses pulmonares, e essa proporção provavelmente decorre do fato de que espécimes clínicos posteriores à primeira identificação de MNTs tenham sido examinados em laboratórios que não utilizam o SIGH, tornando assim impossível, no presente estudo, o rastreamento quando o resultado obtido era negativo. Entretanto, também

foi observado que muitos indivíduos com culturas de MNTs realizadas em laboratórios que utilizam o SIGH não tiveram espécimes posteriores submetidos para análise. As prováveis razões para tal seriam a perda de seguimento do indivíduo e o desconhecimento da equipe de saúde sobre a necessidade de múltiplos exames de escarro para o diagnóstico laboratorial de um caso de micobacteriose pulmonar.

Devido a sua ampla distribuição no meio ambiente, o isolamento de MNTs a partir de um espécime clínico pode representar colonização, infecção ou pseudoinfecção. A colonização é definida como sendo o estabelecimento da MNT entre a microflora do hospedeiro sem o desenvolvimento de manifestações clínicas, enquanto na infecção essas manifestações são evidenciadas. Quando a colonização e a infecção não podem ser conclusivamente evidenciadas, a pseudoinfecção deve ser considerada e geralmente ocorre pela contaminação durante a manipulação do espécime clínico. Surto de colonização e pseudoinfecção do trato respiratório por MNTs em unidades hospitalares têm sido descritos e relacionados principalmente à presença da espécie identificada no sistema de distribuição de água potável, mas também em instrumentos médicos inadequadamente descontaminados.⁽¹⁵⁾

O diagnóstico presuntivo de micobacteriose pulmonar pelos critérios microbiológicos foi feito para 14 diferentes espécies de MNTs no presente estudo. As espécies que tiveram um maior número de indivíduos analisados e uma maior proporção de indivíduos identificados como potenciais casos de micobacteriose são as que serviram de base para o estabelecimento de todos os critérios de ATS/IDSA,⁽⁴⁾ ou seja, *M. avium* ou *M. intracellulare* (MAC), *M. kansasii* e *M. abscessus*. Como no presente trabalho, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. chelonae* e *M. szulgai* também foram presuntivamente associadas a alguns casos de micobacteriose pulmonar em um estudo realizado no Japão com a utilização dos critérios microbiológicos.⁽¹²⁾ A baixa virulência de *M. fortuitum* foi aventada quando indivíduos com uma⁽¹⁶⁾ ou mais culturas positivas⁽¹⁷⁾ foram monitorados por meses e a progressão para doença pulmonar não foi constatada. *M. gordonae* também é outra espécie considerada pouco virulenta, tendo sido associada a vários surtos de pseudoinfecção respiratória em unidades hospitalares.⁽¹⁸⁾

Winthrop et al.⁽¹⁹⁾ relataram que os critérios microbiológicos de ATS/IDSA⁽⁴⁾ são altamente preditivos de doença pulmonar por MNTs quando verificaram que 183 (86%) de 214 indivíduos identificados presuntivamente como casos por aqueles critérios⁽⁴⁾ foram confirmados quando as condições clínicas e quadros radiológicos foram avaliados. A ATS/IDSA recomenda que indivíduos com suspeita de doença pulmonar que não atendam os critérios de diagnóstico devem ser monitorados até a confirmação ou a exclusão definitiva da suspeita.⁽⁴⁾ Um acompanhamento clínico e laboratorial extenso de todo e qualquer isolamento de MNTs a partir de espécimes clínicos de pacientes sintomáticos respiratórios certamente permitiria avaliar

a relevância das diferentes espécies, especialmente frente aos potenciais fatores de risco apresentados por cada indivíduo.

Pelo que sabemos, o presente estudo é o primeiro no Brasil a abranger uma extensa área geográfica para analisar a frequência de identificação das espécies de MNTs entre um grande número de indivíduos e não somente entre um grande número de espécimes pulmonares. Limitações inerentes a um estudo retrospectivo estão presentes, entre as quais destacamos a falta de informação sobre a utilização de medicamentos pelos indivíduos quando da realização das múltiplas culturas, a qual é minimizada pela

resistência de MNTs a antimicrobianos. Embora tenham sido identificadas diversas espécies de MNTs entre os indivíduos estudados, as que tiveram as maiores frequências de casos presuntivamente identificados pelos critérios microbiológicos usados no estado de São Paulo foram as que mais frequentemente estão associadas a micobacterioses pulmonares mundialmente ou em várias regiões geográficas. Esse agravo precisa ser mais bem conhecido pelos profissionais da saúde, e estudos multidisciplinares prospectivos, com a aplicação de todos os critérios diagnósticos estabelecidos pela ATS/IDSA,⁽⁴⁾ assim como a determinação de todas as características de cada indivíduo, necessitam ser desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

- Katoch VM. Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM). *Indian J Med Res*. 2004;120(4):290-304.
- 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>
- Stout JE, Koh W, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2016;45:123-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.006>
- 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>
- Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 2):S1-25.
- Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with non-tuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):13-34. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002>
- Kim SY, Shin SH, Moon SM, Yang B, Kim H, Kwon OJ, et al. Distribution and clinical significance of *Mycobacterium avium* complex species isolated from respiratory specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;88(2):125-137. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.017>
- 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.
- Carneiro MDS, Nunes LS, David SMM, Dias CF, Barth AL, Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):106-111. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000213>
- 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>
- Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based Incidence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in Oregon 2007 to 2012. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):642-7. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-559OC>
- Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, et al. A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(1):49-56. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201607-573OC>
- Chimara E, Ferrazoli L, Ueky SY, Martins MC, Durham AM, Arbeit RD, et al. Reliable identification of mycobacterial species by PCR-restriction enzyme analysis (PRA)-hsp65 in a reference laboratory and elaboration of a sequence-based extended algorithm of PRA-hsp65 patterns. *BMC Microbiol*. 2008;8:48. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-48>
- Esparcia Ó, Español M, Garrigó M, Moreno C, Montemayor M, Navarro F, et al. Use of different PCR-based techniques integrated into a non-tuberculous identification algorithm [Article in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.06.014>
- Phillips M, von Reyn CF. Nosocomial infections due to nontuberculous mycobacteria. *Clin Infect Dis*. 2001;33(8):1363-74. <https://doi.org/10.1086/323126>
- Lee MR, Yang Cy, Shu CC, Lin CK, Wen YF, Lee SW, et al. Factors associated with subsequent nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with a single sputum isolate on initial examination. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):250.e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.025>
- Park S, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lee KS, et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens. *Respir Med*. 2008;102(3):437-42. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.10.005>
- Scorzolini L, Mengoni F, Mastroianni CM, Baldan R, Cirillo DM, De Giusti M, et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* in a teaching hospital: importance of strictly following decontamination procedures and emerging issues concerning sterilization. *New Microbiol*. 2016;39(1):25-34.
- Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, Cassidy M, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):977-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0503OC>



Desempenho de testes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em populações indígenas no Brasil: a contribuição do Teste Rápido Molecular

Jocieli Malacarne^{1,a}, Alexsandro Santos Heirich^{2,b}, Eunice Atsuko Totumi Cunha^{3,c}, Ida Viktoria Kolte^{4,d}, Reinaldo Souza-Santos^{4,e}, Paulo Cesar Basta^{4,f}

1. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
 2. Distrito Sanitário Especial Indígena Mato Grosso do Sul – Amambai (MS), Brasil.
 3. Laboratório Central de Saúde Pública, Secretaria de Estado de Saúde – Campo Grande (MS), Brasil.
 4. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-9845-1752>
b. <http://orcid.org/0000-0002-9793-754X>
c. <http://orcid.org/0000-0002-5700-9044>
d. <http://orcid.org/0000-0003-4912-9764>
e. <http://orcid.org/0000-0003-2387-6999>
f. <http://orcid.org/0000-0003-0804-0413>

Recebido: 19 junho 2018.

Aprovado: 7 dezembro 2018.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação de Epidemiologia em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

RESUMO

Objetivo: Avaliar a acurácia do teste rápido molecular como ferramenta diagnóstica e estimar a incidência de casos pulmonares positivos entre a população indígena.

Métodos: Estudo epidemiológico baseado em dados secundários. Foi calculada a incidência de casos de tuberculose pulmonar positiva entre 1º de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2016, e o desempenho da baciloscopia e do teste rápido molecular no diagnóstico de tuberculose pulmonar, em comparação à cultura de escarro (teste padrão). **Resultados:** Foram incluídos 4.048 casos de indígenas considerados sintomáticos respiratórios, que forneceram amostras de escarro para análise. Destes, 3,7%, 6,7% e 3,7% apresentaram resultados positivos para baciloscopia, cultura e teste rápido molecular, respectivamente. A incidência média de tuberculose pulmonar foi de 269,3/100 mil habitantes. A sensibilidade do teste rápido molecular, em relação à cultura, foi 93,1% e a especificidade foi 98,2%. A baciloscopia apresentou sensibilidade 55,1% e especificidade 99,6%. **Conclusões:** O teste rápido molecular pode ser útil em áreas remotas, com recursos limitados e incidência de tuberculose elevada, como as aldeias indígenas nas áreas rurais do país. Ademais, o teste rápido molecular apresenta como principais vantagens o fácil manuseio, os resultados rápidos e a possibilidade de identificar a resistência à rifampicina. Em conjunto, esses atributos facilitam o início do tratamento precoce, contribuindo para reduzir a transmissão em comunidades reconhecidamente vulneráveis à infecção e à doença.

Descritores: Tuberculose; Técnicas de diagnóstico molecular; Testes diagnósticos de rotina; Índios sul-americanos

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave que afeta milhões de pessoas anualmente no mundo, provocando perdas para a sociedade, sobretudo em países em desenvolvimento. Em 2016, estima-se que 10,4 milhões de pessoas adoeceram por TB, ocorreram 1,8 milhão de mortes e foram notificados 480 mil casos novos de formas multirresistentes aos fármacos (TBMDR).^(1,2)

Associada à busca de sintomáticos respiratórios (SR), a detecção precoce de casos e o início oportuno da terapia medicamentosa são consideradas ações fundamentais para o controle da doença. Em conjunto, essas ações têm o potencial de bloquear a cadeia de transmissão e, consequentemente, reduzir as taxas de incidência e mortalidade, além de prevenir o surgimento de casos resistentes aos medicamentos.⁽³⁾

Os testes mais empregados para o diagnóstico da TB pulmonar são a baciloscopia e a cultura de escarro. A baciloscopia é mais utilizada, por ser simples, rápida e de baixo custo, porém apresenta baixa sensibilidade, deixando de diagnosticar cerca de 50% dos casos suspeitos – sobretudo aqueles em que a carga bacilar é pequena.⁽⁴⁾

Por sua vez, a cultura, tanto em meio sólido (Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh) como em meio líquido (MGIT, do inglês *mycobacteria growth indicator tube*), é considerada teste padrão para o diagnóstico, pois detecta entre 70 e 90% dos casos, e apresenta praticamente 100% de especificidade. Todavia, as culturas em meio sólido devem ser incubadas a 37 °C e observadas semanalmente, até o aparecimento de colônias. Nos casos positivos, o tempo mínimo para se obter o diagnóstico é de aproximadamente 14 dias. Nos casos negativos, nos quais não há crescimento de colônias, o tempo de observação pode atingir 60 dias (período de incubação do microrganismo).⁽⁴⁾ O longo tempo de espera para um resultado conclusivo na cultura retarda o início do tratamento específico e, consequentemente, adia a interrupção da cadeia de transmissão, contribuindo de maneira negativa para o controle da doença.⁽⁵⁾

A fim de diminuir o tempo do diagnóstico e também do início do tratamento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou e recomendou a implantação do teste rápido molecular (TRM), o GeneXpert® (CEPHEID AB Röntgenvägen 5 SE-171 54 Solna Suécia), em 2010. Trata-se de teste de amplificação de ácidos nucleicos

Endereço para correspondência:

Paulo Cesar Basta. Rua Leopoldo Bulhões, 1.480, Bonsucesso, CEP 21041-210, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Tel.: 55 21 2598-2683. E-mail: pcbasta@ensp.fiocruz.br

utilizado para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), que apresenta como principais vantagens a liberação de resultados rápidos (em aproximadamente 2 horas) e identificação de pacientes portadores de resistência a rifampicina, que é um dos principais fármacos do esquema padrão de tratamento.⁽³⁾

Desde a incorporação do TRM na rotina dos programas de controle da TB, diversos estudos de validação vêm sendo realizados.⁽⁶⁾ Uma revisão sistemática da literatura revela que a sensibilidade tem variado entre 72,5% e 98,2% nas amostras com baciloscopia negativa e positiva, respectivamente, e a especificidade se aproxima de 99,0%. Ainda, o TRM é de fácil manuseio e seguro sob o ponto de vista de biossegurança, e não está sujeito à contaminação cruzada.⁽⁶⁾

No Brasil, os estudos de validação do TRM vêm sendo realizados em diversos cenários e contextos, entretanto nenhum trabalho, até o momento, foi conduzido entre populações indígenas, reconhecidamente vulneráveis ao adoecimento.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a acurácia do TRM como ferramenta diagnóstica entre a população indígena.

MÉTODOS

Área de estudo e população

O estudo foi realizado com registros de indígenas que apresentaram tosse produtiva por tempo igual ou superior a 2 semanas, doravante considerados SR,⁽⁷⁾ identificados na rotina do Serviço de Atenção à Saúde Indígena do Polo Base Amambai, parte integrante do Distrito Sanitário Especial Indígena Mato Grosso do Sul (DSEI/MS).

O referido Polo Base situa-se no município de Amambai, localizado a 350 km da capital Campo Grande, na região sul do Estado do Mato Grosso do Sul. Segundo o último censo nacional, realizado em 2010, Amambai somava 34.730 habitantes,⁽⁸⁾ sendo 12.916 indígenas, em sua maioria pertencente à etnia Guarani-Kaiowá.

O Polo Base Amambai é responsável pela assistência aos indígenas residentes nas aldeias Amambai, Limão Verde, Taquaperi, Guassuty e Jaguari, distribuídas em três diferentes municípios (Amambai, Aral Moreira e Coronel Sapucaia), localizados na faixa de fronteira internacional com o Paraguai.

Essa localidade foi escolhida em razão de concentrar o maior número de casos de TB entre os indígenas que vivem no Mato Grosso do Sul⁽⁹⁾ e por existir um laboratório, onde se realizam baciloskopias desde 2004 e culturas de escarro desde 2006. No segundo semestre de 2014, o laboratório do Polo Base Amambai recebeu do Ministério da Saúde um equipamento destinado a realizar o TRM.

Uma das metas das equipes multidisciplinares de saúde indígena (EMSI) que atuam no DSEI/MS é a identificação de SR, seja por busca ativa na comunidade ou pelo atendimento nos postos de saúde das aldeias. De acordo

com o manual de recomendações para o controle da TB no Brasil,⁽⁷⁾ uma vez identificados SR na comunidade, devem-se realizar duas coletas de amostras de escarro. Em nossa área de estudo, as amostras coletadas na rotina das EMSI são encaminhadas para o laboratório do Polo Base Amambai, onde são submetidas à baciloscopia e ao TRM. Em seguida, é realizada sementeira no meio de Ogawa-Kudoh, com posterior armazenamento em estufa a 37 °C. Nos meios em que há crescimento de colônias, as amostras são encaminhadas para o Laboratório Central de Saúde Pública do Mato Grosso do Sul (LACEN/MS), para identificação do CMTB e realização dos testes de sensibilidades aos fármacos. A diferenciação do CMTB das micobactérias não tuberculosas (MNT) foi realizada por meio de exames macroscópicos e microscópicos. Foram utilizados também um teste imunocromatográfico, para detectar MTP64 presente no CMTB, e um meio contendo ácido p-nitrobenzoico, que inibe o crescimento do CMTB.

Desenho de estudo

Realizou-se um estudo epidemiológico observacional de caráter transversal, no qual estimou-se a incidência de casos pulmonares positivos, de acordo com a aldeia de residência e segundo ano de notificação. Além disso, foi analisada a acurácia (sensibilidade e especificidade) da baciloscopia de escarro (1º de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016) e do TRM (1º de julho de 2014 a 31 de dezembro de 2016), tomando como teste padrão a cultura no meio de Ogawa-Kudoh.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos indígenas SR que forneceram amostra de escarro, sendo excluídos os não residentes na área de abrangência do Polo Base Amambai e os que realizaram baciloscopia e/ou TRM para acompanhamento do tratamento de TB, anteriormente diagnosticada.

Fonte de dados

Foram consultados os registros do livro de investigação de SR das EMSI, os resultados dos exames realizados no laboratório do Polo Base, assim como dados populacionais provenientes do módulo demográfico do Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI). Além disso, os resultados dos exames foram checados por meio de consulta ao Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do LACEN/MS.

Variáveis em estudo

Investigou-se a distribuição de SR de acordo com sexo, faixa etária (0 |- 10 anos; 10 |- 20; 20 |- 40; 40 |- 60; 60 e +), aldeia de residência e resultado de exames – baciloscopia de escarro (positivo, negativo e não realizado); TRM (positivo, negativo e não realizado) e cultura de escarro (positivo, negativo, não realizado, micobactérias não-tuberculosas – MNT, contaminação e sem resultado).

Análise de dados

Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 20.0 (SPSS

Inc, Chicago, IL, USA). Inicialmente, foi realizada análise da completude dos dados; posteriormente, foi feita correção de dados faltantes consultando-se o GAL-LACEN/MS. Em seguida, foram calculadas taxas de incidência de TB pulmonar positiva, por aldeia e por ano diagnóstico. No numerador, foram computados os casos de TB confirmados por cultura de escarro e, no denominador, foi considerada a população sob risco em cada aldeia, ano a ano.

Tomando-se por referência os dados do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2000 e 2010, referentes à categoria de cor ou raça indígena, foi calculada a taxa de crescimento anual (α) para o município de Amambai, utilizando-se o método da progressão geométrica, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\alpha = \{[(P_2/P_1)^{(1/10)}]-1\}$$

onde P_1 corresponde à população recenseada pelo IBGE no ano 2000; e P_2 à população recenseada em 2010.

Em seguida, foram estimadas as populações de 2011 a 2016. Os dados populacionais por aldeia foram obtidos mediante consulta ao módulo demográfico do SIASI.

Realizou-se análise descritiva dos dados, e foram calculadas sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da primeira, da segunda e das duas amostras combinadas da baciloscopia de escarro e do TRM.

Aspectos éticos

Esse estudo é parte integrante do projeto Desigualdades Sociais e Tuberculose: Transmissão, Condições de Vida e Interfaces entre Biomedicina e Medicina Tradicional Indígena, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (pareceres 354.060 e 650. 820).

RESULTADOS

Foram registrados 4.496 SR, sendo excluídos 448 não residentes nas aldeias em investigação, restando 4.048 sujeitos para análise. Em média, foram identificados 674 SR anualmente (Tabela 1), correspondendo a uma proporção de 4,8% no período do estudo. As aldeias Guassuty e Limão Verde concentraram os maiores percentuais de SR, com 9,1% e 6,7%, respectivamente.

Com exceção da aldeia Limão Verde, onde a presença de SR foi ligeiramente mais acentuada entre homens (51,3%), nas outras aldeias a maioria dos SR foi constituída por mulheres (54,7%). A média de idade dos SR foi 37,4 anos (desvio padrão: 20,5; variação de zero a 99 anos). Na aldeia Taquaperi, 7,0% dos SR eram crianças <10 anos de idade (Tabela 2).

A taxa de incidência média anual de TB pulmonar foi 269,3/100 mil habitantes na região. Entretanto, houve variações expressivas entre as aldeias. Na aldeia Jaguari, a taxa média de incidência foi 428,2/100 mil, todavia, no ano de 2012, a incidência atingiu 2.420,5/100 mil.

Na aldeia Amambai, registrou-se a menor incidência média (218,6/100 mil).

A baciloscopia foi o exame mais empregado (86,7%). Entretanto, foi também o que apresentou a menor positividade (131/3.509). Nos anos de 2015 e 2016, foram observadas as maiores proporções de não realização deste exame (35,4% e 39,2%, respectivamente).

Por sua vez, a cultura foi realizada em 83,3% dos testes, sendo a positividade média para o período de 6,7% (225/3.370). A maior positividade foi observada na aldeia Jaguari (7,5% ou 10/134). Destaca-se que, em 2011, a cultura não foi utilizada em 42,9% (267/663) das amostras dos SR. Ademais, em 12,0% das amostras (405/3.370), houve contaminação e foram detectados 28 casos de MNT (0,8%).

Foram realizados 557 TRM no período de 2014 a 2016, sendo a positividade média de 3,7% (70/1.987). Em 2016, a positividade chegou a 5,6% (34/610). O TRM revelou ainda dois casos com padrão de resistência indeterminado à rifampicina, mas ambos apresentaram resultados negativos na cultura. Por outro lado, um caso de resistência à rifampicina detectado pelo TRM foi comprovado no LACEN/MS.

Ao avaliar todos os exames conjuntamente (considerando a primeira e a segunda amostras), a sensibilidade e a especificidade da baciloscopia foram de 55,1% e 99,6%, respectivamente. O VPP foi 91,5%, e o VPN foi 96,7%. A sensibilidade do TRM atingiu 93,1%, e a especificidade ficou em 98,3%. O VPP e VPN foram 88,5% e 99,0%, respectivamente (Tabela 3).

Os resultados da primeira amostra de escarro revelam que a sensibilidade da baciloscopia foi 46,4% e a especificidade, 99,7%, sendo o VPP de 90,6% e o VPN de 97,0%. Já o TRM apresentou sensibilidade de 95,3% e especificidade de 98,5%, enquanto o VPP foi 87,2% e VPN foi 99,5%.

A análise dos resultados da segunda amostra revela que houve aumento na sensibilidade da baciloscopia para 79,9%, e a especificidade reduziu para 97,9%, enquanto o VPP foi 92,7%, e o VPN foi 92,9%. Já a sensibilidade e a especificidade do TRM caíram para 86,7% e 93,7% respectivamente, ficando o VPP em 92,9% e o VPN em 88,2%.

DISCUSSÃO

Nossos achados revelam que as incidências na região do Polo Base Amambai são extremamente elevadas, e o número de SR foi superior ao esperado em populações não indígenas no Brasil.⁽⁷⁾ O TRM apresentou elevadas sensibilidade e especificidade na detecção de casos, tanto na primeira como na segunda amostra de escarro, nas aldeias investigadas. Em um cenário em que a TB permanece em altos níveis endêmicos há mais de uma década,^(9,10) onde há escassez de recursos técnicos, financeiros e humanos qualificados, o TRM revelou-se como excelente ferramenta para o diagnóstico correto e precoce, contribuindo para o início

Tabela 1. Proporção de sintomáticos respiratórios (SR), incidência de tuberculose pulmonar positiva nas aldeias e testes diagnósticos (baciloscopia, teste rápido molecular e cultura) realizados em sintomáticos respiratórios

SR nas aldeias	2011		2012		2013		2014		2015		2016		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Amambai	204	2,7	271	3,5	321	4,1	443	5,5	370	4,4	258	1,7	1.867	3,9
Taquaperi	236	7,9	212	6,9	173	5,5	123	3,8	143	4,2	139	3,1	1.026	5,3
Limão Verde	130	8,3	117	7,3	94	5,7	91	5,3	96	5,5	152	3,6	680	6,7
Guassuty	39	6,8	106	17,8	57	9,3	53	8,4	37	5,7	49	11,6	341	9,1
Jaguari	14	3,9	41	11	46	12	14	3,5	7	1,7	12	14,4	134	5,7
Total	623	4,8	747	5,6	691	5	724	5,1	653	4,5	610	0,7	4.048	4,8
Incidência pulmonar														
Amambai	11	148,1	24	313,7	18	228,4	16	197,1	20	239,3	16	185,8	105	218,6
Taquaperi	10	334,4	4	129,9	6	189,1	10	306,1	12	356,6	13	375	55	284,4
Limão Verde	5	320,3	4	248,8	7	422,7	8	469	8	455,3	11	607,9	43	425,9
Guassuty	7	1213,2	1	168,3	2	326,7	0	0	1	154	1	149,5	12	321,5
Jaguari	1	277	9	2.420,50	0	0	0	0	0	0	0	0	10	428,2
Total	34	263,2	42	315,7	33	240,8	34	240,9	41	282	41	273,8	225	269,3
Baciloscopia														
Positivo	26	4,2	24	3,2	27	3,9	28	3,9	19	2,9	7	1,1	131	3,2
Negativo	575	92,3	702	94	653	94,5	681	94,1	403	61,7	364	59,7	3.378	83,4
Não realizado	22	3,5	21	2,8	11	1,6	15	2,1	231	35,4	239	39,2	539	13,3
Total	623		747		691		724		653		610		4.048	
Teste rápido														
Positivo	-	-	-	-	-	-	6	0,8	30	4,6	34	5,6	70	3,5
Negativo	-	-	-	-	-	-	29	4	270	41,3	188	30,8	487	24,5
Não realizado	-	-	-	-	-	-	689	95,2	353	54,1	388	63,6	1430	72
Total	-	-	-	-	-	-	724		653		610		1987	
Cultura														
Positivo	34	5,5	42	5,6	33	4,8	34	4,7	41	6,3	41	6,7	225	5,6
Negativo	252	40,4	540	72,3	473	68,5	547	75,6	449	68,8	441	72,3	2702	66,7
Não realizado	267	42,9	91	12,2	111	16,1	77	10,6	88	13,5	44	7,2	678	16,7
Micobactérias não tuberculosas	1	0,2	7	0,9	10	1,4	1	0,1	3	0,5	6	1	28	0,7
Contaminação	69	11,1	67	9	64	9,3	65	9	72	11,1	68	11,1	405	10
Sem resultado	0		0		0		0		0		10	0,2	10	0,2
Total	623		747		691		724		653		610		4048	

Tabela 2. Faixa etária e sexo dos sintomáticos respiratórios identificados nas aldeias

Faixa etária, anos	Amambai		Taquaperi		Limão verde		Guassuty		Jaguari		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 - 10	83	4,4	72	7	29	4,3	16	4,7	1	0,7	201	5
10 - 20	324	17,4	150	14,6	114	16,8	26	7,6	34	25,4	648	16
20 - 40	752	40,3	424	41,3	302	44,5	132	38,7	64	47,8	1674	41,4
40 - 60	390	20,9	212	20,7	146	21,5	74	21,7	20	14,9	842	20,8
60 e +	318	17	168	16,4	88	13	93	27,3	15	11,2	682	16,9
Total	1.867		1.026		679		341		134		4.047	
Sexo												
Feminino	1.071	57,4	537	52,3	331	48,7	202	59,2	73	54,5	2.214	54,7
Masculino	796	42,6	489	47,7	349	51,3	139	40,8	61	45,5	1.834	45,3
Total	1.867		1.026		680		341		134		4.048	

oportuno do tratamento. Em tese, essas características têm o potencial de bloquear a cadeia de transmissão

da doença entre esta população, reconhecidamente vulnerável ao adoecimento por TB.

Tabela 3. Desempenho da baciloscopia e do teste rápido molecular (TRM) em comparação à cultura de escarro (teste padrão) para primeira, segunda e todas as amostras de escarro combinadas

Todas amostras							
Desempenho do TRM				Desempenho das baciloskopias			
TRM	Positivo	Negativo	Total	Baciloscopia	Positivo	Negativo	Total
Positivo	54	7	61	Positivo	97	9	106
Negativo	4	401	405	Negativo	79	2.344	2.423
Total	58	408	466	Total	176	2.353	2.529
Sensibilidade	93,1%	(83,5-97,2)		Sensibilidade	55,1%	(47,7- 62,2)	
Especificidade	98,3%	(96,5-99,2)		Especificidade	99,6%	(99,3-99,8)	
Valor preditivo positivo	88,5%			Valor preditivo positivo	91,5%		
Valor preditivo negativo	99,0%			Valor preditivo negativo	96,7%		
Primeira amostra							
Positivo	41	6	47	Positivo	58	6	64
Negativo	2	385	387	Negativo	67	2.195	2.262
Total	43	391	434	Total	125	2.201	2.326
Sensibilidade	95,3%	(84,5-98,7)		Sensibilidade	46,4%	(38,0- 55,1)	
Especificidade	98,5%	(96,7-99,3)		Especificidade	99,7%	(99,4-99,9)	
Valor preditivo positivo	87,2%			Valor preditivo positivo	90,6%		
Valor preditivo negativo	99,5%			Valor preditivo negativo	97,0%		
Segunda amostra							
Positivo	13	1	14	Positivo	38	3	41
Negativo	2	15	17	Negativo	10	132	142
Total	15	16	31	Total	48	135	183
Sensibilidade	86,7%	(62,1-96,2)		Sensibilidade	79,9%	(65,7-88,2)	
Especificidade	93,7%	(71,7-98,9)		Especificidade	97,9%	(93,7-99,2)	
Valor preditivo positivo	92,9%			Valor preditivo positivo	92,7%		
Valor preditivo negativo	88,2%			Valor preditivo negativo	92,9%		

As taxas médias de incidência aqui reveladas foram cerca de oito vezes maiores do que as registradas na população brasileira em 2016 (32,4/100 mil habitantes).^(11,12) Incidências acima das médias nacionais vêm sendo reportadas entre as populações indígenas de Mato Grosso do Sul^(9,10,13,14) e na região Norte do país,⁽¹⁵⁻²⁰⁾ não deixando dúvidas de que a TB constitui grave problema de saúde pública entre essas populações. Vale ressaltar que as incidências apresentadas neste estudo dizem respeito somente aos casos pulmonares positivos, ou seja, aqueles que foram confirmados bacteriologicamente pela cultura de escarro.

De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, a cultura de escarro foi empregada em apenas 36,6% dos casos de TB notificados em 2015, no Brasil.⁽²¹⁾ Resultados semelhantes foram reportados em grupos indígenas em outras regiões do país, dentre os quais tanto baciloscopia como cultura foram subutilizadas.^(15-17,22-24)

Todavia, em nossa população de estudo, a situação foi bem distinta, uma vez que a baciloscopia, a cultura e o TRM foram amplamente utilizados na investigação dos SR, contribuindo para elucidar o alarmante cenário da TB na região e revelando a importância desses exames para efetivo reconhecimento da doença. Nossos achados estão em consonância com o reportado em países desenvolvidos, como Austrália, Canadá e Estados Unidos, onde a cultura de escarro é

recomendada e realizada em mais de 90% dos casos suspeitos de TB.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Talvez em razão do alto número de exames realizados, em condições laboratoriais não ideais, houve contaminação em mais de 10% das amostras submetidas à cultura. Essa taxa é superior à recomendada pela vigilância laboratorial da TB e outras micobactérias.⁽⁴⁾ Todavia, ressalta-se que resultados semelhantes foram descritos em outras localidades.⁽²⁸⁻³⁰⁾ A contaminação pode ser devida às condições climáticas adversas e ao inadequado armazenamento e transporte das amostras das aldeias até o laboratório. Apesar dessa limitação, o laboratório do Polo Base Amambai apresentou excelente desempenho, sendo capaz de detectar número expressivo de casos no período.

Chama atenção o número expressivo de casos de MNT diagnosticados no período. Entretanto, alguns autores⁽³¹⁻³⁴⁾ advertem que é necessário estabelecer critérios rigorosos para o diagnóstico dessas infecções, uma vez que elas podem provocar manifestações clínicas graves. Por essa razão, é necessário repetir o isolamento do mesmo agente, em pelo menos duas amostras sequenciais, além de se estabelecer correlação clínico-laboratorial antes do diagnóstico por MNT. Infelizmente, em nosso estudo, não foi possível estabelecer essa correlação e identificar as espécies detectadas.

Ao avaliar o desempenho da baciloscopia, observamos que a sensibilidade foi menor que 50% na primeira

amostra, atingindo quase 80% na segunda. Esse achado reforça a necessidade de se realizarem duas coletas: uma no primeiro contato com o serviço de saúde e outra na manhã do dia seguinte, independentemente do resultado da primeira.⁽⁷⁾

A avaliação do TRM mostrou resultados promissores, tanto do ponto de vista da sensibilidade como da especificidade. Os resultados aqui demonstrados estão em sintonia com os descritos em outras localidades.^(6,35-38) Vale lembrar que essa é a primeira vez que o uso do TRM foi avaliado entre populações indígenas no Brasil.

Ao investigarem o custo do TRM em comparação à baciloscopia, Pinto et al.⁽³⁹⁾ revelaram que o custo para realização de duas baciloscopias sequenciais, de acordo com o preconizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, aproxima-se do custo do TRM. Desta forma, é admissível supor que o uso do TRM é útil não somente por fornecer resultado acurado, custo-efetivo e célere, mas também pelo fato de propiciar o conhecimento sobre resistência à rifampicina e ser um bom estimador da presença de multirresistência aos fármacos.⁽³⁾

A despeito das evidências aqui apresentadas, é necessário considerar algumas limitações. Nosso estudo pautou-se na análise de dados produzidos pelo serviço de saúde, portanto é possível que exista um contingente maior de SR na comunidade não identificados pelas EMSI. Ademais, possíveis erros de preenchimento nos registros podem ter ocultado eventuais resultados positivos, contribuindo para subestimativa da incidência e/ou alteração na acurácia dos testes diagnósticos avaliados. Todavia, a fim de minimizar os problemas acima mencionados e aumentar a validade interna do estudo, nosso grupo realizou consultas ao GAL-LACEN/MS, para confirmar os resultados das baciloscopias e das culturas dos indígenas avaliados.

Outra limitação é que, ao contrário da baciloscopia e da cultura, para as quais existiam dados a partir de

2011, o TRM foi inserido na rotina do laboratório do Polo Base Amambai apenas no segundo semestre de 2014. Este fato limitou a análise de uma série temporal mais ampla. Ainda, a taxa de contaminação na cultura de escarro foi relativamente elevada, o que pode ter ocultado novos casos e subestimado as incidências aqui apresentadas.

Mesmo diante das limitações apontadas, acreditamos que nossos resultados são ilustrativos da situação epidemiológica da TB entre os indígenas da área de abrangência do Polo Base Amambai. Ademais, a sensibilidade e a especificidade estimada para o TRM na região são semelhantes às descritas na literatura especializada, evidenciando o potencial dessa ferramenta diagnóstica entre populações vulneráveis no Brasil.

Por fim, o TRM pode ser extremamente útil em áreas remotas, onde os recursos são limitados e vivem populações de difícil acesso, como, por exemplo, as aldeias indígenas no interior do país. Nesses contextos, onde diversos autores demonstram elevadas incidências de TB, é tarefa árdua montar um laboratório para realização de cultura de escarro, de acordo com os níveis de biossegurança exigidos pela legislação. Diante disso, o TRM apresenta como principais vantagens o fácil manuseio, a rapidez na emissão de resultados e a possibilidade de identificar a presença de resistência à rifampicina. Em conjunto, esses atributos podem favorecer o início de tratamentos com esquemas medicamentosos corretos, em momento oportuno, contribuindo, dessa maneira, para redução da transmissão em comunidades reconhecidamente vulneráveis ao adoecimento.

AGRADECIMENTOS

A toda a equipe do Polo Base Amambai, aos gestores do DSEI Mato Grosso do Sul e ao Departamento de Micobactérias do LACEN/MS, pelo apoio recebido ao longo dos últimos anos de trabalho em parceria.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2017 [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2019 Feb 25]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf
2. Silva DR, Mello FC, Kritski A, Dalcolmo M, Zumla A, Migliori GB, et al. Série tuberculose. J Bras Pneumol. 2018;44(2):71-2.
3. World Health Organization (WHO). Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [cited 2019 Feb 25]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112659/WHO_HTM_TB_2013.14_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde [cited 2019 Feb 25]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf
5. Kritski A, Andrade KB, Galliez RM, Maciel EL, Cordeiro-Santos M, Miranda SS, et al. Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51(1):2-6.
6. 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.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011 [cited 2019 Feb 25]. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sidra. Banco de Tabelas Estatísticas. Censo demográfico. Tabela 3175 - População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade [Internet]. Brasília, DF: IBGE; 2010 [cited 2019 Feb 25]. Available from: <http://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175>
9. Basta PC, Marques M, Oliveira RL, Cunha EA, Resendes AP, Souza-Santos R. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. Rev Saúde Pública. 2013;47(5):854-64.
10. Ferraz AF, Valente JG. Epidemiological aspects of pulmonary tuberculosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. Rev Bras Epidemiol. 2014;17(1):255-66.
11. Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MO, Campos MM, Degreve 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.
12. Barreira D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. Epidemiol E Serviços Saúde [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 25];27(1):e00100009. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000100900&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 13. Croda MG, Trajber Z, Lima RC, Croda J. Tuberculosis control in a highly endemic indigenous community in Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012;106(4):223-9.
 14. Marques AM, Pompilio MA, Santos SC, Garnês SJ, Cunha RV. Tuberculose em indígenas menores de 15 anos, no Estado de Mato Grosso do Sul. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(6):700-4.
 15. Viana PV, Gonçalves MJ, Basta PC. Ethnic and Racial Inequalities in Notified Cases of Tuberculosis in Brazil. PLOS ONE. 2016;11(5):e0154658.
 16. Belo EN, Orellana JD, Levino A, Basta PC. Tuberculose nos municípios amazonenses da fronteira Brasil-Colômbia-Peru-Venezuela: situação epidemiológica e fatores associados ao abandono. Rev Panam Salud Pública. 2013;34:321-9.
 17. Rios DP, Malacarne J, Alves LC, Sant'Anna CC, Camacho LA, Basta PC. [Tuberculosis in indigenous peoples in the Brazilian Amazon: an epidemiological study in the Upper Rio Negro region]. Rev Panam Salud Pública. 2013;33(1):22-9.
 18. Melo TE, Resendes AP, Souza-Santos R, Basta PC. [Spatial and temporal distribution of tuberculosis in indigenous and non-indigenous of Rondônia State, Western Amazon, Brazil]. Cad Saude Publica. 2012;28(2):267-80. Portuguese.
 19. Malacarne J, Rios DP, Silva CM, Braga JU, Camacho LA, Basta PC. Prevalence and factors associated with latent tuberculosis infection in an indigenous population in the Brazilian Amazon. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49(4):456-64.
 20. Levino A, Oliveira RM. [Tuberculosis among the indian population in São Gabriel da Cachoeira, Amazonas State, Brazil]. Cad Saúde Pública. 2007;23(7):1728-32.
 21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2019 Feb 25]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit-rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa-de-P-blica-no-Brasil.pdf>
 22. Mendes AM, Bastos JL, Bresan D, Leite MS. Situação epidemiológica da tuberculose no Rio Grande do Sul: uma análise com base nos dados do Sinan entre 2003 e 2012 com foco nos povos indígenas. Rev Bras Epidemiol. 2016;19(3):658-69.
 23. Gava C, Malacarne J, Rios DP, Sant'Anna CC, Camacho LA, Basta PC. Tuberculosis in indigenous children in the Brazilian Amazon. Rev Saúde Pública. 2013;47(1):77-85.
 24. Orellana JD, Gonçalves MJ, Basta PC. Características sociodemográficas e indicadores operacionais de controle da tuberculose entre indígenas e não indígenas de Rondônia, Amazônia Ocidental, Brasil. Rev Bras Epidemiol. 2012;15(4):714-24.
 25. Robertus LM, Konstantinos A, Hayman NE, Paterson DL. Tuberculosis in the Australian Indigenous population: history, current situation and future challenges. Aust N Z J Public Health. 2011;35(1):6-9.
 26. Bloss E, Holtz TH, Jereb J, Redd JT, Podewils LJ, Cheek JE, et al. Tuberculosis in indigenous peoples in the U.S., 2003-2008. Public Health Rep. 2011;126(5):677-89.
 27. Schneider E. Tuberculosis among American Indians and Alaska Natives in the United States, 1993-2002. Am J Public Health. 2005;95(5):873-80.
 28. Rivas C, Coitinho C, Dafond V, Corbo M, Baldjian M. Performance of the Ogawa-Kudoh method for isolation of mycobacteria in a laboratory with large-scale workload. Rev Argent Microbiol. 2010;42(4):87-90.
 29. Palaci M, Peres RL, Maia R, Cunha EA, Ribeiro MO, Lecco R, et al. Contribution of the Ogawa-Kudoh swab culture method to the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(6):782-6.
 30. Jaspe RC, Rojas YM, Flores LA, Sofia Toro E, Takiff H, de Waard JH. Evaluation of the Kudoh swab method for the culturing of Mycobacterium tuberculosis in rural areas. Trop Med Int Health TM IH. 2009;14(4):468-71.
 31. Carneiro MDS, Nunes LS, David SMM, Dias CF, Barth AL, Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. J Bras Pneumol. 2018;44(2):106-11.
 32. Ueki SY, Martins MC, Telles MA, Virgílio MC, Giampaglia CM, Chimara E, et al. Micobactérias não-tuberculosas: diversidade das espécies no estado de São Paulo. J Bras Patol e Med Lab. 2005;41(1):1-8.
 33. Moraes PR, Chimara E, Telles MA, Ueki SY, Cunha EA, Honer MR, et al. Identification of non-tuberculous mycobacteria from the Central Public Health Laboratory from Mato Grosso do Sul and analysis of clinical relevance. Braz J Microbiol. 2008;39(2):268-72.
 34. Barreto AMW, Campos CED. Micobactérias "não tuberculosas" no Brasil. Bol Pneumol Sanitária. 2000;8(1):23-32.
 35. Casela M, Cerqueira SM, Casela TO, Pereira MA, Santos SQ, Pozo FA, et al. Teste rápido molecular para tuberculose: avaliação do impacto de seu uso na rotina em um hospital de referência. J Bras Pneumol. 2018;44(2):112-7.
 36. Pandey P, Pant ND, Rijal KR, Shrestha B, Kattel S, Banjara MR, et al. Diagnostic Accuracy of GeneXpert MTB/RIF Assay in Comparison to Conventional Drug Susceptibility Testing Method for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis. PLOS ONE. 2017;12(1):e0169798.
 37. Sharma SK, Kohli M, Yadav RN, Chaubey J, Bhasin D, Sreenivas V, et al. Evaluating the Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF Assay in Pulmonary Tuberculosis. PLOS ONE. 2015;10(10):e0141011.
 38. Chaisson LH, Roemer M, Cantu D, Haller B, Millman AJ, Cattamanchi A, et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF assay on triage of respiratory isolation rooms for inpatients with presumed tuberculosis: a hypothetical trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014;59(10):1353-60.
 39. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A, Pinto M, Entringer AP, et al. Análise de custos de um teste de amplificação de ácido nucleico para o diagnóstico da tuberculose pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. J Bras Pneumol. 2015;41(6):536-8.



Adesão ao tratamento de pacientes com paracoccidioidomicose na Região Centro-Oeste do Brasil

Ursulla Vilella Andrade^{1,a}, Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira^{1,b},
Marilene Rodrigues Chang^{1,c}, Edy Firmina Pereira^{1,d},
Ana Paula da Costa Marques^{1,e}, Lidia Raquel de Carvalho^{2,f},
Rinaldo Poncio Mendes^{2,g}, Anamaria Mello Miranda Paniago^{1,h}

1. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.
2. Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6932-1692>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-8960-6716>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-3402-4740>
- d. <http://orcid.org/0000-0003-3011-6947>
- e. <http://orcid.org/0000-0003-4012-0720>
- f. <http://orcid.org/0000-0003-0575-2263>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-0661-5917>
- h. <http://orcid.org/0000-0002-8925-7712>

Submetido: 30 maio 2018.
Aprovado: 23 dezembro 2018.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a adesão ao tratamento de paracoccidioidomicose. **Métodos:** Estudo conduzido com 188 pacientes com paracoccidioidomicose atendidos em um hospital terciário na Região Centro-Oeste do Brasil, de 2000 a 2010, para avaliar adesão ao tratamento. Foram considerados aderentes pacientes que tiveram o seguinte critério: retiraram os medicamentos na farmácia e autorrelataram a utilização de, no mínimo, 80% de dispensação dos antifúngicos prescritos na última consulta. **Resultados:** A maioria dos pacientes era homem (95,7%), tinha a forma crônica da doença (94,2%) e foi tratada com sulfametoxazol/trimetopim (86,2%). Apenas 44,6% dos pacientes aderiram ao tratamento. A maior perda de seguimento foi observada nos primeiros 4 meses de tratamento ($p < 0,02$). Adesão ao tratamento foi maior em pacientes com do que sem envolvimento pulmonar (RC: 2,986; IC95% 1,351-6,6599) e maior para os pacientes com do que sem tuberculose associada (RC 2,763; IC95% 1,004-7,604). **Conclusões:** A adesão ao tratamento da paracoccidioidomicose foi baixa e os primeiros 4 meses constituíram o período com maior evasão. Pacientes com envolvimento paracoccidióidico pulmonar ou tuberculose associada revelaram maior adesão ao tratamento da paracoccidioidomicose.

Descritores: Paracoccidioidomicose; Cooperação e adesão ao tratamento; perda de seguimento; micoses

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada por *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii* endêmica na América Latina.⁽¹⁾ Os casos diagnosticados em outros países geralmente são importados de pessoas que se mudaram da América Latina.^(1,2) No Brasil, o índice de mortalidade por PCM é de 1,45 por 1 milhão de habitantes, tornando-se a oitava causa mais comum de mortalidade entre doenças infecciosas e parasitárias crônicas recorrentes.⁽³⁾ O índice de letalidade é entre 5 e 27%.^(3,4) Os principais desafios terapêuticos da PCM são a longa duração, a alta frequência de recidivas, sequelas e as comorbidades. As comorbidades mais frequentemente observadas são as doenças endêmicas, como tuberculose, helmintíase intestinal e tabagismo.^(5,6) O tratamento da PCM continua até que uma cura aparente seja alcançada; o termo "cura aparente" é preferível ao termo "cura" porque é impossível confirmar a erradicação do fungo do indivíduo afetado. A duração do tratamento depende da imunidade do hospedeiro, da virulência do isolado, do tamanho do inóculo de *Paracoccidioides* sp e do composto antifúngico utilizado. A duração do tratamento é geralmente mantida até a recuperação da imunidade mediada por células^(8,9)

para evitar a reativação das células fúngicas, que podem persistir como focos latentes.

A adesão, ou seja, o ato de tomar os medicamentos prescritos, é um comportamento clínico altamente complexo, e sua avaliação permanece problemática.⁽¹⁰⁾ A não adesão à terapia de doenças crônicas é um problema enfrentado por muitos serviços de saúde e é o principal obstáculo para a cura.⁽¹¹⁾ Pode resultar na progressão da doença e, quando causada por um agente infeccioso, microrganismos resistentes. O tratamento a longo prazo da PCM pode levar a uma não adesão.^(5,12-14)

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores associados à adesão ao tratamento para pacientes com PCM, visando projetar intervenções para melhorar o cuidado e a qualidade de vida desses pacientes.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Hospital Dia Professora Esterina Corsini na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, que é um centro de referência para PCM. Todos os pacientes com PCM ativa admitidos entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010 foram convidados a participar da presente investigação. Apenas casos confirmados,

Endereço para correspondência

Anamaria Mello Miranda Paniago. School of Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Rua Fillinto Muller, 355, Zip code , Campo Grande, MS, Brazil
Tel.: 55 99912-0164. E-mail: anapaniago@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul/ Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (Fundect-MS/CNPq)

Conflitos de interesse: Os autores declaram não ter conflito de interesses

caracterizados pela presença de manifestações clínicas compatíveis com PCM e a identificação de *Paracoccidioides* spp. formas de levedura utilizando exame micológico ou histopatológico direto, foram incluídos neste estudo. Os pacientes que foram a óbito no início do tratamento foram excluídos. Este estudo utilizou dados coletados prospectivamente por um formulário padronizado com dados demográficos, epidemiológicos e clínicos. O mesmo médico acompanhou os pacientes durante todo o período do estudo.

Os compostos antifúngicos utilizados para o tratamento inicial foram selecionados considerando a gravidade da doença, a possibilidade de absorção gastrointestinal do medicamento e a presença de doenças associadas. Para alguns casos graves, a dose de anfotericina B convencional de 0,5 a 0,7 mg / kg / dia foi indicada. A combinação intravenosa de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) foi prescrita em uma dose de 800mg / 160mg a cada 8 horas para o tratamento inicial de alguns casos graves. Para a maioria dos casos, o cotrimoxazol foi administrado na dose de 1.200 mg / 240 mg a cada 12 horas ou foi indicado itraconazol 200 mg uma vez ao dia. Para o tratamento complementar, o cotrimoxazol foi prescrito na dose de 800mg / 160mg a cada 12 horas, enquanto o itraconazol foi prescrito na mesma dose do tratamento inicial.

O acompanhamento incluiu reavaliação após 1 mês de tratamento, e depois a cada 2 meses até a cura clínica foi alcançada. A cura clínica foi definida como o desaparecimento dos sintomas previamente observados e a normalização da taxa de sedimentação dos eritrócitos. Posteriormente, os pacientes foram avaliados a cada 2 a 3 meses até a cura sorológica por imunodifusão.⁽⁷⁾ O tratamento com itraconazol foi mantido por pelo menos 1 ano, enquanto o cotrimoxazol foi mantido por pelo menos 2 anos. Após esse período, a droga foi suspensa se o paciente atingisse e mantivesse a cura sorológica por 6 meses. Os pacientes cuja sorologia inicial era não reativa ou não realizada utilizaram o tempo para tratamento descrito acima. Todos os compostos antifúngicos foram fornecidos aos pacientes sem nenhum custo.

A adesão ao tratamento foi definida pela presença de duas condições: (1) pelo menos 80% adesão às consultas durante o período de acompanhamento; e (2) adesão à medicação, tendo dispensação de medicamento confirmada pela farmácia e o paciente relatou a administração de pelo menos 80% das doses antifúngicas prescritas desde sua consulta anterior.

Tabagismo, alcoolismo e tuberculose foram incluídos na análise como comorbidades. Definimos tabagistas como aqueles que relataram fumar um ou mais cigarros por dia, enquanto os usuários de álcool foram aqueles que relataram consumo regular de álcool, e a tuberculose foi definida pela identificação de bacilos álcool-ácido resistentes em exame histopatológico, baciloscopia ou cultura de espécimes clínicos.

A análise estatística foi realizada utilizando o Epi Info™ 7 (Centros para Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, GA, EUA). As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O teste Q de Cochran foi usado para comparar porcentagens em populações dependentes. Odds ratios (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizados para avaliar a associação das variáveis com a adesão.

Os efeitos de confusão foram minimizados através da realização de ajuste de regressão logística binária para potenciais confundidores identificados na análise. Esses potenciais confundidores são variáveis que foram encontradas para ter $p \leq 0,20$. O nível de significância utilizado na análise foi de 0,05.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CAE 05200812.0.0000.0021).

RESULTADOS

Um total de 188 pacientes foram inicialmente incluídos no estudo, com uma média de 17 casos por ano. Como 4 pacientes (2,1%) morreram no início da terapia inicial e foram excluídos do estudo, 184 casos foram analisados (Figura 1). A idade dos pacientes variou de 4 a 94 anos (mediana: 48 anos). A razão homem-mulher foi de 22,5: 1,0. Em total, 82,4% dos pacientes eram trabalhadores rurais, 93,1% eram tabagistas e 81,9% apresentavam alcoolismo. A mediana do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 5 meses, variando de 1 a 120 meses. Sequelas caracterizadas por cicatrizes fibróticas ocorreram em 77 (41%) pacientes, com predomínio nos pulmões, onde foi detectada em 66 (35,8%) pacientes, por radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC). Outros locais com cicatrizes fibróticas foram observados nas glândulas supra-renais (8 pacientes; 4,3%) por tomografia computadorizada; na laringe (6 pacientes; 3,3%) por laringoscopia, na boca (4 pacientes; 2,2%) e pele (3 pacientes; 1,6%) pelo exame físico.

Oitenta e seis pacientes completaram o tratamento, 45 (52,3%) deles tiveram cura sorológica; na admissão, 21 (24,4%) pacientes não apresentaram sorologia reagente na admissão, e em 20 (23,2%) a avaliação sorológica não foi realizada.

Este estudo mostra que apenas 82 (44,6%) pacientes tinham adesão ao tratamento. A principal perda de adesão foi observada nos primeiros 4 meses de tratamento, o que foi demonstrado pela diminuição da prevalência das consultas. Essa prevalência foi estável até o 12º mês, quando uma nova diminuição foi observada (Figura 2).

Características demográficas e epidemiológicas não foram associadas à adesão ao tratamento; no entanto, o envolvimento paracoccidioidal pulmonar e a coinfeção PCM e tuberculose associaram-se à maior adesão ao tratamento, 2,99 e 2,76 vezes mais, respectivamente (Tabelas 1 e 2).

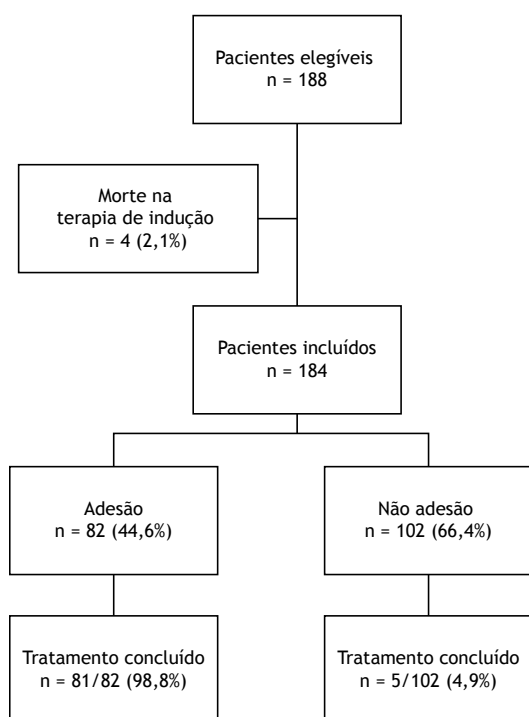


Figura 1. Fluxograma de adesão ao tratamento de 188 pacientes com paracoccidioidomicose.

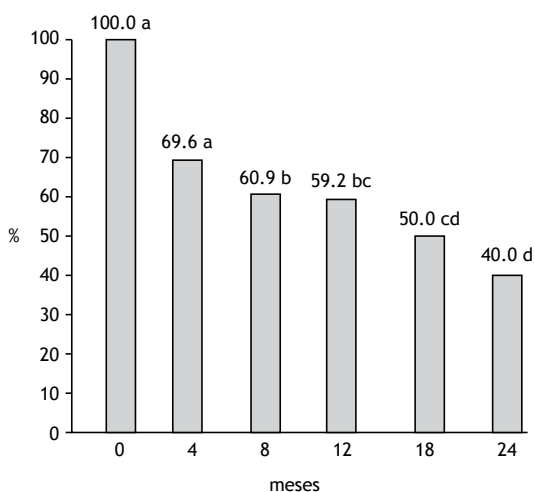


Figura 2. Acompanhamento de consultas clínicas de 184 pacientes com paracoccidioidomicose. Teste Q de Cochran. As frequências seguidas pelas mesmas letras não diferem ($p > 0,05$); frequências seguidas de letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$).

DISCUSSÃO

O perfil dos pacientes com PCM incluídos neste estudo esteve de acordo com as características mais frequentemente relatadas na literatura - homens de meia-idade, cuja atividade profissional esteve associada ao contato intenso com o solo, bem como aumento da prevalência da forma crônica da doença.⁽¹²⁻¹⁴⁾ A baixa adesão ao tratamento também foi observada

em nosso estudo. Nos países em desenvolvimento, a adesão ao tratamento de doenças crônicas geralmente atinge apenas 20%, levando a estatísticas negativas de saúde e custos muito altos para a sociedade, governo e famílias de pacientes.⁽¹¹⁾ Em contraste, um estudo brasileiro realizado em 2008 relatou uma assistência global de acompanhamento agendado e adesão do tratamento de 88,2%.⁽¹⁰⁾ Nesse estudo, a média de atendimento clínico individual (ICAC) de 132 pacientes, com pelo menos 10 consultas de rotina foi 90,3%, com 85,6% dos pacientes atendendo a pelo menos 80% dessas avaliações clínicas. A média (desvio padrão $\pm$) do ICAC não variou com a apresentação clínica: $90,8 \pm 11,9\%$ para pacientes com a forma crônica da doença e $88,2 \pm 9,9\%$ para aqueles com a forma aguda / subaguda ($p > 0,05$). Cabe notar que este serviço possui características diferentes das demais unidades assistenciais do país, com maior ênfase no acompanhamento dos pacientes.

Nesse mesmo estudo, a complacência antifúngica (níveis séricos de sulfonamida apropriados) de 95 pacientes tratados com sulfametoxazol-trimetoprim foi de 42,1%, mostrando que o autorrelato dos pacientes, para avaliar a medicação, tende a superestimar a adesão.⁽¹⁰⁾ A monitorização do nível sanguíneo das sulfonamidas na PCM⁽¹⁵⁾ e do itraconazol⁽¹⁶⁾ na micose sistêmica tem sido descrita, porém não foi utilizada para avaliar a adesão no cenário clínico de rotina, em contraste com outras doenças, como a epilepsia. Acreditamos que a avaliação dos níveis terapêuticos antifúngicos é uma estratégia viável e pode ser útil no controle do tratamento da PCM.

Em nosso estudo, a maior perda no índice de acompanhamento ocorreu nos primeiros 4 meses de tratamento. A adesão aos tratamentos prolongados para doenças infecciosas crônicas é um desafio clínico. Pacientes com tuberculose também apresentam altas índices de descontinuidade do tratamento, apesar de apresentarem diferentes perfis demográficos e epidemiológicos de pacientes com PCM. Um estudo sobre tuberculose mostrou um tempo semelhante para a descontinuação do tratamento, cuja mediana foi de 4,0 (variação de 0,5 a 28,9) meses.⁽¹⁷⁾ Uma baixa percepção da gravidade da doença pode ser um fator de risco para abandono do tratamento.⁽¹⁸⁾ Em pacientes com PCM, melhora clínica ou cura clínica (caracterizada respectivamente por uma diminuição ou desaparecimento da sintomatologia, como dispneia e lesões de pele / mucosas) dá ao paciente a impressão de estar "curado".⁽⁷⁾ Esse período de tempo é crítico, durante o qual a adesão ao tratamento deve ser o foco; isso deve ser enfatizado durante as consultas de acompanhamento.

Em nosso estudo, variáveis demográficas e epidemiológicas, como sexo, faixa etária, residência e atividades de trabalho rural, não foram associadas à adesão a um regime terapêutico, o que está de acordo com relatos anteriores.⁽¹⁰⁾ A localização geográfica dos pacientes, ou seja, áreas metropolitanas ou rurais, podem ter um efeito sobre a acessibilidade

Tabela 1. Demográficas, clínicas, terapêuticas, co-morbidades e adesão ao tratamento em 184 pacientes com paracoccidiodomicose.

Variáveis	Adesão	Não-adesão	valor-p
Sexo/masculino*	80/82 (97.6)	96 /102 (94.1)	0.557
Faixa etária, anos [†]			
00-19	1/82 (1.2)	3/102 (2.9)	0.390
20-29	1/82 (1.2)	3/102 (2.9)	0.390
30-39	12/82 (14.6)	15/102 (14.7)	0.425
40-49	26/82 (31.7)	36/102 (35.3)	0.496
50-59	26/82 (31.7)	25/102 (24.5)	0.179
≥60	16/82 (19.5)	20/102 (19.6)	0.433
Residente em Campo Grande [‡]	35/82 (42.7)	38/101 (37.6)	0.487
Trabalhador rural [‡]	32/79 (40.5)	38 /91 (41.8)	0.869
Fumante	76/82 (92.7)	97/101 (96.0)	0.347
Alcoolismo [‡]	73/81 (90.1)	79/95 (83.2)	0.180
Escolaridade [‡]			
Analfabeto	8/79 (10.1)	16/87 (18.4)	0.097
Escola primária	57/79 (65.8)	57/87 (65.5)	0.452
Ensino Médio	13/79 (16.5)	10/87 (11.5)	0.239
Ensino Médio/Faculdade	6/79 (7.6)	4/87 (4.6)	0.245
Tuberculose (co-infecção) [‡]	15/82 (18.3)	6/100 (6.0)	0.010
Forma clínica*			
Crônica	79/82 (96.3)	96/102 (94.1)	0.733
Aguda / subaguda	3/82 (3.7)	6/102 (5.9)	
Gravidade [‡]			0.389
Baixa	18/82(21.9)	29/102(28.4)	
Moderada	54/82(65.9)	57/102(55.9)	
Grave	10/82(12.2)	16/102(15.7)	
Órgãos envolvidos [§]			
Pulmões	72/79 (91.1)	69/92 (75.0)	0.006
Infecção por membrana mucosa oral	59/81 (72.8)	80/101 (79.2)	0.315
Linfonodomegalia	29/63 (46.0)	32/81 (39.5)	0.432
Composto antifúngico [‡]			
Cotrimoxazol	72/83 (86.7)	90/95 (94.7)	0.063
Itraconazol	11/83 (13.3)	5/95 (5.3)	

Os resultados são apresentados como razões: número de casos para cada variável/número de pacientes avaliados em cada grupo (conformidade e não conformidade). Os dados entre parênteses são apresentados como porcentagens. Os trabalhadores rurais foram definidos como tal se realizaram trabalho rural no presente ou no passado. *Teste exato de Fisher; [‡]comparação entre proporções independentes; [‡]Teste de qui-quadrado, [§]possivelmente mais de um órgão envolvido.

aos cuidados médicos; no entanto, isso não afetou a adesão ao tratamento em nosso estudo. A Organização Mundial de Saúde considera analfabetismo, condições econômicas precárias e desemprego determinantes de baixa adesão ao tratamento de comorbidades crônicas.^(10,11) No entanto, em nosso estudo, não foi observada associação entre nível de escolaridade e adesão ao tratamento.

Nosso estudo também não mostrou associação entre o consumo de álcool e a adesão ao tratamento. Usando uma abordagem diferente, outro estudo mostrou que a ingestão de álcool acima de 50 mg/dia não teve impacto sobre a idade no início da doença.⁽⁶⁾ Entretanto, em nossa prática clínica, esposas e filhos de pacientes relataram abstinência por abuso de álcool, que está diretamente relacionado ao desenvolvimento da doença.⁽⁶⁾ Essa aparente contradição pode ser devida

ao uso de uma variável dicotômica para a ingestão frequente de álcool neste estudo, em vez de uma medida de sua quantidade.

Uma análise da associação entre a adesão e os órgãos ou sistemas afetados pela PCM revelou que o envolvimento pulmonar, identificado por radiografia ou tomografia computadorizada, é um fator positivo para a adesão. Esses sintomas pulmonares são especulados para motivar os pacientes a comparecer às consultas de acompanhamento. Além disso, os sintomas respiratórios podem causar maior limitação na vida diária, levando os pacientes a se preocuparem mais com o tratamento.⁽¹⁹⁾

A adesão ao acompanhamento terapêutico também foi maior em pacientes com coinfeção por PCM-tuberculose. A maior índice de perda de acompanhamento ocorreu nos primeiros 4 meses, quando os pacientes com PCM

Tabela 2. Variáveis que influenciam a adesão ao tratamento em 184 pacientes com paracoccidioidomicose

Variáveis	Adesão	Não-adesão	Total	ROC (95% CI)	ROA (95% CI)
Lesão pulmonar paracoccidioidica				3.43 (1.383-8.506)	2.986 (1.351-6.599)
Sim	72	69	141		
Não	07	23	30		
Total	79	92	171		
Co-infecção com tuberculose					
Sim	15	06	21	3.51 (1.295-9.514)	2.763 (1.004-7.604)
Não	67	94	161		
Total	82	100	182		

ROA: razão de chances ajustada; IC95%: 95% do intervalo de confiança; ROC: razão de chances bruta.

e tuberculose ainda estavam em tratamento para tuberculose. Esse achado pode estar relacionado aos esforços do Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil, com agentes comunitários de saúde envolvidos em uma estratégia de tratamento diretamente observada.⁽²⁰⁾ Além disso, muitas campanhas enfatizaram a importância de nunca abandonar o tratamento da tuberculose, o que poderia influenciou o comportamento dos pacientes em não abandonar seu tratamento do PCM também.

O uso de itraconazol pode estar associado os maiores índices de adesão devido ao seu regime de tratamento mais fácil (2 comprimidos / dia para itraconazol e 4 a 6 comprimidos / dia para o cotrimoxazol) e menor duração do tratamento.⁽²¹⁾ No entanto, nosso estudo não mostrou diferença entre os medicamentos, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes que usaram itraconazol. Conforme relatado na literatura brasileira, o composto antifúngico mais utilizado no tratamento da PCM é o cotrimoxazol.^(14,22) O cotrimoxazol ainda é o medicamento mais utilizado no tratamento da PCM no Brasil, pois é administrado gratuitamente aos pacientes por meio do sistema público de saúde.

O tratamento é considerado concluído após pelo menos 12 meses, se foi usado itraconazol, ou 24 meses, se o cotrimoxazol foi usado, e até que o paciente atinja e mantenha a cura sorológica por 6 meses.⁽²³⁾ Portanto, a imunodifusão é muito útil no seguimento dos pacientes, e quando não apresentam uma diminuição significativa nos títulos sorológicos, suspeita-se que eles não estejam seguindo o tratamento. Em muitos pacientes, os critérios sorológicos de cura não puderam ser usados porque o exame sorológico não foi realizado ou foi negativo na admissão. Cerca de um quinto dos pacientes apresentou sorologia negativa na admissão, o que pode ser explicado pelo uso do antígeno obtido da cepa *P. brasiliensis* B339 para teste sorológico em nosso serviço.

A falta de padronização na produção de antígenos para a sorologia PCM dificulta o controle da cura em

alguns serviços. A recente identificação molecular de diversas espécies de fungos do gênero *Paracoccidioides* revelou composições antigênicas diferentes entre as espécies.⁽²⁴⁾ Devido às reações sorológicas específicas os pacientes com PCM causada por *P. lutzii* produzem anticorpos que raramente são detectados por reações nas quais o antígeno utilizado foi isolado das espécies de *P. brasiliensis*. Como a maior concentração de *P. lutzii* foi descrita na Região Centro-Oeste do Brasil, é possível que nossos casos sorológicos negativos à admissão tenham sido causados por *P. lutzii*. Recentemente, um antígeno de *P. lutzii* foi identificado e isolado,⁽²⁵⁾ o qual ainda não está disponível para a grande maioria dos serviços clínicos. O mesmo trabalho de identificação de antígeno e validação de antígeno para reações de dupla imunodifusão deve ser feito para todas as novas espécies reconhecidas.

Cabe notar que pesquisas estão sendo feitas para identificar biomarcadores no soro de pacientes com PCM que possam confirmar esta doença em seus diferentes estágios - doença ativa não tratada, doença ativa em tratamento, cura clínica e cura sorológica, e quando for o caso, recidiva da PCM.⁽²⁶⁾

Algumas limitações deste estudo são a ausência de parâmetros objetivos para avaliar a adesão, como o acompanhamento dos níveis séricos dos compostos antifúngicos. Mais de um século após o primeiro relato de Adolfo Lutz,⁽²⁷⁾ o PCM continua sendo um problema relevante de saúde pública, especialmente em relação ao seu tratamento.

Nossos resultados mostraram a importância da avaliação da adesão ao tratamento em pacientes com PCM, cuja cura clínica é alcançada muito antes da recuperação imunológica. Assim, a adesão ao tratamento deve ser rotineiramente realizada em todas as consultas, inclusive com o apoio do serviço social, para chamar os pacientes que não compareceram à consulta.

REFERÊNCIAS

- Martinez R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57 Suppl 19:11-20.
- Barrozo LV, Mendes RP, Marques SA, Benard G, Silva ME, Bagagli E. Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1642-9.
- Coutinho ZF, Silva DF, Lazera M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saúde Publica*. 2002;18(5):1441-54.

4. Martinez R. Paracoccidioidomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(4):480.
5. Paniago AM, Aguiar JI, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, et al. [Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(4):455-9. Portuguese.
6. Santos WA, Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. [Association between smoking and paracoccidioidomycosis: a case-control study in the State of Espírito Santo, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2003;19(1):245-53. Portuguese.
7. Mendes RP, Negroni R, Arechavala A. Treatment and control of cure. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. *Paracoccidioidomycosis*. London: CRC Press; 1994. p. 221.
8. Benard G, Romano CC, Cacere CR, Juvenale M, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ. Imbalance of IL-2, IFN- γ and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. *Cytokine*. 2001;13(4):248-52.
9. Peraçoli MT, Soares AM, Mendes RP, Marques SA, Guastale H, Meira DA, et al. Cell-mediated immunity in patients with the chronic form of paracoccidioidomycosis. Early and late evaluation after treatment. *Rev Iber Micol*. 1988;69.
10. Mendes RP, Moris DV, Carvalho LC, Oliveira EF, Cavalcante R. Treatment compliance in paracoccidioidomycosis. *Biomedica*. 2008;28. Supplement 1:103-5.
11. Organização Mundial da Saúde (OMS). Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório final [Internet]. Brasília, DF: OMS; 2003 [cited 2019 Mar 7]. Available from: <https://www.who.int/chp/knowledge/publications/iccportuguese.pdf>
12. Maciel MH, Canini SR, Gir E. [Patients with cutaneous-mucosal paracoccidioidomycosis attended at a tertiary hospital in the interior of São Paulo State: adherence to follow-up]. *Rev Eletr Enf [Internet]*. 2008 [cited 2019 Mar 7];10:374-82. Available from: <https://www.fen.ufg.br/revista/v10/n2/pdf/v10n2a09.pdf>. Portuguese.
13. Verli FD, Marinho SA, Souza SC, Figueiredo MA, Yurgel LS. [Clinical-epidemiologic profile of paracoccidioidomycosis at the Stomatology Department of São Lucas Hospital, Pontifícia Universidade Católica of Rio Grande do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(3):234-7. Portuguese.
14. Gomes E, Ferreira L, Patussi EV, Wingeter MA, Marangon AV, Svidizinski TE. Clinical-laboratorial and epidemiologic profile of patients with paracoccidioidomycoses in a reference service of northwestern Parana. *Cienc Cuid Saude*. 2008;7(suplem. 1):53-61.
15. Padilha-Gonçalves A. [Estudo das concentrações sanguíneas das sulfonamidas no decurso do tratamento da Blastomicose brasileira]. *O Hospital*. 1946;29:875-81.
16. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008;21(6):580-6.
17. Driver CR, Matus SP, Bayuga S, Winters AI, Munsiff SS. Factors associated with tuberculosis treatment interruption in New York City. *J Public Health Manag Pract*. 2005;11(4):361-8.
18. Fiol FS, Oliveira Sde J, Barberato-Filho S, Junqueira FM, Rocha MC, Toledo MI. Paracoccidioidomycosis: evaluation of treatment and patient profile. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(6):720-1.
19. Queiroz-Telles F, Escussato DL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. New York: Thieme; 2011. v. 32. n. 6.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico para controle da tuberculose. Cadernos da atenção básica – n. 6 [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002 [cited 2019 Mar 7]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_controle_tuberculose_cab6.pdf
21. Cavalcante RS, Sylvestre TF, Levorato AD, Carvalho LR, Mendes RP. Comparison of itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2793.
22. Matos WB, Dos Santos GM, Silva VE, Rosário Gonçalves EG, Silva AR. Paracoccidioidomycosis in the state of Maranhão, Brazil: geographical and clinical aspects. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):385-9.
23. Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Marques ME, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J*. 2017;11:224-82.
24. Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. *Fungal Genet Biol*. 2017;106:9-25.
25. Gegembauer G, Araujo LM, Pereira EF, Rodrigues AM, Paniago AM, Hahn RC, et al. Serology of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2986.
26. Sylvestre TF, Franciscone Silva LR, Cavalcante Rde S, Moris DV, Venturini J, Vicentini AP, et al. Prevalence and serological diagnosis of relapse in paracoccidioidomycosis patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;1:8(5):e2834.
27. Lutz A. [Uma mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas]. *Brazil-Médico*. 1908;22(13):121-4



Agilizando o diagnóstico da tuberculose multirresistente em uma região endêmica com o uso de um teste comercial de sondas em linha

Angela Pires Brandao^{1,2,a}, Juliana Maira Watanabe Pinhata^{1,b},
Rosângela Siqueira Oliveira^{1,c}, Vera Maria Neder Galesi^{3,d},
Helio Hehl Caiaffa-Filho^{1,e}, Lucilaine Ferrazoli^{1,f}

1. Instituto Adolfo Lutz – São Paulo (SP) Brasil.
 2. Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil
 3. Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6036-9139>
b. <http://orcid.org/0000-0001-5758-6688>
c. <http://orcid.org/0000-0002-5188-8367>
d. <http://orcid.org/0000-0001-6048-4527>
e. <http://orcid.org/0000-0001-6325-4815>
f. <http://orcid.org/0000-0002-5389-7056>

Submetido: 19 de abril de 2018.
Aceito: 12 de agosto de 2018.

Trabalho realizado no Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses, Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o diagnóstico rápido de tuberculose multirresistente, utilizando um teste comercial de sondas em linha (LPA-*plus*), na rotina de um laboratório de referência de tuberculose. **Métodos:** O teste LPA-*plus* foi avaliado prospectivamente em 341 isolados simultaneamente submetidos ao teste de suscetibilidade aos antimicrobianos em meio líquido, pelo sistema automatizado. **Resultados:** Entre os 303 resultados fenotipicamente válidos, nenhum foi genotipicamente falso suscetível à rifampicina (13/13; 100% de sensibilidade). Dois isolados sensíveis à rifampicina apresentavam mutações no gene *rpoB* (288/290; especificidade de 99,3%), as quais, no entanto, não são associadas à resistência a rifampicina. O LPA-*plus* não identificou resistência à isoniazida em três isolados fenotipicamente resistentes (23/26; 88,5% de sensibilidade) e detectou todos os isolados sensíveis à isoniazida (277/277; especificidade de 100%). Entre os 38 (11%) resultados fenotípicos inválidos, o LPA-*plus* identificou 31 isolados sensíveis à rifampicina e à isoniazida, um resistente à isoniazida e seis como micobactérias não tuberculosas. **Conclusões:** O LPA-*plus* mostrou excelente concordância ($\geq 91\%$) e acurácia ($\geq 99\%$). Sua implementação pode acelerar o diagnóstico da tuberculose multirresistente, produzir número significativamente maior de resultados válidos do que o teste fenotípico de suscetibilidade aos antimicrobianos e fornecer informações adicionais sobre o nível de resistência aos fármacos.

Palavras-chave: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Técnicas de diagnóstico molecular; Testes de sensibilidade microbiana; *Mycobacterium tuberculosis*.

INTRODUÇÃO

Um grande desafio para o controle efetivo da tuberculose (TB) em todo o mundo é a ocorrência de cepas do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) mostrando resistência tanto à rifampicina (RIF) quanto à isoniazida (INH), os dois medicamentos de primeira linha mais efetivos no tratamento da TB.⁽¹⁾ Esse perfil de resistência, denominado "TB multirresistente" (TBMR), leva a regimes de medicamentos menos eficientes,⁽¹⁾ e está associado a falhas no tratamento, recidivas e resultados clínicos desfavoráveis.⁽²⁾

Em razão do aumento da TBMR, foram desenvolvidos novos testes diagnósticos mais rápidos e precisos que permitem o início de um tratamento precoce e mais eficaz, reduzindo a transmissão da TB resistente a medicamentos.^(3,4) Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou o uso de ensaios moleculares para a triagem da TBMR.⁽⁵⁾ Um deles, o GenoType MTBDR*plus* (Hain Lifescience, Nehren, Alemanha), é um ensaio de sonda em linha que detecta MTBC, bem como mutações

e sequências do tipo selvagem na região determinante de resistência a rifampicina de 81 pares de bases do gene *rpoB*, no códon 315 do gene *katG*, e na região promotora do gene *inhA*.⁽⁶⁾ Assim, o MTBDR*plus* prevê TBMR por meio da detecção de resistência tanto à RIF (gene *rpoB*) como também à INH (genes *katG* e *inhA*). Embora a resistência à RIF tenha sido considerada um marcador da TBMR,^(4,7) identificar a resistência à INH pode ser útil, principalmente em regiões com alta carga de TB, nas quais a prevalência de TBMR é baixa,⁽⁴⁾ como no Brasil, onde 1,5 e 8,0% dos 82.676 casos de TB notificados em 2016 foram estimados como TBMR primária e adquirida, respectivamente.⁽⁸⁾

O MTBDR*plus* demonstrou boa precisão e agora é usado rotineiramente em muitos países,⁽⁴⁾ acelerando o diagnóstico de TBMR e reduzindo a demanda laboratorial por testes convencionais de suscetibilidade a medicamentos (TSM). No entanto, nenhum estudo utilizando este teste aplicado a isolados no fluxo de trabalho de diagnóstico de um laboratório de referência foi realizado até o momento no Brasil.

Correspondência:

Angela Pires Brandao. Instituto Adolfo Lutz, Avenida Doutor Arnaldo, 351, 9º andar, Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses, Centro de Bacteriologia, CEP: 01248-000, São Paulo, SP, Brasil
Tel.: 55 11 3068-2986. E-mail: abrandao1502@gmail.com

Suporte financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o número 012/51756-5; A BioMérieux Brasil gentilmente forneceu gratuitamente três kits de GenoLyse e de GenoType MTBDR*plus* (Hain Lifescience GmbH).

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflitos de interesse. A BioMérieux Brasil não desempenhou nenhum papel em nenhum aspecto do estudo ou na aprovação do manuscrito.

Nosso objetivo foi avaliar prospectivamente o desempenho do ensaio MTBDR_{plus} a partir de culturas do MTBC em comparação com TSM fenotípico em um laboratório de referência de TB de alto volume, bem como elucidar eventuais discrepâncias entre os dois métodos.

MÉTODOS

Local do estudo e população

Este estudo foi realizado no Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses do Instituto Adolfo Lutz (IAL), uma instituição do governo do estado de São Paulo. O IAL é o laboratório de referência de TB e micobacterioses de São Paulo, responsável por 291 laboratórios em todo o estado, com diferentes infraestruturas para o processamento do material clínico coletado de pacientes ambulatoriais e internados, cobertos pelo sistema público de saúde. Esses laboratórios realizam baciloscopia de bacilos álcool-ácido resistentes ou o teste Xpert MTB/RIF (Cepheid, SUNV, CA, EUA) implementado em 36 deles a partir do final de 2014. Oitenta laboratórios dessa rede realizam culturas e enviam para o IAL, onde o TSM é realizado para pacientes com maior risco de TB resistente a medicamentos. Estes incluem quaisquer casos de baciloscopia positiva após 2 meses de tratamento da TB, aqueles que são contatos de pacientes TB-resistentes conhecidos, casos de TB de retratamento e quaisquer pessoas imunodeprimidas, usuários de álcool ou drogas ilícitas, profissionais de saúde, indivíduos sem moradia, indígenas, imigrantes, reclusos, internados e agentes penitenciários.⁽⁹⁾ Em 2016, essa estrutura laboratorial em São Paulo atendia virtualmente a uma população de 44,85 milhões de habitantes com uma taxa de incidência de 36,4 por 100.000.⁽¹⁰⁾ O IAL recebe por ano aproximadamente 7.000 culturas de micobactérias para confirmar a identificação e realiza o TSM de primeira linha em quase 4.000 isolados.

Para este estudo, um tamanho de amostra (n) de 307 casos de TB foi calculado usando a fórmula $n = Z^2 P(1-P)/d^2$ ⁽¹¹⁾ aplicada a uma frequência esperada de 15% ($p = 0,15$) de resistência a pelo menos um dos medicamentos anti-TB, RIF ou INH, e 95% de intervalo de confiança (IC 95%), com valor de Z de 1,96 e precisão de 4% ($d = 0,04$).

Dados demográficos e clínicos foram coletados do Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (GAL) e do Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWEB) do estado de São Paulo.

Identificação de isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis*

Culturas primárias de micobactérias enviadas ao IAL em meio sólido ou líquido MGIT (do inglês, tubo indicador de crescimento de micobactérias) foram identificadas presuntivamente pela observação do crescimento e características microscópicas para diferenciar MTBC de micobactérias não tuberculosas (MNT). A identificação subsequente por testes fenotípicos, incluindo detecção de proteína MPT64, foi realizada sempre que necessário, como já descrito.^(12,13)

Teste de susceptibilidade fenotípico a medicamentos

Os isolados identificados presuntivamente como MTBC foram submetidos ao TSM pelo sistema automatizado BACTEC MGIT 960 (Becton, Dickinson & Co., NJ, EUA),⁽¹⁴⁾ usando o protocolo modificado adequado às condições de rotina do IAL.⁽¹³⁾ As concentrações finais foram de 0,1 µg INH mL⁻¹ e 1,0 µg RIF mL⁻¹. Em caso de contaminação ou ausência de crescimento, a respectiva cultura primária foi submetida a mais testes de identificação da espécie.

Genótipo MTBDR_{plus} versão 2.0

Este ensaio foi realizado prospectivamente em 341 isolados, um por paciente, que estavam prestes a ser submetidos ao TSM em MGIT. As culturas foram submetidas à extração de DNA em agosto e outubro de 2014, um dia antes de entrarem no instrumento BACTEC.

A extração de DNA a partir de culturas líquidas ou sólidas foi realizada utilizando o kit Genolyse versão 1.0 (Hain)⁽¹⁵⁾ para não mais do que 23 isolados e um controle negativo por vez. O MDRTB_{plus} foi realizado como descrito anteriormente,⁽¹⁵⁾ e as reações detectadas nas tiras foram interpretadas visualmente com o auxílio de um gabarito. No caso de resultados inválidos, como nenhum sinal com o conjugado ou qualquer uma das outras sondas de controle, e reações duvidosas como reações fracas com as bandas de genes, o teste foi repetido usando nova extração de DNA.

Sequenciamento genético

O sequenciamento de Sanger foi realizado sempre que os resultados entre o MTBDR_{plus} e o TSM fenotípico permanecessem discordantes ao se repetir os dois testes. Isolados mostrando resultados conflitantes para INH tiveram a região reguladora *mabA-inhA* (posições -168 a 80, relativa ao códon) amplificada e sequenciada com os oligonucleotídeos iniciadores *mabA-inhAF* e *mabA-inhAR*,⁽¹⁶⁾ assim como foram sequenciados os genes completos *inhA* e *katG*, usando os pares de iniciadores *inhA3* e *inhA4*, *inhA3F* e *inhA5R*, e os oligonucleotídeos iniciadores anversos e reversos *katG-P4*, -P5, -P6, -P7 e -P8.⁽¹⁷⁾ Para isolados com resultados discordantes de RIF, utilizou-se os oligonucleotídeos iniciadores RPOB-1 e RPOB-2⁽¹⁸⁾ para amplificar e sequenciar um fragmento de 350-bp de *rpoB*, abrangendo a região determinante de resistência a RIF.

A PCR única incluiu 12,5 µl de Polimerase de DNA PrimeSTAR Max (Takara Bio, Shiga, Japão), 5 pmol de oligonucleotídeos iniciadores para *mabA-inhA* e *katG*, 10 pmol de oligonucleotídeos iniciadores para *inhA* e *rpoB*, 2 µL de DNA de amostra e água de grau de PCR para um volume final de 25 µL. A amplificação compreendeu 30 ciclos de 98 °C durante 10 segundos, 55 °C durante 5 segundos e 72 °C durante 20 segundos. Os produtos amplificados purificados com ExoSAP-it (Affymetrix, SCL, CA, EUA) foram sequenciados com um Analisador Genético ABI 3130XL e o kit Big Dye Terminator versão 3.1 (Applied Biosystems, FSTC, CA, EUA). As sequências foram alinhadas e analisadas usando o software BioEdit v7.2.5⁽¹⁹⁾ e as ferramentas MUBII-TB-DB⁽²⁰⁾ e BLAST⁽²¹⁾ baseadas na internet.

Tempo de resposta dos resultados

O tempo necessário para realizar os testes TSM em MGIT e MTBDR_{plus} foi registrado para calcular o tempo médio gasto para completar os testes. O tempo de resposta (TR) dos resultados foi calculado a partir da data de adição de ácido oleico-albumina-dextrose-catalase (OADC) e soluções antimicrobianas aos tubos MGIT até a data em que o laudo do resultado do TSM estava disponível; e desde a data de extração do DNA até a data em que o resultado do MTBDR_{plus} foi escrito na folha de avaliação.

Análise dos dados

A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) do teste MTBDR_{plus} foram avaliados para RIF e INH em comparação com o TSM fenotípico. A concordância entre os dois testes foi calculada pelo coeficiente kappa (κ) e a força de concordância interpretada como ruim ($<0,2$), regular ($>0,2 \leq 0,4$), moderada ($>0,4 \leq 0,6$), boa ($>0,6 \leq 0,8$) e muito boa ($>0,8 \leq 1$).⁽²²⁾ O teste exato de Fisher bicaudal foi usado para comparações entre proporções. Diferenças nos TR foram avaliadas usando o teste *t* pareado. O limiar de significância foi estabelecido em 0,05. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa *OpenEpi*.⁽²³⁾

Declaração Ética

O Conselho Técnico-Científico (CTC-IAL nº 98C/2012) e o Comitê de Ética em Pesquisa (CEPIAL nº 207.606, de 21/02/2013) do IAL aprovaram este estudo.

RESULTADOS

Teste de susceptibilidade fenotípico a medicamentos

Os resultados do TSM em MGIT, juntamente com as características demográficas e clínicas dos pacientes,

são mostrados na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (80%), tinha TB pulmonar (93%) e nenhum histórico de tratamento de TB (65%). A TBMR foi observada apenas em pacientes com TB pulmonar tratados anteriormente.

A Figura 1 mostra o plano de estudo dos 341 isolados testados prospectivamente. O TSM fenotípico forneceu resultados interpretáveis para 303 (89%) isolados, dos quais 276 (91%) foram suscetíveis, 14 (5%), monorresistentes a INH, 12 (4%) multirresistentes, e um ($<1\%$) foi monorresistente a RIF.

Para as 38 culturas com resultados TSM inválidos devido à contaminação ($n = 35$) ou à ausência de crescimento ($n = 3$), a especiação subsequente identificou 23 MTBC, seis MTBC + MNT mistos e quatro culturas MNT. Entre os cinco isolados restantes, a identificação não foi avaliada devido ao crescimento insuficiente de três culturas primárias e à contaminação pesada em dois casos, ambos negativos para Ag MPT64, reportados como isolados não-MTBC.

Ensaio MTBDR_{plus}

Todos os resultados duvidosos ($n = 9$) e inválidos ($n = 2$) tornaram-se válidos após a repetição do ensaio. O MTBDR_{plus} deu resultados interpretáveis para todos os 341 isolados (Figura 1). Entre os 335 isolados identificados como MTBC, havia 308 (92%) suscetíveis, 12 (3,6%) multirresistentes, 12 (3,6%) monorresistentes a INH e três (1%) isolados monorresistentes a RIF.

O MTBDR_{plus} apresentou resultados interpretáveis significativamente mais altos, fornecendo informações sobre 38 isolados adicionais (11%; IC 95% 8,1-14,8%; $p < 0,0001$) para os quais não estavam disponíveis resultados de TSM em MGIT (Figura 1). Entre esses isolados, o teste genotípico identificou 32 MTBC (31 suscetíveis e um INH-monorresistente) e seis não-MTBC. Os isolados INH-monorresistente (um) e suscetíveis (sete) foram posteriormente confirmados pelo TSM para MGIT, em um segundo isolado.

Tabela 1. Características dos pacientes indicados para testes de sensibilidade à rifampicina e à isoniazida em agosto e outubro de 2014

Características	Pacientes	Ensaio de susceptibilidade a RIF e INH – sistema BACTEC 960 MGIT			
		Suscetível $n = 276$	Monorresistente $n = 15^*$	Multirresistente $n = 12$	Teste inválido $n = 38$
Idade	37 ± 13 , (range 1-84)	37 ± 13	44 ± 15	35 ± 12	38 ± 15
Sexo					
Masculino	272 (80)	225 (82)	10 (67)	8 (67)	29 (76)
Feminino	69 (20)	51 (18)	5* (33)	4 (33)	9 (24)
Apresentação clínica					
Pulmonar	317 (93)	259 (94)	14 (93)	12 (100)	32 (84)
Pulmonar e extrapulmonar	15 (4)	12 (4)	0	0	3 (8)
Extrapulmonar	9 (3)	5 (2)	1* (7)	0	3 (8)
Histórico de tratamentos					
Sem histórico (paciente novo)	222 (65)	191 (69)	6 (40)	0	25 (66)
Retratamento	119 (35)	85 (31)	9* (60)	12 (100)	13 (34)

Valores de idade expressos como média $\pm$ desvio padrão e os outros valores como n (%). *Um isolado é RIF-monorresistente e os outros são INH-monorresistentes. RIF: rifampicina; INH: isoniazida.

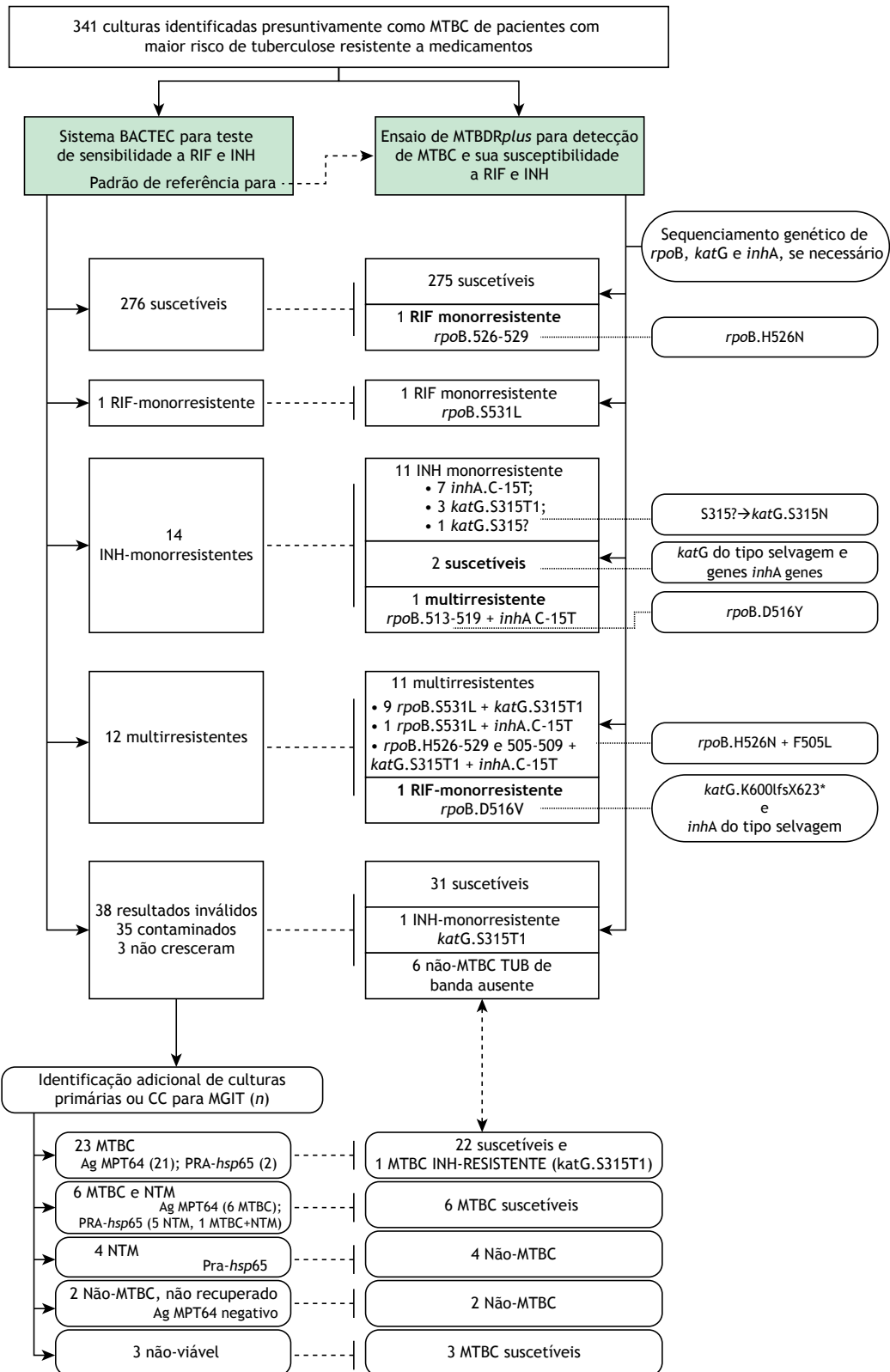


Figura 1. Fluxograma dos isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) neste estudo. RIF: rifampicina, INH: isoniazida; CC para MGIT CG: Tubo controle de crescimento no sistema BACTEC 960; Ag MPT64: detecção do antígeno MPT-64; PRA-*hsp65*: reação em cadeia da polimerase e análise por enzimas de restrição do gene *hsp65*, NTM: micobactérias não tuberculosas. *katG*.S315T1: T1 significa AGC→ACC exchange. *n.1798_1799insT, p.Lys600IlefsTGA623.

Tabela 2. Índices de desempenho do teste MTBDR_{plus} para a detecção de isolados resistentes a rifampicina, isoniazida e multirresistentes, e discordâncias em comparação com o teste fenotípico de susceptibilidade aos fármacos pelo sistema BACTEC MGIT 960.

Genótipo MTBDR _{plus} comparado ao MGIT 960					Resultados discordantes		
Desempenho	Correspondência de n/total	Proporção	(IC 95%)	n	Discordância	MTBDR _{plus}	Sequenciamento genético
RIFAMPICINA							
Sensibilidade	13/13	100%	(77,2-100)	2	Falso-RIF ^R	<i>rpoB</i> mut 526-529 <i>rpoB</i> mut 513-519	<i>rpoB</i> - His526Asn <i>rpoB</i> - Asp516Tyr
Especificidade	288/290	99,3%	(97,5-99,8)				
Precisão	301/303	99,3%	(97,6-99,8)				
VPP	13/15	86,7%	(62,1-96,3)				
VPN	288/288	100%	(98,7-100)				
Concordância (k)	301/303	0,93	(0,81-1,04)				
ISONIAZIDA							
Sensibilidade	23/26	88,5%	(71,0-96)	3	Falso-INH ^S	<i>katG</i> and <i>inhA</i> - TS	<i>katG</i> and <i>inhA</i> - TS <i>katG</i> and <i>inhA</i> - TS <i>katG</i> - Lys600IlefsTGA623
Especificidade	277/277	100%	(98,6-100)				
Precisão	300/303	99,0%	(97,1-99,7)				
VPP	23/23	100%	(85,7-100)				
VPN	277/280	98,9%	(96,9-99,6)				
Concordância (k)	300/303	0,93	(0,82-1,05)				
Multirresistência							
Sensibilidade	11/12	91,7%	(64,6-98,5)	1*	Falso-INH ^S	<i>katG</i> and <i>inhA</i> - TS	<i>katG</i> - Lys600IlefsTGA623
Especificidade	290/291	99,7%	(98,1-99,9)	1†	Falso-RIF ^R (multirresistente)	<i>rpoB</i> mut 513-519	<i>rpoB</i> - Asp516Tyr
Precisão	301/303	99,3%	(97,6-99,8)				
VPP	11/12	91,7%	(64,6-98,5)				
VPN	290/291	99,7%	(98,1-99,9)				
Concordância (k)	301/303	0,91	(0,80-1,03)				

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; k: coeficiente kappa de Cohen; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RIF^R: resistência à rifampicina; INH^S: susceptibilidade à isoniazida; mut: mutação; TS: tipo selvagem; *o isolado é uma das discordâncias da isoniazida nesta tabela. †o isolado é discordante de rifampicina nesta tabela.

Para a previsão de resistência a RIF, o MTBDR_{plus} apresentou 100% de sensibilidade (13/13), 99,3% de especificidade (288/290) e 99,3% de precisão (301/303), como mostrado na Tabela 2. O teste detectou corretamente a resistência a INH em 23/26 isolados (sensibilidade 88,5%) e suscetibilidade a INH em todos os 277 isolados (especificidade 100%), com acurácia diagnóstica geral de 99,0% (300/303). Os valores de VPP e VPN foram altos para resistência à RIF, resistência à INH e multirresistência, variando de 86,7% a 100%. A concordância entre os testes genotípico e fenotípico foi muito boa ($\kappa \geq 0,91$). Para averiguar a reprodutibilidade do teste, todas as 31 repetições confirmaram os primeiros resultados.

Discordância entre os testes

Quando os 303 resultados válidos pelo teste fenotípico foram comparados com os resultados dos testes

genotípicos, houve sete discordâncias. Após o subcultivos e repetição dos testes destes isolados, dois dos cinco isolados inicialmente resistentes à INH pelo TSM convencional coincidiram com os resultados do MTBDR_{plus}. Os resultados dos cinco isolados que permaneceram discrepantes estão resumidos na Tabela 2. Os dois isolados de RIF falso-resistentes tiveram suas mutações *rpoB* confirmadas como His526Asn e Asp516Tyr por sequenciamento.

O MTBDR_{plus} não conseguiu detectar resistência a INH em dois isolados fenotipicamente INH-monorresistentes e um multirresistente. O sequenciamento genético mostrou que os dois primeiros isolados não tiveram mutações no gene *katG* nem *inhA*, enquanto o isolado multirresistente apresentou uma inserção de timina entre as posições 1.798 e 1.799 no gene *katG*, levando à mutação Lys600Ile e à formação precoce de um códon de parada (TGA), na posição 623 do gene.

Mutações nos genes *rpoB*, *katG* e *inhA*

Dez perfis diferentes de mutação foram identificados entre os 27 isolados genotipicamente resistentes, como mostrado na Tabela 3. Em relação às mutações do gene *rpoB*, o mais frequente foi o Ser531Leu (11/15; 73%), principalmente entre os isolados fenotipicamente multirresistentes (10/12; 83%). A mutação His526Asn *rpoB* foi observada em um isolado fenotipicamente suscetível e no único isolado multirresistente apresentando mutações duplas no gene *rpoB* e mutações simultâneas *katG* e *inhA*. Ser315Thr1 (AGC → ACC *exchange*) foi a mutação *katG* mais frequente (14/16, 88%), observada principalmente nos isolados multirresistentes (10/12; 83%). A única mutação encontrada no gene *inhA* foi a C-15T (10; 100%), que foi mais frequente nos isolados monorresistentes à INH (8/12; 67%).

Tempo de resposta dos resultados

Para o ensaio MTBDR_{plus}, duas rodadas consecutivas de extração de DNA, contendo 11 isolados e um controle cada, levaram cerca de 3 horas. A mistura de amplificação, ciclagem térmica, hibridação e interpretação dos resultados em uma rodada de 24 amostras levaram 50 minutos, 1

hora e 50 minutos, 2 horas e 20 minutos e 40 minutos, respectivamente. Portanto, a média de TR da extração de DNA para relatar os resultados de 24 amostras realizadas por uma pessoa sozinha foi de 8 a 9 horas no total.

Os TRs dos TSM em MGIT e MTBDR_{plus} foram comparadas usando apenas resultados válidos no TSM convencional. A mediana do TR para liberar os resultados do MTBDR_{plus} foi de 3 dias (zero a 17 dias), significativamente menor do que o do TSM em MGIT (mediana de 11 dias, 7 a 78 dias; *p*<0,0001). Intervalos > 9 dias para 16 resultados de MTBDR_{plus} foram devidos a indisponibilidade temporária do *kit*, e aqueles > 23 dias para a liberação de 12 laudos de TSM em MGIT foram devidos à repetição de testes apresentando falha de crescimento ou contaminação. Como mostrado na Figura 2, os resultados do MTBDR_{plus} estavam disponíveis muito antes do que pelo MGIT, embora o teste tenha sido realizado por um único operador e em rodadas de 24 isolados. No 7º dia, quando os três primeiros (1%) resultados do TSM em MGIT foram reportados, já havia 231 (76%) resultados do MTBDR_{plus} disponíveis. O número de testes completos pelo ensaio genotípico no 9º dia (287; 95%) foi obtido apenas no 14º dia pelo TSM para MGIT (285; 94%).

Tabela 3. Perfis de mutação em genes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* associados à resistência à rifampicina (RIF) e à isoniazida (INH) e teste de susceptibilidade fenotípico pelo sistema BACTEC MGIT 960.

n total = 27	Padrão de mutação			Resultados fenotípicos para RIF e INH
	<i>rpoB</i>	<i>katG</i>	<i>inhA</i>	
1	His526Asn	TS	TS	Suscetível
1	Ser531Leu	TS	TS	RIF ^R
7	TS	TS	C-15T	INH ^R
1	Asp516Tyr	TS	C-15T	INH ^R
1	TS	Ser315Asn	TS	INH ^R
4	TS	Ser315Thr (G>C)	TS	3 INH ^R ; 1 ND
9	Ser531Leu	Ser315Thr (G>C)	TS	RIF ^R - INH ^R
1	Asp516Val	Lys600IlefsTGA623	TS	RIF ^R - INH ^R
1	Ser531Leu	TS	C-15T	RIF ^R - INH ^R
1	Phe505Leu + His526Asn	Ser315Thr (G>C)	C-15T	RIF ^R - INH ^R

TS: tipo selvagem; RIF^R: resistente à rifampicina; INH^R: resistente à isoniazida; ND: não determinado em razão de contaminação.

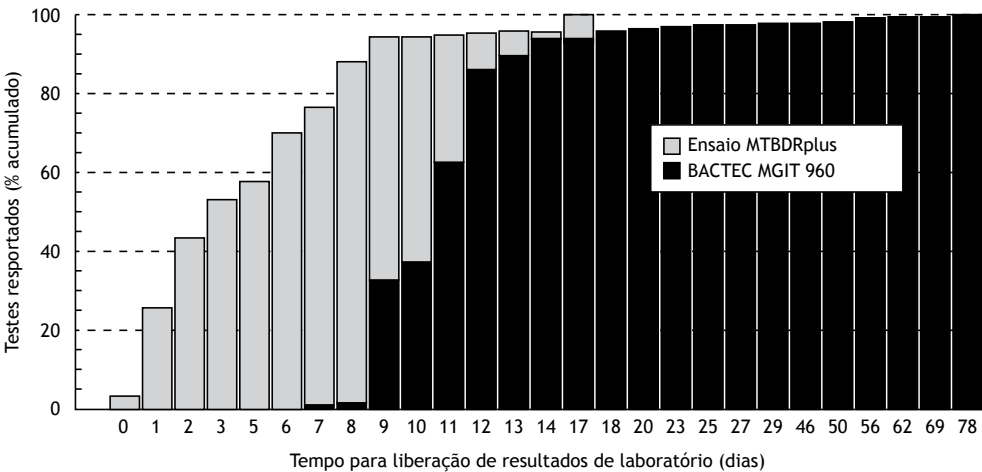


Figura 2. Intervalo de tempo entre o início do teste de sensibilidade à rifampicina e isoniazida e liberação de laudos de resultados.

DISCUSSÃO

Este estudo avalia o uso do ensaio MTBDR_{plus} no fluxo de trabalho de um laboratório de rotina de TB no Sudeste do Brasil, onde cerca de 4.000 isolados de MTBC de pacientes com alto risco de TB resistente a medicamentos em São Paulo são submetidos a TSM em MGIT por ano. O ensaio molecular foi comparado com o TSM de referência no MGIT 960, e os resultados discordantes entre os dois métodos foram resolvidos pelo sequenciamento de Sanger. Os últimos relatórios anuais do IAL estimavam 91% de resultados válidos de TSM de primeira linha, dos quais 91% dos isolados eram suscetíveis a RIF e INH, 4% eram multirresistentes, 4% eram resistentes à INH, mas suscetíveis à RIF e <1% eram RIF-resistente mas INH-suscetível (dados não mostrados), confirmando que a amostra do estudo refletiu com precisão a população de isolados examinados a cada ano.

Nossos achados estão de acordo com uma revisão⁽²⁴⁾ que estimou as sensibilidades e especificidades agrupadas para predição de resistência a RIF (91,3% e 97,1%) e INH (89,4% e 98,9%). Em relação aos dados do Brasil utilizando o MTBDR_{plus} em isolados clínicos, nossos achados são comparáveis com um estudo⁽²⁵⁾ no Estado de Minas Gerais, mostrando sensibilidades de 93,3% para RIF, 83,3% para detecção de multirresistência ou resistência a INH e 100% de especificidade para ambos medicamentos. Um estudo em pacientes com TBMR em Ribeirão Preto (SP) revelou sensibilidade de 100% e 80% na detecção de resistência a RIF e INH, respectivamente.⁽²⁶⁾

Neste estudo, as mutações Ser531Leu do gene *rpoB* e Ser315Thr do gene *katG* predominaram, como em outras situações.⁽²⁵⁻²⁸⁾ Identificar a mutação específica associada à resistência medicamentosa, que não é possível por métodos fenotípicos, pode fornecer informações adicionais sobre a categoria de resistência e guiar decisões terapêuticas, como a escolha do regime de tratamento.⁽²⁹⁾ Neste estudo, um isolado portador da mutação Asp516Val *rpoB*, que mostrou conferir resistência à RIF, mas não à rifabutina,^(7,28) ilustra como os testes genéticos podem ajudar os médicos a tratar casos resistentes à TB. Além disso, a tradução dos achados genéticos em terapia clínica tem implicações relevantes no uso de INH para TB-resistentes, uma vez que esse medicamento mostrou-se eficaz dependendo da mutação que confere resistência à INH.⁽³⁰⁾ A dose usual de INH é efetiva quando mutações ocorrem apenas na região promotora *inhA*, e para mutações apenas em *katG*, altas doses de INH ainda são uma opção para a maioria dos pacientes.^(30,31) Esses achados podem explicar a eficácia da INH no regime mais curto de tratamento para TBMR.

Algumas mutações de *rpoB* detectáveis apenas pela ausência de reação com as sondas do tipo selvagem no MTBDR_{plus} podem não estar associadas à resistência à RIF.^(7,28,32) Este foi o caso de dois isolados fenotipicamente suscetíveis a RIF neste estudo, apresentando mutações nos códons *rpoB* 513-519 e 526-529, identificados ainda por sequenciamento

como Asp516Tyr e His526Asn, que mostraram não estar associados à resistência à RIF.^(7,28) Como não são verdadeiras as discordâncias com o teste fenotípico, não foi observada falsa resistência à RIF em nosso estudo. Os resultados acima demonstram claramente porque nos casos em que não ocorre nenhuma reação com as sondas de mutação, o sequenciamento ou TSM fenotípico deve ser realizado para melhor interpretar a resistência. Não encontramos na literatura publicada a dupla mutação *rpoB* Phe505Leu e His526Asn vista em um isolado neste estudo. O perfil multirresistente desse isolado, também abrigando as mutações *katG* Ser315Thr e *inhA* C-15T, é semelhante ao recentemente descrito,⁽³³⁾ que apresentou Phe505Leu e Asp516Tyr, uma dupla mutação que confere resistência a RIF.⁽³²⁾

A sensibilidade à detecção da resistência à INH foi menor, como esperado, uma vez que pode surgir de mutações diferentes daquelas no códon 315 do *katG* e na região reguladora do *inhA*. Segundo Brossier et al.,⁽²⁷⁾ o MTBDR_{plus} pode perder de 8% a 21% dos isolados resistentes à INH. Neste estudo, o MTBDR_{plus} perdeu 2/25 isolados resistentes à INH, mas suscetíveis à RIF, e 1/12 de isolados multirresistentes. O isolado multirresistente diagnosticado erroneamente como RIF-resistente por si só teria sido submetido ao TSM em MGIT de primeira linha de acordo com o algoritmo do IAL atualmente em uso para isolados de amostras resistentes a *Xpert*. Portanto, a resistência INH desse isolado seria devidamente identificada pelo TSM em MGIT. A verdadeira resistência à INH dos outros dois resultados de INH falso-negativos provavelmente seria corretamente detectada durante o acompanhamento do tratamento da TB.

Com base na sensibilidade e especificidade do MTBDR_{plus} e considerando as estimativas de prevalência da resistência INH entre 4.000 isolados recebidos anualmente no IAL, estimamos que esse teste perderia 34 dos 292 isolados resistentes à INH. Por outro lado, o MTBDR_{plus} forneceria informações adicionais sobre as suscetibilidades a RIF e INH de 375 MTBC de um total de 446 isolados com resultados inválidos no TSM para MGIT, anualmente.

O TR mais curto para a conclusão do teste faz do MTBDR_{plus} o método mais eficaz. A maioria dos laudos laboratoriais seria divulgada antes que 1% dos laudos do TSM em MGIT estivessem disponíveis. Além disso, a carga de trabalho para realização do TSM fenotípico seria drasticamente reduzida, proporcionando tempo para acomodar mais exames. Portanto, não só os pacientes presumidamente resistentes a TB teriam a oportunidade de iniciar o tratamento mais cedo com o regime mais adequado, como observado em Ribeirão Preto,⁽²⁶⁾ mas também poderíamos ampliar o acesso a pelo menos um TSM para todos os pacientes, como recomendado pela OMS.⁽²⁴⁾ Além disso, o MTBDR_{plus} representa um risco biológico menor para o pessoal de laboratório do que o TSM convencional, uma vez que requer menos manipulação de culturas vivas.

Para os autores, este é o primeiro estudo prospectivo no Brasil avaliando a utilidade do MTBDR_{plus} em um laboratório de referência de TB que atende o estado

brasileiro mais populoso. Ele fornece informações para a implementação desse teste no algoritmo de diagnóstico de TB no Brasil. No entanto, o estudo tem várias limitações. Primeiro, o número de isolados resistentes não foi grande o suficiente para tirar conclusões mais sólidas sobre a frequência e padrão de mutações em nosso meio. Segundo, não realizamos o teste de concentração inibitória mínima de isolados que apresentaram mutações, tampouco naquela que carrega uma combinação de duas mutações *rpoB* não descritas na literatura. Por fim, não investigamos a presença de mutações em isolados suscetíveis, pois apenas sequenciamos isolados mostrando resultados conflitantes ou não completamente identificados pelo MTBDR_{plus}.

Em conclusão, a precisão do diagnóstico do ensaio MTBDR_{plus} foi excelente na detecção de resistência ao MTBC para RIF e INH e multirresistentes. Nenhum isolado fenotipicamente suscetível foi erroneamente identificado como multirresistente, e nenhum isolado multirresistente foi incorretamente predito como suscetível a ambos os fármacos. As vantagens do teste, como a redução do tempo para o diagnóstico, a facilidade de execução e a obtenção de resultados adicionais, que de outra forma seriam inválidos pelo TSM fenotípico, impedem suas desvantagens, principalmente os resultados falsos suscetíveis à INH. Para diagnosticar a resistência clínica com precisão, a associação da natureza das mutações com o nível de suscetibilidade fenotípica deve ser cuidadosamente avaliada.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(11):301–5.
- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(3):153–16.
- Stop TB Partnership and WHO. The global plan to stop TB 2006–2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- Bai Y, Wang Y, Shao C, Hao Y, Jin Y. GenoType MTBDR_{plus} Assay for Rapid Detection of Multidrug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150321.
- World Health Organization (WHO). Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Policy statement. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
- Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T, Richter E, Niemann S. Use of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3699–703.
- Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, Hillemann D, Horsburgh R, Molina-Moya B, Niemann S, Tortoli E, Whitelaw A, Lange C; TBNET; RESIST-TB networks. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):24–42.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011 [cited 2019 Feb 28]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. Boletim Epidemiológico [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2019 Feb 28]. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-prioritarios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa-de-P-blica-no-Brasil.pdf>
- Naing L, Winn T, Rusli BN. Medical Statistics. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Arch Orol Facial Sc* [Internet]. 2006 [cited 2019 Feb 28];1:9–14. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.504.2129&rep=rep1&type=pdf>
- Gallo JF, Pinhata JM, Chimara E, Gonçalves MG, Fukasawa LO, Oliveira RS. Performance of an in-house real-time polymerase chain reaction for identification of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in laboratory routine diagnosis from a high burden setting. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(9):545–50.
- Adami AG, Gallo JF, Pinhata JM, Martins MC, Giampaglia CM, Oliveira RS. Modified protocol for drug susceptibility testing of MGIT cultures of *Mycobacterium tuberculosis* by the MGIT 960. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;87(2):108–11.
- Siddiqi SH, Rüsch-Gerdes S. MGIT 960 Procedure Manual; Foundation for innovative new diagnostics (Find) [Internet]. Geneva, Switzerland; 2006 [cited 2019 Feb 28]. Available from: https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2016/02/mgit_manual_nov2006.pdf
- Cruvi V, Stratan E, Romancenco E, Allerheiligen V, Hillemann A, Moraru N. First evaluation of an improved assay for molecular genetic detection of tuberculosis as well as rifampin and isoniazid resistances. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1264–9.
- Perdigão J, Macedo R, João I, Fernandes E, Brum L, Portugal I. Multidrug-resistant tuberculosis in Lisbon, Portugal: A molecular epidemiological perspective. *Microbial Drug Resistance*. 2008;14(2):133–43.
- Machado D, Perdigão J, Ramos J, Couto I, Portugal I, Ritter C, et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with inhA double mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1728–32.
- Portugal I, Maia S, Moniz-Pereira J. Discrimination of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* IS6110 fingerprint subclusters by *rpoB* gene mutation analysis. *J Clin Microbiol*. 1999;37(9):3022–4.
- Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl Acids Symp Ser* [Internet]. 1999 [cited 2019 Feb 28];41:95–8. Available from: <http://brownlab.mbio.ncsu.edu/jwb/papers/1999hall1.pdf>
- Flandrois JP, Lina G, Dumitrescu O. MUBI-TB-DB: a database of mutations associated with antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Bioinformatics*. 2014;15:107.
- Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990;215:403–10.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977 [cited 2019 Feb 28];33:159–74. Available from: https://www.dentalage.co.uk/wp-content/uploads/2014/09/landis_jr_koch_gg_1977_kappa_and_observer_agreement.pdf
- Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. www.OpenEpi.com [Internet]. [cited 2019 Mar 13]. Available from: http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm
- World Health Organization (WHO). The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. WHO/HTM/TB/2016.12. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
- Dantas NG, Suffys PN, Carvalho WD, Gomes HM, Almeida IN, Figueiredo LJ, et al. Correlation between the BACTEC MGIT 960 culture system with Genotype MTBDR_{plus} and TB-SPRINT in multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(11):769–74.
- Feliciano CS, Nascimento MM, Anselmo LM, Pocente RH, Bellissimo-Rodrigues F, Bollela VR. Role of a GenoType MTBDR_{plus} line probe assay in early detection of multidrug-resistant tuberculosis at a Brazilian reference center. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(8):759–64.
- Brossier F, Veziris N, Jarlier V, Sougakoff W. Performance of MTBDR_{plus} for detecting high/low levels of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to isoniazid. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(2):260–5.
- Berrada ZL, Lin SY, Rodwell TC, Nguyen D, Schecter GF, Pham L, et al. Rifabutin and rifampin resistance levels and associated *rpoB* mutations in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(2):177–81.
- Cabibbe AM, Sotgiu G, Izco S, Migliori GB. Genotypic and phenotypic *M. tuberculosis* resistance: guiding clinicians to prescribe the correct regimens. *Eur Respir J*. 2017;50:1702292.
- Cambau E, Viveiros M, Machado D, Raskine L, Ritter C, Tortoli E, et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicenter study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(3):686–96.
- Rieder HL, Van Deun A. Rationale for high-dose isoniazid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(1):123–4.
- Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J*. 2017;50(6): pii: 1701354.
- Appelgren A, Morquin D, Dufour S, Le Moing V, Reynes J, Lotté A, et al. Investigation of pre-XDR *Mycobacterium tuberculosis* transmission to a healthcare worker in France, 2016. *J Hosp Infect*. 2017;97(4):414–7.



Acurácia do teste rápido molecular para tuberculose em amostras de escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal obtidos de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar em um hospital de referência terciária

Tatiane Maria da Silva^{1,a}, Valéria Martins Soares^{2,b}, Mariana Gontijo Ramos^{1,c}, Adriana dos Santos^{1,d}

1. Faculdade de Biomedicina, Universidade da Fundação Mineira de Educação e Cultura – FUMEC – Belo Horizonte (MG) Brasil.

2. Setor de Microbiologia, Laboratório do Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-5108-6006>

b. <http://orcid.org/0000-0002-7976-0592>

c. <http://orcid.org/0000-0002-9232-7857>

d. <http://orcid.org/0000-0001-8109-6777>

Recebido: 11 dezembro 2017.

Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado no Setor de Microbiologia, Laboratório do Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

A tuberculose permanece como um grave problema de saúde pública. Em 2016, estima-se que houve 6,3 milhões de casos novos de tuberculose em todo o mundo, com a morte de 1,7 milhão de pessoas, sendo reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a doença infecciosa de maior mortalidade no mundo.⁽¹⁾ Em 2016, foram diagnosticados e registrados 66.796 casos novos de tuberculose no Brasil.⁽²⁾

O diagnóstico e o tratamento precoce da tuberculose pulmonar são essenciais na redução da disseminação, morbidade, mortalidade e custos relacionados à doença.⁽³⁾ No Brasil, 71,6% dos casos novos foram confirmados por critério laboratorial em 2016 e, de acordo com o último relatório da OMS, o Brasil diagnosticou 41% dos casos de tuberculose multirresistente estimados para 2016.^(1,2) Porém, os métodos convencionais têm algumas desvantagens, como a baixa sensibilidade e especificidade da baciloscopia e o tempo prolongado para a obtenção do resultado da cultura e do teste de sensibilidade aos fármacos.⁽⁴⁾ Assim, o diagnóstico por meio de técnicas moleculares tem sido descrito por alguns autores como uma alternativa mais sensível, específica e rápida para o diagnóstico da tuberculose.⁽⁵⁾

Em 2010, a OMS recomendou o uso do Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA), um teste rápido e totalmente automatizado de amplificação de ácidos

RESUMO

A tuberculose permanece como um grave problema de saúde pública. O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia do teste rápido molecular Xpert MTB/RIF em amostras pulmonares no Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, localizado em Belo Horizonte (MG). Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo, considerando-se como método padrão a cultura para o bacilo da tuberculose e o teste de sensibilidade fenotípico. O teste Xpert MTB/RIF apresentou ótima acurácia para a detecção da tuberculose e resistência à rifampicina, mas é necessária a atenção a dados clínicos do paciente em relação ao resultado do exame e às limitações dos testes moleculares.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Técnicas de diagnóstico molecular; Escarro; Líquido da lavagem broncoalveolar.

nucleicos que detecta simultaneamente *Mycobacterium tuberculosis* e sua resistência à rifampicina.⁽⁶⁾ A maioria dos trabalhos que validaram a tecnologia do Xpert MTB/RIF obteve resultados promissores, com boa acurácia em amostras de escarro,⁽⁷⁾ mas poucos trabalhos evidenciaram uma boa performance em outros tipos de amostra, como lavado broncoalveolar (LBA) e aspirado traqueal (AT).^(3,8-10)

Recentemente, o Ministério da Saúde no Brasil incorporou a utilização do Xpert MTB/RIF na rotina de alguns laboratórios brasileiros, inclusive no Hospital Júlia Kubitschek da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, localizado na cidade de Belo Horizonte (MG), referência terciária no tratamento de tuberculose e tuberculose resistente.⁽¹¹⁾ Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a acurácia do Xpert MTB/RIF em amostras de escarro, LBA e AT para o diagnóstico da tuberculose pulmonar nesse hospital.

Trata-se de um estudo descritivo de caráter retrospectivo. Foram incluídas 534 amostras com resultado de culturas para o bacilo da tuberculose e do teste molecular Xpert MTB/RIF no período entre dezembro de 2014 e novembro de 2015. Dessas amostras, 238 eram de escarro, 199 amostras eram de LBA, e 97 eram de AT. A cultura foi considerada como o método padrão. Para a resistência à rifampicina considerou-se como método padrão o teste

Endereço para correspondência:

Tatiane Maria da Silva. Rua das Canoas, 555, apto. 204/01, CEP 30580-040, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3643-2529 ou 55 31 99913-1731. E-mail: tatiane.msbio@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA). Foram excluídas as amostras com crescimento insuficiente para a realização da identificação da espécie de micobactéria, amostras contaminadas e as com crescimento de micobactéria não tuberculosa.

A cultura foi realizada em meio Löwenstein-Jensen após descontaminação pelo método do lauril sulfato de sódio.⁽¹²⁾ A identificação das espécies e o TSA pelo método das proporções^(13,14) ou pelo sistema automatizado BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) foram realizados no Laboratório de Referência Estadual da Fundação Ezequiel Dias. O Xpert MTB/RIF foi realizado seguindo as instruções do fabricante.⁽¹⁵⁾

As medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e concordância foram calculadas utilizando-se os softwares Minitab, versão 17 (Minitab Inc., State College, PA, EUA) e GraphPad Prism, versão 7 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA).

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, parecer técnico no. 1.764.672.

A cultura foi positiva para *M. tuberculosis* em 15,2% das amostras (81/534), e o Xpert MTB/RIF foi positivo em 19,9% das amostras (106/534). A performance diagnóstica do teste para detecção de *M. tuberculosis* está demonstrada de maneira geral na Tabela 1 e separadamente para cada tipo de amostra na Tabela 2.

Das 81 culturas positivas para *M. tuberculosis*, o TSA foi realizado em 60 isolados. Desses 60, foi detectada resistência à rifampicina em 9, tanto por TSA como por Xpert MTB/RIF. Houve concordância de sensibilidade à rifampicina em 49/60 isolados e dois resultados discordantes, sendo um deles com resistência detectada por Xpert MTB/RIF e sensibilidade por TSA e o outro sensível por Xpert MTB/RIF e resistente por TSA. A performance diagnóstica do teste Xpert MTB/RIF para a detecção de resistência à rifampicina está demonstrada na Tabela 1.

Em 25 pacientes o resultado do Xpert MTB/RIF foi positivo; porém, a cultura foi negativa. Desses, 9 tinham história de tuberculose, 4 já estavam em tratamento no momento do teste e, em 1, o teste foi solicitado, de maneira equivocada, para o controle de cura. Em 4 pacientes, não havia história de tuberculose

no passado e não foi iniciado o tratamento, sendo o desfecho classificado como não tuberculose. Nos 7 pacientes restantes não foi possível avaliar a história clínica pregressa.

A sensibilidade encontrada no presente estudo foi superior às observadas em outros trabalhos realizados, que variaram de 82-93%, e a especificidade foi semelhante aos valores relatados por outros autores (96-100%).^(3,7-9) É interessante notar o alto valor preditivo negativo apresentado pelo teste, o que pode trazer o benefício de exclusão da tuberculose em casos suspeitos com muita rapidez.

Quando se avalia a performance do teste para cada tipo de amostra separadamente, os resultados são próximos, exceto para os valores mais baixos de valor preditivo positivo para as amostras de escarro e LBA, devido ao maior número de resultados discordantes (falso-positivos) entre esses.

Nesses casos em que houve discordância entre o Xpert MTB/RIF e o método padrão (ou seja, Xpert MTB/RIF positivo e cultura negativa), nota-se que, dentre os 25 casos identificados, 14 tinham história de tuberculose, sendo que 4 estavam em tratamento no momento do teste, mostrando a importância de uma efetiva comunicação entre o laboratório e o corpo clínico, uma vez que a metodologia do Xpert MTB/RIF amplia qualquer DNA originado tanto de bacilos vivos ou de bacilos mortos.⁽³⁾ Segundo o relatório de um ano de implementação do teste no Brasil, 50% dos monitores relataram que as fichas de solicitação de exames utilizadas nos seus Estados não apresentavam todas as informações completas, como a que identifica se o indivíduo em investigação para tuberculose apresenta alguma vulnerabilidade para a doença, dificultando a seleção de ferramentas mais adequadas para o diagnóstico.⁽¹⁶⁾

É possível que o teste permaneça positivo por até cinco anos em pacientes sem doença ativa, mas que ainda tenham bacilos mortos em seus pulmões derivados de um episódio previamente tratado de tuberculose ativa; portanto, a conversão do teste para negativo não é um marcador adequado para o sucesso do tratamento, e o diagnóstico de tuberculose nesses casos deverá ser feito exclusivamente por baciloscopia e cultura de escarro, podendo-se utilizar o Xpert MTB/RIF apenas para identificar precocemente a resistência à rifampicina.^(17,18) Estudos futuros são

Tabela 1. Performance diagnóstica do teste Xpert MTB/RIF para detecção de *Mycobacterium tuberculosis* e resistência à rifampicina.^a

Variáveis	Detecção de MTB	Detecção de resistência à RIF
Sensibilidade (%)	100 (100-100)	100 (100-100)
Especificidade (%)	94,5 (92,4-96,6)	98,0 (94,2-101,8)
VPP (%)	76,4 (68,3-84,5)	90,0 (76,0-103,1)
VPN (%)	100 (100-100)	100 (100-100)
Acurácia (%)	95,3 (93,5-97,1)	98,3 (95,1-101,6)
Kappa*	0,84 (0,78-0,90)	0,94 (0,82-1,06)

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; RIF: rifampicina; VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo.

^aValores expressos em n (IC95%). *Os critérios aplicados para kappa foram os seguintes: < 0,20 = pobre; 0,21-0,40 = fraca; 0,41-0,60 = moderada; 0,61-0,80 = boa; e > 0,80-1,00 = muito boa.

Tabela 2. Performance diagnóstica do teste Xpert MTB/RIF em diferentes tipos de amostras pulmonares.

Variáveis	Escarro (n = 238)	Lavado broncoalveolar (n = 199)	Aspirado traqueal (n = 97)
Sensibilidade (%)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
Especificidade (%)	92,8 (89,1-96,4)	95 (91,8-98,2)	97,5 (94,0-100,9)
VPP (%)	75,9 (64,9-86,9)	67,9 (50,6-85,2)	90,0 (76,0-103,1)
VPN (%)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
Acurácia (%)	94,1 (91,1-97,1)	95,5 (92,6-98,4)	97,9 (95,1-100,8)
Kappa*	0,83 (0,74-0,91)	0,78 (0,65-0,92)	0,93 (0,84-1,02)

VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo. ^aValores expressos em n (IC95%). *Os critérios aplicados para kappa foram os seguintes: < 0,20 = pobre; 0,21-0,40 = fraca; 0,41-0,60 = moderada; 0,61-0,80 = boa; e > 0,80-1,00 = muito boa.

necessários para melhor quantificar esse fenômeno e quais fatores predispõem a isso.⁽¹⁷⁾

Nos 4 pacientes sem história de tuberculose prévia, classificados como não tuberculose, os resultados devem ser interpretados dentro de um contexto clínico. Vale ressaltar que o Xpert MTB/RIF pode ser mais sensível que a cultura convencional em algumas situações. A alta sensibilidade do Xpert MTB/RIF pode ser explicada pelo limite analítico de detecção, que é de 131 unidades formadoras de colônias/ml, chegando até 10 unidades formadoras de colônias/ml em algumas amostras.⁽⁹⁾

Alguns autores levantam a hipótese de que os resultados falso-positivos podem estar relacionados à presença de DNA de bacilos da tuberculose mortos que persistiram no tecido pulmonar e que foram expectorados devido à ocorrência de outra patologia pulmonar, levando então a falsa positividade com relação ao diagnóstico de tuberculose ativa.⁽¹⁷⁾

Foi observado que 12 de 25 resultados de Xpert MTB/RIF positivos e culturas negativas apresentaram *cycle threshold values* categorizados como nível de detecção muito baixo (> 28 ciclos) e 11 de 25 como nível de detecção baixo (23-28 ciclos). Esses valores representam uma baixa concentração de DNA do complexo *M. tuberculosis* na amostra.⁽³⁾ Estudos futuros são necessários na interpretação desses resultados, em conjunto com a avaliação clínica do paciente e a presença de outras patologias.

Há que se considerar também que resultados de Xpert MTB/RIF positivos e de cultura negativos podem estar relacionados com questões técnicas de manipulação, como procedimentos de descontaminação drásticos, oscilações de temperatura na estufa incubadora e acondicionamento incorreto das amostras clínicas.⁽¹²⁾

Com relação à detecção da resistência à rifampicina, 2 amostras apresentaram discrepância entre o teste molecular e o convencional, sendo 1 demonstrando resistência pelo Xpert MTB/RIF e sensibilidade pelo TSA e outra demonstrando sensibilidade pelo Xpert MTB/RIF e resistência pelo TSA. As principais mutações que conferem resistência à rifampicina estão relacionadas ao gene *rpoB*; porém, mutações raras podem ocorrer fora da região alvo do teste, e a detecção da

resistência à rifampicina requer que de 65% a 100% da população de DNA na amostra seja mutante.^(4,19) Além disso, infecções mistas podem ser responsáveis por resultados falso-negativos ou falso-positivos pelo método. A heterorresistência é definida pela presença de populações do bacilo da tuberculose sensíveis e resistentes e é indicada como uma possível causa de resultados de TSA discordantes.⁽²⁰⁾

Uma das limitações do presente estudo foi a não realização da bacilosopia em paralelo ao teste molecular por se tratar de amostras avaliadas em condições de rotina dentro do laboratório. Além disso, não foi possível realizar a análise dos dados sociodemográficos, clínicos e de imagem, tampouco o estudo do impacto do Xpert MTB/RIF quanto ao tempo entre o diagnóstico e o tratamento do paciente.

Os resultados obtidos no presente estudo são relevantes para o aprimoramento do diagnóstico laboratorial da tuberculose em amostras de escarro, LBA e AT; porém, é necessária a atenção aos dados clínicos do paciente em relação ao resultado do exame e às limitações dos testes moleculares.^(3,17,18) Há de se ressaltar a importância do preenchimento correto da solicitação médica, contendo informações mínimas, como finalidade do exame (diagnóstico ou controle), história de tratamento (já tratou ou nunca tratou tuberculose) e a presença de situações de vulnerabilidade à tuberculose.⁽¹⁶⁾

Conclui-se que o Xpert MTB/RIF apresentou ótima acurácia para a detecção de tuberculose e resistência à rifampicina, mas é necessária a atenção aos dados clínicos do paciente em relação ao resultado do exame e às limitações dos testes moleculares.^(3,17,18) Estudos adicionais são necessários para a avaliação do impacto dessa tecnologia para o paciente e para a sociedade nos diferentes cenários (referência primária, secundária e terciária) em diferentes regiões do Brasil.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais a permissão do acesso aos dados e à coordenação e à equipe técnica do laboratório do Hospital Júlia Kubitschek o apoio durante a coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em 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.
3. Ssengooba W, Respeito D, Mambuque E, Blanco S, Bulo H, Mandomando I, et al. Do Xpert MTB/RIF Cycle Threshold Values Provide Information about Patient Delays for Tuberculosis Diagnosis? *PLoS One*. 2016;11(9):e0162833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162833>
 4. Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. *Bol Bras Avaliação de Tecnologias em Saúde*. 2011;16:1-13.
 5. Aurin TH, Munshi SK, Kamal SM, Rahman MM, Hossain MS, Marma T, et al. Molecular approaches for detection of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in Bangladesh. *PLoS One*. 2014;9(6):e99810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099810>
 6. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2016 [updated 2010 Dec 8; cited 2016 Oct 15]. WHO endorses new rapid tuberculosis test. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/index.html
 7. 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>
 8. Theron G, Peter J, Meldau R, Khalfey H, Gina P, Matinyena B, et al. Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax*. 2013;68(11):1043-51. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203485>
 9. Lee HY, Seong MW, Park SS, Hwang SS, Lee J, Park YS, et al. Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF on bronchoscopy specimens in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(7):917-21. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0885>
 10. Le Palud P, Cattoir V, Malbrun B, Magnier R, Campbell K, Oulhouir Y, et al. Retrospective observational study of diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay on fiberoptic bronchoscopy sampling for early diagnosis of smear-negative or sputum-scarce patients with suspected tuberculosis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:137. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-137>
 11. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A. 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>
 12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2005.
 13. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon MK, Mitchison DA, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ*. 1969;41(1):21-43.
 14. Martins Soares V, Da Silva Carvalho W, Spindola De Miranda S. Utilization of bacteriological culture for increased diagnostic performance at a tuberculosis reference center hospital. *Rev Argent Microbiol*. 2012;44(3):173-6.
 15. Cepheid.com [homepage on the Internet]. Sunnyvale (CA): Cepheid; [updated 2010 Dec 8; cited 2016 Jan 26]. Cepheid Xpert MTB/RIF Brochure. Available from: <http://www.cephid.com/us/search?searchword=MTB+rif>
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
 17. Boyles TH, Hughes J, Cox V, Burton R, Meintjies G, Mendelson M. False-positive Xpert®MTB/RIF assays in previously treated patients: need for caution in interpreting results. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(7):876-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0853>
 18. Metcalfe JZ, Makumbirofa S, Makamure B, Mutetwa R, Peñaloza RA, Sandy C, et al. Suboptimal specificity of Xpert MTB/RIF among treatment-experienced patients. *Eur Resp J*. 2015;45(5):1504-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214114>
 19. Blakemore R, Story E, Helb D, Kop J, Banada P, Owens MR, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2495-501. <https://doi.org/10.1128/JCM.00128-10>
 20. Singh UB, Pandey P, Mehta G, Bhatnagar AK, Mohan A, Goyal V, et al. Genotypic, Phenotypic and Clinical Validation of GeneXpert in Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis in India. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149258>



Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil (1990-2015): análise por pontos de inflexão

Carlos Dornels Freire de Souza^{1,a}, João Paulo Silva de Paiva^{1,b},
Leonardo Feitosa da Silva^{1,c}, Thiago Cavalcanti Leal^{1,d},
Mônica de Avelar Figueiredo Mafra Magalhães^{2,e}

1. Curso de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Arapiraca (AL) Brasil.
2. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-0837-8254>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-1183-8920>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-6022-6584>
- d. <http://orcid.org/0000-0003-0823-0866>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-6595-8274>

Recebido: 6 dezembro 2018.

Aprovado: 1 fevereiro 2019.

Trabalho realizado no Curso de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Arapiraca (AL) Brasil.

RESUMO

Objetivou-se analisar a tendência da taxa de mortalidade por tuberculose no Brasil (1990-2015) em um estudo ecológico de séries temporais. Os indicadores foram obtidos do Ministério da Saúde. Aplicou-se o modelo por pontos de inflexão para a análise temporal. Houve uma tendência significativa de redução da mortalidade no Brasil ($p < 0,001$) e em suas cinco regiões no período estudado. Os estados com as maiores taxas foram Rio de Janeiro (7,0/100.000 habitantes) e Pernambuco (5,0/100.000 habitantes). Onze estados e o Distrito Federal apresentaram tendência de redução da taxa. Somente Alagoas mostrou um crescimento significativo ($p < 0,001$). O comportamento temporal verificado indica que a tuberculose ainda figura como um importante problema de saúde pública no país.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; Tuberculose/mortalidade; Mortalidade/tendências; Estudos epidemiológicos.

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pelo bacilo da doença.⁽¹⁾ Somente em 2017, estima-se que 10 milhões de pessoas adoeceram devido à tuberculose e 1,3 milhão de indivíduos morreram em decorrência da doença. Atualmente, a tuberculose é a doença infecciosa que mais mata no mundo.⁽²⁾

No mesmo ano de 2017, o Brasil registrou 72.770 casos novos de tuberculose, expressando uma incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes. Embora o Nordeste e o Sudeste tenham concentrado o maior número de casos (18.884 e 33.769, respectivamente), quando se analisa a incidência da doença, a região Norte ocupou a primeira posição (46,6/100 mil habitantes), seguida da região Sudeste (38,8/100 mil habitantes).^(3,4)

Essa heterogeneidade espacial é ainda mais acentuada quando se analisam os estados brasileiros. Enquanto o Amazonas apresentou a maior taxa de incidência em 2017 (74,7/100 mil habitantes), o Tocantins apresentou a menor (10,0/100 mil habitantes). Além disso, dez unidades federadas apresentaram incidência superior à média nacional naquele mesmo ano.⁽⁴⁾

A preocupação com o cenário epidemiológico impulsionou a criação da nova estratégia global para o enfrentamento da tuberculose, denominada *End TB Strategy*.⁽⁵⁾ Proposta pela Organização Mundial de Saúde e aprovada na Assembleia Mundial de Saúde em 2014, essa estratégia objetiva a redução de 90% da incidência e de 95% do número de óbitos causados pela tuberculose até 2035.⁽⁵⁾

O Brasil, por ser uma das nações com maior incidência da doença e por estar em dois dos três grupos de países prioritários — ocupando a 20ª posição no que diz respeito à carga da doença e a 19ª no que se refere à coinfeção tuberculose/HIV, elaborou o “Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública”.⁽⁶⁾ Esse plano está alicerçado em três pilares de atuação: i) prevenção e cuidado integrado ao paciente; ii) políticas arrojadas e sistema de apoio; e iii) intensificação da pesquisa e inovação.⁽⁶⁾

Além dos compromissos pactuados, nacional e internacionalmente, a relevância dos estudos sobre a mortalidade por tuberculose assenta-se na sua evitabilidade.^(2,5,6) O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são imperativos nesse sentido, pois em países com cobertura universal do sistema de saúde, a proporção de pessoas que morrem de tuberculose pode ser inferior a 5%.⁽²⁾ Nesse sentido, a mortalidade por tuberculose sinaliza também deficiências existentes no sistema de saúde.^(2,5)

Nesse cenário, o estudo da tendência da taxa de mortalidade pode contribuir para a gestão do plano nacional, fornecendo subsídios para a tomada de decisão em saúde, como a identificação de regiões mais vulneráveis e de fragilidades no sistema de vigilância da doença. Com base no exposto, o presente estudo objetivou analisar a tendência da taxa de mortalidade por tuberculose nas regiões e unidades federadas do Brasil no período de 1990 a 2015.

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais. Os dados de mortalidade foram extraídos do Sistema de

Endereço para correspondência:

Carlos Dornels Freire de Souza. Universidade Federal de Alagoas, Avenida Manoel Severino Barbosa, s/n, Bom Sucesso, CEP 57309-005, Arapiraca, AL, Brasil.
Tel.: 55 87 99622-0698. E-mail: carlos.freire@arapiraca.ufal.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde, considerando os códigos A15 a A19 da Classificação Internacional de Doenças, 10ª versão. Para o cálculo do indicador, adotou-se a seguinte equação: número de óbitos/população do ano de referência $\times$ 100 mil. Para a análise temporal, empregou-se um modelo de regressão por pontos de inflexão (*joinpoint regression analysis*). Esse modelo verifica se uma linha com múltiplos segmentos é estatisticamente melhor para descrever a evolução temporal de um conjunto de dados em detrimento de uma linha reta ou com menos segmentos.⁽⁷⁾ Nesse sentido, o modelo permite identificar a tendência do indicador (se estacionária, crescente ou decrescente) e os pontos em que há modificação dessa tendência, permitindo conhecer a *annual percent change* (APC, variação percentual anual) e a do período completo, denominada *average annual percent change* (variação percentual anual média). Para cada tendência detectada foram considerados IC95% e nível de significância de 5%. As análises foram realizadas no Joinpoint Regression Program, versão 4.5.0.1 (National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA).

A taxa de mortalidade por tuberculose no Brasil entre 1990 e 2015 oscilou entre 2,2/100 mil habitantes (em 2014) e 3,8/100 mil habitantes (em 1994). O modelo de regressão apontou três comportamentos temporais: o primeiro estacionário entre 1990 e 1998 (APC: 0,53; IC95%: -0,3 a 1,3; $p = 0,2$); o segundo com redução entre 1998 e 2003 (APC: -5,81; IC95%: -8,0 a -3,6; $p < 0,001$); e o terceiro também com redução (APC: -1,88; IC95%: -2,3 a -1,4; $p < 0,001$). Ao analisar o período total, observou-se uma tendência de redução significativa da taxa de mortalidade brasileira (APC: -1,9; IC95%: -2,4 a -1,4; $p < 0,001$), decrescendo de 3,6 óbitos/100 mil habitantes, em 1990, para 2,3/100 mil habitantes, em 2015; expressando uma taxa média de 3,0/100 mil habitantes no período estudado (Figura 1).

Quando analisadas as grandes regiões, as maiores taxas de mortalidade foram observadas no Sudeste (3,5/100 mil habitantes) e no Nordeste (3,0/100 mil habitantes). Na análise temporal, todas as cinco regiões apresentaram comportamento temporal decrescente estatisticamente significativo, destacando-se o Sudeste com a maior redução percentual (APC: -2,7; IC95%: -3,1 a -2,2; $p < 0,001$) e o Nordeste com a menor (APC: -0,5; IC95%: -0,9 a -0,01; Figura 1 e Tabela 1).

No que diz respeito à análise segundo unidade da federação, as maiores taxas foram observadas no Rio de Janeiro (7,0/100 mil habitantes) e em Pernambuco (5,0/100 mil habitantes). A modelagem temporal mostrou que 11 estados e o Distrito Federal apresentaram tendência de redução, sendo 4 da região Norte, 1 do Nordeste, 3 do Sudeste, 2 do Sul e 2 do Centro-Oeste (1 estado e o Distrito Federal). Por outro lado, 14 apresentaram padrão estacionário, sendo 3 no Norte, 7 no Nordeste, 1 no Sudeste, 1 no Sul e 2 no Centro-Oeste. Apenas o estado de Alagoas apresentou

tendência de crescimento (APC: 1,0; IC95%: 0,2-1,8; $p < 0,001$; Tabela 1).

A tendência de redução verificada na taxa de mortalidade nacional acompanha o padrão temporal em nível global. No período entre 2000 e 2015, houve uma redução de 29% e 44% da mortalidade em pessoas soronegativas e soropositivas no mundo, respectivamente. Entretanto, essa redução ainda se encontra distante do preconizado pela *End TB Strategy*, que define como objetivos um decréscimo de 35% para a taxa até 2020 e um decréscimo de 90% até 2035.⁽⁸⁾ Trata-se, portanto, de uma meta audaciosa que sinaliza o tamanho do desafio brasileiro para alcançá-la.

Vale ressaltar que a coinfeção tuberculose/HIV é atualmente um dos mais importantes fatores que contribuem com a mortalidade por tuberculose em todo o mundo.⁽⁸⁾ Nesse sentido, a redução da mortalidade pela doença deve envolver também políticas públicas voltadas para a detecção do HIV na população e adesão à terapia antiretroviral, tendo em vista que a manutenção da competência imunológica é fundamental para o não desenvolvimento da tuberculose, bem como para evitar o óbito pela doença.^(5,6,9)

Outro fator que pode alterar de maneira significativa a tendência da mortalidade é a implementação do denominado "Protocolo para vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte".⁽¹⁰⁾ Tal ferramenta tem como prioridade realizar a investigação do óbito com menção de tuberculose cujo paciente não foi notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, diminuindo o subregistro.⁽¹⁰⁾ Dessa maneira, a investigação dos óbitos, conforme preconiza o protocolo, pode resultar em um incremento nas taxas de mortalidade e de incidência da doença, refletindo um cenário epidemiológico mais próximo do real.

Um dos fatores mais importantes na determinação do risco de mortalidade por tuberculose diz respeito à influência direta do abandono do tratamento.⁽⁹⁾ Estima-se que, em 2035, o coeficiente de mortalidade brasileiro será de 1,17/100 mil habitantes sem que haja uma alteração na proporção da taxa de abandono do tratamento.⁽⁸⁾ Entretanto, uma redução de 5% na taxa de abandono resultaria numa mortalidade ainda menor. Desse modo, ao invés de 1,17/100 mil habitantes, a mortalidade seria de 0,94/100 mil habitantes, permitindo o alcance da meta global (mortalidade $< 1/100$ mil habitantes).⁽¹¹⁾ A adoção de medidas que resultem em redução do abandono é um imperativo de primeira ordem para a redução da mortalidade causada pela tuberculose.

Nas análises estaduais, nossos achados corroboram estudos realizados nos estados de São Paulo,⁽¹²⁾ Paraná⁽¹³⁾ e Santa Catarina.⁽¹⁴⁾ O que esses estudos têm em comum é a oscilação na taxa de mortalidade, caracterizada por um período de elevação seguido de períodos sucessivos de declínio, com manutenção nos últimos anos da série temporal. Todavia, há de se ressaltar as desigualdades observadas nas taxas quando comparadas as unidades federativas de

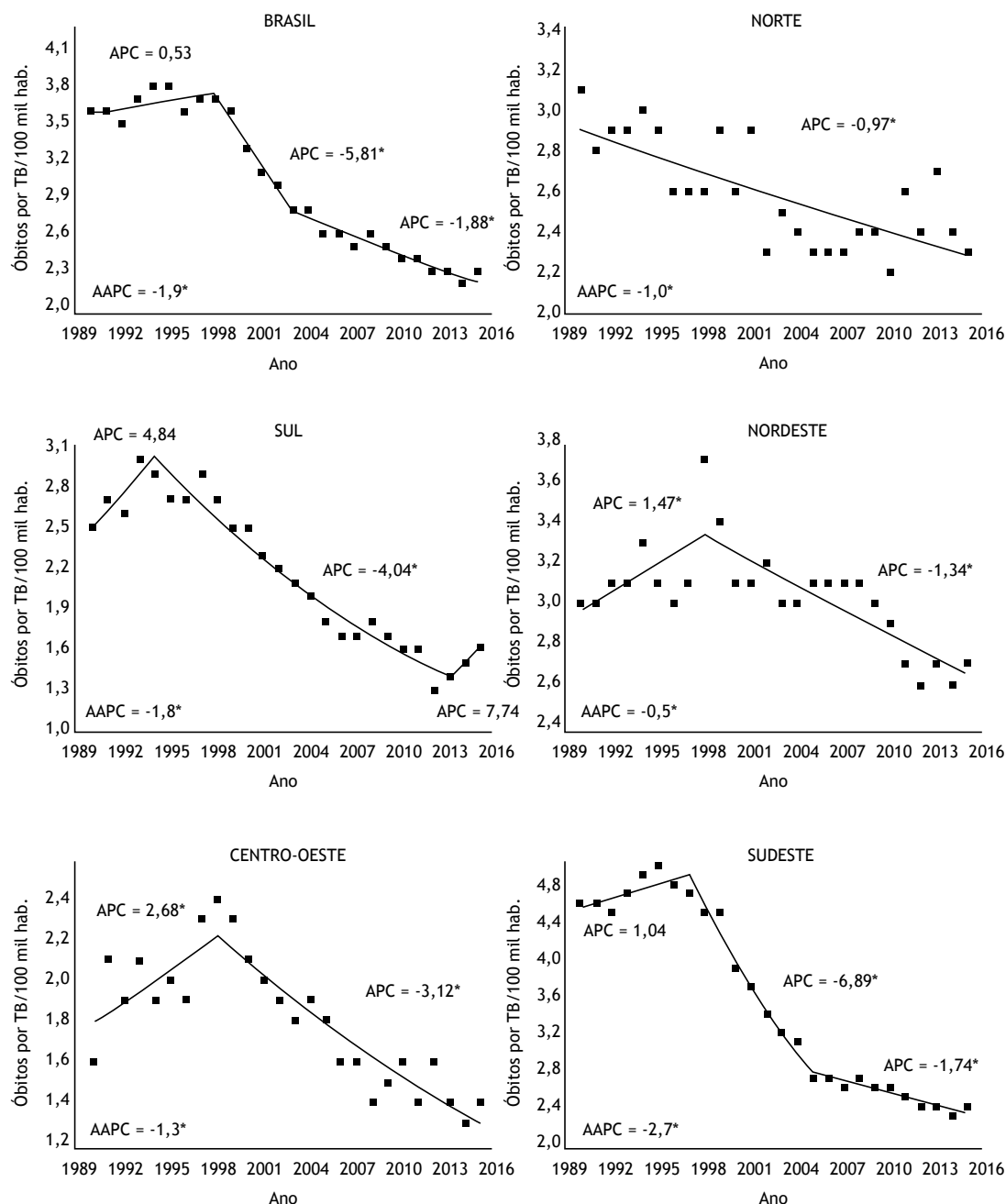


Figura 1. Evolução temporal da taxa de mortalidade por tuberculose no Brasil e regiões, 1990-2015. Parâmetros utilizados na análise joinpoint: mínimo: 0; máximo: 4; seleção do modelo: teste com 4.499 permutações; significância de 5%; autocorrelação dos erros baseada nos dados. TB: tuberculose; hab: habitantes;; APC: annual percent change; and AAPC: average annual percent change. * $p < 0,05$.

acordo com a região. Essa discrepância pode refletir a influência das iniquidades sociais que atuam como determinantes sociais da saúde e que ampliam o risco de mortalidade por tuberculose.⁽¹⁵⁾ Nos estados do Norte e Nordeste, cujo contexto de vulnerabilidade social ainda é muito persistente, a redução da mortalidade torna-se um desafio ainda maior. Além dos aspectos sociais macrodimensionais, tem-se também aqueles relacionados à própria assistência à saúde, como a coordenação do cuidado e as ações de vigilância

epidemiológica da doença, implicando dificuldades no controle da tuberculose por parte dos estados e municípios.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A mortalidade por tuberculose pode ser influenciada pelo grau de integração entre as ações de vigilância epidemiológica e a assistência oferecida, especialmente no tocante à atenção primária.^(17,18) Logo, o descompasso entre esses dois componentes do sistema de saúde pode explicar as disparidades observadas nas tendências estaduais. Em nosso estudo, os estados com as maiores

Tabela 1. Tendência da taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) por tuberculose nos estados brasileiros. Brasil, 1990-2015.

Região/UF	Mortalidade/100 mil habitantes		Período	APC (IC95%)	AAPC (IC95%)
	1990	2015			
BRASIL	3,6	2,3			
			1990 a 2015		
			1990-1998	0,5 (-0,3 a 1,3)	-1,9* (-2,4 a -1,4)
			1998-2003	-5,8* (-8,0 a -3,6)	
			2003-2015	-1,9* (-2,3 a -1,4)	
Norte	3,1	2,3	1990-2015	-1,0* (-1,3 a -0,6)	-1,0* (-1,3 a -0,6)
RO	4,4	1,4	1990-2015	-4,1* (-4,9 a -3,4)	-4,1* (-4,9 a -3,4)
AC	3,7	2,2	1990-2015	-3,7* (-5,1 a -2,3)	-3,7* (-5,1 a -2,3)
AM	3,8	3,3	1990-2015	-0,4 (-0,9 a 0,1)	-0,4 (-0,9 a 0,1)
RR	3,9	0,8	1990-2015	-9,2* (-14,4 a -3,8)	-9,2* (-14,4 a -3,8)
PA	3,0	2,6	1990-1996	-6,0* (-10,0 a -1,7)	-0,6 (-1,7 a 0,5)
			1996-2015	1,1* (0,4 a 1,9)	
AP	2,5	1,8	1990-2015	-1,8* (-3,1 a -0,4)	-1,8* (-3,1 a -0,4)
TO	0,3	0,5	1990-1992	126,2 (-25,3 a 585,3)	4,4 (-4,3 a 13,8)
			1992-2015	-2,4 (-4,8 a 0,0)	
Nordeste	3,0	2,7	1990-1998	1,5* (0,3 a 2,7)	-0,5* (-0,9 a -0,01)
			1998-2015	-1,3* (-1,7 a -1,0)	
MA	1,9	2,2	1990-2009	3,1* (1,9 a 4,4)	1,1 (-0,7 a 2,9)
			2009-2015	-5,1 (-11,5 a 1,8)	
PI	2,6	1,4	1990-1996	-10,1* (-17,9 a -1,5)	-1,1 (-7,4 a 5,5)
			1996-1999	27,3 (-25,9 a 118,6)	
			1999-2015	-2,3* (-4,3 a -0,2)	
CE	2,0	2,3	1990-1992	31,5 (-5,8 a 83,6)	1,0 (-4,7 a 7,0)
			1992-1995	-13,5 (-38,0 a 20,8)	
			1995-1998	17,9 (-15,5 a 64,6)	
			1998-2015	-2,1* (-3,3 a -1,0)	
RN	2,0	1,9	1990-2015	-1,0 (-2,2 a 0,3)	-1,0 (-2,2 a 0,3)
PB	1,7	2,2	1990-2015	1,1 (-0,2 a 2,5)	1,1 (-0,2 a 2,5)
PE	4,8	4,5	1990-1998	2,6* (0,7 a 4,4)	-0,3 (-1,7 a 1,1)
			1998-2013	-3,0* (-3,7 a -2,2)	
			2013-2015	9,1 (-7,4 a 28,6)	
AL	2,5	2,3	1990-2015	1,0* (0,2 a 1,8)	1,0* (0,2 a 1,8)
SE	2,3	2,0	1990-2015	0,0 (-0,8 a 0,9)	0,0 (-0,8 a 0,9)
BA	3,8	2,7	1990-2015	-1,6* (-1,9 a -1,2)	-1,6* (-1,9 a -1,2)
Sudeste	4,6	2,4	1990-1997	1,0 (-0,0 a 2,1)	-2,7* (-3,1 a -2,2)
			1997-2005	-6,9* (-7,9 a -5,9)	
			2005-2015	-1,7* (-2,3 a -1,1)	
MG	2,4	1,1	1990-2011	-2,5* (-3,0 a -2,1)	-3,3* (-4,2 a -2,4)
			2011-2015	-7,2* (-12,3 a -1,8)	
ES	2,3	1,9	1990-1993	11,1 (-2,9 a 27,1)	-0,9 (-2,7 a 1,0)
			1993-2005	-5,3* (-7,0 a -3,6)	
			2005-2015	1,1 (-1,0 a 3,3)	
RJ	9,1	5,0	1990-1995	3,2 (-0,01 a 6,5)	-2,1* (-2,9 a -1,3)
			1995-2005	-6,1* (-7,3 a -4,9)	
			2005-2015	-0,6 (-1,7 a 0,5)	
SP	4,1	2,0	1990-1999	0,8 (-0,1 a 1,7)	-3,0* (-3,6 a -2,4)
			1999-2005	-10,3* (-12,2 a -8,3)	
			2005-2015	-1,8* (-2,6 a -1,1)	
Sul	2,5	1,6	1990-1994	4,8 (-0,6 a 10,5)	-1,8* (-3,3 a -0,3)
			1994-2013	-4,0* (-4,6 a -3,5)	
			2013-2015	7,7 (-8,9 a 27,4)	

UF: unidade federada; APC: *annual percent change*; AAPC: *average annual percent change*; RO: Rondônia; AC: Acre; AM: Amazonas; RR: Roraima; PA: Pará; AP: Amapá; TO: Tocantins; MA: Maranhão; PI: Piauí; CE: Ceará; RN: Rio Grande do Norte; PB: Paraíba; PE: Pernambuco; AL: Alagoas; SE: Sergipe; BA: Bahia; MG: Minas Gerais; ES: Espírito Santo; RJ: Rio de Janeiro; SP: São Paulo; PR: Paraná; SC: Santa Catarina; RS: Rio Grande do Sul; MS: Mato Grosso do Sul; MT: Mato Grosso; GO: Goiás; e DF: Distrito Federal. *p < 0,05.

Tabela 1. Continuação...

Região/UF	Mortalidade/100 mil habitantes			Período	APC (IC95%)	AAPC (IC95%)
	1990	2015	1990 a 2015			
PR	2,0	1,1	1,9	1990-1998	3,8* (0,9 a 6,7)	-2,5* (-4,2 a -0,7)
				1998-2012	-7,0* (-8,3 a -5,8)	
				2012-2015	3,6 (-8,9 a 17,9)	
SC	1,1	0,8	1,1	1990-2015	-2,1* (-2,8 a -1,3)	-2,1* (-2,8 a -1,3)
RS	3,6	2,6	3,0	1990-1993	4,8 (-3,1 a 13,3)	-1,3 (-3,7 a 1,2)
				1993-2006	-4,1* (-5,0 a -3,2)	
				2006-2009	2,7 (-12,2 a 20,2)	
				2009-2013	-6,4 (-13,4 a 1,3)	
				2013-2015	13,9 (-2,6 a 33,2)	
Centro-Oeste	1,6	1,4	1,8	1990-1998	2,7* (0,2 a 5,2)	-1,3* (-2,2 a -0,4)
				1998-2015	-3,1* (-3,9 a -2,4)	
MS	2,4	1,8	2,8	1990-2015	-1,3* (-2,2 a -0,3)	-1,3* (-2,2 a -0,3)
MT	2,2	2,2	3,0	1990-1998	7,0* (2,7 a 11,4)	-0,4 (-1,9 a 1,0)
				1998-2015	-3,8* (-5,0 a -2,5)	
GO	0,9	1,1	1,2	1990-1993	16,9 (-2,3 a 39,8)	0,1 (-2,0 a 2,3)
				1993-2015	-2,0* (-2,8 a -1,1)	
DF	1,9	0,5	1,0	1990-2015	-5,9* (-7,5 a -4,3)	-5,9* (-7,5 a -4,3)

UF: unidade federada; APC: *annual percent change*; AAPC: *average annual percent change*; RO: Rondônia; AC: Acre; AM: Amazonas; RR: Roraima; PA: Pará; AP: Amapá; TO: Tocantins; MA: Maranhão; PI: Piauí; CE: Ceará; RN: Rio Grande do Norte; PB: Paraíba; PE: Pernambuco; AL: Alagoas; SE: Sergipe; BA: Bahia; MG: Minas Gerais; ES: Espírito Santo; RJ: Rio de Janeiro; SP: São Paulo; PR: Paraná; SC: Santa Catarina; RS: Rio Grande do Sul; MS: Mato Grosso do Sul; MT: Mato Grosso; GO: Goiás; e DF: Distrito Federal. *p < 0,05.

taxas de mortalidade apresentaram também as maiores reduções percentuais quando comparados àqueles com as menores taxas, cujas tendências foram estacionárias.

É pertinente destacar que o presente estudo possui limitações, sobretudo no que diz respeito à qualidade duvidosa dos registros de mortalidade, inclusive entre as regiões. O inadequado preenchimento da declaração de óbito, resultando em um elevado número de códigos *garbage*, as dificuldades em se realizar uma investigação epidemiológica dos óbitos registrados com causa mal definida e a falta de recursos humanos capacitados para a atuação nos serviços de vigilância são problemas comuns evidenciados em todo o país, embora as regiões Norte e Nordeste sejam as mais afetadas.⁽¹⁹⁾ Dessa maneira, o número de óbitos pode

ser maior do que o observado especialmente nessas regiões onde a vigilância em saúde enfrenta problemas operacionais decorrentes, sobretudo, da falta de recursos (humanos, financeiros e materiais).⁽¹⁹⁾

Embora muitos avanços sejam observados no controle da tuberculose nos últimos anos,⁽²⁰⁾ o comportamento temporal das taxas de mortalidade observado ao longo do período e o descompasso entre os estados ratificam que a tuberculose ainda figura como um importante problema de saúde pública. Dessa maneira, são necessárias estratégias regionais e locais capazes de fomentar a redução das taxas de mortalidade por tuberculose. Advogamos que, para a redução do problema, são necessárias estratégias ampliadas de intervenção, atuando, sobretudo, nos determinantes sociais da saúde.

REFERÊNCIAS

- Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Dec 2]. Global tuberculosis report 2018. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério. c2018; [cited 2018 Dec 2]. Série histórica do número de casos novos de tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano diagnóstico (1990 a 2017). [Adobe Acrobat document, 1p.]. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/19/Casos-novos-tuberculose-1990-2017-base-JAN-2018.pdf>
- 4-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério. c2018; [cited 2018 Dec 2]. Série histórica do coeficiente de incidência de tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano de diagnóstico (1990 a 2017). [Adobe Acrobat document, 1p.]. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/19/taxa-incidencia-tuberculose-1990-2017-JAN-2018.pdf>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. c2015; [cited 2018 Dec 2]. Global tuberculosis report 2015. [Adobe Acrobat document, 1p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf?sequence=1
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da saúde [cited 2018 Dec 2]. 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/images/pdf/2017/fevereiro/24/Plano-Nacional-Tuberculose.pdf>
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19(3):335-51.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Dec 2] Implementing the End TB Strategy: the essentials. [Adobe Acrobat document,

- 1p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf?sequence=1
9. Pereira AGL, Escosteguy CC, Gonçalves JB, Marques MRVE, Brasil CM, Silva MCS. Fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento da tuberculose em um hospital geral do município do Rio de Janeiro, 2007 a 2014. *Rev Epidemiol Control Infec.* 2018;8(2):150-158. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v8i2.10675>
 10. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da saúde. c2017; [cited 2019 Jan 27]. Protocolo de vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte. [Adobe Acrobat document, 68p.]. Available from: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/12/capa_protocolo_TB_final.pdf
 11. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. c2016; [cited 2018 Dec 2]. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. 2016 [Adobe Acrobat document, 15p.]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>
 12. Feitoza DS, Clares JWB, Rodrigues LV, Almeida PC. Vigilância epidemiológica no contexto do programa de controle da tuberculose: limites e possibilidades. *Rev Rene.* 2012;13(5):1066-1074.
 13. Cecilio HPM, Santos AL, Marcon SS, Latorre MDRDO, Mathias TAF, Rossi RM. Tuberculosis mortality trend in the state of Paraná, Brazil - 1998-2012. *Cienc Saude Coletiva.* 2018;23(1):241-248. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018231.25242015>
 14. Traebert J, Ferrer GC, Nazário NO, Schneider IJ, Silva RM. Temporal trends in tuberculosis-related morbidity and mortality in the state of Santa Catarina, Brazil, between 2002 and 2009. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):771-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000600014>
 15. Munayco CV, Mújica OJ, León FX, del Granado M, Espinal MA. Social determinants and inequalities in tuberculosis incidence in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica.* 2015;38(3):177-85.
 16. Mello FCQ, Silva DR, Dalcolmo MP. Tuberculosis: where are we? *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):82. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000450>
 17. Sousa MGG, Andrade JRS, Dantas, CF, Cardoso MD. Investigação de óbitos por tuberculose, ocorridos na Região Metropolitana do Recife (PE), registrados no Sistema de Informação de Mortalidade, entre 2001 e 2008. *Cad Saude Colet.* 2012;20(2):153-60.
 18. Theme Filha MM, Daumas RP, Alves LC, Leimann BCO, Engstrom EM. Análise da tuberculose em uma unidade de Atenção Primária a Saúde na cidade do Rio de Janeiro: perfil clínico, resultado de tratamento e qualidade dos registros. *Cad Saude Colet.* 2012;20(2):169-76.
 19. Ishitanil LH, Teixeira RA, Abreu DMX, Paixão LMMM, França EB. Quality of mortality statistics' information: garbage codes as causes of death in Belo Horizonte, 2011-2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):34-45. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050004>
 20. Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):73-76. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000449>



A colaboração internacional entre sociedades médicas é uma forma eficaz de aumentar a produção de artigos sobre tuberculose na América Latina

Giovanni Battista Migliori^{1,a}, Rosella Centis^{1,b}, Lia D'Ambrosio^{2,c},
Denise Rossato Silva^{3,d}, Adrian Rendon^{4,e}

1. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
 2. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.
 3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 4. Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias – CIPTIR – Hospital Universitario de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León – UANL – Monterrey, México.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>
b. <http://orcid.org/0000-0002-8551-3598>
c. <http://orcid.org/0000-0002-7000-5777>
d. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>
e. <http://orcid.org/0000-0001-8973-4024>

Recebido: 27 dezembro 2018.

Aprovado: 10 janeiro 2019.

Trabalho realizado no Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias – CIPTIR – Monterrey, México e no WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases, Tradate, Itália.

RESUMO

Objetivo: A maioria dos estudos sobre tuberculose é proveniente de países de alta renda com baixa incidência de tuberculose. Uma revisão da produção científica sobre tuberculose na América Latina, região onde a maioria dos países é de baixa ou média renda, alguns com alta ou média incidência de tuberculose, seria útil para entender as necessidades clínicas e de saúde pública, bem como as prioridades de pesquisa. O objetivo desta revisão sistemática foi identificar o que foi publicado recentemente na América Latina, os principais autores envolvidos e o impacto das colaborações internacionais. **Métodos:** O PubMed foi usado para identificar manuscritos relevantes sobre tuberculose pulmonar (TBP) e tuberculose resistente ou multirresistente publicados entre 2013 e 2018. Foram selecionados apenas os estudos realizados em países com incidência anual de tuberculose ≥ 10.000 casos notificados e incidência anual de tuberculose multirresistente ≥ 300 casos estimados, incluindo Brasil, Peru, México, Colômbia e Argentina. Os artigos foram estratificados por país, tipo e tópico. **Resultados:** Foram identificados 395 estudos sobre TBP e 188 sobre tuberculose resistente/multirresistente, dos quais 96,4% e 96,8%, respectivamente, eram estudos originais; 35,5% e 32,4%, respectivamente, concentravam-se em epidemiologia; 52,7% e 36,2%, respectivamente, haviam sido realizados no Brasil. O recente projeto colaborativo da *Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* impulsionou a produção de artigos de alta qualidade sobre TBP e tuberculose resistente/multirresistente na América Latina. **Conclusões:** A maioria dos estudos recentes sobre tuberculose na América Latina foi realizada no Brasil, México ou Peru. A colaboração entre sociedades médicas facilita a produção de artigos científicos sobre tuberculose. Iniciativas assim atendem ao pedido da Organização Mundial da Saúde de intensificação das pesquisas e inovações na área de tuberculose.

Descritores: Tuberculose pulmonar; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; América Latina.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2017, houve 9,0-11,1 milhões de novos casos de tuberculose ativa e 1,2-1,4 milhões de mortes em decorrência da tuberculose, o que indica que a tuberculose é atualmente a principal causa de morte por infecção em todo o mundo e está entre as dez principais causas de morte em geral.⁽¹⁾ A Região das Américas da OMS, que é administrada pela Organização Pan-Americana da Saúde, inclui os Estados Unidos e o Canadá, ambos com baixa incidência de tuberculose, ao passo que a incidência de tuberculose varia de baixa a alta nos países da América Latina e Caribe, a maioria dos quais é de renda baixa a média com recursos limitados destinados à assistência à saúde e à pesquisa.^(1,2)

Sociedades científicas como a *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT, Associação Latino-Americana do Tórax) e

a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) promovem ativamente o treinamento, a educação médica continuada e a pesquisa que possa ser útil na luta contra a tuberculose. A influência dessas sociedades atinge a maioria dos países da América Latina. Recentemente, elas se aliaram à *European Respiratory Society* (ERS, Sociedade Respiratória Europeia) para elaborar iniciativas contra a tuberculose em diversos campos, inclusive na área de pesquisa.^(3,4) Essas iniciativas são coletivamente denominadas projeto ALAT/ERS/SBPT. Como não havia fundos específicos para a tarefa, o projeto incluiu a coleta de dados, a criação de novos bancos de dados, a organização dos bancos de dados existentes e a elaboração de estudos, além da redação/tradução de artigos e facilitação de seu envio a periódicos revisados por pares.

De acordo com a OMS e o terceiro pilar de sua “*End TB Strategy*” (Estratégia para Acabar com a TB),^(5,6) a

Endereço para correspondência:

Adrian Rendon. CIPTIR (Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias), Hospital Universitario de Monterrey, Madero y Gonzalitos, s/n, Mitras, Monterrey, NL 64460, México.
Tel.: 52 818 3466216. E-mail: adrianrendon@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

pesquisa é essencial para promover melhores iniciativas clínicas e de saúde pública. A revisão de quem e o que foi recentemente publicado na América Latina sobre tuberculose ativa e a medição do impacto da colaboração internacional na produção de evidências científicas poderiam ajudar a compreender quais aspectos precisam ser abordados para que se cumpram as recomendações da OMS.

Foram incluídos no presente estudo cinco dos seis países da América Latina que relatam mais de 10.000 casos de tuberculose por ano. Esses países são, em ordem decrescente de incidência de tuberculose, Brasil, Peru, México, Colômbia e Argentina.⁽¹⁻⁴⁾ Coletivamente, os países supracitados relataram 160.683 casos em 2016, como se pode observar na Tabela S1 do arquivo suplementar (disponível no site do JBP: http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=60).

Os países que estão se aproximando da meta de eliminação da tuberculose (cuja definição é menos de 1 caso/1.000.000 habitantes) precisam se concentrar em intervenções específicas, tais como o tratamento da tuberculose latente, e países com maior incidência de tuberculose precisam de atividades de controle da tuberculose cujo foco seja a tuberculose pulmonar (TBP) ativa.^(3,4,7-9) Portanto, decidimos limitar nossa revisão a artigos a respeito de tuberculose ativa.

A diversidade epidemiológica dos países latino-americanos foi recentemente registrada em dois importantes documentos a respeito da região, ambos publicados conjuntamente pela Organização Pan-Americana da Saúde e pela OMS: o Plano Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde, de 2013,⁽¹⁰⁾ e o Plano de Ação de Prevenção e Controle da Tuberculose, de 2014.⁽¹¹⁾ Espera-se que as prioridades de pesquisa estejam alinhadas com as prioridades e recursos disponíveis em cada país. No Brasil, o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública é um exemplo disso.⁽¹²⁾ Novas informações provenientes de estudos locais são necessárias para aumentar a produção científica global na América Latina.

O principal objetivo desta revisão foi identificar as principais áreas de pesquisa sobre tuberculose nos países latino-americanos com as maiores taxas de TBP ativa, tuberculose resistente e tuberculose multirresistente. Os objetivos secundários foram identificar os pesquisadores latino-americanos que lideram a produção de pesquisa sobre tuberculose e avaliar o impacto das recentes colaborações internacionais entre as sociedades médicas na produção científica global da região.

MÉTODOS

Este estudo concentrou-se nas contribuições científicas locais do Brasil, Peru, México, Colômbia e Argentina a respeito de TBP e tuberculose multirresistente. Esses cinco países, todos os quais são países de renda média, têm as maiores taxas de produção científica da América Latina. Em cada um desses países, a incidência anual de tuberculose é ≥ 10.000 casos notificados e a incidência anual de tuberculose multirresistente é $\geq$

300 casos estimados, como se pode observar na Tabela S1 do arquivo suplementar (disponível no site do JBP: http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=60). Os países supracitados são os únicos que participaram do projeto ALAT/ERS/SBPT.

Embora o Haiti esteja em quarto lugar na América Latina no que tange à incidência de tuberculose, decidimos não incluí-lo na análise regional desta revisão por vários motivos. Como o Haiti é um país de baixa renda, recebe apoio financeiro externo de longo prazo para pesquisa (principalmente de agências governamentais dos Estados Unidos). Além disso, o Haiti não esteve envolvido em nenhum estudo relacionado com o projeto ALAT/ERS/SBPT. As duas condições supracitadas dificultariam a avaliação da contribuição espontânea do país à pesquisa.

Crêterios de inclusão

Selecionamos artigos revisados por pares e escritos em inglês, espanhol ou português por autores (responsáveis pela correspondência ou não) de qualquer um dos cinco países latino-americanos analisados no presente estudo (Brasil, Peru, México, Colômbia e Argentina). Usamos o PubMed para identificar manuscritos relevantes, publicados entre 1  de janeiro de 2013 e 19 de abril de 2018, cujos autores fossem pesquisadores latino-americanos. Para atribuir um determinado artigo a um determinado país, o primeiro critério de seleção foi o país do autor responsável pela correspondência, seguido pelo país do autor principal e o de cada um dos outros autores, com base nas filiações descritas no manuscrito original. Manuscritos com autores cuja filiação principal estivesse em um país de alta renda (os Estados Unidos, o Canadá ou um país da Europa, por exemplo) não foram considerados se nenhuma filiação latino-americana foi listada.

Realizamos nossas buscas em duas etapas, por meio dos seguintes descritores: "*pulmonary tuberculosis*" OR "*pulmonary TB*", para encontrar artigos sobre TBP (primeira etapa), e "*multidrug-resistant tuberculosis*" OR "*multidrug-resistant TB*" OR "*MDR-TB*" OR "*drug-resistant tuberculosis*" OR "*drug-resistant TB*", para encontrar artigos cujo foco fosse a tuberculose resistente/multirresistente (segunda etapa). A maioria dos manuscritos sobre tuberculose multirresistente foi encontrada durante a primeira etapa. Foram excl idos os artigos sobre tuberculose extrapulmonar, pois o objetivo desta revisão era identificar a produção científica a respeito da forma transmissível da tuberculose (TBP sensível ou resistente).

Incluímos artigos originais, artigos de revisão, editoriais, cartas, correspondência com dados originais e relatos de casos com novas informações, todos eles com texto completo. Para garantir a qualidade dos artigos, incluímos apenas aqueles que foram publicados em periódicos com fator de impacto no ano de publicação. S  foram incl idos os estudos de pesquisa básica com pacientes com TBP. Relatos de casos sem informações novas foram excl idos, assim como o foram os editoriais e cartas sem dados originais.

Os estudos sem relação com o projeto colaborativo da ALAT/ERS/SBPT foram analisados separadamente. Em seguida, comparamos os artigos que apresentavam relação com o projeto e os que não apresentavam. A comparação limitou-se a artigos publicados em 2016, 2017 ou no primeiro trimestre de 2018.

Análise de dados

Primeiro, os artigos foram divididos em dois grupos: artigos sobre TBP e artigos sobre tuberculose resistente/multirresistente. Os artigos foram então estratificados por país e tipo de manuscrito — artigos com dados originais (manuscritos completos, relatos curtos ou cartas), editoriais e artigos de revisão — bem como por tópico (epidemiologia/pesquisa, bioquímica/diagnóstico, tratamento/desfechos ou genética/imunologia/vacinas). Dois dos autores avaliaram os manuscritos de modo independente. As divergências foram resolvidas por consenso.

Para cada país, foram identificados os autores que publicaram o maior número de artigos sobre TBP ou tuberculose resistente/multirresistente. Para cada um desses autores, foi realizada uma análise bibliométrica completa, incluindo o total de publicações, o índice h e o número de citações. Os artigos relacionados com o projeto ALAT/ERS/SBPT (e, portanto, seus autores) não foram considerados na análise principal, embora tenham sido considerados na análise comparativa. O estudo foi realizado em conformidade com as diretrizes de 2009 do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽¹³⁾

RESULTADOS

Foram publicados 803 manuscritos entre janeiro de 2013 e abril de 2018 (Figura 1): 532 sobre TBP e 271 sobre tuberculose resistente/multirresistente. Dos 803 manuscritos, 583 foram considerados aptos para análise: 395 sobre TBP e 188 sobre tuberculose resistente/multirresistente.

Dos 395 artigos sobre TBP, foram excluídos 137, pelos seguintes motivos (Figura 1A): relato de caso ou carta sem novas informações (n = 45); autores que não eram de nenhum dos países latino-americanos especificados (n = 34); artigos cujo foco não era a tuberculose (n = 25) e publicação em periódico sem fator de impacto no ano de publicação (n = 33). O número anual de artigos sobre TBP sem relação com o projeto ALAT/ERS/SBPT foi bastante estável (Tabela 1): 60 em 2016, 90 em 2017 e 17 no primeiro trimestre de 2018.

Como se pode observar na Figura 2A, o país que mais contribuiu com artigos sobre TBP foi o Brasil, responsável por 208 (52,7%) dos 395 artigos, seguido pelo México, com 79 (20,0%), Peru, com 57 (14,4%), Colômbia, com 29 (7,3%), e Argentina, com 22 (5,6%). A Tabela 2 descreve os tipos de artigos publicados na América Latina; a maior proporção foi de estudos originais, isto é, 96,4% (381 artigos). O tema mais estudado nesses artigos foi epidemiologia/pesquisa

(em 35,5%), seguido por genética/imunologia/vacinas (em 29,9%), bioquímica/diagnóstico (em 23,5%) e tratamento/desfechos (em 11,1%).

Dos 188 artigos sobre tuberculose resistente/multirresistente, foram excluídos 82, pelos seguintes motivos (Figura 1B): duplicata ou relato de caso/carta sem novas informações (n = 11); autores que não eram de nenhum dos países latino-americanos especificados (n = 28); artigos cujo foco não era a tuberculose resistente/multirresistente ou cujo foco era a tuberculose animal (n = 32) e publicação em periódico sem fator de impacto no ano de publicação (n = 12). O número anual de artigos sobre tuberculose resistente/multirresistente sem relação com o projeto ALAT/ERS/SBPT foi bastante estável (Tabela 1): 32 em 2016, 41 em 2017 e 10 no primeiro trimestre de 2018. Como se pode observar na Figura 2B, o país que mais contribuiu com artigos sobre tuberculose resistente/multirresistente foi o Brasil, responsável por 68 (36,2%) dos 188 artigos, seguido pelo Peru, com 53 (28,2%), México, com 33 (17,6%), Argentina, com 20 (10,6%), e Colômbia, com 14 (7,4%). A Tabela 2 mostra que a maior proporção de artigos sobre tuberculose resistente/multirresistente foi de estudos originais, isto é, 96,8% (182 artigos). O tema mais comum foi epidemiologia/pesquisa (em 32,4%), seguido por tratamento/desfechos (em 30,9%), bioquímica/diagnóstico (em 27,1%) e genética/imunologia/vacinas (em 9,6%).

A análise bibliométrica dos principais autores por país para as categorias TBP e tuberculose resistente/multirresistente está resumida na Tabela 3. Para ambas as categorias, é evidente que a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose desempenha um papel de liderança no Brasil,⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ ao passo que a Rede de Pesquisa *Partners in Health* e a Universidade de Harvard desempenham papéis importantes no Peru.⁽²⁰⁻²³⁾ Na Argentina, no México e na Colômbia, a maioria dos estudos de pesquisa básica é realizada em apenas algumas instituições de alto nível, geralmente em colaboração com outros países dentro e fora da América Latina.

A Tabela 4 apresenta a análise comparativa de estudos com e sem relação com o projeto ALAT/ERS/SBPT. No total, 289 artigos foram publicados no período de comparação (2016-2018). Os estudos relacionados com o projeto ALAT/ERS/SBPT corresponderam a 13,5% do total de artigos, isto é, 9,7% dos artigos sobre TBP e 20,1% dos artigos sobre tuberculose resistente/multirresistente (Figura 3). Todos esses artigos foram publicados em periódicos com fator de impacto. As contribuições dos autores que publicaram no âmbito do projeto ALAT/ERS/SBPT estão resumidas na Tabela 5.

DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar as principais áreas de estudos sobre TBP e tuberculose resistente/multirresistente realizados recentemente no Brasil, Peru, México, Colômbia e Argentina, os autores latino-americanos envolvidos nesses estudos

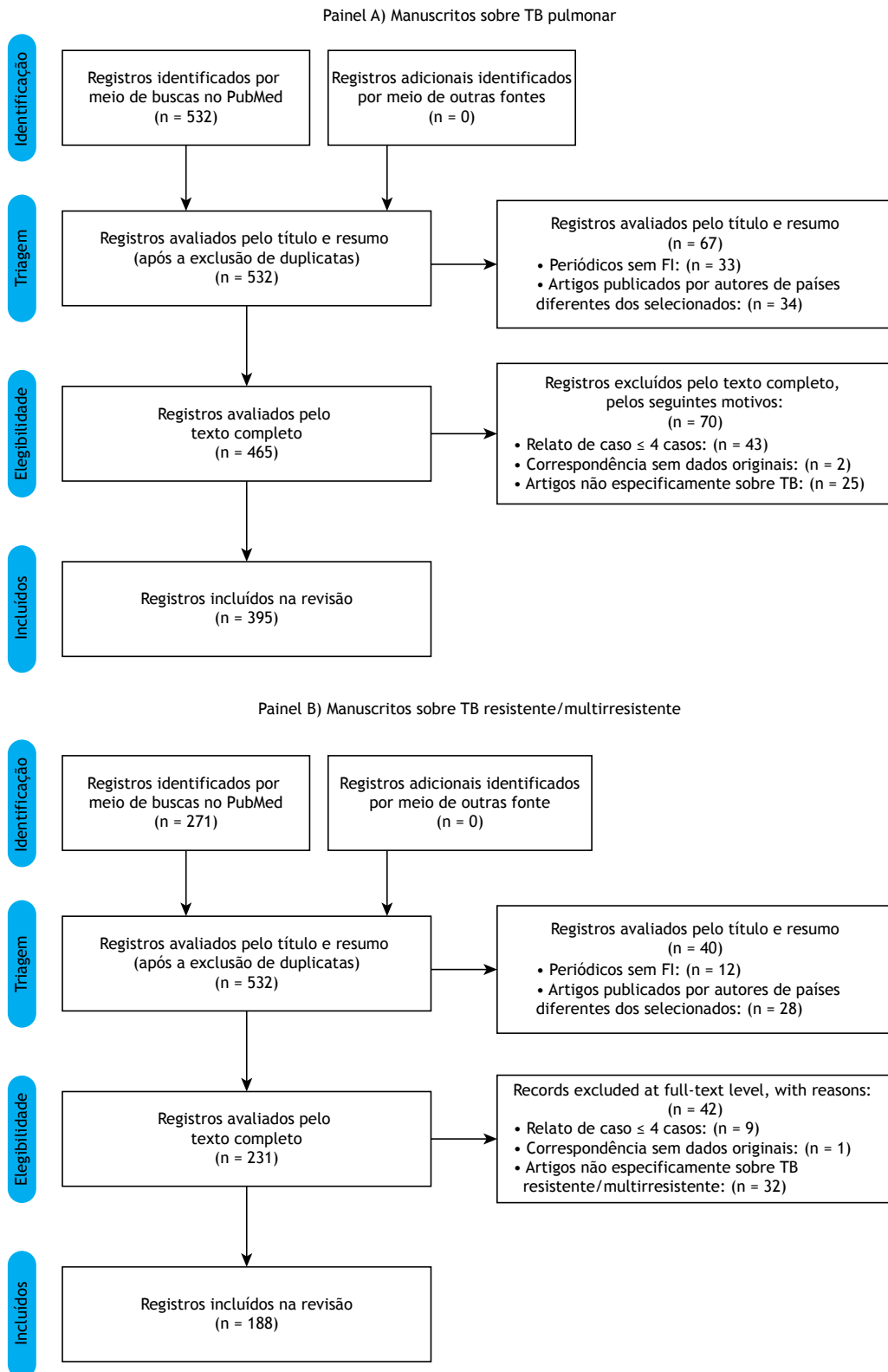


Figura 1. Fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2009* do processo de seleção de manuscritos sobre tuberculose (TB) pulmonar (painel A) e TB resistente/multirresistente (painel B) sem relação com o projeto colaborativo da *Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* e cujos autores são pesquisadores do Brasil, México, Peru, Colômbia ou Argentina. FI: fator de impacto.

e o impacto da colaboração entre sociedades médicas internacionais. É difícil avaliar a quantidade e a qualidade da produção científica dos países selecionados, porque não há comparador de referência ou padrão ouro.

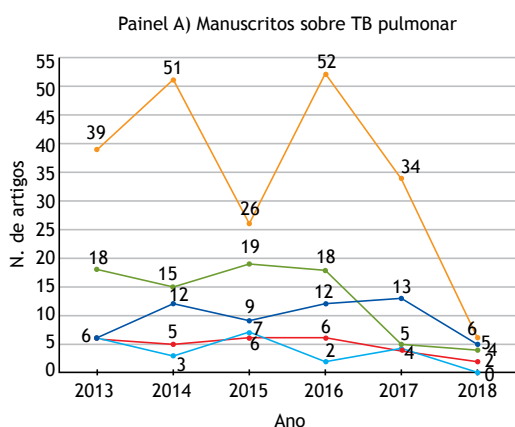
Em uma recente análise bibliométrica, Sweileh et al.⁽²⁴⁾ avaliaram os estudos sobre tuberculose multirresistente publicados em todo o mundo entre 2006 e 2015. Os autores observaram que o número de estudos sobre tuberculose e tuberculose multirresistente aumentou de 4.460 e 279, respectivamente, em 2013 para 4.711 e 342, respectivamente, em 2016. Eles também classificaram os países de acordo com o nível de produção científica sobre tuberculose multirresistente: o Peru ficou em 13º lugar, com 69 artigos; o Brasil ficou em 18º, com 51; o México ficou em 24º, com 36; a Argentina ficou em 31º, com 29; a Colômbia ficou em 37º, com 14. Na análise bibliométrica mundial, 71,3% dos artigos

eram artigos originais; 9,6% eram artigos de revisão e 3,8% eram editoriais. Não obstante as diferenças metodológicas entre o estudo supracitado e o nosso (naquele estudo, o banco de dados Scopus foi usado, o foco foi a tuberculose multirresistente e as buscas não se limitaram a periódicos com fator de impacto), a produção global nos países latino-americanos incluídos em nosso estudo é quantitativamente consistente com a relatada pelos autores daquele estudo. Como o número de artigos publicados aumentou continuamente ao longo do tempo, o número de artigos publicados por ano é comparável. No que tange aos tipos de artigos, nossos achados também foram semelhantes: os artigos originais foram os mais comuns, seguidos por artigos de revisão e editoriais. Houve uma diferença no tocante à distribuição proporcional dos tipos de artigos; em nosso estudo, 96,5% dos artigos identificados eram artigos originais, ao passo que no estudo de Sweileh et al. apenas 71,3% eram artigos originais.⁽²⁴⁾ Neste último estudo, um autor latino-americano (Becerra MC, do Peru) esteve entre os 20 principais autores que publicaram estudos sobre tuberculose multirresistente, tendo sido o autor de 29 artigos durante o período avaliado. Esse mesmo autor também ficou entre as primeiras posições em nosso estudo. Nove dos autores mais bem classificados dos cinco países estudados por nós apresentaram índice $h \geq 20$ (valor máximo: 50), o que confirma que há grupos de pesquisa de alta qualidade ativos na região. No entanto, deve-se ter em mente que alguns dos autores mais bem classificados estudam um amplo espectro de doenças tropicais além da tuberculose e que, portanto, seus índices h refletem sua produção científica global.

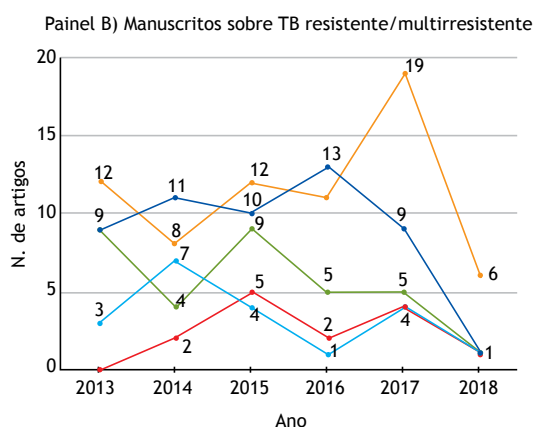
Tabela 1. Artigos sem relação com o projeto colaborativo da Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2013-2018.

Ano	TB pulmonar	TB resistente/multirresistente	Total
2013	75	33	108
2014	86	32	118
2015	67	40	107
2016	90	32	132
2017	60	41	114
2018 ^a	17	10	44
Total	395	188	583

TB: tuberculose. ^aSomente artigos publicados no primeiro trimestre de 2018.



Total 2013-2018		
Países	N	%
Brasil	208	52,7
México	79	20,0
Peru	57	14,4
Colômbia	29	7,3
Argentina	22	5,6
Total	395	100



Total 2013-2018		
Países	N	%
Brasil	68	36,2
Peru	53	28,2
México	33	17,6
Argentina	20	10,6
Colômbia	14	7,4
Total	188	100

Figura 2. Resultados das buscas de manuscritos sobre tuberculose (TB) pulmonar (painel A) e tuberculose resistente/multirresistente (painel B) sem relação com o projeto colaborativo da Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, por país.

Tabela 2. Tipos de manuscritos e tópicos dos artigos sem relação com o projeto colaborativo da *Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 2013-2018.^a

Característica do manuscrito	TB pulmonar		TB resistente/ multirresistente	
	n	%	n	%
Tipo				
Artigo original ^b	381	96,5	182	96,8
Artigo de revisão	11	2,8	4	2,1
Editorial	3	0,8	2	1,1
Total	395	100	188	100
Tópico	n	%	n	%
Epidemiologia/pesquisa	140	35,4	61	32,4
Bioquímica/diagnóstico	93	23,5	51	27,1
Tratamento/desfechos	44	11,1	58	30,9
Genética/imunologia/vacinas	118	29,9	18	9,6
Total	395	100	188	100

TB: tuberculose. ^aFoi incluído apenas o primeiro trimestre de 2018. ^bForam incluídos todos os artigos que apresentassem dados originais (manuscritos completos, relatos curtos e cartas).

Tabela 3. Principais autores, em cada país, de artigos sobre tuberculose pulmonar ou tuberculose resistente/multirresistente sem relação com o projeto colaborativo da *Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, de acordo com a análise bibliométrica.

País	Artigos sobre TB pulmonar ou TB resistente/multirresistente		Índice h ^a	Documentos citados ^a
Autor				
Argentina				
Bottasso, Osca A	11		22	158
Ritacco, Viviana	11		26	94
López, Beatriz	10		15	43
Sasiain, Maria del Carmen	9		17	68
Bay, Maria Luisa	8		14	40
Brasil				
Kritski, Afrânio Lineu	27		28	186
Maciel, Ethel Leonor Noia	16		17	98
Rossetti, Maria Lúcia Rosa	15		20	86
Dietze, Reynaldo	14		35	133
Trajman, Anete	14		17	77
Colômbia				
Marín, Diana	8		4	17
Robledo, Jaime	8		18	70
Arbeláez, María Patricia	6		11	34
Barrera, Luis Fernando	5		15	32
García, Luis Fernando	5		28	108
México				
Hernández-Pando, Rogelio	32		50	312
Mata-Espinosa, Dulce	20		9	32
Marquina-Castillo, Brenda	14		9	27
Barrios-Payán, Jorge	12		8	26
García-García, Lourdes	11		28	115
Zenteno-Cuevas, Roberto	11		8	32
Peru				
Contreras, Carmen	20		12	46
Lecca, Leonid	19		8	38
Becerra, Mercedes C	18		31	112
Coronel, Jorge	16		12	39
Calderon, Roger	12		6	18
Gotuzzo, Eduardo	12		52	401
Seas, Ramos Carlos	12		22	117

TB: tuberculose. ^aDados provenientes do banco de dados de citações Scopus.

Tabela 4. Tabela comparativa mostrando estudos com e sem relação com o projeto colaborativo da *Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*.

Ano	TB pulmonar			TB resistente/multirresistente			TB pulmonar e TB resistente/multirresistente	
	Total	ALAT/ERS/SBPT		Total	ALAT/ERS/SBPT		Total	ALAT/ERS/SBPT
		Sem relação	Com relação		Sem relação	Com relação		Com relação
2016	92	90	2	40	32	8	132	10 (7.5%)
2017	63	60	3	50	41	9	113	12 (10.6%)
2018*	30	17	13	14	10	4	44	17 (38.6%)
Total	185	167	18 (9.7%)	104	83	21 (20.1%)	289	39 (13.5%)

TBP: tuberculose; ALAT: *Asociación Latino Americana de Tórax*; ERS: *European Respiratory Society*; e SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Somente artigos publicados no primeiro trimestre de 2018.

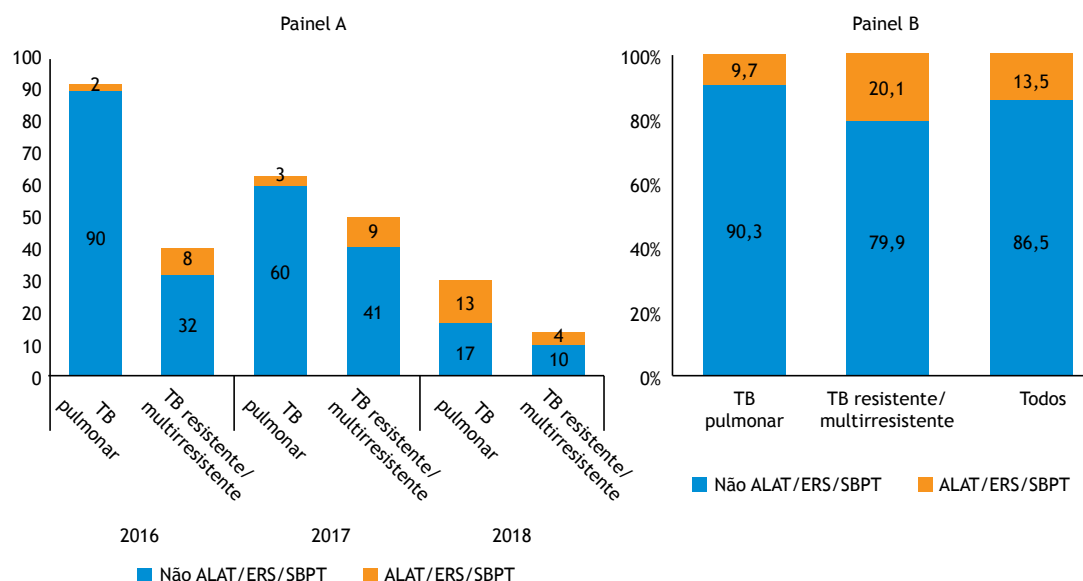


Figura 3. Impacto de um projeto colaborativo na produção de artigos sobre tuberculose (TB) pulmonar e TB resistente/multirresistente publicados em 2016-2018*. O painel A compara o número de artigos por ano, e o painel B apresenta a contribuição geral do projeto. ALAT: *Asociación Latinoamericana de Tórax*; ERS: *European Respiratory Society*; e SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Foi incluído apenas o primeiro trimestre de 2018.

No presente estudo, consideramos os artigos nos quais pelo menos um dos autores tivesse filiação em um dos cinco países latino-americanos selecionados. Portanto, não foram contados os artigos nos quais a filiação estivesse fora desses países (Universidade de Harvard em vez de Rede de Pesquisa *Partners in Health* no caso de estudos conduzidos no Peru, por exemplo). Como mencionado anteriormente, não consideramos estudos realizados no Haiti, porque os projetos de pesquisa naquele país são financiados principalmente pelo governo dos Estados Unidos e porque o Haiti ainda não participou de nenhum dos estudos publicados no âmbito do projeto ALAT/ERS/SBPT.

Uma maneira indireta de avaliar a qualidade dos estudos é observar o número e a proporção de artigos aceitos para publicação em periódicos que sejam revisados por pares e tenham um fator de impacto. No presente estudo, foram excluídos os artigos publicados em periódicos sem fator de impacto, como foi o caso de apenas 33 (7,7%) de 428 artigos sobre TBP e 12

(6,0%) de 200 artigos sobre tuberculose resistente/multirresistente. Isso sugere que a grande maioria de artigos desse tipo produzidos na América Latina foi publicada em periódicos de alta qualidade.

Os resultados de nosso estudo mostram como as colaborações internacionais são capazes de aumentar a qualidade e a quantidade da produção científica na América Latina. São exemplos de colaborações desse tipo a colaboração entre a iniciativa *Partners in Health* da Universidade de Harvard e o consórcio do Programa Nacional de Tuberculose do Peru,⁽²⁰⁻²³⁾ bem como a colaboração interna no Brasil no âmbito da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, que tem propiciado diversas colaborações internacionais cuja base é um plano nacional de pesquisa bem elaborado.⁽¹⁴⁻¹⁹⁾

O projeto ALAT/ERS/SBPT permitiu a criação de uma rede de pesquisa com cinco países latino-americanos e a Itália em colaboração com o Instituto Científico Maugeri (Tradate, Itália). Particularmente relevantes são as colaborações científicas no âmbito desse projeto entre

Tabela 5. Resumo de todos os autores que publicaram estudos relacionados com o projeto colaborativo da *Asociación Latinoamericana de Tórax/European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* entre 2016 e 2018.^a

País	Autor(es)	n
Argentina	Palmero DJ	2
	González Montaner P	1
Brasil	Arbex MA, Dalcolmo M	8
	Silva DR	7
	Mello FCQ	6
	Bonini EH, Carvalho ACC	5
	Kritski AL	3
	Alves TG, Braga L, Braga JU, Dockhorn F, Fandinho F, Rabahi MF, Rocha JL	2
	Arakaki-Sanchez D, Arbex FF, Augusto VM, Barbosa MS, Beraldi-Magalhães F, Cardoso CAA, Cordeiro-Santos M, Dias NJD, Ferreira MD, Galesi VM, Kawakame Pirolla G, Martire TM, Neves CPD, Pereira GR, Sant'Anna CC, Sanchez DA, Souza AB	1
Colômbia	Torres-Duque CA	4
	Fuentes Z	2
México	Rendon A	12
	Muñoz-Torrico M	11
	Salazar-Lezama MA	6
	Pérez-Padilla R	3
	Carrillo-Alduenda JL, Flores-Vergara H, García-Sancho C, Gayoso R, Martínez-Mendoza D, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H	2
	Martínez-Orozco JA, Millán MJM, Narváez-Díaz LA, Saavedra Herrera N, Segura-Del Pilar M	1
Peru	Alarcón VA	4
	Alarcón E, Manga S, Varga-Vasquez D	3
	Bayona J, Becerra MC, Perales R, Reaño M	1

^aFoi incluído apenas o primeiro trimestre de 2018.

quatro instituições no México — o Instituto Nacional de Doenças Respiratórias, na Cidade do México; o Centro de Investigação, Prevenção e Tratamento de Infecções Respiratórias, no Hospital Universitário de Monterrey; a Universidade Autônoma de Nuevo León, em San Nicolás de los Garza e o Programa Nacional de TB do México — e quatro instituições no Brasil — a Fundação Oswaldo Cruz, na cidade do Rio de Janeiro; a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em Porto Alegre; a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose e o Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Assim, o projeto ALAT/ERS/SBPT não só envolveu três associações médicas científicas como também trabalhou com três universidades e dois programas nacionais de combate à tuberculose, sem nenhum financiamento.

De acordo com Sweileh et al.,⁽²⁴⁾ a iniciativa *Partners in Health* da Universidade de Harvard e o Instituto Científico Maugeri estão entre as 10 instituições mais ativas do mundo no que tange ao número de artigos publicados sobre tuberculose multirresistente.^(3-6,25-59) Exemplos adicionais de colaboração científica identificados em nosso estudo são as colaborações na área de pesquisa básica entre instituições de ponta no México, Argentina e Colômbia, frequentemente financiadas por outros parceiros internacionais.⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾

É digno de nota que o projeto ALAT/ERS/SBPT não só aumentou a qualidade e quantidade da produção científica na América Latina como também incentivou jovens pesquisadores a publicar pela primeira vez (o que melhorou seu currículo acadêmico), além de

ter consolidado o currículo de publicações de vários especialistas seniores (Tabela 4). Além disso, como mencionado anteriormente, a colaboração não recebeu nenhum financiamento específico de nenhum grupo ou sociedade médica.

Não obstante seu desenho abrangente, nosso estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, o estudo examinou apenas cinco países latino-americanos, todos com alta incidência de tuberculose; como o Haiti não foi incluído, o estudo não abrangeu toda a Região das Américas da OMS. Portanto, o presente estudo não examinou toda a produção científica da região. Além disso, como optamos por usar o termo "*pulmonary TB*" em vez do termo "*TB*" em nossas buscas, é possível que algumas publicações relevantes não tenham sido incluídas. No entanto, essa abordagem foi útil para limitar o número de artigos que mencionassem casos extrapulmonares e que, embora incluíssem a tuberculose, não se concentrassem na doença (havia vários artigos sobre tuberculose animal e artigos nos quais a tuberculose era mencionada apenas na discussão, sem que qualquer outro dado fosse apresentado). Não obstante, é provável que a produção científica global a respeito da tuberculose na região tenha sido subestimada. Além disso, só foi formalmente possível comparar diretamente os manuscritos com e sem relação com o projeto da ALAT/ERS/SBPT no caso dos manuscritos sobre tuberculose resistente/multirresistente. Por fim, embora as principais colaborações tenham sido descritas e a análise bibliométrica essencial tenha sido realizada,

a análise detalhada das colaborações científicas e das citações dos artigos identificados não fazia parte dos objetivos de nosso estudo.

Concluimos que, embora tenhamos demonstrado que a produção científica na América Latina é de alta qualidade, o número de publicações parece baixo em comparação com o relatado em outras regiões.⁽²⁴⁾ Parece-nos surpreendente que, embora tenham acesso a uma grande quantidade de dados, os programas nacionais de tuberculose dos países avaliados tenham patrocinado poucos artigos publicados. É preciso mais apoio para ampliar os esforços de pesquisa existentes na América Latina, o que fortaleceria a capacidade dos programas nacionais de tuberculose de usar seus dados para melhorar a prevenção, diagnóstico e tratamento de TBP sensível e resistente em seus respectivos países e de superar as limitações de financiamento e as barreiras linguísticas.⁽²⁴⁾

A colaboração internacional entre sociedades médicas deve ser promovida como forma comprovadamente eficaz de impulsionar a produção científica na área de tuberculose na América Latina. Não obstante a falta de financiamento, colaborações desse tipo poderiam apoiar o terceiro pilar da "End TB Strategy" (Estratégia para Acabar com a TB) da OMS, isto é, a intensificação das pesquisas e inovações na área de tuberculose.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado no âmbito dos projetos colaborativos da ERS/ALAT e ERS/SBPT e do plano de pesquisa operacional do *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA), bem como no da *Global TB Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [cited 2018 Apr 19]. Tuberculosis data and statistics. Available from: <http://www.who.int/tb/data/en/>
- 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>
- Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):73-76. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000449>
- Duarte R, Migliori GB, Zumla A, Cordeiro CR. Strengthening tuberculosis control to advance towards elimination: The 2018 Rev. Port. Pneumol. (RPP) TB Series. *Pulmonology*. 2018;24(2):67-68. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.01.002>
- 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>
- 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. Tuberculosis elimination: a dream or a 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: Pan American Health Organization. 52nd Directing Council. 65th session of the Regional Committee for the Americas [updated 2013 Sep 1; cited 2018 Jun 22]. Strategic Plan of the Pan American Health Organization 2014-2019. [Adobe Acrobat document; 147p.]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/OD345-e.pdf>
- Pan American Health Organization [homepage on the Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization. 54th Directing Council. 67th session of the Regional Committee for the Americas [updated 2015 Oct 2; cited 2018 Jun 22]. Plan of action for the prevention and control of tuberculosis. [Adobe Acrobat document; 24p.]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/CD54-11-e.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [cited 2018 Jun 22]. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública 2017. [Adobe Acrobat document; 54p.]. Available from: http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/29/plano_nacional_tb_web.pdf
- 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>
- 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>
- de O Souza Filho JB, de Seixas JM, Galliez R, de Bragança Pereira B, de Q Mello FC, Dos Santos AM, et al. A screening system for smear-negative pulmonary tuberculosis using artificial neural networks. *Int J Infect Dis*. 2016;49:33-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.05.019>
- Mesquita ED, Gil-Santana L, Ramalho D, Tonomura E, Silva EC, Oliveira MM, et al. Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:368. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1736-3>
- de Assunção TM, Batista EL Jr, Deves C, Villela AD, Pagnussatti VE, de Oliveira Dias AC, et al. Real time PCR quantification of viable *Mycobacterium tuberculosis* from sputum samples treated with propidium monoazide. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014;94(4):421-7. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.04.008>
- Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, do 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>
- Vasconcelos KA, Frota SMMC, Ruffino-Netto A, Kritski AL. Sequential analysis as a tool for detection of amikacin ototoxicity in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):85-92. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000312>
- Odore A, Calderon R, Becerra MC, Zhang Z, Contreras CC, Yataco R, et al. Acquired and Transmitted Multidrug Resistant Tuberculosis: The Role of Social Determinants. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146642>
- Kurbatova EV, Cegielski JP, Lienhardt C, Akksilp R, Bayona J, Becerra MC, et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):201-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00036-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00036-3)
- Franke MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furin JJ, Bayona J, Chalco K, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):770-6. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1008>

23. Chiang SS, Starke JR, Miller AC, Cruz AT, Del Castillo H, Valdivia WJ, et al. Baseline Predictors of Treatment Outcomes in Children With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):1063-71. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw489>
24. Sweileh WM, AbuTaha AS, Sawalha AF, Al-Khalil S, Al-Jabi SW, Zyoud SH. Bibliometric analysis of worldwide publications on multi-, extensively, and totally drug - resistant tuberculosis (2006-2015). *Multidiscip Respir Med*. 2017;11:45. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0081-0>
25. Silva DR, de Queiroz Mello FC, Kritski A, Dalcolmo M, Zumla A, Migliori GB. Tuberculosis series. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):71-72. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000020001>
26. Ferreira MD, Neves CPD, Souza AB, Beraldi-Magalhães F, Migliori GB, Kritski AL, et al. Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfecting with tuberculosis and HIV. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):118-124. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000316>
27. Carvalho AC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Couto Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):134-144. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000461>
28. Silva DR, Dalcolmo M, Tiberi S, Arbex MA, Muñoz-Torrico M, Duarte R, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):153-160. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000436>
29. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):145-152. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>
30. Chalmers JD, Aksamit T, Carvalho ACC, Rendon A, Franco I. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infections. *Pulmonology*. 2018;24(2):120-131. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2017.12.005>
31. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori GB. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. 2018;24(2):106-114. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.007>
32. Muñoz-Torrico M, Salazar MA, Millán MJM, Martínez Orozco JA, Narvaez Diaz LA, Segura Del Pilar M, et al. Eligibility for the shorter regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Mexico. *Eur Respir J*. 2018;51(3). pii: 1702267. <https://doi.org/10.1183/13993003.02267-2017>
33. Tiberi S, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Dalcolmo M, D'Ambrosio L, Migliori GB. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology*. 2018;24(2):86-98. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.009>
34. García-Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra B, Silva DR, Palmero D, Gegia M, et al. Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology*. 2018;24(2):73-85. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.12.002>
35. Silva DR, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Pereira GR, Barbosa MS, Dias NJD, et al. Diagnostic performances of the Xpert MTB/RIF in Brazil. *Respir Med*. 2018;134:12-15. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.012>
36. Rendon A, Centis R, Zellweger JP, Solovic I, Torres-Duque CA, Robalo Cordeiro C, et al. Migration, TB control and elimination: Whom to screen and treat. *Pulmonology*. 2018;24(2):99-105. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.11.007>
37. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018;24(2):115-119. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.11.003>
38. D'Ambrosio L, Bothamley G, Caminero Luna JA, Duarte R, Guglielmetti L, Muñoz Torrico M, et al. Team approach to manage difficult-to-treat TB cases: Experiences in Europe and beyond. *Pulmonology*. 2018;24(2):132-141. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.005>
39. 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. *Bras Pneumol*. 2017;43(5):380-392. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000219>
40. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and 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>
41. 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>
42. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borgia L, et al. Resistance profile of drugs composing the "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Brazil, 2000-2015. *Eur Respir J*. 2017;49(4). pii: 1602309. <https://doi.org/10.1183/13993003.02309-2016>
43. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borgia 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.
44. Tiberi S, Buchanan R, Caminero JA, Centis R, Arbex MA, Salazar M, et al. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Presse Med*. 2017;46(2 Pt 2):e41-e51.
45. Sotgiu G, Dara M, Centis R, Matteelli A, Solovic I, Gratziou C, et al. Breaking the barriers: Migrants and tuberculosis. *Presse Med*. 2017;46(2 Pt 2):e5-e11. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.013>
46. Tiberi S, Carvalho AC, Sulis G, Vaghela D, Rendon A, Mello FC, et al. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection. *Presse Med*. 2017;46(2 Pt 2):e23-e39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.017>
47. 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>
48. 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.
49. Tiberi S, Scardigli A, Centis R, D'Ambrosio L, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama MA, et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis*. 2017;56:181-184. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.026>
50. 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>
51. Manga S, Perales R, Rea-o M, D'Ambrosio L, Migliori GB, Amicosante M. Performance of a lateral flow immunochromatography test for the rapid diagnosis of active tuberculosis in a large multicentre study in areas with different clinical settings and tuberculosis exposure levels. *J Thorac Dis*. 2016;8(11):3307-3313. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.51>
52. Rendon A, Tiberi S, Scardigli A, D'Ambrosio L, Centis R, Caminero JA, et al. Classification of drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): evidence and perspectives. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):2666-2671. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.14>
53. Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>
54. 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>
55. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160-1170. <https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>
56. Arbex MA, Bonini EH, Kawakame Pirola G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Effectiveness and safety of imipenem/clavulanate and linezolid to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Brazil. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22(6):337-341. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.06.006>
57. 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>
58. 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>
59. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Arbx MA, Alarcon Arrascue 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>
60. Balboa L, Barrios-Payan J, González-Domínguez E, Lastrucci C, Lugo-Villarino G, Mata-Espinoza D, et al. Diverging biological roles among human monocyte subsets in the context of tuberculosis infection. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(4):319-30. <https://doi.org/10.1042/CS20150021>
61. Bini EI, D'Attilio L, Marquina-Castillo B, Mata-Espinoza D, Diaz A, Marquez-Velasco R, et al. The implication of pro-inflammatory cytokines in the impaired production of gonadal androgens by patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(6):701-706. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.06.002>
62. Bini EI, Mata Espinosa D, Marquina Castillo B, Barrios Payán J, Colucci D, Cruz AF, et al. The influence of sex steroid hormones in the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014;9(4):e93831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093831>
63. Hernández-Pando R, Barrios-Payán J, Mata-Espinoza D, Marquina-Castillo B, Hernández-Ramírez D, Bottasso OA, et al. The Role of High Mobility Group Box 1 Protein (HMGB1) in the Immunopathology of Experimental Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133200>
64. Rodríguez JE, Ramírez AS, Salas LP, Helguera-Repetto C, Gonzalez-y-Merchand J, Soto CY, et al. Transcription of genes involved in sulfolipid and polyacyltrehalose biosynthesis of *Mycobacterium tuberculosis* in experimental latent tuberculosis infection. *PLoS One*. 2013;8(3):e58378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058378>



Tratamento da tuberculose grave e suas sequelas: da terapia intensiva à cirurgia e reabilitação

Simon Tiberi^{1,2,a}, Marcela Muñoz Torrico^{3,b}, Ananna Rahman^{1,c},
Maria Krutikov^{1,d}, Dina Visca^{4,e}, Denise Rossato Silva^{5,f}, Heinke Kunst^{2,g},
Giovanni Battista Migliori^{4,h}

1. Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, Division of Infection, London, United Kingdom.
 2. Blizzard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Centre for Primary Care and Public Health, London, United Kingdom.
 3. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, DF, México.
 4. Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
 5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9424-6551>
b. <http://orcid.org/0000-0002-8453-3634>
c. <http://orcid.org/0000-0002-1918-9726>
d. <http://orcid.org/0000-0002-3982-642X>
e. <http://orcid.org/0000-0003-2298-1623>
f. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>
g. <http://orcid.org/0000-0002-0380-1116>
h. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>

Recebido: 16 outubro 2018.

Aprovado: 12 janeiro 2019.

Trabalho realizado no Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Tradate, Itália.

RESUMO

A tuberculose multirresistente e a tuberculose extensivamente resistente ainda são um desafio para médicos e especialistas em saúde pública. Os desfechos globais do tratamento ainda são insatisfatórios; apenas 54% dos pacientes têm um desfecho positivo. Os desfechos globais são ainda piores em pacientes infectados por cepas altamente resistentes. O tratamento da tuberculose multirresistente/extensivamente resistente é difícil em virtude dos eventos adversos frequentes, da longa duração dos esquemas terapêuticos, do alto custo dos medicamentos de segunda linha, das sequelas pós-infecciosas crônicas e da perda da função orgânica. Esforços de pesquisa (estudos e ensaios) estão em andamento e têm diversos objetivos: aumentar as taxas de sucesso do tratamento; compreender o potencial de medicamentos novos e reaproveitados; encurtar o tratamento e reduzir as taxas de eventos adversos. Espera-se que melhor acesso ao diagnóstico rápido, maior conhecimento e terapias mais eficazes reduzam as complicações e o comprometimento da função pulmonar. O objetivo deste artigo é discutir o tratamento da tuberculose grave (potencialmente fatal, que necessita de níveis maiores de atenção) e suas sequelas, desde a terapia intensiva até o pós-operatório, reabilitação e recuperação. São também discutidas as intervenções não farmacológicas disponíveis para tratar sequelas crônicas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Como a maioria dos casos de tuberculose multirresistente/extensivamente resistente resulta em comprometimento da função pulmonar (obstrução principalmente, mas às vezes restrição), qualidade de vida prejudicada e desempenho reduzido (medido por meio de testes de caminhada ou outros), são necessárias outras intervenções (cessação do tabagismo, reabilitação pulmonar, vacinação e prevenção de infecções bacterianas secundárias/exacerbações, por exemplo, complementadas por apoio psicológico e nutricional).

Descritores: Tuberculose extensivamente resistente a medicamentos; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Cuidados críticos; Abandono do hábito de fumar.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, também conhecida como “peste branca”, ainda é uma prioridade de saúde pública. Em seu mais recente Relatório Global de Tuberculose,⁽¹⁾ a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que houve 1,6 milhões de mortes decorrentes da tuberculose em 2017. Além disso, foram relatados meio milhão de casos de tuberculose multirresistente (isto é, infecção por cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida e rifampicina, no mínimo) em todo o mundo. Destes, 8,5% foram casos de tuberculose extensivamente resistente (isto é, infecção por cepa multirresistente de *M. tuberculosis* também resistente a fluoroquinolonas e pelo menos um medicamento injetável de segunda linha).

Embora estudos recentes tenham demonstrado que é possível alcançar taxas mais altas de sucesso do tratamento da tuberculose,⁽²⁾ a taxa global de sucesso do tratamento em pacientes com tuberculose multirresistente

em todo o mundo é atualmente < 55%; as taxas de sucesso do tratamento são < 20% em casos difíceis de tratar com cepas extensivamente resistentes ou cujo perfil de resistência é ainda maior.^(1,3) O abuso de drogas, o tabagismo e a dependência de álcool podem agravar os desfechos.⁽⁴⁻⁹⁾ O tratamento da tuberculose multirresistente/extensivamente resistente é um desafio em virtude dos frequentes eventos adversos, da longa duração de dispendiosos esquemas terapêuticos de segunda linha e do fato de que o tratamento dos pacientes é frequentemente oneroso,⁽⁴⁻⁹⁾ sem contar o impacto financeiro e social da doença nos indivíduos acometidos e em suas famílias. Esforços de pesquisa (estudos e ensaios) estão em andamento e têm diversos objetivos^(1,4,10-12): aumentar as taxas de sucesso do tratamento; compreender o potencial de medicamentos novos e reaproveitados; encurtar o tratamento e reduzir a taxa de eventos adversos.

Endereço para correspondência:

Giovanni Battista Migliori. Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Via Roncaccio 16, 21049, Tradate, Italia.
Tel.: 39 0331 829404. E-mail: giovannibattista.migliori@icsmaugeri
Apoio financeiro: Nenhum.

O objetivo deste artigo é apresentar uma visão geral do tratamento da tuberculose no contexto da terapia intensiva; do papel da cirurgia complementar e da reabilitação de pacientes com tuberculose. O manuscrito pode ser lido inteiro — como um caminho, da admissão até a terapia intensiva, intervenção cirúrgica (quando necessária), reabilitação e recuperação — ou em partes independentes. Um objetivo adicional é lembrar ao leitor que os pacientes raramente retornam ao que eram após completar o tratamento farmacológico prescrito, pois a este geralmente se sucede uma longa fase de reabilitação/convalescença. Portanto, deve-se explorar a importância de intervenções não farmacológicas (reabilitação pulmonar com exercícios supervisionados, exercícios torácicos/respiratórios, técnicas de expectoração, vacinação e cessação do tabagismo, por exemplo) em pacientes sobreviventes para melhorar a capacidade residual funcional, diminuir os danos aos órgãos terminais e minimizar as sequelas crônicas da tuberculose.

MÉTODOS

No Google, Google Acadêmico, PubMed e ClinicalTrials.gov, foram realizadas buscas de artigos em inglês, espanhol ou português publicados entre 1º de novembro de 2014 e 1º de junho de 2018. Foram usados os seguintes termos de busca: “*tuberculosis*”; “*MDR-TB*”; “*XDR-TB*”; “*severe tuberculosis*”; “*intensive care and tuberculosis*” e “*tuberculosis and surgery*”. Foram também realizadas buscas específicas de artigos sobre reabilitação pulmonar, cessação do tabagismo e qualidade de vida. As definições da OMS foram usadas ao longo do manuscrito.^(13,14)

TUBERCULOSE NO CONTEXTO DA TERAPIA INTENSIVA

Não obstante o sucesso do tratamento curativo, uma proporção significativa de pacientes com tuberculose é hospitalizada todos os anos; 1-3% necessitam de internação na UTI para que sejam monitorados de perto ou para que recebam suporte orgânico.⁽¹⁵⁾ As indicações de internação na UTI são as seguintes: complicações da tuberculose (que incluem insuficiência respiratória e problemas que necessitem de intervenções cirúrgicas, tais como hemorragia, pneumotórax e derrame pleural); formas graves de tuberculose (meningite tuberculosa com comprometimento do nível de consciência e necessidade de intubação, por exemplo) ou manifestações clínicas graves de comorbidades (doença hepática, doença renal e diabetes não controlado, por exemplo); eventos potencialmente fatais resultantes de reações adversas a tuberculostáticos (falência de órgãos, convulsões graves e anafilaxia, por exemplo).

Os motivos mais comuns de internação na UTI são insuficiência respiratória aguda (em > 90%), choque séptico (em 20-34%) e falência de múltiplos órgãos (em 34-44%).⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Outros motivos comuns são insuficiência renal (em 10%), distúrbios neurológicos (em 20%) e tuberculose meningea (em 20%).^(15,17)

Além disso, pacientes com tuberculose podem ser admitidos na UTI em virtude de manifestações extrapulmonares da doença, tais como doença espinhal, pericárdica, medular, hematológica e geniturinária,⁽¹⁷⁾ e de coinfeções bacterianas, toxicidade dos tuberculostáticos, complicações tromboembólicas e hemorragia pulmonar.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Pacientes com tuberculose também podem ficar em estado crítico em virtude de fatores indiretamente relacionados com a tuberculose, tais como cetoacidose diabética, abstinência alcoólica e desequilíbrio eletrolítico.^(17,18) A internação na UTI em virtude de coinfeção por HIV ocorre em 68,7% dos pacientes com tuberculose em países nos quais a incidência da doença é alta e em 40% daqueles em países nos quais a incidência da doença é baixa.⁽¹⁵⁾

A maioria dos pacientes com tuberculose que são admitidos na UTI tem diagnóstico confirmado de tuberculose, embora alguns não apresentem os sinais clínicos ou radiológicos típicos da doença. Nesses casos, é necessário um alto grau de suspeição para fazer o diagnóstico. Deve-se suspeitar da doença em contatos de pacientes com tuberculose e em pacientes com fatores de risco.⁽²⁰⁾ A possibilidade de reativação de tuberculose latente em virtude de estresse ou imunossupressão também deve ser considerada.⁽²¹⁾

O tratamento da tuberculose na UTI é difícil em virtude da complexidade e dos desfechos ruins da doença. Para casos de infecção por cepas sensíveis de *M. tuberculosis*, as diretrizes da OMS recomendam a terapia-padrão quádrupla com rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida.⁽²²⁾ É também necessário consultar clínicos com experiência no tratamento de tuberculose multirresistente, tuberculose extensivamente resistente e coinfeção por outros patógenos.^(23,24)

O modo de administração dos tuberculostáticos na UTI depende principalmente da absorção intestinal, que pode estar retardada ou alterada em virtude de gastroparesia, paralisia intestinal, nutrição enteral, edema causado por hipoalbuminemia e alterações da microbiota intestinal causadas pela doença crítica.⁽²⁵⁾ Além disso, a farmacocinética dos tuberculostáticos pode ser alterada durante a doença crítica.⁽²⁶⁾ Em uma série observacional de casos de pacientes com tuberculose que estavam em estado crítico e receberam terapia quádrupla por meio de sonda nasogástrica, apenas 30% alcançaram níveis sanguíneos terapêuticos.⁽²⁷⁾ Embora a rifampicina esteja disponível em formulação intravenosa em alguns países, embora não no Brasil, outros tuberculostáticos de modo geral não estão. Na maioria dos casos, os tuberculostáticos são administrados por via parenteral.^(20,25) Além disso, embora alguns medicamentos possam aderir à sonda nasogástrica (a rifampicina, por exemplo), eles podem ser administrados por via intravenosa para atingir e manter níveis sanguíneos terapêuticos, o que os torna mais eficazes.⁽²⁵⁾ O fato de que os medicamentos de primeira linha raramente estão disponíveis em formulação intravenosa resulta no uso generalizado de medicamentos de segunda linha como fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.

Na UTI, corticosteroides são frequentemente administrados com tuberculostáticos. Há evidências de que o tratamento adjuvante com corticosteroides reduz a mortalidade em pacientes não infectados pelo HIV com meningite tuberculosa ou pericardite.⁽²⁸⁾ Em uma meta-análise recente, relatou-se que os corticosteroides reduzem a mortalidade em todas as formas de tuberculose, com um efeito mais pronunciado em pacientes com doença grave (tuberculose miliar, por exemplo).^(29,30)

Em virtude da farmacocinética e farmacodinâmica variável dos tuberculostáticos, é essencial observar atentamente a toxicidade e as interações medicamentosas por meio de monitoramento ativo da segurança dos medicamentos, especialmente no caso da rifampicina, que apresenta interação medicamentosa com muitos dos medicamentos usados na UTI (em virtude de seu efeito indutor do citocromo P450).^(21,25)

Entre os pacientes com tuberculose que necessitam de internação na UTI, a mortalidade é > 50%, variando de 20% a 70%.^(15,17,31,32) A mortalidade é ainda maior em pacientes que estejam recebendo ventilação mecânica; um estudo relatou uma taxa de mortalidade de 80% em pacientes com tuberculose e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que necessitaram de ventilação mecânica.⁽¹⁵⁾ Os fatores de risco de mortalidade incluem SDRA, falência de múltiplos órgãos, sepse, ventilação mecânica, terapia renal substitutiva, pontuação alta no *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* e pontuação alta no *Sequential Organ Failure Assessment*.^(17,24,31,32) Parece-nos interessante que nem o diabetes nem o HIV tenham sido relacionados com aumento da mortalidade, possivelmente porque são ofuscados pelos fatores de risco supracitados.^(17,24,25,31,32)

Os pacientes com tuberculose que são admitidos na UTI são uma população heterogênea, e as complexidades da tuberculose exacerbam essa heterogeneidade. A mortalidade ainda é alta, e a doença está relacionada com considerável morbidade. A maioria dos estudos sobre o tema consiste em relatos de casos e análises retrospectivas. São, portanto, necessários estudos prospectivos nessa área, especialmente sobre métodos diagnósticos rápidos, novos tratamentos (incluindo o uso de agentes imunomoduladores e terapias voltadas ao hospedeiro) e a intensificação do tratamento da tuberculose.

CIRURGIA COMPLEMENTAR NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Historicamente (antes do surgimento dos tuberculostáticos), a cirurgia era o único tratamento disponível para a tuberculose. Os procedimentos cirúrgicos podem ser divididos em procedimentos que artificialmente colapsam o pulmão e procedimentos nos quais o tecido afetado é ressecado. Os procedimentos do primeiro grupo incluem colapso pulmonar por indução artificial de pneumotórax e toracoplastia com remoção de uma ou mais costelas (para colapsar a

cavidade pulmonar).⁽³³⁾ Os do segundo grupo são mais amplamente aceitos pela comunidade médica e incluem os seguintes procedimentos⁽³³⁾: ressecção em cunha, descrita pela primeira vez por Tuffler em 1891; pneumonectomia, descrita pela primeira vez por Lillenthal em 1933; lobectomia, descrita pela primeira vez por Freedlander em 1935. O advento da associação medicamentosa para tuberculose, em 1952, permitiu que a infecção fosse erradicada por meios não invasivos e, posteriormente, reduziu o número de cirurgias realizadas nos pacientes acometidos.⁽³³⁻³⁵⁾

Nas últimas décadas, o surgimento de cepas resistentes de *M. tuberculosis* reduziu as taxas de sucesso do tratamento farmacológico e aumentou o número de pacientes com tuberculose que necessitam de cirurgia. Cicatrizes e tecido fibroso podem proteger as bactérias da resposta imune do hospedeiro e permitir que continuem a se replicar, evitando assim a erradicação da infecção e levando ao surgimento de mutações resistentes. A remoção cirúrgica do tecido afetado permite que a terapia antimicrobiana penetre mais eficazmente no pulmão remanescente e erradique os focos de crescimento bacilar.⁽³⁶⁾ A maior série de casos até hoje foi publicada em 2018 por Giller et al.,⁽³⁷⁾ que documentaram 5.599 procedimentos cirúrgicos torácicos em pacientes com tuberculose tratados na Rússia ao longo de 17 anos. Os autores relataram uma taxa global de mortalidade de 0,1%, bem como taxas de sucesso do tratamento de 93,0% e 92,1% em pacientes com tuberculose multirresistente e extensivamente resistente, respectivamente.

A maioria dos procedimentos cirúrgicos em pacientes com tuberculose tem sido realizada de modo individualizado, e as evidências atuais provêm, portanto, de estudos observacionais com escassez de dados confiáveis sobre as indicações, desfechos de procedimentos individuais e taxas de cura da cirurgia acompanhada de tratamento com tuberculostáticos. Consequentemente, a OMS emitiu uma declaração de consenso em 2014,⁽³⁴⁾ seguida de uma atualização das diretrizes de tratamento de tuberculose multirresistente em 2016,⁽³⁸⁾ com uma seção cujo foco era o papel da cirurgia no tratamento da tuberculose. O consenso da OMS fez referência a uma revisão sistemática realizada em 2013 por Marrone et al.,⁽³⁹⁾ que relataram taxas globais de sucesso de 88-92% da ressecção pulmonar com tratamento farmacológico antituberculose, com redução da mortalidade global por qualquer causa, em contextos apropriados e em pacientes cuidadosamente selecionados. Evidências provenientes de um estudo realizado no Peru sugeriram que a cirurgia complementar pode reduzir o custo total do tratamento da tuberculose multirresistente, pois permite encurtar o tratamento farmacológico.⁽⁴⁰⁾

As indicações da cirurgia em pacientes com tuberculose, segundo Dara et al.,⁽³⁵⁾ dividem-se em três seções principais: emergência — hemorragia pulmonar profusa e pneumotórax hipertensivo espontâneo; urgência — progressão irreversível da doença não obstante o tratamento da tuberculose e

hemoptise recorrente ou persistente; dispensável — cavidades localizadas com persistência de esfregaço/cultura com resultado positivo para *M. tuberculosis* após 4-6 meses de tratamento antituberculose diretamente observado, tuberculose multirresistente/extensivamente resistente cujo tratamento não logrou êxito e complicações com necessidade de intervenção cirúrgica, incluindo pneumotórax (que pode ser espontâneo), piopneumotórax, enfisema pleural (com ou sem fístula broncopleural) e aspergiloma. A declaração de consenso de 2014 da OMS estipula que os pacientes devem receber pelo menos 4-6 meses de tratamento farmacológico adequado antes da cirurgia e que sua aptidão para a cirurgia deve ser avaliada de modo a garantir que a capacidade residual funcional pós-operatória seja adequada.⁽³⁴⁾ O procedimento deve ser realizado em um centro com instalações adequadas e por um cirurgião altamente qualificado com experiência em tuberculose. Como a taxa de mortalidade da lobectomia (2-3%) é menor que a da pneumonectomia (7-8%), a lobectomia é preferível. No pós-operatório, os pacientes devem continuar a receber tratamento antituberculose durante pelo menos 4 meses, dependendo das características da doença de base.

As diretrizes mais recentes de tuberculose multirresistente da OMS, atualizadas em 2016,⁽³⁸⁾ também recomendam resseção pulmonar parcial eletiva (lobectomia ou resseção em cunha) com esquema terapêutico adequado. Essa recomendação baseia-se em três meta-análises que coletivamente demonstraram que os desfechos do tratamento são significativamente melhores em pacientes submetidos a cirurgia e tratamento farmacológico do que naqueles submetidos apenas a tratamento farmacológico (81,9% vs. 59,7%; OR = 2,62, IC95%: 1,94-3,54).⁽⁴¹⁻⁴³⁾ No entanto, as diretrizes enfatizaram também que a resseção pulmonar parcial é superior à pneumonectomia no que tange à cura, além de melhorar os desfechos gerais.

Acreditamos que a cirurgia pode desempenhar um papel no tratamento de infecção tuberculosa complicada, especialmente no tratamento de infecção por cepas resistentes, com o potencial de encurtar o tratamento e melhorar os desfechos. É preciso melhorar a vigilância retrospectiva dos dados para informar os clínicos das indicações da cirurgia, procedimentos cirúrgicos ideais e seus possíveis desfechos.

REABILITAÇÃO

As sequelas da tuberculose pulmonar (TBP) podem causar comprometimento e morbidade pulmonar significativos, particularmente em adultos jovens. Portanto, o término do tratamento da tuberculose pode marcar o início de uma doença respiratória crônica. Infelizmente, apenas alguns estudos abordaram essa questão, e a maioria deles avaliou a função respiratória apenas por meio de espirometria simples.

Uma história de TBP está indubitavelmente relacionada com comprometimento da função pulmonar e prova

de função pulmonar alterada.^(44,45) Pode ocorrer dano pulmonar na via aérea brônquica e/ou no parênquima pulmonar. Vários estudos populacionais nos quais foram usados espirometria e prova broncodilatadora demonstraram que indivíduos com TBP apresentam obstrução do fluxo aéreo que não responde à administração de broncodilatadores.^(46,47) Portanto, a TBP é um fator de risco bem reconhecido de DPOC em adultos jovens sem história de tabagismo.⁽⁴⁸⁾ A TBP também já foi descrita como sendo causa frequente de bronquiectasias e estenose traqueobrônquica. No parênquima, a gravidade varia muito: podem ser observadas cavidades simples ou múltiplas, com ou sem áreas de cicatrização, ou pode haver áreas de destruição pulmonar completa. Quando há destruição pulmonar, o prognóstico é ruim, especialmente se a destruição for extensa.⁽⁴⁹⁾ O dano também pode envolver a pleura e causar fibrose pleural difusa, resultando em distúrbio ventilatório restritivo. Além das diversas alterações pulmonares causadas por sequelas da TBP, as áreas remanescentes de pulmão danificado aumentam o risco de complicações adicionais como aspergiloma e infecção por micobactéria não tuberculosa.

Ainda é necessário realizar mais estudos para compreender a fisiopatologia das sequelas da TBP, avaliando minuciosamente seu impacto na função pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é evidente que essas sequelas causam comprometimento pulmonar e contribuem significativamente para a carga das doenças respiratórias crônicas em todo o mundo.^(44,50) Portanto, é necessário realizar uma avaliação pulmonar completa (com exames de imagem e testes de função pulmonar) no fim do tratamento em pacientes com TBP, como é feito em pacientes com outras doenças respiratórias crônicas, a fim de melhorar sua qualidade de vida.

Em decorrência da destruição pulmonar causada pela TBP, os pacientes acometidos frequentemente apresentam sintomas respiratórios persistentes, que limitam suas atividades cotidianas e reduzem sua qualidade de vida.^(51,52) Portanto, a reabilitação pulmonar no fim do tratamento é uma medida adequada. Já se comprovou que a reabilitação pulmonar melhora a percepção de dispneia, tolerância ao exercício e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC ou outras doenças respiratórias crônicas.^(53,54) Embora existam poucos dados sobre reabilitação pulmonar em pacientes com sequelas de TBP, alguns estudos sugerem que seu uso seja benéfico para esses pacientes.⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾ Pode até ser possível adaptar o programa de reabilitação a circunstâncias específicas, de modo a torná-lo acessível a indivíduos em contextos com poucos recursos.⁽⁵⁶⁾ Além de seu papel no tratamento de sequelas de TBP, a reabilitação pulmonar pode ser uma ferramenta útil no tratamento multidisciplinar de candidatos a cirurgia, bem como em pacientes com tuberculose grave que necessitem de internação na UTI e hospitalização prolongada, a fim de diminuir o risco de complicações respiratórias adicionais e prevenir ou reverter a atrofia muscular.^(60,61) Dentre as

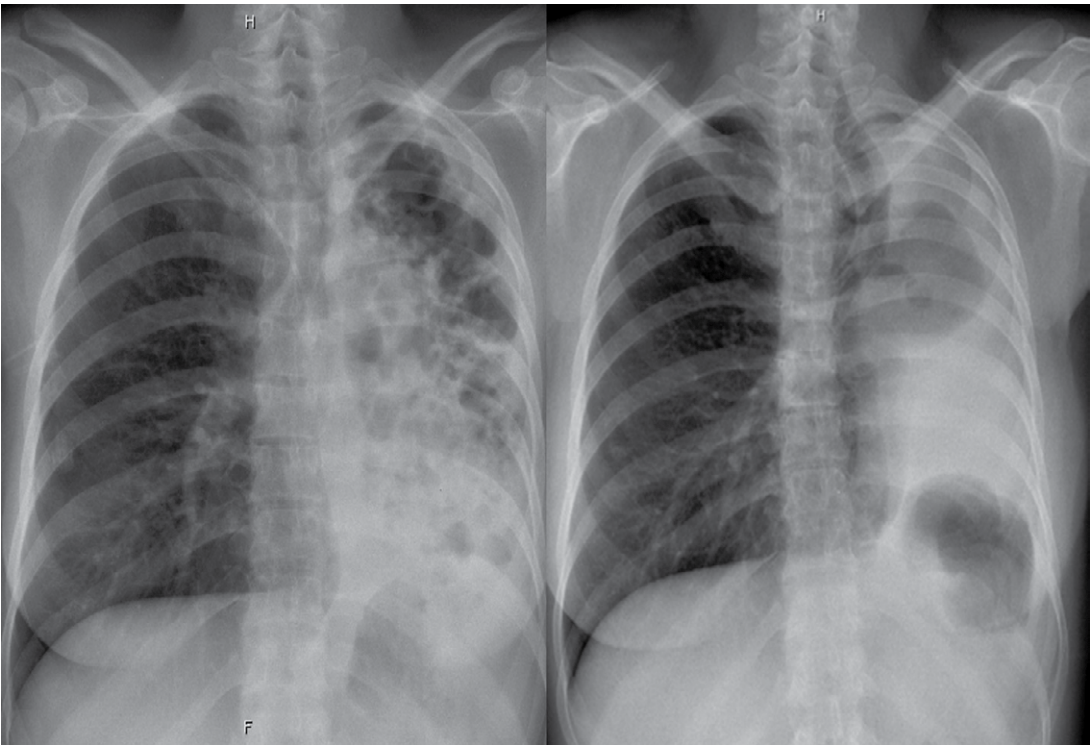


Figura 1. Radiografias pré e pós-tratamento de um paciente com tuberculose multirresistente, mostrando sequelas no lado esquerdo.

		Pred	A1	% (A1/P)	A2	% (A2/P)	D%(A2/A1)
Hora			02:21:51		03:13		
Fecha			15-06-11		15-06		
FVC	[L]	3.17	1.90	60	2.08	65	9
FEV ₁	[L]	2.74	1.00	37	1.21	44	21
FEV ₁ % FVC	[%]		52.76		58.42		11
MMEF 75/25	[L/s]	3.62	0.37	10	0.44	12	17
PEF	[L/s]	6.51	2.68	41	2.83	43	6
FET	[s]		7.37		8.51		15
V backextrapolation ex	[L]		0.02		0.04		159

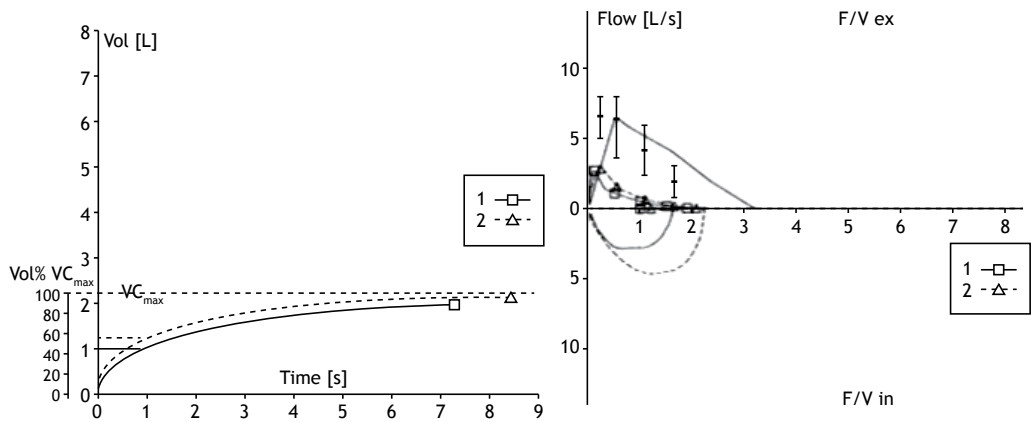


Figura 2. Achados espirométricos em um paciente com tuberculose multirresistente grave, no fim do tratamento antituberculose.

indicações da reabilitação pulmonar estão evidências de dano pulmonar (resultando em distúrbio ventilatório obstrutivo ou restritivo), dessaturação de oxigênio induzida por exercício e qualidade de vida prejudicada.

Uma revisão recente da literatura disponível sobre sequelas crônicas após o término do tratamento antituberculose⁽⁴⁴⁾ concentrou-se especificamente em sequelas e sua avaliação funcional, bem como na destruição pulmonar e nas intervenções pulmonares disponíveis (oxigenoterapia de longa duração, ventilação, e fisioterapia respiratória, por exemplo). Os autores recomendaram que estudos futuros não apenas avaliassem os desfechos do tratamento farmacológico da tuberculose, mas também incluíssem uma descrição completa do estado fisiopatológico dos pacientes, incluindo aspectos radiológicos (Figura 1), achados espirométricos e resposta ao broncodilatador (Figura 2), avaliação dos volumes pulmonares por meio de pletismografia (Figura 3), DLCO (Figura 4), gasometria arterial, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e qualidade de vida (avaliada por meio de ferramentas validadas, tais como o *Saint George's*

Respiratory Questionnaire). Caso sejam implantados programas de reabilitação, é essencial colher informações sobre os desfechos pré e pós-reabilitação, bem como sobre os custos da intervenção.

O tabagismo é um fator de risco indiscutível de infecção pulmonar, inclusive tuberculose. Vários estudos populacionais mostram que o tabagismo aumenta o risco de tuberculose latente ou ativa.⁽⁶²⁾ Além disso, o tabagismo está relacionado com desfechos adversos (tratamento malsucedido ou morte), recidiva e aumento do risco de tuberculose resistente,⁽⁶³⁾ bem como com piora do padrão inicial de resistência aos tuberculostáticos. Uma abordagem coerente da cessação do tabagismo, incluindo uma ampla gama de intervenções (psicossociais e farmacológicas, por exemplo), comprovadamente aumenta as taxas de sucesso do tratamento em pacientes com tuberculose e diminui o risco de complicações pulmonares adicionais.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ Portanto, a OMS recomenda que medidas precoces e eficazes de cessação do tabagismo sejam integradas aos planos de controle da tuberculose já na atenção primária.⁽⁶⁷⁾ Em virtude do risco semelhante

		Pred	Best	A1	Act2	Act3	Act4	Act5	Act6	Act7	Act8	Act9	Act10	Act11	%(B/P)
Fecha		15-06-11													
Hora		02:48:10													
ITGV	[L]	2.60	3.04		3.03	3.07	3.02	3.06							117
RV	[L]	1.49	2.03		2.11	2.25	2.08	2.04							136
VC	[L]	3.15	2.04		1.92	2.04	2.00	1.97							65
IC	[L]	2.11	1.02		1.00	1.22	1.06	0.96							48
ERV	[L]	1.11	1.01		0.92	0.82	0.94	1.01							91
TLC	[L]	4.72	4.07		4.03	4.29	4.08	4.02							86
RV % TLC	[%]	31.9	49.94		52.3	52.5	51.1	50.9							157
R tot	[KPa * s/L]	0.30	1.02	1.05	0.98	1.03	0.98	0.97	1.02	0.96	1.03	1.07	1.08		341
R IN	[KPa * s/L]		0.72	0.74	0.66	0.74	0.74	0.71	0.64	0.61	0.76	0.68	0.74		
R EX	[KPa * s/L]		1.33	1.36	1.27	1.33	1.25	1.21	1.35	1.24	1.33	1.44	1.45		
Delta volue	ITGV [L]				0.17	0.05	0.17	0.09	0.18						
BF Res	[l/min]		90.63		88.2	93.8	88.2	90.9	93.8	93.8	96.8	88.2	90.9		

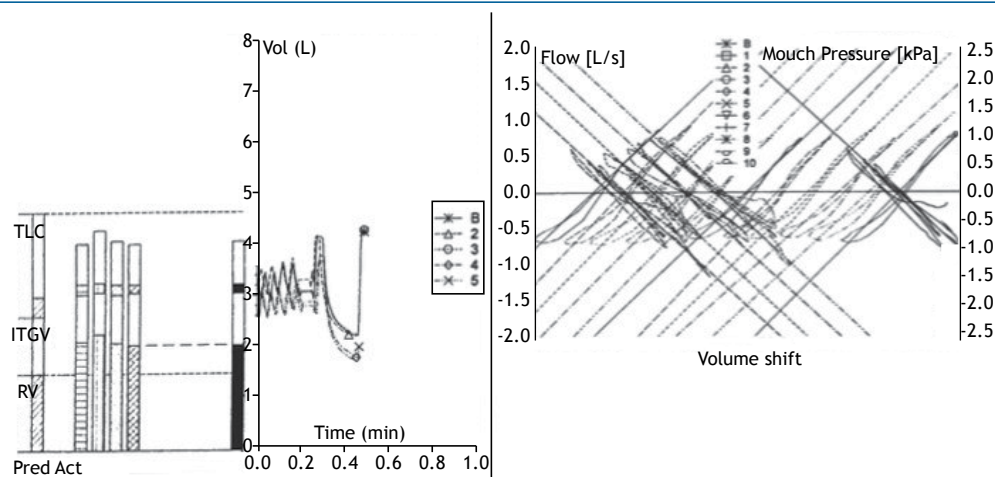


Figura 3. Pletismografia mostrando aprisionamento aéreo em um paciente com tuberculose multirresistente, após o término do tratamento antituberculose.

		Pred	Act1	Act2	Act3	A4	B	%(B/P)
Fecha			15-06-11					
Hora			03:13:56p.					
TLCOc SB	[ml/min/mmHg]	25.14	10.98>>	11.86>>			11.39>>	45>>
TLCOc/BSA	[mmol/min/kPa/m]		2.36	2.55			2.45	
TLCO/VA	[ml/min/mmHg/L]	5.33	3.95>>	4.30>>			4.12>>	77>>
RV-He	[L]	1.49	0.84	0.92			0.88	59
TLX-He	[L]	4.72	2.94	2.91			2.92	62
RV%TLC-He	[%]	31.88	28.67	31.56			30.12	94
VA	[L]	4.567	2.787	2.761			2.774	61
TA	[s]		10.80	11.10			10.95	
VIN	[L]	3.151	2.095	1.992			2.043	65
VC max (Spir)	[L]		2.21	2.21			2.21	
FI He	[%]		9.950	9.950			9.950	
FA He	[%]		5.898	5.702			5.800	
FI CO	[%]		0.300	0.300			0.300	
FA CO	[%]		0.096	0.087			0.092	
Hb	[g/100 ml]		13.50	13.50			13.50	
Discard vol	[L]		0.75	0.75			0.75	
Sample vol	[L]		0.60	0.60			0.60	
Insp. time	[s]		0.60	1.20			0.90	
Exp. time	[s]		0.20	0.20			0.20	
ATS Error codes			0	140			0	

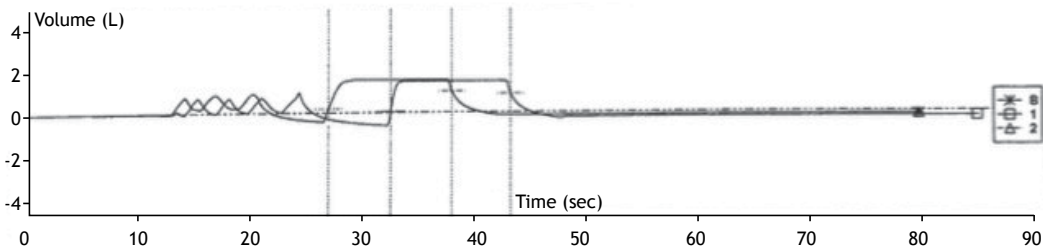


Figura 4. Redução grave (de 39%) da DLCO em um paciente com tuberculose multirresistente.

decorrente do abuso de álcool, intervenções comparáveis também têm sido recomendadas para indivíduos com dependência de álcool.^(68,69)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não obstante a existência de um tratamento eficaz, é comum encontrar pacientes com tuberculose na UTI, e a doença é um desafio evidente com desfechos ruins. O surgimento de cepas resistentes de *M. tuberculosis* recentemente restaurou a cirurgia torácica como uma das principais intervenções destinadas a combater a tuberculose. Casos de tuberculose multirresistente/extensivamente resistente têm tido desfechos favoráveis com o uso de cirurgia e tratamento farmacológico eficaz. Existem evidências recentes de que sequelas pós-infecciosas crônicas da tuberculose são comuns mesmo após o tratamento eficaz, mais ainda após a cirurgia.⁽⁴⁴⁾ Isso sugere que a maioria dos casos de tuberculose avançará em direção a comprometimento da função pulmonar (obstrução principalmente, mas às vezes restrição), prejuízo da qualidade de vida e diminuição

do desempenho (medido por testes de caminhada ou outros). Portanto, outras intervenções — reabilitação pulmonar (incluindo exercícios supervisionados, exercícios torácicos/respiratórios e expectoração), terapia para cessação do tabagismo e prevenção (de infecções bacterianas secundárias e exacerbações), complementadas por apoio psicológico e nutricional — são necessárias para proteger ou restaurar a capacidade residual funcional, melhorando assim a qualidade de vida e retardando o avanço em direção à fragilidade.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado no âmbito dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax* e da *European Respiratory Society/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*; do plano de pesquisa operacional do *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA) e da *Global TB Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization; 2018.
- 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 J, Duarte R, Guglielmetti L, Mu-oz Torrico M, et al. Team approach to manage difficult-to-treat TB cases: Experiences in Europe and beyond. *Pulmonology*. 2018;24(2):132-141. <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>
- Global Alliance for Public Relations and Communications Management [homepage on the Internet]. Lugano: Global Alliance [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://www.globalalliancepr.org/>
- U.S. National Institutes of Health. U.S. National Library of Medicine [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2018 Jul 9]. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Gilpin C, Korobitsyn A, Migliori GB, Raviglione MC, Weyer K. The World Health Organization standards for tuberculosis management. *Eur Respir J*. 2018;51(3). pii: 1800098. <https://doi.org/10.1183/13993003.00098-2018>
- Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with TB requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:54. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-54>
- Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lassence 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*. 2010;27(3):513-20. <https://doi.org/10.1007/s001340000849>
- 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>
- Frame RN, Johnson MC, Eichenhorn MS, Bower GC, Popovich J Jr. Active tuberculosis in the medical intensive care unit: a 15-year retrospective analysis. *Crit Care Med*. 1987;15(11): 1012-4. <https://doi.org/10.1097/00003246-198711000-00005>
- Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care*. 2013;17(5):240. <https://doi.org/10.1186/cc12760>
- Passi NN, Buckley J. Tuberculosis on the intensive care unit. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(3):142-147. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.3.142>
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn F. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368(8):745-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1200894>
- World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-loanas 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>
- Lee K, Kim JH, Lee JH, Lee WY, Park MS, Kim JY, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by miliary tuberculosis: a multicentre survey in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(8):1099-103. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0557>
- Otu A, Hashmi M, Mukhtar AM, Kwizera A, Tiberi S, Macrae B, et al. The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. *J Crit Care*. 2018;45:184-196. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2018.03.015>
- Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*. 2006;22(2):255-71. vi. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.011>
- Koegelenberg CF, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Iruksen EM, Rosenkranz B, et al. The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. *S Afr Med J*. 2013;103(6):394-8. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.6344>
- National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. NICE; c2019 [cited 2018 Jul 9]. Tuberculosis NICE guideline 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
- Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):223-37. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70321-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70321-3)
- Yang JY, Han M, Koh Y, Kim WS, Song JW, Oh YM, et al. Effects of Corticosteroids on critically ill Pulmonary Tuberculosis Patients With Acute Respiratory Failure: a Propensity Analysis of Mortality. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1449-1455. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw616>
- Filiz KA, Levent D, Emel E, Pelin U, Turkey A, Aybuke K. Characteristics of Active Tuberculosis Patients Requiring Intensive Care Monitoring and Factors Affecting Mortality. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(3): 158-64. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.3.158>
- 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>
- Perelman MI, Strelzov VP. Surgery for pulmonary tuberculosis. *World J Surg*. 1997;21(5):457-67. <https://doi.org/10.1007/PL00012270>
- World Health Organization Regional Office for Europe. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-resistant TB. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2014.
- Dara M, Sotgiu G, Zaleskis R, Migliori GB. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? *Eur Respir J*. 2015;45(3):577-82. <https://doi.org/10.1183/09031936.00229514>
- Madansein R, Parida S, Padayatchi N, Singh N, Master I, Naidu K, et al. Surgical Treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015;32:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.01.019>
- Giller DB, Giller BD, Giller GV, Shcherbakova GV, Bizhanov AB, Enilenis II, et al. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(5):967-972. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx447>
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Marrone MT, Venkataraman V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6-16. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0198>
- Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, Portilla S, Valcarcel M, Guerra D, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax*. 2007;62(5):416-21. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051961>
- Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment

- regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>
42. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang CY, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):887-895. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw002>
 43. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DA, Fielding K, et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16:262. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>
 44. Mu-oz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>
 45. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest.* 2007;131(6):1817-24. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2949>
 46. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño 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>
 47. Buist S, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):703-8.
 48. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2015;32:138-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
 49. Ryu YJ, Lee JH, Chun EM, Chang JH, Shim SS. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with tuberculous destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(2):246-50, i.
 50. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease. 2nd Edition. Sheffield: European Respiratory Society; 2017.
 51. Atif M, Sulaiman SA, Shafie AA, Asif M, Sarfraz MK, Low HC, et al. Impact of tuberculosis treatment on health-related quality of life of pulmonary tuberculosis patients: a follow-up study. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:19. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-19>
 52. Kruijshaar ME, Lipman M, Essink-Bot ML, Lozewicz S, Creer D, Dart S, et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(3):296-302.
 53. Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):577-86. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005613>
 54. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
 55. de Grass D, Manie S, Amosun SL. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: a pilot study. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):866-72. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i4.14>
 56. Jones R, Kirenga BJ, Katagira W, Singh SJ, Pooler J, Okwera A, et al. A pre-post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3533-3539. <https://doi.org/10.2147/COPD.S146659>
 57. Ando M, Mori A, Esaki H, Shiraki T, Uemura H, Okazawa M, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest.* 2003;123(6):1988-95. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1988>
 58. Tada A, Matsumoto H, Soda R, Endo S, Kawai H, Kimura G, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2002;40(4):275-81.
 59. Betancourt-Peña J, Muñoz-Erazo BE, Hurtado-Gutiérrez H. Effect of pulmonary rehabilitation in quality of life and functional capacity in patients with tuberculosis sequelae [Article in Spanish]. *NOVA.* 2015;13(24):47-54.
 60. Celli BR. Chronic respiratory failure after lung resection: the role of pulmonary rehabilitation. *Thorac Surg Clin.* 2004;14(3):417-28. [https://doi.org/10.1016/S1547-4127\(04\)00017-9](https://doi.org/10.1016/S1547-4127(04)00017-9)
 61. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2499-505. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a38937>
 62. 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>
 63. Zhang C, Wang Y, Shi G, Han W, Zhao H, Zhang H, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health.* 2016;16:42. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2711-z>
 64. Awaisu A, Nik Mohamed MH, Mohamad Noordin N, Abd Aziz N, Syed Sulaiman SA, Muttalif AR, et al. The SCIDOTS Project: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2011;6:26. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-6-26>
 65. Aryanpur M, Hosseini M, Masjedi MR, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H, et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2016;16:369. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1727-4>
 66. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008286.pub3>
 67. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Jul 9]. A guide for tuberculosis patients to quit smoking 2014. [Adobe Acrobat document, 16p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112834/9789241506922_eng.pdf?sequence=1
 68. 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>
 69. 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/10.1183/13993003.01468-2016>



Infecção latente por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas

Camila Anton^{1,2,a}, Felipe Dominguez Machado^{1,2,b},
Jorge Mario Ahumada Ramirez^{1,2,c}, Rafaela Manzoni Bernardi^{1,2,d},
Penélope Esther Palominos^{3,e}, Claiton Viegas Brenol^{3,f},
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{4,g}, Denise Rossato Silva^{1,2,h}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

3. Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

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

a. <http://orcid.org/0000-0003-2288-6351>

b. <http://orcid.org/0000-0001-5868-7974>

c. <http://orcid.org/0000-0002-9564-9376>

d. <http://orcid.org/0000-0003-4424-0113>

e. <http://orcid.org/0000-0003-0132-4325>

f. <http://orcid.org/0000-0003-0229-7912>

g. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>

h. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>

Recebido: 24 janeiro 2019.

Aprovado: 27 fevereiro 2019.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

INTRODUÇÃO

A maioria das pessoas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) não possui sinais ou sintomas da doença, quadro conhecido como infecção latente por tuberculose (ILTb). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 2 a 3 bilhões de pessoas no mundo estão infectadas por Mtb, das quais 5 a 15% irão evoluir de ILTB para a doença sintomática ativa durante sua vida. A reativação da ILTB é responsável pela grande proporção de casos de tuberculose (TB) ativa, o que torna o diagnóstico e o tratamento cruciais, especialmente em grupos de alto risco. ⁽¹⁻³⁾

A introdução de agentes biológicos, sobretudo inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF), para o tratamento de doenças imunomediadas, como artrite reumatoide (AR) e outras doenças reumatológicas, aumentou o risco de desenvolvimento de TB. ⁽⁴⁾ Os iTNF podem favorecer a reativação da TB ao neutralizar o TNF, o qual protege o hospedeiro contra o Mtb e desempenha um papel fundamental para a formação do granuloma que limita a extensão da lesão. ^(1,5,6)

RESUMO

A maioria das pessoas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) não possui sinais ou sintomas da doença, quadro conhecido como infecção latente por tuberculose (ILTb). A introdução de agentes biológicos, sobretudo inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF), para o tratamento de doenças imunomediadas, como artrite reumatoide (AR) e outras doenças reumatológicas, aumentou o risco de reativação de ILTB, levando ao desenvolvimento de tuberculose (TB) ativa. Assim, esta revisão abordará os aspectos relacionados à ILTB em pacientes com doenças reumatológicas, especialmente naqueles em uso de medicamentos iTNF. Para tanto, serão considerados a definição e a prevalência de ILTB, os mecanismos associados às doenças e às medicações em uso, bem como os critérios para rastreamento, diagnóstico e tratamento da ILTB. Como a reativação da ILTB é responsável pela grande proporção de casos de TB ativa, o diagnóstico e o tratamento adequados são cruciais, principalmente em grupos de alto risco, como os pacientes com doenças reumatológicas.

Descritores: Tuberculose; Tuberculose latente; Teste tuberculínico; Tratamento anti-TNF; Fator de necrose tumoral alfa; Artrite reumatoide.

Dessa forma, o objetivo deste artigo é revisar os aspectos relacionados à ILTB em pacientes com doenças reumatológicas, especialmente naqueles em uso de medicamentos iTNF. Para tanto, serão abordados a definição e a prevalência de ILTB, os mecanismos associados às doenças e às medicações em uso, bem como os critérios para rastreamento, diagnóstico e tratamento da ILTB.

DEFINIÇÃO E MECANISMOS DA ILTB NAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

De acordo com a OMS, a ILTB é caracterizada pela presença de resposta imune persistente ao Mtb, sem evidências clínicas de doença ativa. ⁽⁷⁾ A chance de infecção após se expor ao bacilo da TB é de cerca de 30% em pessoas saudáveis, dependendo do grau de exposição, da infectividade do caso índice e dos fatores imunológicos do indivíduo. Aproximadamente 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos e, então, desenvolvem a doença ativa logo após a infecção. Outros 5% adoecem posteriormente por reativação da infecção

Correspondência para:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Bairro Santa Cecília, CEP: 90003-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 51 3359-8000. E-mail: denise.rossato@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

latente ou em consequência de uma nova exposição ao bacilo. Além disso, diversos fatores podem aumentar o risco de reativação da TB, como as doenças ou os tratamentos imunossupressores utilizados nas doenças reumatológicas.⁽⁸⁾

De acordo com pesquisas realizadas em pacientes com AR, mesmo aqueles que nunca usaram iTNF têm um risco de TB de duas a dez vezes maior em comparação com a população geral.⁽⁹⁻¹³⁾ Em um desses estudos, que foi de coorte prospectivo de base populacional,⁽⁹⁾ realizado na Suécia, demonstrou-se que pacientes com AR não expostos a biológicos tinham um risco quatro vezes maior de TB quando comparados à população geral, ressaltando que o risco de TB independe do uso de iTNF e que, provavelmente, esteja associado à imunossupressão ligada à doença e à utilização de outras medicações, como os corticosteroides.

De qualquer forma, o uso de iTNF está relacionado a um risco de TB de 2 a 30 vezes maior, dependendo do medicamento utilizado e do local de realização do estudo.⁽⁹⁻¹⁴⁾ Sabe-se que o TNF possui um papel crítico em relação à resposta do hospedeiro à infecção, pois influencia o transporte de células até o foco infeccioso, promovendo a formação do granuloma capaz de conter a progressão da doença, bem como aumenta a capacidade fagocítica dos macrófagos e a morte de bactérias intracelulares viáveis. Além disso, o TNF é responsável pela manutenção da integridade estrutural do granuloma. Assim, o uso de antagonistas do TNF leva à retomada do crescimento micobacteriano dentro do granuloma, resultando, até mesmo, na sua desintegração estrutural (Figura 1).^(15,16)

Outra classe de medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas são os biológicos não iTNF, tais como: anti-interleucina-1 (IL-1) anakinra (ANK), inibidor do receptor de IL-6 tocilizumabe (TCZ), anti-CD20 rituximabe (RTX), bloqueador do coestímulo dos linfócitos T abatacepte (ABT), anti-IL-12 e IL-23 uestequinumabe (UST) e anti IL-17 secuquinumabe (SEC). Conforme dados de ensaios clínicos controlados e de registros nacionais, os biológicos não iTNF têm um risco de reativação de TB desprezível. Assim, provavelmente, nesses casos, o rastreamento de ILTB não seja necessário e esses medicamentos sejam a opção mais segura em pacientes com risco aumentado de reativação de TB.⁽¹⁷⁾

DIAGNÓSTICO DE ILTB

Para o diagnóstico de ILTB, há o teste tuberculínico (TT), também conhecido como prova tuberculínica ou reação de Mantoux, e os testes IGRA (do inglês *interferon-gamma release assay* – ensaio de liberação do interferon gama). Ambos não diferenciam a infecção de doença ativa, por isso são apenas utilizados para diagnosticar a ILTB.⁽⁷⁾

Teste tuberculínico (TT)

O TT tem sido utilizado há muitos anos para o diagnóstico da ILTB. De duas a dez semanas após

a infecção pelo Mtb, os linfócitos T tornam-se sensíveis aos componentes do bacilo, e a injeção de antígeno tuberculínico desencadeia uma reação de hipersensibilidade tardia. A tuberculina utilizada no Brasil (PPD-Rt23) é aplicada segundo a técnica e o material preconizados pela OMS, por via intradérmica, na parte anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mL, equivalente a 2 UT (unidade tuberculínica). A leitura do TT é realizada de 48 a 72 horas após a aplicação (com a possibilidade de se estender por até 96 horas), medindo-se o diâmetro transverso da área endurecida em milímetros e desprezando-se o eritema circundante. Em pacientes candidatos ao uso de biológicos para doenças reumatológicas, considera-se o critério ≥ 5 mm para indicar tratamento de ILTB.^(8,18)

Podem ocorrer resultados falso-positivos (TT positivo e sem ILTB) em indivíduos infectados por micobactérias não tuberculosas ou vacinados com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG), principalmente se a vacinação (ou revacinação) ocorrer após o primeiro ano de vida, quando a BCG produz reações maiores e mais duradouras. Contudo, o efeito da BCG neonatal no TT diminui gradualmente nos primeiros sete anos de vida.⁽¹⁹⁾ Além disso, vacinação com a BCG não tem influência significativa na resposta do TT após dez anos.⁽²⁰⁾ Em países endêmicos, a positividade do TT reflete mais provavelmente uma alta prevalência de ILTB do que um resultado da vacinação com a BCG.^(19,20)

Já os resultados falso-negativos (TT negativo e com ILTB) podem ocorrer em pacientes imunossuprimidos em uso de corticosteroides (doses de prednisona > 15 mg/dia) e de outros imunossupressores, situação bastante comum em indivíduos com doenças reumatológicas. Além disso, na AR, a função das células T está alterada, o que pode resultar em inabilidade em desenvolver uma reação adequada no TT.⁽²¹⁾ O mecanismo exato para essa alteração não está completamente elucidado, mas se sabe que, na AR, há uma diminuição na quantidade e na função das células T regulatórias (CD4+ e CD25+), e o número de células T CD4+ determina a magnitude da resposta ao TT.^(22,23)

De fato, taxas mais baixas de positividade para o TT têm sido descritas em pacientes com AR.^(21,24-28) Em um estudo de caso-controle,⁽²⁷⁾ realizado na Turquia, a frequência de positividade do TT em pacientes com AR (29,8%) foi menor do que em pacientes com espondilite anquilosante (EA) (65,9%). Já em outro estudo,⁽²⁸⁾ ocorrido no Brasil, a prevalência de TT positivo foi maior no grupo controle (33,3%) em relação aos pacientes com AR (14,6%) ($p = 0,034$).

Além dessas, outra desvantagem do TT é a possibilidade do efeito booster. Indivíduos infectados pelo Mtb podem ter a capacidade de reação ao TT reduzida com o tempo em razão da perda de resposta dos linfócitos T de memória, o que poderia causar um resultado falso-negativo em um primeiro TT. O efeito booster ocorre quando o segundo TT, realizado de uma a três semanas após o primeiro, tem resultado ≥ 10 mm, com aumento de pelo menos 6 mm em relação ao TT prévio. Assim, sempre que o TT for repetido no

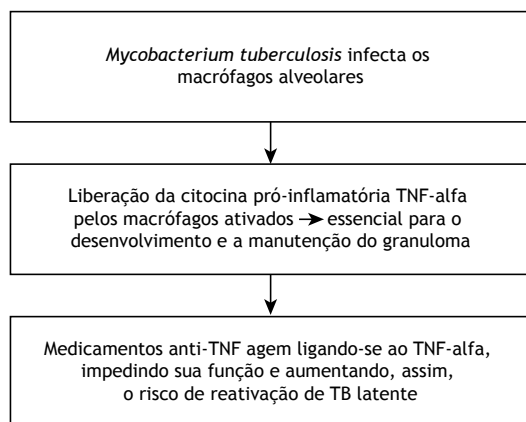


Figura 1. Efeitos do anti-TNF na formação do granuloma.

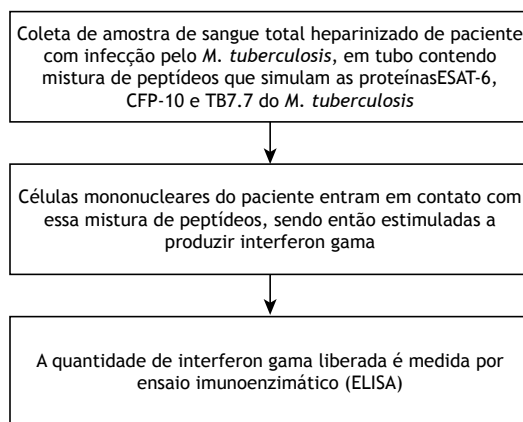


Figura 2. QuantiFERON-TB Gold in tube (QFT).

período de três semanas, os resultados devem ser interpretados com cautela para não confundir o efeito booster com viragem tuberculínica e ter uma falsa indicação de ILTB. De qualquer forma, a indicação de pesquisa de efeito booster (repetir TT em até três semanas) é atualmente restrita a profissionais da saúde que foram negativos no primeiro TT, para posterior acompanhamento anual de conversão tuberculínica.⁽⁸⁾

Apesar das suas limitações, como baixa sensibilidade em imunossuprimidos, reações cruzadas com a vacinação BCG e infecções por micobactérias não tuberculosas, o TT ainda é o teste mais amplamente disponível para a prática clínica.⁽⁸⁾

Testes IGRA

Os testes IGRA detectam a produção do interferon- γ (IFN- γ) oriundo dos linfócitos T do sangue periférico ativados por antígenos específicos. Atualmente, há dois kits comerciais disponíveis: o QuantiFERON-TB Gold in tube (QFT), com base no método ELISA e já validado para uso no Brasil, e o T-SPOT.TB, fundamentado em método imunoenzimático simplificado (ELISPOT). O teste QFT utiliza os antígenos da região RD1 do Mtb, o ESAT-6, o CFP-10 e o TB7.7, para medir as respostas de IFN- γ dos pacientes (Figura 2) e é considerado positivo se o valor do IFN- γ (quantificado em UI/mL) estiver acima do limite superior do teste. Já o teste T-SPOT.TB estima o número de células produtoras de IFN- γ e é considerado positivo se o número de células for maior que o controle negativo.

Eles têm uma excelente especificidade (90-100%) por não serem afetados pela vacinação BCG e, assim como o TT, um bom nível de concordância, embora possam ocorrer resultados discordantes em até 15% dos pacientes, dependendo da população estudada (portadores de HIV, cirróticos, indivíduos com doenças autoimunes, transplantados e vacinados por BCG).⁽²⁹⁻³¹⁾ Resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer nos testes IGRA por causa da contaminação mitogênica das células isoladas.⁽³²⁾ Entretanto, uma metanálise de 2016,⁽³³⁾ que incluiu 11 estudos, demonstrou que, em pacientes com vacinação BCG prévia ou em uso de corticosteroides, os testes IGRA

seriam a melhor escolha para identificar pacientes com ILTB, pois apresentam menos resultados falso-positivos e falso-negativos em comparação com o TT.

A realização do exame em apenas uma única visita do paciente e a rapidez nos resultados são outras vantagens dos testes IGRA. Contudo, o custo elevado,⁽⁸⁾ a necessidade de pessoal e de equipamento especializado e a possibilidade de conversão e de reversão em testes seriados são suas desvantagens. A significância clínica das conversões e das reversões nos testes IGRA permanece incerta, mas se sabe que elas podem ser causadas pelo uso de corticosteroides e iTNF, devendo ser considerada essa possibilidade sempre que o teste for repetido.

O Quadro 1 mostra a comparação entre o TT e os testes IGRA.

PREVALÊNCIA DE ILTB NAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

A prevalência de ILTB em pacientes com doenças reumatológicas foi avaliada em alguns estudos,^(1,36-40) geralmente por meio do TT, com resultados variáveis que podem ser explicados por diferenças na seleção de pacientes (quais doenças reumatológicas foram incluídas) ou no uso de medicações concomitantes, especialmente corticosteroides.

Em estudo realizado em Fortaleza⁽³⁷⁾ com 157 pacientes candidatos ao uso de infliximabe, a prevalência geral de ILTB foi de 13%, dos quais 4% na AR, 26% na EA e 23% na artrite psoriática (AP). Foi questionado o valor limitado do TT nessa população, porém não foi descrito o uso de corticosteroides, o que pode ter interferido nos resultados do TT. Outra pesquisa, feita em Recife, avaliou 48 pacientes com AR que faziam uso de prednisona, com uma dose média de $12,7 \pm 6,7$ mg/dia, encontrando uma baixa prevalência de ILTB (14,6%), o que é passível de explicação, ao menos parcialmente, por resultados falso-negativos do TT, que podem ocorrer com doses > 15 mg de prednisona.⁽⁸⁾

Outros dois estudos,^(1,38) também conduzidos no Brasil, mostraram prevalências maiores. Um deles, realizado

Quadro 1. Comparação entre o TT e os testes IGRA.

TT	IGRA
Falso-positivos pela BCG e pelas micobactérias não tuberculosas.	Resultados não afetados pela vacinação BCG e pelas micobactérias não tuberculosas.
Falso-negativos em imunossuprimidos.	Dados limitados em imunossuprimidos (embora pareça sofrer menos influência da imunossupressão que o TT) e em pacientes recentemente expostos ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
- Sensibilidade de 77% e especificidade de 97% (não vacinados com BCG). - Especificidade baixa e heterogênea - 35% a 78,6% (vacinados com BCG).	- Sensibilidade de 78% e especificidade de 99% (não vacinados com BCG).* - Especificidade de 98% (vacinados com BCG).*
Possibilidade de variabilidade entre observadores.	Sem possibilidade de variabilidade entre observadores.
Necessidade de duas visitas (para leitura do teste).	Apenas uma visita para coleta de sangue.
Resultados mais demorados.	Resultados mais rápidos.
Necessidade de treinamento para leitura do resultado do teste.	Necessidade de pessoal qualificado e equipamento especializado.
Baixo custo.	Alto custo.

TT: teste tuberculínico; IGRA: interferon-gamma release assay; BCG: bacilo de Calmette-Guérin.^(8,34,35) *Resultados referentes ao Quantiferon.

em São Paulo,⁽³⁸⁾ avaliou 202 pacientes com AR, dos quais 32,7% tiveram diagnóstico de ILTB. Além disso, mais de 80% dos pacientes selecionados faziam uso de prednisona, mas com uma dose baixa ($9,9 \pm 5,3$ mg/dia). Outro estudo, ocorrido em Porto Alegre,⁽⁴¹⁾ incluiu 176 pacientes com doenças reumatológicas (dos quais 89 AR, 49 EA e 31 AP) e demonstrou uma prevalência de ILTB de 29,5%, apesar do uso de prednisona por 46,6% dos pacientes, com uma dose média de $12,2 \pm 8,4$ mg/dia. Prevalência semelhante foi encontrada no Peru (29,4%), com todos os pacientes recebendo prednisona em doses de $\leq 7,5$ mg/dia.⁽³⁶⁾ Já na Índia, região com elevada prevalência de TB, Agarwal e cols.⁽³⁹⁾ evidenciaram, em sua pesquisa, uma prevalência de ILTB de 20,4%, que não foi afetada pelo uso de metotrexato, mas que foi menor em pacientes com uso recente de corticosteroides (3%) em comparação com pacientes que não os usaram nos últimos três meses (25%) ($p = 0,0002$).

RECOMENDAÇÕES DE RASTREAMENTO DE ILTB EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

A OMS recomenda que todos os pacientes que irão iniciar tratamento com os iTNF sejam sistematicamente testados e, se indicado, tratados para ILTB. Para o diagnóstico de ILTB, podem ser usados tanto o TT quanto os testes IGRA. Naqueles pacientes sem sinais e sintomas de TB, em atividade e positivo para TT ou IGRA, deve ser solicitada uma radiografia de tórax para descartar TB ativa. Se a radiografia for negativa, o tratamento para ILTB está indicado.⁽⁷⁾

Já o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda que seja dada alta prioridade para o tratamento da ILTB em indivíduos em uso de medicamentos iTNF (ou que irão usá-los) e que tenham um teste IGRA positivo ou um TT ≥ 5 mm. Para o diagnóstico de ILTB, é aconselhável a realização dos testes IGRA no caso de pessoas vacinadas com a BCG, bem como a solicitação de radiografia de tórax sempre

que um teste IGRA ou o TT for positivo. Indivíduos com lesões fibróticas ou nodulares consistentes com TB antiga são candidatos com alta prioridade ao tratamento de ILTB, após a exclusão de TB em atividade. Ademais, baciloscopia de escarro está indicada em pacientes com IGRA ou TT positivo e radiografia anormal ou que apresentem sintomas respiratórios (mesmo com radiografia normal).⁽⁴¹⁾

A recomendação do Ministério da Saúde (MS) do Brasil é de que todas as pessoas que irão iniciar o uso de medicamentos iTNF sejam investigadas quanto à ILTB. Caso um dos testes IGRA seja positivo ou haja o TT ≥ 5 mm, indica-se o tratamento de ILTB, desde que exclua TB em atividade.⁽⁸⁾

Por fim, o *American College of Rheumatology* (ACR) recomenda que seja feito rastreamento para identificar ILTB em todos os pacientes considerados para tratamento com agentes biológicos, independentemente da presença de fatores de risco para ILTB. Tanto o TT quanto os testes IGRA podem ser usados, entretanto aconselha-se optar pelo último nos casos de pacientes vacinados com BCG. Caso seja positivo o TT ou um dos testes IGRA, deve-se realizar radiografia de tórax dos pacientes. Se a radiografia for sugestiva de TB ativa, faz-se baciloscopia de escarro para descartar TB. Uma vez que os pacientes com AR podem ter resultados falso-negativos do TT ou dos testes IGRA devido à imunossupressão, testes negativos não devem ser interpretados como exclusão da possibilidade de ILTB. Dessa forma, em pacientes com AR, fatores de risco para ILTB e rastreamento inicial negativo, é recomendada a repetição do TT ou do IGRA entre uma e três semanas após o teste inicial. O rastreamento anual é recomendado em pacientes que moram ou trabalham em locais onde existe a probabilidade de exposição à TB, enquanto durar o tratamento com agentes biológicos.^(42,43) Já foi demonstrado que aproximadamente 1/3 dos pacientes com rastreamento basal negativo desenvolve conversão em pelo menos um teste de rastreamento durante o tratamento com iTNF.⁽⁴⁴⁾

Os pacientes que testaram positivo no TT ou em um dos IGRA podem permanecer positivos mesmo após tratamento adequado da ILTB ou TB. Nesses casos, eles necessitam de monitorização periódica de sinais e sintomas de recorrência de TB, uma vez que a repetição dos testes não é útil no diagnóstico. Nas recomendações da ACR atualizadas em 2015, a única modificação é de que pacientes recebendo tofacitinibe devem seguir as mesmas orientações que pacientes em uso de biológicos.^(42,43)

TRATAMENTO DA ILTB

O ACR recomenda que o tratamento com biológicos seja iniciado ou recommçado após um mês de tratamento da ILTB ou, no caso de TB ativa, após o término do tratamento da TB. Já naqueles pacientes em uso de biológicos, sugere-se a suspensão destes.^(42,43)

Os esquemas de tratamento recomendados para ILTB em pacientes com doenças reumatológicas seguem as mesmas normas que para a população geral, sempre considerando a presença de outras comorbidades que possam influenciar a decisão terapêutica, além de monitoramento mensal.^(7,8)

A monoterapia com isoniazida (INH) permanece sendo o tratamento mais utilizado globalmente. Ela já foi avaliada em mais de 20 ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, mostrando uma redução média dos casos de TB de 60%, chegando até 90% de eficácia se a adesão ao tratamento for boa. Diversas durações de tratamento já foram estudadas, mas as mais comumente recomendadas são de seis e nove meses.^(45,46) Já o tempo de proteção varia conforme a duração de seguimento dos estudos, sendo de cinco anos na maioria dos estudos com isoniazida, embora o efeito protetor seja maior no primeiro ano após o tratamento.⁽⁴⁵⁾

Outra forma de tratamento é a rifampicina (RMP) em monoterapia, com uso por quatro meses. Ela foi avaliada em vários pequenos ensaios clínicos não randomizados, demonstrando eficácia igual ou superior a seis meses de INH.^(45,46) Um ensaio clínico randomizado⁽⁴⁷⁾ em pacientes chineses com silicose mostrou que a RMP em monoterapia, utilizada por três meses, foi mais efetiva que o placebo, a INH por seis meses e a combinação de INH com RMP por três meses. Recentemente, em outro ensaio clínico aberto, randomizado e multicêntrico, a RMP por quatro meses não foi inferior à INH por nove meses⁽⁴⁸⁾ e ainda demonstrou taxas maiores de conclusão de tratamento. A RMP em monoterapia também é considerada uma alternativa para locais com alta prevalência de monorresistência à INH, para casos de intolerância à INH e para aqueles pacientes improváveis de completar seis meses de INH.^(45,46)

A combinação de RMP com INH por três/quatro meses é também uma possibilidade para tratamento da ILTB. Uma metanálise de 2005,⁽⁴⁹⁾ incluindo estudos em Hong Kong, na Espanha e em Uganda, evidenciou que o esquema RMP mais INH por três meses tinha eficácia igual e perfil de efeitos adversos semelhante a esquemas de INH com duração de 6 a 12 meses.

Entretanto, foi demonstrado que a incidência de hepatite com esse esquema só é menor do que os esquemas com INH utilizados por 12 meses; quando comparada com INH por seis a nove meses, a incidência de hepatite é significativamente maior.⁽⁵⁰⁾

O esquema rifapentina (RPT) mais INH, utilizado com uma dose semanal durante três meses, no total de 12 doses, e recomendado, desde 2011, pelo CDC, já foi avaliado em pelo menos três ensaios clínicos randomizados⁽⁵¹⁻⁵³⁾ e em uma metanálise,⁽⁵⁴⁾ mostrando ser tão efetivo quanto a INH em monoterapia, com taxas superiores de conclusão de tratamento e menos hepatotoxicidade. Entretanto, pesquisas recentes^(55,56) com adultos de 50 a 70 anos, os quais foram randomizados para receber um de dois regimes curtos contendo rifapentina (três meses de RPT mais INH ou dois meses de RPT 600 mg duas vezes por semana, mais INH 600 mg), tiveram que ser interrompidas prematuramente devido à alta taxa de eventos adversos. Embora os estudos tenham limitações metodológicas, esses achados levantam preocupações quanto ao uso de RPT mais INH em adultos mais velhos e demandam uma avaliação mais cuidadosa. O CDC ainda sugere diversos esquemas: INH por seis ou nove meses, RIF por quatro meses e RPT mais INH por três meses.⁽⁴¹⁾

A OMS recomenda como primeira escolha de tratamento a INH por seis meses. Para locais com alta incidência de TB, ela sugere o esquema RPT mais INH por três meses e, para locais com baixa incidência de TB, INH por nove meses, RPT mais INH por três meses, RIF mais INH por três/quatro meses e RIF por três/quatro meses.⁽⁷⁾

Já a recomendação do MS do Brasil para tratamento da ILTB é a INH, na dose de 5 a 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 300 mg/dia em adultos, com duração de seis a nove meses; entretanto, considera-se que o mais importante é o número de doses, e não somente o tempo de tratamento. Também é indicada a utilização de 270 doses, tomadas de 9 a 12 meses, e de 180 doses, tomadas entre seis e nove meses, mas somente considerada em casos individuais após avaliação da adesão. Porém, há evidências de que o uso de 270 doses protege mais do que o de 180 doses.

O MS ainda sugere a RMP por quatro meses como opção para indivíduos com mais de 50 anos de idade, hepatopatas, com contatos de monorresistentes à INH e intolerância à INH, na dosagem de 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 600 mg/dia em adultos. Nesse caso, a utilização deve ser de, no mínimo, 120 doses, tomadas por quatro meses, podendo-se prolongar até seis meses.⁽⁸⁾ Também se considera que o mais importante é o número de doses, e não somente o tempo de tratamento.

O Quadro 2 resume os principais esquemas de tratamento.

CONCLUSÕES

Em 5-10% dos indivíduos com prejuízo da resposta imune ao Mtb, a ILTB pode progredir para TB

Quadro 2. Esquemas de tratamento da ILTB.

Esquema	Dose	Duração	Observações
Isoniazida	5 a 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 300 mg/dia em adultos. Recomenda-se a utilização de 270 doses.	6 a 9 meses	Primeira escolha de tratamento, conforme a OMS e o MS do Brasil.
Rifampicina	10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 600 mg por dia em adultos. Recomenda-se a utilização de, no mínimo, 120 doses.	4 meses	Opção para indivíduos com mais de 50 anos de idade, hepatopatas, com contatos de monorresistentes à INH e intolerância à INH.
Isoniazida mais rifapentina	Uma dose semanal: Isoniazida: 15 mg/kg de peso (máximo 900 mg). Rifapentina: 900 mg (> 50 kg).	3 meses (total de 12 doses)	Não disponível no Brasil.
Isoniazida mais rifampicina	Isoniazida: 5 mg/kg/dia de peso (máximo de 300 mg/dia). Rifampicina: 10 mg/kg/dia de peso (máximo de 600 mg).	3-4 meses	Incidência de hepatite maior que isoniazida por 6-9 meses.

ativa. Por essa razão, o rastreamento para ILTB é fortemente recomendado em pacientes com doenças reumatológicas, especialmente antes de iniciar tratamento com iTNF. O rastreamento envolve sempre a exclusão de TB ativa, e a recomendação do teste de escolha (TT ou IGRA) pode variar de acordo com a vacinação BCG e os custos e a disponibilidade dos testes. A primeira escolha de tratamento continua sendo a INH, por seis a nove meses, com a RMP por quatro meses como opção de tratamento. Indivíduos que vivem em locais com alta incidência de TB devem

ser testados anualmente para ILTB, enquanto durar o tratamento com iTNF.

Apesar dos avanços diagnósticos e de tratamento nessa área, ainda permanecem algumas lacunas no conhecimento da ILTB em pacientes com doenças reumatológicas. Há a necessidade de um teste diagnóstico com melhor desempenho e de esquemas de tratamento mais curtos e com menos efeitos adversos. Além disso, é importante avaliar o risco de resistência com o tratamento da ILTB, especialmente nos casos com baixa adesão. Por fim, faltam estudos que analisem a melhor estratégia de seguimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Garziera G, Morsch ALB, Otesbelgue F, Staub FL, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1891-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3714-6>. PMID:28589321.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33(5):956-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00120908>. PMID:19407047.
- WHO: World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Switzerland: WHO; 2018 [cited 2019 Jan 20]. Available from: www.who.int
- Ishiguro T, Takayanagi N, Kagiya N, Yanagisawa T, Sugita Y. Characteristics of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective single-center study. *Intern Med*. 2014;53(12):1291-8. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1936>. PMID:24930647.
- Baronnet L, Barnette T, Kahn V, Lacoïn C, Richez CST, Schaefferbeke T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78(3):279-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.12.004>. PMID:21273108.
- Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, Saadeh SS, Smadi M, Bashairah K. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics*. 2014;8:193-8. <http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S59574>. PMID:24790412.
- WHO: World Health Organization. Latent tuberculosis infection – Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Switzerland: WHO; 2018.
- Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2019 Jan 20]. Available from: www.saude.gov.br
- Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Asklund J et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1212-7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204960>. PMID:24608401.
- Asklund J, Ford CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):1986-92. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21137>. PMID:15986370.
- Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1436-9. PMID:12858438.
- Scirvo R, Armignacco O. Tuberculosis risk and anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis: a critical appraisal of national registry data. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(7):716-24. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12375>. PMID:24725559.
- Seong S-S, Choi C-B, Woo J-H, Bae KW, Joung C-L, Uhm W-S, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2007;34(4):706-11. PMID:17309133.
- Yonekura CL, Oliveira RDR, Tilton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(Suppl 2):477-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.003>. PMID:28739353.
- Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*. 2001;69(3):1847-55. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.3.1847-1855.2001>. PMID:11179363.
- Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185-206. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00028510>. PMID:20530046.
- Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91(0):56-64. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140103>. PMID:24789001.
- Conde MB, de Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR, et al. III Brazilian thoracic association guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>. PMID:19918635.

19. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(12):1401-6. PMID:19017449.
20. Araujo Z, Waard JH, de Larrea CF, Borges R, Convit J. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. *Vaccine.* 2008;26(44):5575-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.006>. PMID:18723065.
21. Panayi GS, Corrigan VM, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):317-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70204-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70204-0). PMID:11396095.
22. Martins MVBS, Lima MCBS, Duppre NC, Matos HJ, Spencer JS, Brennan PJ, et al. The level of PPD-specific IFN- γ -producing CD4⁺ T cells in the blood predicts the in vivo response to PPD. *Tuberculosis (Edinb).* 2007;87(3):202-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2006.07.006>. PMID:17049309.
23. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF α Therapy. *J Exp Med.* 2004;200(3):277-85. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20040165>. PMID:15280421.
24. Kim J-H, Cho S-K, Han M, Choi C-B, Kim T-H, Jun J-B, et al. Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB gold in tube test and the tuberculin skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(4):424-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.07.001>. PMID:22858451.
25. Bartalesi F, Goletti D, Spinicci M, Cavallo A, Attala L, Mencarini J, et al. Serial QuantiFERON TB-Gold in-tube testing during LTBI therapy in candidates for TNFi treatment. *J Infect.* 2013;66(4):346-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.017>. PMID:23103667.
26. Emery P, Panayi G, Symmons D, Brown G. Mechanisms of depressed delayed-type hypersensitivity in rheumatoid arthritis: the role of protein energy malnutrition. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(3):430-4. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.43.3.430>.
27. Köker IH, Pamuk ON, Karlıkaya C, Tuncbilek N, Cakir N. A low prevalence of purified protein derivative test positivity in Turkish patients with rheumatoid arthritis. Association with clinical features and HRCFT findings. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1):54-9. PMID:17417991.
28. Marques CDL, Duarte ÁLB, Lorena VMB, Souza JR, Souza W, Gomes YM, et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(2):121-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000200004>.
29. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest.* 2007;131(6):1898-906. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2471>. PMID:17565023.
30. Teutschbein J, Schumann G, Möllmann U, Grabley S, Cole ST, Munder T. A protein linkage map of the ESAT-6 secretion system 1 (ESX-1) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Res.* 2009;164(3):253-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2006.11.016>. PMID:17433643.
31. Hoffmann M, Tsinalis D, Vernazza P, Fierz W, Binet I. Assessment of an Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in haemodialysis patients. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(19-20):286-92. PMID:20131112.
32. Pai M, Denkiner CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00034-13>. PMID:24396134.
33. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):417-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2817-6>. PMID:25376466.
34. Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, Jois R, Pandey BD, Bhatnagar AK, et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(10):1313-25. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13129>. PMID:28730751.
35. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-Cell – based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177-12. PMID:18593687.
36. León DP, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1360-1. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.029041>. PMID:16100342.
37. Callado MRM, Lima JRC, Nobre CA, Vieira WP. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(1):46-52. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042011000100004>. PMID:21412605.
38. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, Saad CGS, Souza FHC, Calich AL, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):905-11. PMID:25199003.
39. Agarwal S, Das SK, Agarwal GG, Srivastava R. Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis: Implications on anti-TNF therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014;2014:430134. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/430134>. PMID:24707285.
40. Saitenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Naccache JM, Brauner M, Falgarone G, Dumont-Fischer D, et al. Screening for latent tuberculosis in anti-TNF- α candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(10):1307-14. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0111>. PMID:22863801.
41. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. LTBI: a guide for primary health care providers – Diagnosis of latent TB infection [Internet]. Atlanta: CDC; 2019 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/diagnosis.htm#specialConsiderationstb>
42. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):625-9. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>. PMID:22473917.
43. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):1-25. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22783>. PMID:26545825.
44. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1848-53. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205376>. PMID:24854354.
45. Haley CA. Treatment of latent tuberculosis infection. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2):TNMI7-0039-2016. <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0039-2016>. PMID:28409555.
46. Tang P, Johnston J. Treatment of latent tuberculosis infection. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2017;9(4):371-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40506-017-0135-7>. PMID:29238270.
47. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, MMRC: Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):36-41. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/145.1.36>. PMID:1731596.
48. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med.* 2018;379(5):440-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>. PMID:30067931.
49. Ene J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):670-6. <http://dx.doi.org/10.1086/427802>. PMID:15714411.
50. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest.* 1991;99(2):465-71. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.99.2.465>. PMID:1824929.
51. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005136>. PMID:21732833.
52. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine isoniazid or daily rifampin pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):922-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200512-1953OC>. PMID:16474028.
53. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155-66. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104875>. PMID:22150035.
54. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2018;55(2):244-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.030>. PMID:29910114.
55. Gao L, Zhang H, Xin H, Liu J, Pan S, Li X, et al. Short-course regimens of rifapentine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801470. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01470-2018>. PMID:30361241.
56. Menzies D, Trajman A. New short regimens for latent tuberculosis treatment: safety first! *Eur Respir J.* 2018;52(6):1802180. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02180-2018>. PMID:30573695.



Massa intracavitária calcificada: uma apresentação rara de aspergiloma

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

Mulher, 69 anos de idade, apresentava episódios recorrentes de hemoptise há 2 anos, um dos quais foi grave, levando à internação em unidade de terapia intensiva. Tinha história de tuberculose pulmonar tratada há 20 anos. A radiografia de tórax (Figuras 1A e 1B) e a TC de tórax (Figuras 1C e 1D) evidenciaram cavidade de paredes finas, contendo massa ovoide calcificada, no lobo superior direito. A paciente foi submetida a lobectomia superior direita. O exame microscópico mostrou que a massa era uma cápsula calcificada cheia de abundante material necrótico, hifas de fungo e cristais birrefringentes de oxalato de cálcio. Houve crescimento de *Aspergillus niger* em culturas. O diagnóstico final foi de aspergiloma pulmonar causado por *A. niger* e apresentando-se em forma de massa calcificada.

A bola fúngica ou aspergiloma é a causa mais comum de nódulos intracavitários, sendo geralmente resultante da colonização fúngica de cavidades pulmonares preexistentes.⁽¹⁾ Uma característica da infecção por *A. niger* que é fundamental para o diagnóstico é a presença de cristais de oxalato de cálcio, detectados por exame anatomopatológico.^(2,3) Alguns relatos iniciais de aspergilomas mencionaram calcificação, identificada nas radiografias de tórax, a qual se relaciona à presença de cristais de oxalato de cálcio. No entanto, até onde sabemos, não há relatos de aspergiloma apresentando-se como massa intracavitária calcificada identificada na tomografia computadorizada.

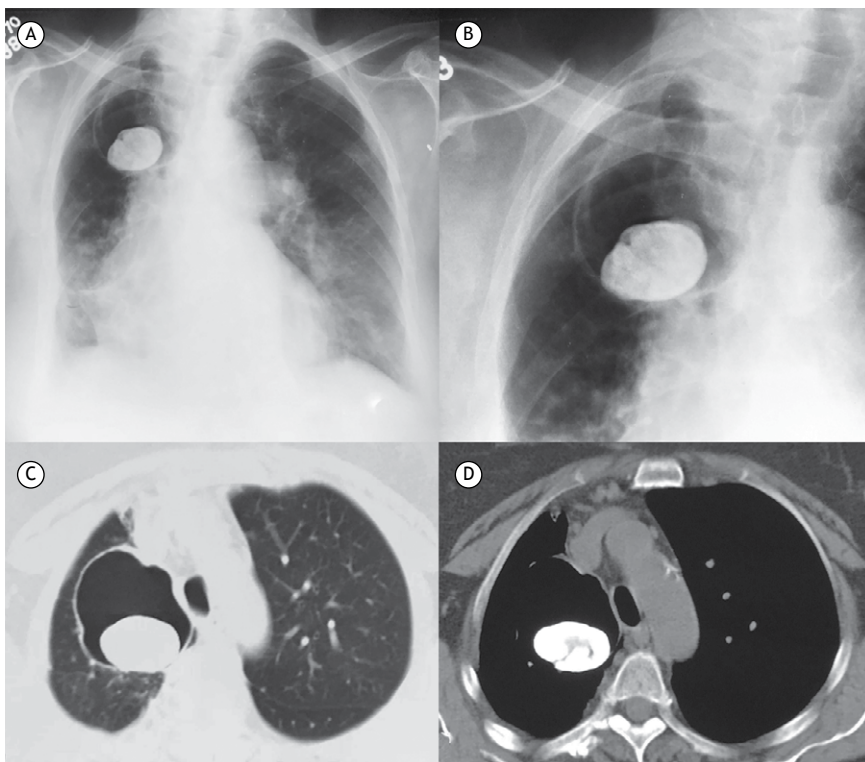


Figura 1. Radiografia de tórax (A), com visão detalhada da região pulmonar superior direita (B), evidenciando cavidade de paredes finas no lobo superior direito contendo massa ovoide calcificada com diâmetro máximo de cerca de 4 cm. TC de tórax com janelas para pulmão e mediastino (C e D, respectivamente), confirmando a presença da massa no interior da cavidade.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Intracavitary nodule. J Bras Pneumol. 2016(5);42:309. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000223>
2. Person AK, Chudgar SM, Norton BL, Tong BC, Stout JE. Aspergillus niger: an unusual cause of invasive pulmonary aspergillosis. J Med Microbiol. 2010;59(Pt 7):834-8. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.018309-0>
3. Oda M, Saraya T, Wakayama M, Shibuya K, Ogawa Y, Inui T, et al. Calcium oxalate crystal deposition in a patient with Aspergilloma due to Aspergillus niger. J Thorac Dis. 2013;5(4):E174-8. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.4>

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>



Vigilância da tuberculose em uma área endêmica do Nordeste brasileiro: O que revelam os indicadores epidemiológicos?

Carlos Dornels Freire de Souza^{1,2,a}, Thais Silva Matos^{3,4,b},
Victor Santana Santos^{5,c}, Franklin Gerônimo Bispo Santos^{2,d}

AO EDITOR,

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, e configura-se ainda como um importante problema de saúde pública em diversos países do mundo.⁽¹⁾ Em 2015, foram detectados aproximadamente 10,4 milhões de casos novos, resultando em mais de um 1 milhão de óbitos.⁽²⁾

Para o período 2016-2020, a Organização Mundial de Saúde elencou três grupos de países prioritários na vigilância da tuberculose com base na incidência da doença (magnitude), tuberculose associada ao HIV e tuberculose multirresistente. No total, 48 países são considerados prioritários, alguns deles compondo mais de um grupo. O Brasil faz parte de dois grupos prioritários, ocupando a 20ª posição do grupo referente à magnitude e a 19ª posição devido ao elevado número de casos com a coinfeção HIV/tuberculose.⁽²⁾

Embora o Brasil tenha experimentado uma importante redução na incidência da tuberculose ao longo dos últimos anos, o problema ainda está longe de ser solucionado. Em 2015, foram diagnosticados mais de 63 mil casos novos de tuberculose, com 6,8 mil em pessoas vivendo com o HIV e 4,5 mil óbitos relacionados à doença.^(3,4)

Todo esse contexto direciona para a necessidade de vigilância constante dos indicadores epidemiológicos. O monitoramento sistemático da doença permite avaliar tanto a magnitude do problema em uma dada localidade quanto os resultados das ações, planos e políticas de saúde que possam impactar na redução das taxas de incidência e de mortalidade.^(5,6)

Desse modo, o presente trabalho objetivou analisar o comportamento temporal dos indicadores de monitoramento da tuberculose no município de Juazeiro, localizado no estado da Bahia. Para tanto, um estudo ecológico de séries temporais foi conduzido. Foram incluídos todos os casos novos de tuberculose diagnosticados entre 2006 e 2015 em residentes no município. Os dados clínicos foram obtidos a partir do Sistema Nacional de Agravos de Notificação. Os dados populacionais necessários para o cálculo dos indicadores foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, utilizando-se o censo de 2010 e as projeções intercensitárias para os demais anos da série temporal.

Foram selecionados os seguintes indicadores epidemiológicos:

Grupo 1 - Indicadores de impacto das ações de controle da tuberculose

- Taxa de incidência de tuberculose/100 mil habitantes
- Taxa de incidência de tuberculose pulmonar ativa/100 mil habitantes
- Taxa de mortalidade por tuberculose/100 mil habitantes

Grupo 2 - Indicadores de resultado das ações de controle da tuberculose

- Proporção de coinfeção HIV/tuberculose
- Proporção de casos de tuberculose curados
- Proporção de casos de tuberculose que abandonaram tratamento
- Proporção de casos de tuberculose que realizaram tratamento diretamente observado
- Proporção de casos de retratamento de tuberculose
- Proporção de contatos de casos de tuberculose examinados entre os registrados

Para a análise de tendência foi aplicado o modelo de regressão linear com componente de tendência ($Y = b_0 + b_1X$), onde Y é a escala de valores da série temporal; b_0 corresponde à interseção entre a reta e o eixo vertical; b_1 corresponde à inclinação da reta; e X é a escala de tempo. Adotou-se um erro alfa de 5%. Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o programa R, versão 2.15.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

Ao analisar os indicadores de impacto das ações de controle da tuberculose no município estudado, não foi encontrada tendência de mudança no comportamento temporal em nenhum dos três indicadores (Tabela 1). No período de 2006 a 2015, a taxa de incidência de tuberculose variou entre 18,10 e 34,54 casos novos/100 mil habitantes, a taxa de incidência de tuberculose pulmonar ativa variou entre 9,68 e 14,06 casos/100 mil habitantes, e a taxa de mortalidade por tuberculose variou entre 0,46 e 2,48 óbitos/100 mil habitantes. A manutenção da carga da doença no município ao longo da série temporal sugere que há atividade na cadeia de transmissão, indicando a persistência do problema.

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Recife (PE) Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Arapiraca (AL) Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF – Petrolina (PE) Brasil.

4. Diretoria de Vigilância e Promoção à Saúde de Juazeiro, Juazeiro (BA) Brasil.

5. Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Arapiraca (AL) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-0837-8254>; b. <http://orcid.org/0000-0001-7669-2320>; c. <http://orcid.org/0000-0003-0194-7397>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-7007-4644>

Tabela 1. Indicadores de impacto e de resultado das ações de controle da tuberculose no município de Juazeiro (BA) entre 2006 e 2015.

Ano	Taxa de incidência de tuberculose/100 mil habitantes	Taxa de incidência de tuberculose pulmonar ativa/100 mil habitantes	Taxa de mortalidade por tuberculose/100 mil habitantes	Proporção de coinfeção HIV/TB, %	Proporção de casos de tuberculose curados, %	Proporção de casos de abandono de tratamento, %	Proporção de casos de tuberculose que realizaram TDO, %	Proporção de contatos de casos de tuberculose, %	Proporção de casos de tuberculose examinados entre os registrados, %
2006	21,11	10,08	0,96	6,82	75,00	5,00	0,00	0,00	57,49
2007	27,18	14,06	2,81	3,45	69,00	7,00	48,28	13,79	56,56
2008	18,10	9,68	1,68	6,98	70,00	5,00	46,51	6,98	60,61
2009	27,47	12,30	2,05	7,46	78,00	4,00	37,31	7,46	81,91
2010	29,30	12,12	1,52	6,90	67,00	9,00	25,86	13,79	63,09
2011	34,54	9,01	1,50	10,14	58,00	9,00	18,84	21,74	65,41
2012	28,78	8,44	2,48	12,07	59,00	14,00	25,86	15,52	68,46
2013	18,63	9,78	1,40	22,50	75,00	8,00	27,50	15,00	81,89
2014	28,63	12,00	0,46	12,90	68,00	8,00	17,74	11,29	72,16
2015	24,73	10,53	1,83	29,63	52,00	13,00	22,22	12,96	70,32
Inclinação	0,01356	-0,01267	-0,04373	0,18262	-0,02446	0,09480	0,09480	0,09480	0,02740
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Tendência	Estacionária	Estacionária	Estacionária	Crescente	Estacionária	Crescente	Crescente	Crescente	Estacionária
Gráfico									

TB: tuberculose; e TDO: Tratamento diretamente observado.

Comportamentos temporais semelhantes foram observados em São Paulo⁽⁷⁾ e no Paraná.⁽⁸⁾

Em relação aos indicadores de resultado das ações de controle da tuberculose (Tabela 1), evidenciaram-se tendências crescentes significativas em quatro dos seis parâmetros estudados: coinfeção HIV/tuberculose, abandono de tratamento, realização de tratamento diretamente observado e retratamento de tuberculose.

Os indicadores de resultado das ações mostram as fragilidades dos serviços de saúde do município de Juazeiro (BA) em acompanhar os pacientes. As baixas proporções de cura da doença, cuja recomendação da Organização Mundial de Saúde é de que se atinja no mínimo 85% dos casos, podem ser resultado da baixa adesão ao tratamento, o que se materializa em abandono de tratamento e na necessidade de retratamento posterior, aumentando a possibilidade de resistência medicamentosa.⁽⁹⁾ Vale destacar que a cura é uma das principais estratégias para a redução da morbidade e mortalidade por tuberculose.

O abandono de tratamento associado à baixa investigação de contatos corrobora a manutenção da cadeia de transmissão. Esse cenário é ainda mais preocupante quando observamos o crescimento da proporção de coinfectados por HIV/tuberculose. Por outro lado, o aumento da proporção de coinfeção pode ser decorrente da maior testagem dos pacientes,

representando um avanço importante.⁽⁷⁾ Resultados semelhantes foram observados em todo o país, com destaque para as regiões Norte e Nordeste.⁽¹⁰⁾

O que revelam, então, os indicadores aqui apresentados? Muito mais do que mostrar a persistência da doença no município, eles apontam as fragilidades locais e a necessidade urgente de desenvolvimento de ações sistemáticas que extrapolem a dimensão biológica da doença e alcancem os sujeitos e seus contextos de vulnerabilidade, permitindo um engajamento dos próprios pacientes e da sociedade civil em geral na luta contra a doença.

Paralelamente, a oferta de serviços menos burocráticos e mais acessíveis à comunidade, com integralidade e continuidade do tratamento, parece ser um caminho importante para a superação do problema. Nesse aspecto, destaca-se o fortalecimento da atenção primária à saúde.

Conclui-se que os indicadores epidemiológicos apresentados, além de revelar questões importantes da dinâmica da doença no município, reforçam a importância da própria vigilância em saúde no monitoramento dos problemas sanitários. O acesso escasso aos serviços diagnósticos pode indicar que a incidência real da doença seja ainda maior do que aquela aqui apresentada.

REFERÊNCIAS

1. Coutinho LASA, Oliveira DS, Souza GF, Fernandes Filho GMC, Saraiva MG. Perfil Epidemiológico da Tuberculose no Município de João Pessoa-PB, entre 2007-2010. *Rev Bras. Ciencias Saude*. 2012;16(1):35-42. <https://doi.org/10.4034/RBCS.2012.16.01.06>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. 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.
4. Gonzales RIC. A meta fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil. *J Nurs Health*. 2016;6(1):1-3. <https://doi.org/10.15210/jonah.v6i1.8114>
5. Silva GDMD, Bartholomay P, Cruz OG, Garcia LP. Evaluation of data quality, timeliness and acceptability of the tuberculosis surveillance system in Brazil's micro-regions. *Cienc Saude Colet*. 2017;22(10):3307-3319. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.18032017>
6. Albuquerque AC, Mota EL, Felisberto E. Decentralization of epidemiological surveillance in Pernambuco State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2015;31:861-73. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700030016>
7. Pinto PF, Silveira C, Rujula MJ, Chiaravalloti Neto F, Ribeiro MC. Epidemiological profile of tuberculosis in São Paulo municipality from 2006 to 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(3):549-57. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700030016>
8. Cecílio HPM, Marcon SS. Health personnel's views of directly observed treatment of tuberculosis [Article in Portuguese]. *Rev Enferm Uerj*. 2016;24(1):1-6. <https://doi.org/10.12957/reuerj.2016.8425>
9. Soares MLM, Amaral NACD, Zacarias ACP, Ribeiro LKNP. Sociodemographic, clinical and epidemiological aspects of Tuberculosis treatment abandonment in Pernambuco, Brazil, 2001-2014. *Epidemiol Serv Saude*. 2017;26(2):369-378. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200014>
10. Gaspar RS, Nunes N, Nunes M, Rodrigues VP. Temporal analysis of reported cases of tuberculosis and of tuberculosis-HIV co-infection in Brazil between 2002 and 2012. *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):416-422. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000054>



Níveis sanguíneos de pirazinamida no tratamento da tuberculose pulmonar

Stefania de Medeiros Araujo Lucena^{1,a}, Carlos Augusto Abreu Alberio^{2,b},
Ana Carla Godinho Pinto^{3,c}, José Luiz Fernandes Vieira^{2,4,d}

AO EDITOR,

A tuberculose é uma importante questão de saúde pública no Brasil. Apesar da redução do coeficiente de incidência e do aumento das taxas de cura evidenciados ao longo dos últimos anos no país, ainda foram registrados 69.569 casos novos da doença em 2017.^(1,2) A exposição do *Mycobacterium tuberculosis* a concentrações sanguíneas efetivas de quimioterápicos é um requisito para a manutenção e o incremento das taxas de cura, assim como para a redução do risco de surgimento de bacilos resistentes.⁽³⁾ A medição dos níveis sanguíneos de quimioterápicos é considerada o padrão-ouro para a avaliação da exposição do *M. tuberculosis* a esses fármacos. Entretanto, essa ferramenta tem sido pouco usada em pacientes com tuberculose, e a maioria dos estudos se deteve na medição dos níveis de rifampicina e isoniazida.⁽⁴⁾ Em relação à pirazinamida, há poucos relatos acerca dos níveis sanguíneos alcançados após o uso de doses terapêuticas, o que pode ser devido ao fato de que esse fármaco seja usado apenas na fase intensiva de tratamento da doença.

A pirazinamida é um pró-fármaco que requer ativação ao ácido pirazinoico pela enzima pirazinamidase, presente no bacilo. Sua eficácia terapêutica depende dos níveis sanguíneos alcançados após a administração de doses convencionais; para o tratamento da tuberculose, as doses devem variar de 20 a 50 µg/ml.^(3,4) Entretanto, há uma elevada variação interindividual nas concentrações sanguíneas de pirazinamida no decorrer do tratamento da tuberculose, o que requer a monitorização periódica dessas concentrações em estudos de eficácia terapêutica.^(4,5) Além disso, há poucos estudos avaliando a influência do sexo e do tempo de tratamento sobre os níveis de pirazinamida no sangue. Por fim, há uma carência de relatos de avaliação da exposição do *M. tuberculosis* a esse fármaco no Brasil. Para elucidar tais questões, investigamos os níveis sanguíneos de pirazinamida em 46 pacientes com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e laboratorial (baciloscopia e cultura de escarro positivas) de tuberculose por *M. tuberculosis*. Os pacientes foram selecionados em duas unidades de saúde na cidade de Belém (PA) onde iniciaram o tratamento contra a tuberculose. Foram excluídos casos de retratamento, abandono de tratamento, multirresistência, tuberculose extrapulmonar, grávidas, lactantes, portadores de comorbidades e usuários de drogas lícitas ou ilícitas.

Os pacientes foram tratados com o esquema-padrão recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, que é constituído de comprimidos com doses fixas combinadas de rifampicina (150 mg), isoniazida (75 mg), pirazinamida (400 mg) e etambutol (275 mg), observando-se o tempo de tratamento e a adequação das doses ao peso de cada paciente.⁽²⁾ A administração foi em dose única diária, de preferência em jejum, e na presença de um familiar. O seguimento clínico e laboratorial foi de seis meses. Foram coletadas amostras de sangue antes da instituição da terapia, assim como antes (pré-dose) e depois (pós-dose) da administração do medicamento em 30 e 60 dias de tratamento, que correspondiam aos dias nos quais os pacientes se dirigiam a sua unidade de saúde para o recebimento mensal e gratuito do medicamento. Nesses dias os pacientes se apresentavam em jejum a sua unidade de saúde para a administração supervisionada da medicação pela equipe do projeto. A concentração sanguínea de pirazinamida foi medida por cromatografia líquida de alta eficiência.⁽⁶⁾

As concentrações sanguíneas foram expressas como mediana (variação) e comparadas de acordo com os dias de coleta (30 e 60 dias) e do sexo dos pacientes utilizando-se o teste U de Mann-Whitney. Foi aceito o nível de 5% para a rejeição da hipótese da nulidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (protocolo no. 1.591.019).

Todos os 46 pacientes concluíram o seguimento clínico e laboratorial e apresentaram baciloscopia negativa ao final do segundo mês de tratamento. Todas as amostras coletadas no dia da inclusão dos pacientes no estudo (n = 46) não apresentaram concentrações mensuráveis de pirazinamida, indicando que não houve uso recente do fármaco. O tempo decorrido entre a administração do fármaco e a coleta das amostras pré-dose nos dias 30 (n = 46) e 60 (n = 46) variou de 22 a 24 h; em relação às amostras pós-doses, o tempo variou de 40 a 70 min nos dias 30 (n = 25) e 60 (n = 25). Nas amostras pré-dose, as medianas das concentrações plasmáticas foram de 3,75 µg/ml (0,3-10,9 µg/ml) e 2,7 µg/ml (0,4-10,7 µg/ml) nos dias 30 e 60, respectivamente. Os níveis sanguíneos do fármaco foram semelhantes nesses dois momentos do estudo (U = 890; p = 0,191).

Dadas as propriedades farmacocinéticas da pirazinamida, como sua meia-vida biológica em torno de 8 a 11 h, as concentrações presentes nas amostras pré-dose possuem

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

3. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

4. Núcleo de Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-1865-3264>; b. <http://orcid.org/0000-0002-9364-3990>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7498-8865>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-4842-8762>

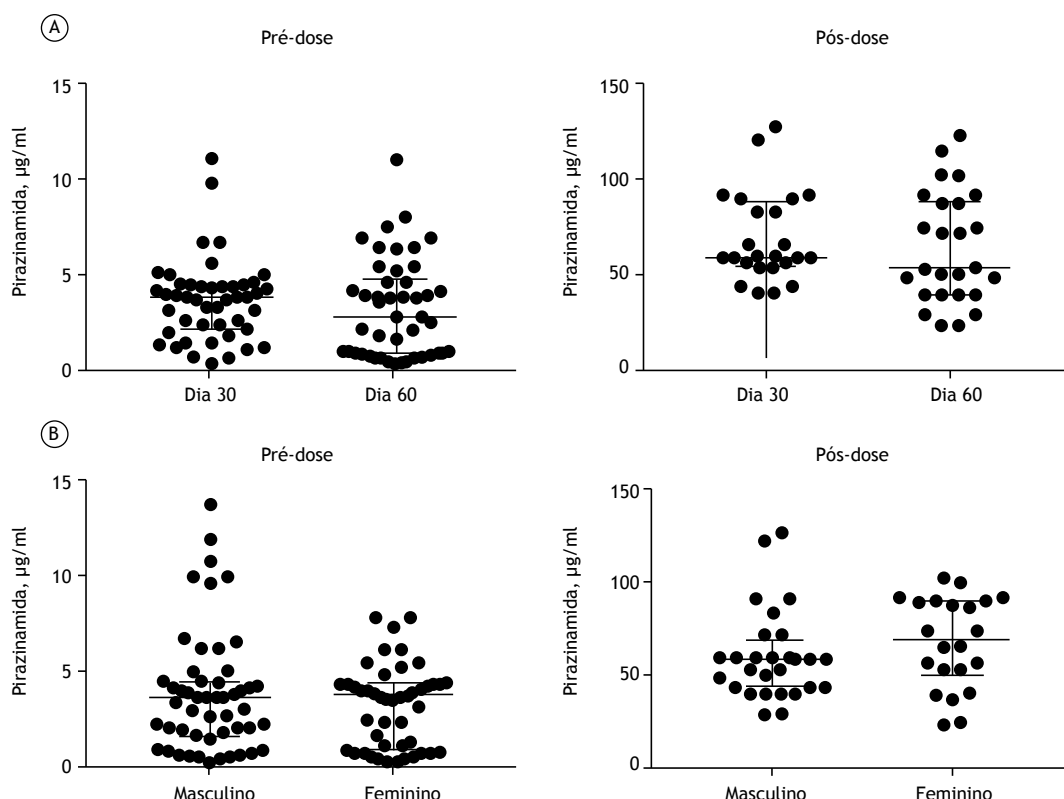


Figura 1. Níveis de pirazinamida nas amostras de sangue coletadas dos pacientes do estudo antes (pré-dose) e depois (pós-dose) da administração supervisionada do fármaco. Comparação de acordo com os dias de coleta (30 e 60 dias; em A) e o sexo dos pacientes (em B). O eixo horizontal principal representa a mediana dos resultados, e os eixos secundários representam os intervalos.

um valor limitado para a avaliação da exposição ao fármaco, pois correspondem a valores residuais.⁽⁵⁾ Além disso, o fármaco não se acumula de maneira significativa em compartimentos orgânicos, o que pode ser aferido pelas baixas concentrações presentes nessas amostras, assim como pela ausência de diferenças significativas nos níveis sanguíneos das amostras coletadas nos dias 30 e 60.

As amostras pós-dose indicam de maneira mais fidedigna a exposição do bacilo ao fármaco, especialmente para fármacos de meia-vida biológica curta.⁽⁵⁾ Além disso, a avaliação da exposição a esse tipo de fármaco pode ser realizada em qualquer dia de tratamento.⁽⁵⁾ No presente estudo, as medianas das concentrações plasmáticas de pirazinamida foram de 59,5 µg/ml (40,3-127,0 µg/ml) e 53,6 µg/ml (23,4-122,7 µg/ml) nos dias 30 e 60, respectivamente (Figura 1A). Os níveis sanguíneos do fármaco foram semelhantes nesses dois momentos do estudo ($U = 253$; $p = 0,254$). Esses resultados situaram-se no intervalo das concentrações sanguíneas efetivas para cepas sensíveis de *M. tuberculosis* (variação: 20,0-50,0 µg/ml).⁽³⁻⁵⁾ De fato, níveis sanguíneos inferiores a 20 µg/ml são considerados baixos e sugerem alteração da biodisponibilidade oral do fármaco, bem como estão associados ao aumento de falha terapêutica.⁽³⁻⁵⁾ Dessa forma, os níveis séricos de pirazinamida nos pacientes incluídos no presente estudo indicaram que o esquema

terapêutico em uso no Brasil proporcionou a exposição adequada do bacilo ao fármaco. Esse achado foi corroborado pela negatificação da baciloscopia de todos os pacientes ao final da fase intensiva de tratamento. O intervalo das concentrações do fármaco tanto nas amostras pré-dose quanto nas amostras pós-dose foi amplo. Tal achado já foi reportado em estudos de farmacocinética da pirazinamida e tem sido relacionado às variações na absorção e depuração. Além disso, é provável que o tempo decorrido entre a administração do fármaco e a coleta de sangue tenha contribuído para a variação das concentrações do fármaco.^(4,5) De fato, foi relatado que concentrações de pirazinamida medidas em amostras de sangue coletadas após 2 h de sua administração refletem de forma mais fidedigna o término da fase de absorção e apresentam menor variação interindividual.^(3,5) Entretanto, é provável que o intervalo de tempo para a coleta das amostras no presente estudo não tenha influenciado de forma significativa a avaliação da exposição do bacilo ao fármaco, dado que os valores encontrados foram semelhantes àqueles relatados em estudos com outros grupos populacionais.⁽³⁻⁵⁾

O sexo influencia os níveis sanguíneos de vários quimioterápicos em virtude das diferenças de concentração de hormônios e da distribuição de gordura corporal.⁽⁵⁾ As medianas e as variações das concentrações sanguíneas nas amostras pré-dose

em homens ($n = 25$) e mulheres ($n = 21$) foram de 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (0,3-13,9 $\mu\text{g/ml}$) e 3,8 $\mu\text{g/ml}$ (0,3-7,9 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente (Figura 1B). Nas amostras pós-dose em homens ($n = 14$) e mulheres ($n = 11$) respectivamente (Figura 1B), as medianas e variações das concentrações sanguíneas foram de 59 $\mu\text{g/ml}$ (29,5-127,0 $\mu\text{g/ml}$) e 70,1 $\mu\text{g/ml}$ (23,4-102,5 $\mu\text{g/ml}$). No presente estudo, o sexo não influenciou de maneira significativa as concentrações pré-dose ($U = 112$; $p = 0,659$) ou pós-dose ($U = 250$; $p = 0,261$) de pirazinamida.

As principais limitações do estudo foram o tamanho amostral e o horário de coleta das amostras pós-dose, que podem ter contribuído para a variação dos níveis sanguíneos do fármaco entre os pacientes. Outra

limitação refere-se ao fato de que a administração dos quimioterápicos foi sido realizada com a supervisão da equipe de saúde apenas nos dias de coleta das amostras; nos demais, essa era supervisionada por um familiar, o que não assegura a adesão plena dos pacientes ao tratamento instituído, apesar dos resultados de negatificação microbiológica ao final do segundo mês de tratamento em todos os pacientes do estudo.

Em conclusão, os resultados do presente estudo confirmam que o esquema terapêutico para o tratamento da tuberculose adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil promove a exposição adequada do *M. tuberculosis* à pirazinamida. Além disso, eles demonstram que o sexo e o dia de coleta das amostras de sangue não influenciaram as concentrações sanguíneas do fármaco.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 11. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
3. Park JS, Lee JY, Lee YJ, Kim SJ, Cho YJ, Yoon HI. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(1):92-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00693-15>
4. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74(8):839-54. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0222-8>
5. Chirehwa MT, McIlhleron H, Rustumjee R, Mthiyane T, Onyebujoh P, Smith P. Pharmacokinetics of Pyrazinamide and Optimal Dosing Regimens for Drug-Sensitive and -Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8). pii: e00490-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00490-17>
6. Prasanthi B, Ratna JV, Phani RSC. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in human plasma. *J Anal Chem*. 2015;70(8):1015-1022. <https://doi.org/10.1134/S1061934815080146>



Telangiectasia palmar está associada à intensidade do tabagismo

Dragica Petar Pesut^{1,2,a}, Ana Milan Samardzic^{2,b}, Milica Vojin Bulajic^{3,c},
Tijana Tatjana Cvok-Debeljak^{2,d}

AO EDITOR:

As telangiectasias palmares (TPs) geralmente envolvem as áreas tenar e hipotenar. Em meados do século XX, elas foram descritas como manifestações vasculares cutâneas, incluindo aranhas vasculares e eritema palmar, durante a gestação.⁽¹⁾ Existem diversas etiologias de TP⁽²⁻⁴⁾: elas podem apresentar patogenia cutânea primária; podem ser uma manifestação de doenças sistêmicas, neoplásicas ou infecciosas; ou podem ser induzidas por medicamentos. Em 2012, TPs foram relatadas em paciente com doença de Graves.⁽⁵⁾ Um estudo mais recente sugeriu que a TP é um sinal cutâneo de tabagismo.⁽⁶⁾

Em nossa prática clínica, encontramos muitos fumantes entre os nossos pacientes. Isso não surpreende, pois a fumaça do tabaco possui componentes que sabidamente causam estresse oxidativo, bem como reduzem as respostas imunes inata e adaptativa, afetando assim a imunidade celular e humoral. O tabagismo é considerado um importante fator de risco para doenças graves como o câncer de pulmão e a DPOC. No entanto, não vimos TP em todos os fumantes. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de TP entre sujeitos doentes e saudáveis, levando em consideração seu estado geral de saúde e seu status tabágico.

Recrutamos 236 sujeitos adultos. Excluímos os indivíduos em uso de corticosteroides ou de inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico, bem como aqueles com doença de Graves, gestantes, e mulheres em uso de contraceptivos orais. Perguntamos aos participantes sobre seu status tabágico, definido como não fumante, fumante ou ex-fumante (ter parado de fumar há 1 ano ou mais). Perguntamos aos fumantes e ex-fumantes sobre a duração do seu hábito tabágico (em anos) e o número de cigarros fumados por dia. Foi possível determinar a exposição total à fumaça do tabaco (isto é, a carga tabágica total) por meio do cálculo de anos-maço (número de maços fumados por dia multiplicado pelo número de anos que a pessoa fuma/fumou). Durante o exame físico, prestamos especial atenção à presença de TP. Realizamos uma análise estatística para determinar se a TP se associava a características demográficas, doença e intensidade do tabagismo.

A amostra do estudo foi composta por 236 adultos (116 homens e 120 mulheres) com média de idade de 60,87 ± 15,72 anos — 31 eram saudáveis, e 205 apresentavam pelo menos uma doença: DPOC (n = 47); asma (n = 5); pneumonia (n = 17); hipertensão arterial (n = 38);

embolia pulmonar (n = 18); câncer de pulmão (n = 41); linfadenopatia (n = 9); ou outras doenças (n = 30). Dos 236 indivíduos avaliados, 32 eram fumantes e 204 eram não fumantes (103 ex-fumantes e 101 que nunca fumaram). O teste do qui-quadrado de Pearson mostrou que a prevalência de TP entre os fumantes não diferiu significativamente da observada entre os não fumantes (p = 0,132). Utilizando o teste t para igualdade de médias, não encontramos diferença significativa entre os fumantes e os ex-fumantes quanto ao número de anos-maço (p = 0,048). Embora nenhum dos que nunca fumaram apresentasse TPs, elas foram encontradas em 88 dos 135 fumantes ou ex-fumantes. O teste t bicaudal para amostras independentes mostrou uma diferença altamente significativa entre os sujeitos com e sem TP quanto à exposição total à fumaça do tabaco (p ≤ 0,001). Encontramos também uma diferença altamente significativa entre os fumantes e os ex-fumantes quanto à prevalência de TP (p ≤ 0,001).

Nosso estudo mostrou que o aparecimento da TP está fortemente associado à intensidade do tabagismo. A falta de uma medida padronizada pode explicar as discrepâncias anteriores quanto a se a TP apresenta correlação com a carga tabágica (anos-maço), com a média de cigarros consumidos por dia nos fumantes⁽⁶⁾ ou com a média de cigarros consumidos pelos ex-fumantes.

Nossos achados de ausência de TP nos que nunca fumaram e de que a TP existia não só nos fumantes mas também nos ex-fumantes com carga tabágica de uma determinada intensidade podem falar a favor da importância dos componentes da fumaça do tabaco na etiopatogenia da TP. Existem evidências de que alguns sujeitos são mais suscetíveis a doenças relacionadas ao tabagismo. O alto grau de variação no número de anos-maço associado à TP sugere que o aparecimento da TP em fumantes pode ser influenciado por uma suscetibilidade individual aos componentes da fumaça do tabaco.

Constatamos que a TP não se associou a sexo, idade ou nenhuma das doenças apresentadas pelos participantes. Um estudo anterior sugeriu que existe uma associação entre a TP e o câncer de pulmão.⁽³⁾ Diante dos resultados do nosso estudo e do fato de que o tabagismo é um importante fator de risco para o câncer de pulmão, essa associação necessita de uma análise minuciosa em estudos com amostras maiores. Ainda não se sabe se o tabagismo contribui para o aparecimento da telangiectasia e do câncer de pulmão; é possível que ambos sejam consequências de

1. University of Belgrade School of Medicine, Internal Medicine Department, Belgrade, Serbia.

2. Clinical Center of Serbia, Teaching Hospital of Pulmonology, Belgrade, Serbia.

3. Faculty of Organizational Sciences, Laboratory of Statistics, Belgrade, Serbia.

a. <http://orcid.org/0000-0003-2792-5954>; b. <http://orcid.org/0000-0002-2212-3648>; c. <http://orcid.org/0000-0002-1386-8023>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-7013-4651>

distúrbios da homeostase relacionados ao tabagismo. Entre os indivíduos avaliados em nosso estudo, 41 tinham câncer de pulmão e a TP foi vista em apenas 24 dos 32 fumantes. Por fim, alguns dos fumantes com TP apresentavam outras doenças relacionadas ao tabagismo que não o câncer de pulmão, como a DPOC e doenças cardiovasculares.

A TP em fumantes deve ser foco de pesquisa detalhada em biologia molecular. Detectada por uma simples inspeção na prática clínica, a TP pode servir como indicador de distúrbios da homeostase e pode ser um marcador útil na prevenção primária ou na detecção precoce de sérias doenças relacionadas ao tabagismo.

REFERÊNCIAS

1. Bean WB, Dexter MW, Cogswell RC. Vascular spiders and palmar erythema in pregnancy. *J Clin Invest.* 1947;26(6):1173.
2. Halachmi S, Gabari O, Cohen S, Koren R, Amitai DB, Lapidoth M. Telangiectasis in CREST syndrome and systemic sclerosis: correlation of clinical and pathological features with response to pulsed dye laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2014;29(1):137-40. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1298-1>
3. Amichai B, Grunwald MH. Palmar telangiectases and lung carcinoma: a possible association? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(2):185-6. https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2002.00392_11.x
4. Wang G, Chen H, Yang Y, Wu K, Sun J. Telangiectasia macularis multiplex acquisita accompanied by hepatitis B infection. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):e5-e7. <https://doi.org/10.1111/ajd.12398>
5. Nabatian A, Suchter MF, Milgraum S. Palmar telangiectases as a manifestation of Graves disease. *Cutis.* 2012;89(2):84-8.
6. Levi A, Shechter R, Lapidoth M, Enk CD. Palmar Telangiectasias: A Cutaneous Sign for Smoking. *Dermatology.* 2017;233(5):390-395. <https://doi.org/10.1159/000481855>



Reflexões sobre o artigo “Associação entre função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional de exercício em indivíduos obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono”

Andressa Silva Figueira^{1,a}, Marina Esteves^{1,b}, Luiz Alberto Forgiarini Júnior^{2,c}

Primeiramente, gostaríamos de parabenizarmos Carvalho et al. pelo artigo publicado no JBP intitulado “Associação entre função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional de exercício em indivíduos obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono” (SAOS),⁽¹⁾ assunto de extrema importância para os profissionais que atuam nessa área; essa situação clínica afeta um grande número de pessoas, com impacto direto na qualidade de vida desses.

Uma importante observação a ser feita sobre o estudo citado⁽¹⁾ é que ele tem delineamento transversal, que não estabelece um fator causal, ou seja, não é possível saber se as alterações de função pulmonar e de força muscular respiratória são decorrentes da obesidade ou da SAOS isoladamente. Essa hipótese pode ser evidenciada no estudo de Melo et al.,⁽²⁾ que avaliaram uma população de obesos e observaram reduções da capacidade pulmonar total e da CVF, acompanhadas de redução do VEF₁; tais achados foram os mais representativos dentre as amostras, sugerindo a presença de padrão respiratório restritivo associado à obesidade. O que se percebe é que a diminuição da capacidade pulmonar já é uma característica da obesidade, mesmo sem sua associação com a SAOS.⁽²⁾ O estudo de Tassinari et al.,⁽³⁾ citado no estudo em questão,⁽¹⁾ relatou que não foram observados prejuízos à função pulmonar e à musculatura respiratória nos pacientes eutróficos com SAOS, havendo, inclusive, similaridades entre aquele grupo de pacientes e sujeitos saudáveis.

Outro fator também limitante da amostra são as patologias prévias, como, por exemplo, diabetes mellitus do tipo II; foi relatado no estudo de Punjabi et al.⁽⁴⁾ que, independentemente da adiposidade, os distúrbios relacionados ao sono estão associados a prejuízos na sensibilidade à insulina e que a utilização do índice de massa corpórea como variável de avaliação, ou seja, sem diferenciação entre massa muscular e tecido adiposo, pode interferir nos resultados encontrados quanto à comparação do grau de obesidade de cada indivíduo.

Um achado a ser comentado é a falta de correlação da função pulmonar com o teste de caminhada de seis minutos naquela população,⁽¹⁾ uma vez que sua validade e reprodutibilidade já foram avaliadas em obesos, demonstrando que um aumento em 80 m na distância percorrida está relacionado à melhora clínica. Um possível fator para explicar tal achado foi demonstrado por Uçok et al.,⁽⁵⁾ que compararam indivíduos com SAOS e indivíduos saudáveis: indivíduos com menor consumo máximo de oxigênio apresentaram fadiga prematura dos membros inferiores. Esse distúrbio do metabolismo muscular está associado a níveis elevados de ácido lático no sangue e à diminuição da capacidade de reduzir esses níveis em pacientes com distúrbios do sono durante o exercício.⁽⁵⁾

Cabe-nos destacar que os resultados obtidos podem ser incrementados com um novo delineamento metodológico e redefinição da população estudada, incluindo indivíduos sem associações com outras patologias, evitando-se, assim, um possível viés de seleção.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho TMDCS, Soares AF, Climaco DCS, Secundo IV, Lima AMJ. Correlation of lung function and respiratory muscle strength with functional exercise capacity in obese individuals with obstructive sleep apnea syndrome. J Bras Pneumol. 2018;44(4):279-284. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000031>
2. Melo LC, da Silva MA, Calles AC. Obesity and lung function: a systematic review. Einstein (Sao Paulo). 2014;12(1):120-5. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014RW2691>
3. Tassinari CC, Piccin CF, Beck MC, Scapini F, Oliveira LC, Signori LU, et al. Capacidade funcional e qualidade de vida entre sujeitos saudáveis e pacientes com apneia obstrutiva do sono. Medicina (Rio Preto). 2016;49(2):152-9. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v49i2p152-159>
4. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(3):235-40. <https://doi.org/10.1164/rccm.200809-1392OC>
5. Uçok K, Aycicek A, Sezer M, Genc A, Akkaya M, Caglar V, et al. Aerobic and anaerobic exercise capacities in obstructive sleep apnea and associations with subcutaneous fat distributions. Lung. 2009;187(1):29-36. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9128-0>

1. Centro Universitário Metodista – IPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Inclusão, Centro Universitário Metodista – IPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-3748-6668>; b. <http://orcid.org/0000-0001-9077-2001>; c. <http://orcid.org/0000-0002-6706-2703>

Resposta dos autores

Thays Maria da Conceição Silva Carvalho^{1,a}, Anísio Francisco Soares^{2,b}, Danielle Cristina Silva Climaco^{3,c}, Isaac Vieira Secundo^{3,d}, Anna Myrna Jaguaribe de Lima^{2,e}

Inicialmente, gostaríamos de agradecer aos comentários, em forma de correspondência, sobre nosso artigo intitulado "Associação entre função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional de exercício em indivíduos obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono" (SAOS).⁽¹⁾ No artigo, nós mostramos que nossa amostra, composta por indivíduos obesos com SAOS não tratada, apresentou redução da função pulmonar, da força muscular inspiratória e da capacidade física. Além disso, observamos que, naqueles pacientes, o declínio da função pulmonar, mas não da força muscular respiratória, estava associado à redução da distância percorrida na realização do teste *shuttle*. No entanto, nenhuma correlação da função pulmonar e da força muscular respiratória foi encontrada com o desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6).

Sobre o comentário a respeito do desenho do estudo, que é do tipo transversal observacional, e, dessa forma, não é o mais adequado a fim de estabelecer um fator causal da redução de força e de função pulmonar encontrada nos nossos pacientes, concordamos com a colocação dos autores. Inclusive, esse é um fator colocado por nós como sendo uma das limitações do nosso estudo. Sugerimos que, para uma melhor definição do fator causal, estudos com maior rigor metodológico sejam realizados, como um ensaio clínico randomizado, já que o nosso estudo avaliou apenas um grupo de indivíduos obesos e com SAOS, não havendo grupos para uma posterior comparação. Com relação à presença de comorbidades associadas, esse é um achado comum nos pacientes com SAOS. Os episódios intercorrentes de hipóxia e reoxigenação presentes na SAOS podem promover estresse oxidativo associado à liberação de marcadores inflamatórios, colaborando para o aparecimento dessas comorbidades

e de consequências para a musculatura periférica e cardiorrespiratória, o que pode afetar diretamente a tolerância ao esforço. Sobre as considerações dos autores quanto à utilização do índice de massa corpórea como forma de caracterização da obesidade, concordamos que esse não é o método mais fidedigno para a classificação da obesidade, por não levar em consideração a composição corporal. Apesar disso, segundo um editorial no BMJ de 2018,⁽²⁾ o índice de massa corpórea continua a ser a medida mais comumente utilizada e largamente aceita para mensurar obesidade em adultos e crianças, além de apresentar uma forte correlação com as medidas consideradas padrão ouro para a mensuração da gordura corporal.

Por fim, quanto ao comentário sobre a ausência de correlação da função pulmonar com a distância percorrida no TC6, gostaríamos de destacar que a correlação entre as duas variáveis não está associada ao fato de o TC6 ser validado e reprodutível para obesos, como foi destacado nos comentários da correspondência. O que a ausência de correlação nos afirma, do ponto de vista estatístico, é que a alteração no valor de uma variável considerada independente (no caso, a função pulmonar) não provocou alterações no valor da outra variável considerada dependente (no caso, a distância percorrida no TC6). Resultados similares também foram encontrados por Ferreira et al.,⁽³⁾ ao analisarem crianças e adolescentes obesos, que não observaram correlações entre a função pulmonar e o desempenho no TC6.

Concluindo, gostaríamos de agradecer mais uma vez a continuidade de discussão sobre os aspectos metodológicos e resultados de nosso trabalho,⁽¹⁾ possibilitando ampliar o debate abordando a SAOS, um tema tão atual e importante dentro da área da pneumologia e da medicina do sono.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho TMDCS, Soares AF, Climaco DCS, Secundo IV, Lima AMJ. Correlation of lung function and respiratory muscle strength with functional exercise capacity in obese individuals with obstructive sleep apnea syndrome. J Bras Pneumol. 2018;44(4):279-284. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000031>
2. Is BMI the best measure of obesity? BMJ. 2018;361:k2293. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1274>
3. Ferreira MS, Mendes RT, de Lima Marson FA, Zambon MP, Paschoal IA, Toro AA, et al. The relationship between physical functional capacity and lung function in obese children and adolescents. BMC Pulm Med. 2014;14:199. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-199>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE – Recife (PE) Brasil.

2. Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE – Recife (PE) Brasil.

3. Hospital Geral Otávio de Freitas – HGOF – Recife (PE) Brasil.

a.  <http://orcid.org/0000-0001-8686-0834>; b.  <http://orcid.org/0000-0003-1493-7964>; c.  <http://orcid.org/0000-0003-1935-1540>;

d.  <http://orcid.org/0000-0003-0794-1228>; e.  <http://orcid.org/0000-0002-4224-4009>



Artigo: Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018

Publicação: J Bras Pneumol. 44(5):405-423

DOI: 10.1590/S1806-37562018000000130

Na página 416, Quadro 6, onde se lia:

“**Quadro 6.** Posologia e vias de administração de antibióticos utilizáveis no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.”

Leia-se (alterações destacadas em negrito):

Quadro 6. Posologia e vias de administração de antibióticos utilizáveis no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.

Fármaco	Via	Dose	Intervalo, h
Amoxicilina	Oral	500 mg	8
Amoxicilina/ácido clavulânico	Oral	875/125 mg	12
Amoxicilina/ácido clavulânico	Oral	500/125 mg	8
Amoxicilina/ácido clavulânico	Intravenosa	1.000/200 mg	8*
Ampicilina/sulbactam	Intravenosa	1.5/3.0 g	6-8
Azitromicina	Oral-intravenosa	500 mg	24
Cefepima	Intravenosa	2g	12
Cefotaxima	Intravenosa	1-2 g	8
Ceftarolina	Intravenosa	600 mg	12
Ceftriaxona	Intravenosa	1 g	12
Ciprofloxacino	Oral	500-750 mg	12
Ciprofloxacino	Intravenosa	400 mg	8-12
Claritromicina	Oral	500 mg	12
Claritromicina liberação prolongada	Oral	1.000 mg	24
Claritromicina	Intravenosa	500mg	12
Clindamicina	Oral	600 mg	8-12
Clindamicina	Intravenosa	600 mg	8
Ertapenem	Intravenosa	1 g	24
Imipenem	Intravenosa	1 g	8
Levofloxacino	Oral	500-750 mg	24
Levofloxacino	Intravenosa	500-750 mg	24
Linezolida	Oral-intravenosa	600 mg	12
Meropenem	Intravenosa	1 g	8
Moxifloxacino	Oral-intravenosa	400 mg	24
Piperacilina-tazobactam	Intravenosa	4,0/0,5 g	6-8
Vancomicina	Intravenosa	500/1.000 mg	6/12

***Em infecções mais graves considerar o intervalo de 6/6 horas.**



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. Aboud 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)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
 Secretário: Artur Gomes Neto
 Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, n. 1085/ Sala 501, Pinheiro,
 CEP: 57057-250- Maceió – AL
 Telefone: (82) 30321967
 E-mail: sociedadealagoana.dt@gmail.com
 tadeupl@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (ACAPT)

Presidente: Antônio César Cavallazzi
 Secretário: Adilson Medeiros dos Santos
 Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
 CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
 Telefone: (48)32310314
 E-mail: acapti@acapti.org.br
 acavallazzi@uol.com.br
 Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Paulo Roberto de Albuquerque
 Secretária: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
 Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
 CEP: 59.020-300 - Natal – RN
 Telefone: (84)32010367 – (84)999822853
 E-mail: paulo213@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
 Secretário: João Batista de Sá Filho
 Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
 CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
 Telefone: (98) 32486379/21091295/(98)999736600
 E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
 Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira
 Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré
 CEP: 66053-060 - Belém – PA
 Telefone: (91)989346998
 E-mail: spapnt@gmail.com
 tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
 Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
 Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903
 Núcleo de Cirurgia Torácica
 CEP: 64001-300 - Teresina – PI
 Telefone: (86)32215068/(86)999306664
 E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: José Correa Lima Netto
 Secretário: Evandro de Azevedo Martins
 Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359 Centro - Hospital Beneficente Portuguesa - Setor Cirurgia Torácica
 CEP: 69020030 - Manaus – AM
 Telefone: (92) 3234-6334
 E-mail: aapctmanaus@gmail.com
 limanetto@msn.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Jefferson Fontinele e Silva
 Secretária: Licia Zanol Lorencini Stanzani
 Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
 CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
 Tel/fax: (61) 3245-8001
 E-mail: sbdt@ambr.org.br;
 jeffersonfontinele@hotmail.com

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo
 Secretário: Thiago de Oliveira Mendonça
 Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
 CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
 Telefone: (85) 3087-6261 - 3092-0401
 E-mail: assessoria@sapt.org.br
 Site: www.sapt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Guilherme Sôstenes Costa Montal
 Secretária: Isabella Oliveira Paixão de Araújo
 Endereço: ABM - Rua Baependi, 162 Sala 03, Terreo- Ondina
 CEP: 40170-070 - Salvador – BA
 Tel/fax: (71) 33326844
 E-mail: pneumoba@gmail.com - spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Rafael de Castro Martins
 Secretária: Karina Tavares Oliveira
 Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 Ed. Blue Chip - Praia do Campo
 CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
 Telefone: (27) 3345-0564 - (27)999826598
 E-mail: rafaelcastormartins@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia
 Secretária: Karla de Moura Carlos
 Endereço: Av. Miguel Sutil, n. 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 1207
 CEP: 78040-400- Cuiabá – MT
 Telefone: (65)999681445
 E-mail: cfigarcia@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
 Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
 Endereço: Rua 15 de novembro, 2552 - Edifício One Offices, Sala 901
 CEP: 79020-300- Campo Grande - MS
 Telefone: (67)981628382
 E-mail: hfbrito_med35@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Rogério Lopes Rufino Alves
 Secretário: Alexandre Ciminelli Malizia
 Endereço: Largo do Machado, 21 - GR. 08 - sala 914 - Catete
 CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
 Tel/fax: (21) 3852-3677
 E-mail: sptjer@sptjer.com.br
 Site: www.sptjer.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Adalberto Sperb Rubin
 Vice: Gustavo Chatkin
 Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
 CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
 Telefone: (51) 3384-2889
 E-mail: sptsr.secretaria@gmail.com
 Site: www.sptsr.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
 Secretária: Roseliane de Souza Araújo
 Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22 n. 69, Sala 17 – Setor Oeste
 CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
 Telefone: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010
 E-mail: sgpt2007@gmail.com
 kariacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Rodrigo Luis Barbosa Lima
 Secretário: Leonardo Brant Rodrigues
 Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
 CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
 Tel/fax: (31) 3213-3197 -
 E-mail: smptct@smptct.org.br
 Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Enedina Claudino Aquino Scuarcialupi
 Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
 Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho
 CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
 Telefone: (83)38863700
 E-mail: enedinapneumo@enedinapneumo.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Irinei Melek
 Secretária Geral: Áquila Andrade Carneiro
 Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
 CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
 Tel/fax: (41) 3342-8889
 E-mail: contato@pneumopr.org.br
 Site: www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Roberto Rodrigues Junior
 Secretária: William Salibe Filho
 Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
 CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
 Telefone: 0800 17 1618
 E-mail: sppt@sppt.org.br
 Site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
 Secretária: Danielle Cristina Silva Clímaco
 Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235, Boa Viagem
 CEP: 51030-360 - Recife – PE
 Tel/fax: (81)988817435
 E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
 adrianaavelozo@hotmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Anaelze Siqueira Tavares Tojal
 Secretário: Osthlio Fonseca do Vale
 Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 11 Bairro São José
 CEP: 49050-370 - Aracaju - SE
 Telefone: (79) 21071412 - (79)999780042
 E-mail: anaelze.tojal@gmail.com

NACIONAIS

XIII Curso Nacional de Doenças Intersticiais (DIP)

Data: 22 e 23 de março de 2019
Local: Centro de Convenções Rebouças,
São Paulo/SP
Informações: 0800616218 | eventos@sbpt.org.br

XX Curso Nacional de Atualização em Pneumologia II Curso Nacional de Atualização em Pneumologia Pediátrica

Data: 25 a 27 de abril de 2019
Local: Windsor Barra, Rio de Janeiro/RJ
Informações: 0800616218 | eventos@sbpt.org.br

TÓRAX 2019

XXI Congresso da Sociedade

Brasileira de Cirurgia Torácica
Data: 16 a 18 de maio de 2019
Local: Ouro Minas Palace Hotel – MG
Informações: (11)32530202
secretaria@sbct.org.br | www.sbct.org.br

IX Congresso Gaúcho de Pneumologia III Congresso Gaúcho de Pneumologia Pediátrica

Data: 13 a 15 de junho de 2019
Local: Centro de Convenções
Barra Shopping Sul - Porto Alegre/RS
Informações: (51) 33842889 | www.sptrs.org.br

X Congresso Mineiro de Pneumologia e Cirurgia de Torácica

V Congresso Mineiro de Pneumologia Pediátrica

Data: 27, 28 e 29 de junho de 2019
Local: Associação Médica de Minas Gerais -
Belo Horizonte – MG
Informações: (31)3213-3197
smpct@smpct.org.br | www.smpct.org.br

XII Congresso Brasileiro de Asma VIII Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo

Congresso Norte e Nordeste
Data: 14 a 16 de agosto de 2019
Local: Centro de Convenções de
João Pessoa, João Pessoa/PB
Informações: 0800616218
eventos@sbpt.org.br

XVII Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Data: 12 a 14 de setembro de 2019
Local: Centro de Convenções SulAmérica
Rio de Janeiro/RJ
Informações: 21 2548-5141
pneumo2019@metodorio.com.br

10º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia

Data: 25 a 27 de outubro 2019
Local: Associação Médica do
Mato Grosso do Sul (AMMS)
Av. Des. Leão Neto do Carmo, 155 - Jardim
Veraneio, Campo Grande - MS
Informações: (67) 3327-4110 (Luciane)
especialidades@amms.com.br
(67)98162-8382 (Henrique Brito)
hfbrito@icloud.com

18º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Data: 20 e 23 de novembro de 2019
Local: Centro de Convenções Rebouças
Informações: 0800161718
www.sppt.org.br

INTERNACIONAIS

ATS 2019

Data: 17 a 22 de maio de 2019
Local: Dallas, Texas/USA
Informações: www.thoracic.org

ERS 2019

Data: 29 de setembro a
02 de outubro de 2019
Local: Madrid/Espanha
Informações: www.ersnet.org

CHEST 2019

Data: 19 a 23 de outubro 2019
Local: New Orleans/EUA
Informações: www.chestnet.org



XIII CURSO DE DOENÇAS INTERSTICIAIS

22 E 23/março 2019

GRANDE AUDITÓRIO DO CENTRO DE
CONVENÇÕES REBOUÇAS, SÃO PAULO/SP

As inscrições para o DIP 2019 já estão abertas!

Acesse o site e garanta sua vaga: <https://sbpt.org.br/dip2019/>



**XII CONGRESSO
BRASILEIRO DE ASMA**

**VIII CONGRESSO BRASILEIRO
DE DPOC E TABAGISMO**

**XVIII CONGRESSO NORTE E NORDESTE
DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA**

14 A 16 DE AGOSTO DE 2019
CENTRO DE CONVENÇÕES DE JOÃO PESSOA/PB