

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

Regina Claudia Gayoso de Azeredo Coutinho

**Fatores associados ao óbito em pacientes com tuberculose multirresistente  
tratados nos centros de referência brasileiros de 2005 a 2012: análise de  
sobrevivência**

Rio de Janeiro

2016

Regina Claudia Gayoso de Azeredo Coutinho

**Fatores associados ao óbito em pacientes com tuberculose multirresistente tratados nos centros de referência brasileiros de 2005 a 2012: análise de sobrevivência**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. José Ueleres Braga  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Margareth Pretti Dalcolmo

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

C871f Coutinho, Regina Cláudia Gayoso de Azeredo  
Fatores associados ao óbito em pacientes com  
tuberculose multirresistente tratados nos centros de  
referência brasileiros de 2005 a 2012: análise de  
sobrevivência. / Regina Cláudia Gayoso de Azeredo  
Coutinho. -- 2016.

94 f.: tab. ; graf. ; mapas

Orientador: José Uelers Braga.

Coorientadora: Margareth Pretti Dalcolmo.

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional  
de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de  
Janeiro, 2016.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose Resistente a  
Múltiplos Medicamentos. 3. Análise de  
Sobrevivência. 4. Morte. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.995

Regina Claudia Gayoso de Azeredo Coutinho

**Fatores associados ao óbito em pacientes com tuberculose multirresistente tratados nos centros de referência brasileiros de 2005 a 2012: análise de sobrevivência**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em: 05 de maio de 2016.

Banca Examinadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Valeria Cavalcanti Rolla  
FIOCRUZ-INI

---

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho  
FIOCRUZ-ENSP

---

Prof. Dr. José Ueleses Braga  
FIOCRUZ-ENSP

Rio de Janeiro

2016

Para todos os pacientes que padecem desta inclemente doença, todo meu respeito e carinho

Para meu filho e meu neto, minhas fontes de inspiração

Para João

## **AGRADECIMENTOS**

À minha querida irmã, sempre companheira, sou muito grata pelas suas sábias observações.

Agradeço a meus pais, meus exemplos, pela sua incansável paciência comigo neste período de dedicação intensiva aos estudos.

Um agradecimento especial às professoras Raquel Vasconcellos e Dayse Campos, que ministraram o curso de análise de sobrevivência, vocês me ajudaram muito neste trabalho.

Meus orientadores, obrigada, vocês são pessoas muito especiais para mim.

*“ – Você não diz uma doença, inclusive das mais modernas, que alguém aqui não tenha morrido.(...) Filu foi de hidropisia, Nandá foi derrame, Roque Feio foi diabete, Lazarão foi tifo, Mosquete foi tuberculose, Unha Grande foi doença de Chagas e Zoinho dizem que foi de Aids. ”*

RIBEIRO, 1989, p. 215<sup>73</sup>

*In memoriam*

## RESUMO

A tuberculose multirresistente (TBMDR) é uma doença grave, de tratamento difícil, feito com drogas menos eficazes e mais tóxicas. Os desfechos do tratamento não são muito favoráveis. A OMS estimou que em 2014 ocorreram 480.000 casos de TBMDR no mundo, sendo que só 41% foram diagnosticados e notificados, tendo ocorrido aproximadamente 190.000 mortes por TBMDR. Foi realizada uma análise de sobrevivência dos pacientes tratados de tuberculose multirresistente no Brasil no período de 2005 a 2012. Foram exportados 3877 casos do sistema de vigilância, e foram excluídas 75 observações, sendo incluídos no estudo 3802 indivíduos. A população estudada consistiu de 64,7% de homens, a idade média foi de 39 (1-93) anos. Completaram sete anos de estudo 55% dos pacientes. Os casos novos somaram 81,7% dos indivíduos, e os pacientes fizeram em média 2,7 tratamentos anteriores de TB. A doença pulmonar bilateral estava presente em 70,3%. O tratamento com esquema padronizado foi empregado em 88% dos pacientes, o TDO foi realizado em 72,6%. A prevalência de HIV na população estudada foi 8,3%, e as outras comorbidades encontradas foram diabetes (11 %), alcoolismo (18%), uso de drogas (11%), e tabagismo (5,6%). Ocorreram 479 (12,6%) óbitos. O tempo mediano de sobrevivência foi longo, 1452 dias (4 anos). Os fatores associados com maior risco de óbito na modelagem semiparamétrico foram: idade maior ou igual que 60 anos (60% mais risco), presença de AIDS (46% mais risco), padrão de resistência extensiva (XDR) com 74% mais risco, início de tratamento após falência (72% mais risco), uso de drogas (64% mais), resistência a etambutol (30% mais), e resistência a estreptomicina (24% mais). Os fatores protetores foram a escolaridade mais de 7 anos de estudo (32% menos risco de óbito), presença de doença pulmonar exclusiva (43% menos risco), e uso de quinolona de última geração, sendo a moxifloxacina apresentando efeito de 56% menos risco de morrer, e a levofloxacina 25% menos risco. As principais características preditoras de óbito no paciente TBMDR foram o padrão de resistência XDR, tratamento após falência, idade avançada, uso de drogas e AIDS. As quinolonas de última geração apresentam efeito importante na melhoria da sobrevivência no TBMDR.

Palavras-chave: Tuberculose. Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos.

Análise de Sobrevida. Óbito.



## ABSTRACT

Multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) is a serious disease, difficult to treat, in general using less effective and more toxic medicines. Treatment outcomes are not very favorable. WHO estimated that in 2014 there were 480,000 cases of MDRTB in the world, although only 41% have been detected and reported. There were also 190,000 deaths from MDRTB. The study consisted of a survival analysis of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Brazil from 2005 to 2012. There were included in the study 3802 individuals. Population consisted of 64.7% men, the mean age was 39 (1-93) years, and 55% of the subjects completed seven years of study. New cases amounted to 81.7% of subjects, and patients made an average of 2.7 prior TB treatments. Bilateral pulmonary disease was present in 70.3%. Standard treatment regimen was used in 88% of patients, DOTS was performed in 72.6%. Prevalence of HIV in this population was 8.3%, and other comorbidities found were diabetes (11%), alcoholism (18%), drug abuse (11%), and smoking (5.6%). There were 479 (12.6%) deaths in the sample. Median survival time was, 1452 days (4 years). Factors associated with increased risk of death in the semi-parametric modeling were age greater than or equal to 60 years (60% higher risk), presence of AIDS (46% higher risk), XDR resistance pattern (74% higher risk), beginning of treatment after failure (72% higher risk), drug abuse (64% more), resistance to ethambutol (30%), and resistance to streptomycin (24% more). Protective factors were more than 7 years of study (32% lower risk of death), presence of only pulmonary disease (43% less risk), and use of last generation fluoroquinolone, wherein moxifloxacin shows an effect of 56% less risk of dying, and levofloxacin 25% less risk. In conclusion, MDRTB patients begin treatment with advanced pulmonary disease; The main death predictor characteristics in MDRTB patient are XDR resistance, treatment after failure, advanced age, drug abuse and AIDS. The latest generation of quinolones have an important effect in improving survival in MDRTB.

Keywords: Tuberculosis. Multidrug resistant. Survival analysis. Death.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Percentual de casos novos de TB com TBMDR – 2014.....	18
Figura 2 –	Casos notificados de TBMDR no Brasil, SITETB, acesso 10/12/2015.....	25
Quadro 1–	Medicamentos antituberculose.....	27
Figura 3 –	Seleção dos pacientes com TBMDR para o estudo de sobrevida, Brasil, 2005-2012.....	38
Figura 4 –	Curva de sobrevivência dos pacientes com tuberculose multirresistente, Brasil, 2005-2012.....	47
Figura 5 –	Curva de sobrevivência dos pacientes com tuberculose multirresistente, Brasil, 2005-2012.....	48
Figura 6 –	Função de risco acumulado até o óbito dos pacientes com tuberculose multirresistente, Brasil, 2005-2012.....	48
Figura 7 –	KM estratificado das covariáveis sexo e etnia.....	49
Figura 8 –	KM estratificado das variáveis tipo de esquema e cavidade pulmonar .....	50
Figura 9 –	KM estratificado das covariáveis TDO e resistência à capreomicina.....	51
Figura 10 –	KM estratificado das variáveis silicose e hepatite.....	52
Figura 11 –	KM estratificado das covariáveis diabetes, tabagismo, uso de ofloxacina, uso de clofazimina.....	53
Figura 12 –	KM estratificado das covariáveis faixa etária e escolaridade.....	54
Figura 13 –	KM estratificado das covariáveis padrão de resistência e doença pulmonar exclusiva.....	55
Figura 14 –	KM estratificado das covariáveis entrada após falência e resistência à amicacina.....	56
Figura 15 –	KM estratificado das covariáveis resistência a estreptomicina, resistência a ofloxacina, resistência a etambutol e raio-x.....	57
Figura 16 –	KM estratificado das covariáveis uso de drogas e alcoolismo.....	58
Figura 17 –	KM estratificado das covariáveis presença de neoplasia e uso de corticoide.....	59
Figura 18 –	KM estratificado das covariáveis transplantado, insuficiência renal, AIDS e uso de estreptomicina.....	60
Figura 19 –	KM estratificado das covariáveis uso de amicacina e uso de moxifloxacina.....	61
Figura 20 –	KM estratificado da covariável uso de levofloxacina.....	62
Figura 21 –	Gráficos dos resíduos de Schoenfeld para as covariáveis relacionadas à sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012.....	65

Figura 22 – Gráficos dos resíduos de Schoenfeld para as covariáveis relacionadas à sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012.....	66
Figura 23 – Gráfico dos resíduos deviance do modelo ajustado dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012.....	68
Figura 24 – Gráficos dos resíduos score do modelo semiparamétrico da sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012.....	69
Figura 25 – Gráficos dos resíduos score do modelo semiparamétrico da sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012.....	70
Figura 26 – Curvas de sobrevivência pelos índices de prognóstico.....	71

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes com tuberculose multirresistente.....	39
Tabela 2 – Características dos casos de tuberculose multirresistente .....	41
Tabela 3 – Distribuição dos óbitos por tuberculose multirresistente segundo as características.....	44
Tabela 4 – Distribuição dos óbitos por tuberculose multirresistente segundo o teste de sensibilidade e uso de medicamentos.....	45
Tabela 5 – Distribuição dos óbitos por tuberculose multirresistente segundo comorbidades.....	46
Tabela 6 – Comparação dos modelos semiparamétrico e bondade do ajuste.....	64
Tabela 7 – Teste da proporcionalidade do modelo ajustado.....	67
Tabela 8 – Modelo final estimado pelo método de Cox.....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
DP	Desvio padrão
E	Etambutol
Et	Etionamida
H	Isoniazida
HIV	Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IMC	Índice de massa corpórea
KM	Kaplan-Meier
MS	Ministério da Saúde
Mtb	Mycobacterium tuberculosis
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	Ácido para-aminosalicílico
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
R	Rifampicina
RV	Razão de verossimilhança
S	Estreptomicina
SITETB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TBMDR	Tuberculose multidrogarresistente
TDO	Tratamento diretamente observado
TS	Teste de sensibilidade
UF	Unidade federativa
XDRTB	Tuberculose com resistência extensiva
Z	Pirazinamida

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
2	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	20
2.1	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	20
2.2	A RESISTÊNCIA NA TUBERCULOSE E SUA HISTÓRIA.....	22
2.3	O FENÔMENO DA RESISTÊNCIA NA TUBERCULOSE.....	26
2.4	O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE .....	27
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	30
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	30
4.1	OBJETIVO GERAL.....	30
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5	<b>METODOLOGIA</b> .....	30
5.1	TIPO DE ESTUDO.....	30
5.2	LOCAL E PERÍODO.....	31
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	31
5.4	PARÂMETROS DE INTERESSE.....	31
5.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	32
5.6	DEFINIÇÕES UTILIZADAS.....	33
5.7	ANÁLISE DOS DADOS.....	35
5.8	QUESTÕES ÉTICAS.....	36
6	<b>RESULTADOS</b> .....	38
6.1	ANÁLISE EXPLORATÓRIA.....	39
6.2	ANÁLISE DE SOBREVIDA POR MÉTODO NÃO PARAMÉTRICO.....	47
6.3	SOBREVIDA ESTRATIFICADA POR MÉTODO NÃO PARAMÉTRICO.....	49
6.4	ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À SOBREVIDA POR MÉTODO SEMIPARAMÉTRICO.....	63
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	73
7.1	RESULTADOS COMPLEMENTARES.....	77
8	<b>CONCLUSÃO</b> .....	81

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO A – TERMO DE CONCORDÂNCIA.....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA /</b>	
<b>ENSP.....</b>	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), mesmo nos dias atuais, continua a ser um grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento. [28] É uma doença de transmissão aérea, muitas vezes de evolução insidiosa. Sem tratamento, a mortalidade é alta, alcançando 70% em dez anos em pacientes bacilíferos sem infecção pelo HIV. [61] Já a infecção pelo HIV é o maior fator de risco para desenvolver a tuberculose. [71] A pessoa portadora do vírus HIV tem probabilidade 26 vezes maior de desenvolver a doença tuberculosa. [68] A tuberculose é uma das mais importantes causas de óbito por doença infecciosa globalmente, em maiores de 15 anos, e está entre as vinte maiores causas de anos de vida perdidos. [71].

Em 2014, a OMS estimava a ocorrência de 9,6 milhões de casos de tuberculose (12% em coinfectados com HIV), representando a incidência de 133 casos por 100.000 habitantes. A maioria dos casos estimados se encontrava no sudoeste Ásia e o oeste do Pacífico (58%) e África (28%). Neste mesmo ano, 3% dos casos estimados no mundo ocorreram nas Américas. [68] A tuberculose causou em 2014 em torno de 1,5 milhões de óbitos, incluindo 390.000 em indivíduos infectados pelo HIV. [68]

A coexistência de tuberculose e infecção pelo HIV (TB/HIV) está presente em todo o mundo, e no Brasil, a tuberculose é a doença que causa mais mortes nos pacientes com AIDS. [58] A OMS estimou que 2,3 milhões de pessoas adquiriram a infecção pelo HIV em 2012, havendo um decréscimo de 33% quando comparado com o ano de 2001. A região da África subsaariana é responsável por 70% de todos os casos novos de HIV no mundo. Globalmente, estima-se que 1,6 milhões de pessoas morreram de HIV/AIDS em 2012. [68] No Brasil, dos casos de tuberculose que realizaram exame sorológico para HIV em 2014, cerca de 10,4% tiveram resultado positivo. [11] O número estimado de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil em 2014 foi de 734.000, correspondendo a uma prevalência de 0,4%. [10]

Os esforços para sustar o aumento dos casos da tuberculose no mundo vêm sendo articulados desde a década de 90, quando em assembléia, a OMS reconheceu a tuberculose como um dos maiores problemas de saúde pública mundial, e foram estabelecidas metas e prioridades para seu controle. [69] [70] Nessa ocasião, foram estabelecidos dois objetivos principais para atingir estas metas, a detecção de 70% dos casos com baciloscopia



positiva e a cura de 85% destes. Em 1994, a estratégia foi reforçada com a recomendação do uso do tratamento diretamente observado (TDO). O primeiro plano global para o controle da tuberculose (*'The Stop TB Strategy'*) reforçou (i) o uso do TDO e sua expansão para assegurar o tratamento adequado do doente, (ii) o fornecimento de medicação de qualidade, (iii) o reforço do financiamento do programa, (iv) o comprometimento dos governos e (v) o suporte às populações mais vulneráveis. Em 2005, a estratégia reforçou as medidas anteriores, estabelecendo como principal objetivo reduzir dramaticamente a carga global de TB até 2015, diminuindo a prevalência e a morte por TB para 50% das taxas observadas em 1990. [64]

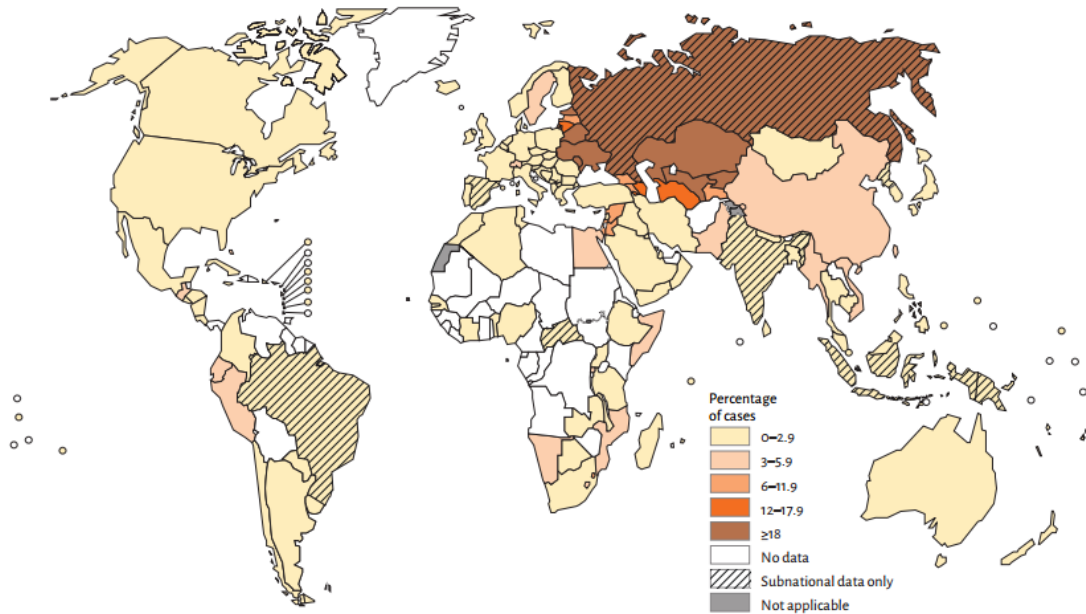
O Brasil é citado no relatório anual da OMS de 2015 como um dos 22 países com a maior carga da doença. [68] No entanto, os casos novos de tuberculose no Brasil vêm diminuindo progressivamente, ano a ano, desde 2003, devido em grande parte às diretrizes estabelecidas pelo Ministério de Saúde (MS) para o controle da doença, e provavelmente também devido à diminuição da pobreza da população brasileira, visto que o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) no Brasil vem melhorando a cada década. Em 1990, o IDH do Brasil era de 0,712 e em 2013 teve valor igual a 0,744, estando em 79º lugar no mundo. [48][52]

O Brasil diagnosticou 67.966 casos novos de tuberculose em 2014, com uma incidência de 33,5 por 100 mil, com uma redução de 2,3% por ano relação a 2005. [11] A OMS estimou em 2014 a ocorrência de 90.000 casos de TB no Brasil, com uma taxa de detecção de 82%, o que corresponde a um total de 73970 casos nesse ano. [68] O coeficiente de mortalidade por tuberculose no Brasil também vem declinando, sendo que em 2013 foi de 2,3 por 100 mil. [11]

A tuberculose multirresistente (TBMDR), definida como a resistência simultânea à isoniazida e rifampicina [67] continua sendo um grande desafio para o controle da tuberculose em todo o mundo. [28] A OMS estimou em 2014 que 3,5% dos casos novos de tuberculose e 20,5% dos casos de retratamento no mundo são causados por estas cepas multirresistentes (Figura 1). Destes, cerca de 9% são casos classificados como XDRTB, tuberculose extensivamente resistente, onde além da resistência a rifampicina e isoniazida, os pacientes apresentam resistência à fluoroquinolona e a uma droga injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina). Em 2014, a OMS estimou a ocorrência no mundo de 480,000 mil casos novos de TBMDR. Destes, 9,7% são casos de TBXDR. Houveram em 2013 aproximadamente 190.000 mortes por TBMDR. O resultado do tratamento dos casos de TBMDR ainda é muito abaixo do ideal, tendo atingido na coorte de 2011 um sucesso

terapêutico de 48%. Dos 1.269 casos de XDRTB relatados na coorte de 2011, só 22% obtiveram desfecho favorável, e 35% faleceram. [68]

Figura 1 - Percentual de casos novos de TB com TBMDR - 2014



Fonte: OMS Global Report 2015 [68]

A situação da tuberculose multirresistente no Brasil ainda é preocupante, embora o país não seja um dos que têm a maior carga de TBMDR. A OMS estimou que em 2013 no Brasil, 1,4% dos casos novos, e 7.5% dos casos de retratamento de TB sejam de TBMDR. [68] Houve um aumento importante das notificações de TBMDR no Brasil após 2001, possivelmente em virtude de uma melhor detecção da doença, devido à maior disponibilidade do teste de sensibilidade, e posteriormente, de testes moleculares. [48] [11] No ano de 2014 foram notificados no Brasil 374 casos novos de TBMDR, e 56 casos de resistência extensiva. [11]. Entretanto, a carga estimada pela OMS de casos novos de TBMDR no Brasil em 2014 foi de 820 casos, praticamente o dobro. Dos pacientes novos com TBMDR notificados no SITETB, na coorte de 2012, o sucesso terapêutico foi 58,0%, e 10,6% evoluíram para o óbito. [11]

As ações prioritárias direcionadas a alcançar o controle da TBMDR no mundo são: tratamento de qualidade para a TB suscetível para impedir o surgimento da TBMDR; expansão do uso de testes moleculares e detecção dos casos de resistência; acesso imediato a

cuidados de qualidade; medidas de controle da infecção; ampliação do comprometimento e apoio dos governos, incluindo recursos financeiros e suporte à pesquisa. [28] [68]

Detectar e tratar adequadamente o paciente com tuberculose multirresistente se constitui, portanto, um grande desafio.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A tuberculose é causada por um micobactéria de crescimento lento, a *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), pertencente ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*, que causa doença somente em humanos. [31]

A história natural da doença é influenciada pela virulência do bacilo e o estado imune do hospedeiro. [60] O risco de infecção por *M. tuberculosis* é em grande parte determinada pelas características do caso fonte, o ambiente, e a duração da exposição. A transmissão do *M. tuberculosis* é quase exclusivamente por via aérea. A fonte mais importante de infecção é o paciente com tuberculose pulmonar que está tossindo. [59] Ao tossir ou falar, o paciente expele gotículas de secreção que podem conter bacilos (*droplet nuclei*). A partícula infectante geralmente tem menos de 5 $\mu$  de diâmetro e contém poucos bacilos. Estas gotículas podem ficar suspensas no ar por várias horas. São essas partículas que conseguem atingir os alvéolos terminais e iniciar a infecção tuberculosa. O risco individual de infecção é determinado pela concentração das gotículas no ambiente e o tempo de permanência neste ambiente. Logo, o risco de infecção individual depende do tempo de exposição e da proximidade da pessoa ao caso índice, e a transmissão geralmente ocorre em ambientes fechados. O bacilo da tuberculose é morto rapidamente quando exposto à luz solar. [59]

A infecção inicial ocorre em pessoas sem exposição anterior ao bacilo. As gotículas inaladas alcançam os alvéolos terminais, onde os bacilos são fagocitados por macrófagos. Os bacilos podem resistir à ação das enzimas proteolíticas dos fagolisossomas e se multiplicar, iniciando a infecção. Após duas a quatro semanas ocorre a formação de um granuloma, (foco de Ghon) que junto com linfadenopatia associada forma o complexo primário. A resposta imune pode ser documentada 4 a 6 semanas após a infecção através da positividade ao teste tuberculínico. Na maior parte dos casos a resposta imune do hospedeiro contém a infecção. A doença resultante desta infecção inicial é chamada tuberculose primária. Na maioria dos casos, a resposta imune do hospedeiro detém a multiplicação do bacilo. Desta infecção o único resquício muitas vezes resultante é um nódulo calcificado visível à radiografia do tórax. [59] Se a infecção primária progride pode resultar em doença pulmonar, ou se disseminar para outro órgão por via hematogênica. Como a maioria das pessoas é infectada pela doença na infância, a tuberculose primária é diagnosticada principalmente nesta

faixa etária. [59]

A doença pode se manifestar como resultado da infecção primária, ou após um período latente de meses ou anos, sendo denominada de tuberculose pós-primária. Um episódio recorrente pode ser resultado de reinfecção ou reativação da tuberculose latente. A reativação da infecção ocorre quando os bacilos que provocaram a infecção primária voltam a se multiplicar após algum período de latência, principalmente em consequência de alguma disfunção do sistema imunológico, como a infecção pelo HIV. A reinfecção é o resultado de uma nova infecção em uma pessoa que já sofreu um episódio de infecção primária. [59]

A tuberculose pós-primária comumente se apresenta como um comprometimento pulmonar com destruição tecidual, cavitação, e baciloscopia do escarro positiva. Estes pacientes são a principal fonte de transmissão da infecção tuberculosa. Pode também haver comprometimento de outros órgãos, como sistema nervoso central, coluna vertebral, pericárdio, linfonodos (geralmente na região cervical), rins, sistema genital, e outros, constituindo-se a tuberculose extrapulmonar. [59] A tuberculose também pode originar quadro menos frequentes como febre de origem obscura, morte súbita devido à miocardite, síndrome de angústia respiratória do adulto. [60]

Em torno de 10% dos indivíduos infectados pelo bacilo vão desenvolver tuberculose em algum período da sua vida, geralmente dentro dos cinco anos seguintes à infecção. Destes doentes, 50% transmitirão a doença. [59] A duração da doença sem tratamento, até a cura ou óbito aproxima-se de três anos em todos os casos, bacilíferos ou não. A letalidade da doença não tratada em pacientes bacilíferos HIV negativos chega a 70%. [61]

## 2.2 A RESISTÊNCIA NA TUBERCULOSE E SUA HISTÓRIA

A tuberculose é uma doença que acompanha a humanidade desde os primórdios de sua existência. Há evidências arqueológicas da presença de um progenitor do Mtb em homínídeos na África há três milhões de anos atrás. Cepas atuais do Mtb parecem ter se originado de um ancestral comum há 15-20.000 anos. Há evidências da existência da doença há mais de 2000 anos no antigo Egito, Índia, China, e também na Grécia antiga, e Idade Média. [23]

Não se conhecia quase sobre a TB até que Laennec, no século XIX, descreveu os achados fisiopatológicos e anatômicos da doença. Naquela época a tuberculose ocasionava a morte de milhares de pessoas na Europa, e havia o questionamento se sua causa era hereditária ou contagiosa. Em 1882, Robert Koch descobriu a existência do bacilo da tuberculose e sua relação causal com a doença. A recuperação do paciente era baseada em repouso, “ar puro”, boa alimentação. O repouso era realizado pelo doente na própria residência, ou em sanatórios. [23] [26]

A história da resistência na tuberculose acompanha a descoberta dos fármacos para seu tratamento. As primeiras drogas descobertas para tratar a tuberculose foram o ácido para-amino-salicílico (PAS) e a tiosemicarbazona, ambas bacteriostáticas, utilizadas sem muito sucesso. [24] [42] O PAS foi utilizado em 1944 para tratamento de um único paciente, porém só em 1950 foi realizado um ensaio clínico comprovando a sua utilidade no tratamento da enfermidade. [42] A primeira droga bactericida descoberta para tratar a tuberculose foi a estreptomicina, em 1943. [17] Esta foi utilizada pela primeira vez no tratamento de pacientes tuberculosos em 1944. [35] Após a estreptomicina começar a ser utilizada como medicamento para a TB, na Inglaterra foi realizado um ensaio clínico randomizado em várias unidades de saúde em 1948, onde os pacientes foram tratados com estreptomicina, ou repouso no leito [20] Nesse estudo, apesar ter havido menos óbitos no grupo que recebeu a droga, 47 dos 55 pacientes tratados com estreptomicina desenvolveram resistência no decorrer do tratamento, em relação a 50 dos 52 do grupo controle. [19]

A isoniazida, pirazinamida e a rifampicina foram descobertas na década de 50-60, e logo foram utilizadas no tratamento da tuberculose, conforme foram se tornando disponíveis, isoladamente, ou associados. O etambutol, descoberto em 1961, teve a sua utilização restringida na época, devido à sua associação com neurite óptica dose-dependente.

A isoniazida foi o primeiro fármaco bactericida de uso oral descoberto para tratamento da TB. [24] Vale ressaltar que a isoniazida e a rifampicina são os principais medicamentos com ação antituberculosa bactericida existentes. [60]

O desafio para os clínicos era a composição de um esquema efetivo com o mínimo de falha terapêutica, administrado pelo menor tempo possível, o que foi conseguido com os resultados de ensaios controlados utilizando rifampicina, isoniazida e pirazinamida. A introdução da rifampicina no tratamento da TB possibilitou a redução substancial do tempo de tratamento do doente, sendo reduzido para 6-9 meses (quimioterapia de curta duração). [24] As drogas anti-TB chamadas de ‘primeira linha’ utilizadas comumente para o tratamento de cepas susceptíveis incluem isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, e estreptomicina. [59] Após a descoberta dos principais medicamentos para tratamento da TB, achou-se que a tuberculose seria eliminada como problema de saúde pública. [35]

A emergência de cepas resistentes sempre ocorreu no mundo, e não preocupava a academia e as autoridades da área da saúde dos países desenvolvidos. Embora houvesse um grande aumento dos casos de tuberculose na África na década de 80, principalmente com o surgimento da epidemia de AIDS, esse fato não resultou em nenhuma diretriz especial da comunidade científica, mesmo sendo relatado no relatório de OMS de 1990. [69] Somente após os surtos de tuberculose resistente, principalmente TBMDR em pacientes coinfectados pelo HIV nos EUA, houve um alerta mundial para o aumento dos casos da doença, os casos de resistência, e sua relação com a epidemia de AIDS. [16][43] Os pacientes coinfectados pelo HIV são mais suscetíveis à TB, e a progressão da doença neste grupo pode ser muito rápida. [59]

Em 1993 a OMS declarou a tuberculose uma emergência mundial. No relatório da OMS publicado em 1994, a tuberculose foi citada como uma das maiores crises na saúde mundial, e que poucos esforços haviam sido feitos até então para enfrentar a epidemia global. Em consequência, a OMS implementou o DOTS (“Direct Observed Therapy – Short Course”-tratamento diretamente observado) em 1994 e recomendou uso do esquema com quatro drogas para o tratamento da TB. [70]

O surgimento da resistência tem várias causas, mas é sempre relacionada ao tratamento ineficaz. A ineficácia do esquema de tratamento pode ser causada por problemas relacionados ao fornecimento da medicação, medicamentos de má qualidade, prescrição errônea, ou falta de tomada do medicamento pelo doente. Pode haver desconhecimento parte do médico, ou prescrição indevida; falta de padronização dos esquemas; má adesão do

paciente ao esquema prescrito; fornecimento de medicamentos irregulares, ou falta dos mesmos; programas de controle da tuberculose deficientes ou inexistentes. [16][54] Países com programas de controle da TB ruins podem ter como consequência maiores taxas de resistência, mesmo se forem países desenvolvidos, como ocorreu nos EUA, na cidade de Nova Iorque na década de 80. Por outro lado, países com programas de controle de TB bem conduzidos, mesmo com prevalência de TB maior que os países industrializados podem apresentar taxas de resistência mais baixas, como no caso do Brasil. [16]

Na década de 70 o Brasil instituiu diretrizes para o tratamento da TB, incluindo um tratamento padronizado, melhorando muito o cenário do desfecho da doença. [56] Foi elaborado um protocolo de tratamento para a TB composto pelos esquemas: Esquema I (2RHZ/4RH) para os casos novos; Esquema I reforçado (2RHZE/4RHE) para retratamentos e Esquema III (3SZEet/9EEt) para casos de falência. [21]

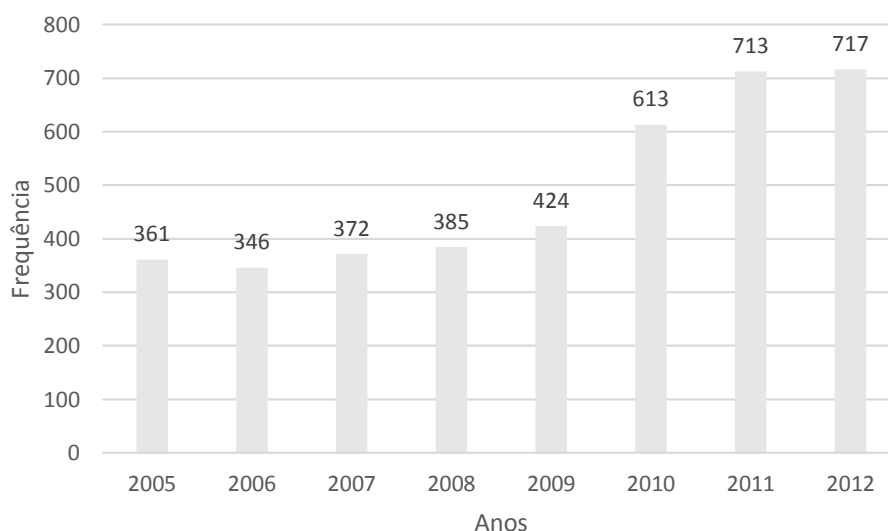
Há relato de casos de resistência à medicação antituberculosa no Brasil desde a década de 60. [22] Os testes de sensibilidade não estavam amplamente disponíveis. Os pacientes que não curavam com os esquemas preconizados eram chamados de ‘crônicos’, ‘falidos’, ‘resistentes’, devido aos vários retratamentos e evolução arrastada. [44][22]

O primeiro inquérito sobre resistência no Brasil ocorreu em 1996-1997. A taxa de multirresistência foi de 2,2%. A taxa de MR primária foi de 1,1% e a taxa de TBMDR adquirida de 7,9%. [7] Em dados do IIº Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos anti-TB, realizado em 2007-2008, foi constatado o aumento da resistência. A resistência primária à isoniazida aumentou de 4,4% para 6,0%, e a resistência primária à isoniazida e rifampicina de 1,1% para 1,4%, em relação aos resultados do I Inquérito Nacional. [45] Mesmo o Brasil não sendo considerado um país com alta taxa de resistência, o PNCT alterou o protocolo de tratamento da TB em 2009, incluindo o etambutol na fase intensiva do esquema I, este então passando a ser composto por RHZE. [21] Este esquema passou a ser o único recomendado para tratamento da maior parte dos casos novos de tuberculose. [9]

Para o tratamento dos pacientes TBMDR no Brasil, o Ministério da Saúde no ano 2000 padronizou um esquema composto de cinco drogas (uso medicamento injetável, terizidona, etambutol, quinolona, clofazimina) que foi utilizado até 2005-2006, quando a clofazimina foi substituída por pirazinamida. [22]



Figura 2 - Casos notificados de tuberculose multirresistente, Brasil



Fonte: Brasil-Ministério da Saúde. (2010) [8]

Os casos de tuberculose multirresistente do Brasil vêm sendo notificados desde 2004 em um sistema de informação disponível em tempo real na internet. [22] A primeira versão desse sistema foi utilizada para notificar unicamente casos de multirresistência (Sistema de Vigilância Epidemiológica para Tuberculose Multirresistente), onde foram armazenados dados de identificação, acompanhamento, exames complementares e desfecho de todos os pacientes. (Figura 2) Já em meados do ano de 2010, esse sistema foi aperfeiçoado para permitir a inclusão de todos pacientes tratados com esquemas para resistência, esquemas especiais, e pacientes tratados para micobacterioses não tuberculosas, tendo esta nova versão recebido o nome de Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB - url: <http://sitetb.saude.gov.br/sitetb/login.seam>). Nesse sistema de informação há registro de casos de multirresistência desde o ano de 1994. [8]

O uso da cultura e teste de sensibilidade no Brasil não é universal. A cultura para micobactérias com identificação da espécie é indicada principalmente em pacientes com suspeita de doença e baciloscopias negativas. O teste de sensibilidade é indicado nos contatos de tuberculose resistente, em pacientes com tratamento prévio de tuberculose, imunodeprimidos, principalmente portadores de HIV, pacientes com falência ao esquema básico, e populações de risco como profissionais de saúde, população privada de liberdade [9].

### 2.3 O FENÔMENO DA RESISTÊNCIA NA TUBERCULOSE

O bacilo da tuberculose é naturalmente resistente a vários antibióticos, em grande parte devido à sua parede celular espessa, rica em lipídeos, característica das micobactérias. Também as micobactérias produzem  $\beta$ -lactamases e outras enzimas neutralizadoras. [47] A resistência a medicamentos que possui importância clínica é codificada geneticamente. Ao se replicar, o Mtb pode sofrer mutações aleatórias com uma frequência de  $10^{-6}$  a  $10^{-8}$  por ciclo, gerando cepas resistentes. Como as mutações ocorrem em diferentes locais, um para cada medicamento, a chance de resistência a uma droga seria praticamente inexistente se houvesse o emprego de três drogas eficazes no esquema. [72]

A resistência à isoniazida é a mais frequentemente encontrada na tuberculose, codificada pela mutação no gene *katG*, que ocorre em uma frequência de 1 em  $10^{5-6}$  ciclos *in vitro*. Mutações também podem ocorrer em outras regiões, como a *inhA*. Na rifampicina, 96% da resistência observada se dá por mutação na região *rpoB*, na pirazinamida é o gene *pncA*. Também há resistência aos aminoglicosídeos, quinolonas e etionamida causada por mutações nos genes do bacilo. [72]

O paciente desenvolve a resistência às drogas geralmente como resultado do tratamento inadequado da doença. Este é mais comumente causado por falha na tomada da medicação, ou erros na composição do esquema terapêutico. [28] Interações medicamentosas, má-absorção e outros fatores também podem ocasionar alterações do nível sérico dos medicamentos impedindo a sua ação bactericida, especialmente em pacientes com coinfeção TB/HIV. [27]

Com base nessa intrincada dinâmica da resistência no Mtb, a OMS recomenda que os esquemas de tratamento da tuberculose sejam compostos de no mínimo de três ou quatro medicamentos. As drogas de primeira linha (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina) são as utilizadas na composição dos esquemas para tratamento da inicial da tuberculose [65]. O esquema básico recomendado pela OMS e utilizado no Brasil atualmente é composto de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, utilizados durante dois meses (fase intensiva), e rifampicina e isoniazida durante mais quatro meses. [9]

## 2.4 O TRATAMENTO DA TBMDR

O tratamento da TBMDR é feito com medicamentos menos eficazes, mais caros e mais tóxicos, durante longo período quando comparado ao tratamento da tuberculose não resistente. [63][66]

Atualmente, a OMS recomenda a utilização de pelo menos quatro medicamentos de segunda linha no esquema de tratamento da TBMDR. (Quadro 1). O esquema deve incluir uma fluoroquinolona, um agente de uso parenteral, pirazinamida, etionamida ou protionamida, e droga do grupo da cicloserina. As drogas do grupo 5 podem ser incluídas se necessário. A duração do tratamento preconizada pela OMS é em torno de 20 meses. [66]

Quadro 1 - Medicamentos antituberculose

Grupo	Descrição	Medicamentos
1	Drogas de primeira linha de uso oral	isoniazida rifampicina etambutol pirazinamida rifabutina
2	Drogas injetáveis	estreptomicina canamicina capreomicina amicacina
3	Fluoroquinolonas	ofloxacin moxifloxacin levofloxacin
4	Drogas bacteriotáticas de segunda linha de uso oral	etionamida protionamida cicloserina terizidona PAS
5	Drogas de eficácia indefinida	clofazimina linezolida amoxicilina/clavulanato tioacetazona claritromicina imipenem

Fonte: [66]

Idealmente, o esquema utilizado para tratamento deve ser baseado no resultado do TS do paciente. [66] No esquema de tratamento individualizado, o TS tem a função de

guiar a escolha das medicações, minimizando amplificação de resistência, e evitando a exposição dos pacientes a efeitos indesejados de medicamentos que não traria nenhum benefício. [49]

Essas recomendações da OMS foram baseadas em revisões sistemáticas e estudos observacionais. [46] Nesta revisão das diretrizes para o tratamento da TBMDR, o comitê de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicou um conjunto de perguntas de pesquisa que seriam respondidas para aperfeiçoar os esquemas terapêuticos utilizados. [64] [66] Esse comitê concluiu que além de tratamentos apropriados, essas pesquisas deveriam incluir alguns desfechos críticos do tratamento como a cura e a sobrevivência dos pacientes. As investigações deveriam responder sobre qual o impacto de fatores individuais e das características dos esquemas terapêuticos (escolha de drogas baseadas no teste de sensibilidade, número de drogas do esquema e duração do tratamento) na evolução clínica de pacientes com TBMDR. Pois, até hoje, não há consenso sobre a composição ideal e a duração dos regimes de tratamento de TBMDR. [1][49]

As revisões sistemáticas [1][34][63][49] realizadas para sumarizar as informações disponíveis sobre o impacto dos esquemas terapêuticos nos desfechos de tratamento de casos de TBMDR não conseguiram gerar informação necessária e suficiente para o aperfeiçoamento das abordagens terapêuticas da tuberculose multirresistente.

Em relação ao tipo de esquema de tratamento, se individualizado ou padronizado, Weiss *et al* não encontraram diferença na taxa de sucesso entre os dois tipos de tratamento. [63] Por outro lado, outros dois autores encontraram maior taxa de sucesso terapêutico com uso de esquemas individualizados. [6][49] Estudos indicam que a instituição do tratamento adequado baseado no resultado do TS melhoraria o desfecho dos pacientes TBMDR. [36][40]

Ahuja conduziu uma meta-análise baseada em dados individuais de 9.153 pacientes submetidos a tratamento de TBMDR. Nesse estudo foi encontrado um sucesso terapêutico de só 54%, com 15% de óbitos e 7% de falência ao tratamento. O sucesso terapêutico estava associado ao uso de quinolona, e etionamida ou protionamida no esquema. [1] Desafortunadamente nenhum estudo brasileiro foi incluído nesta revisão sistemática. O único trabalho citado pelos autores como realizado no Brasil e publicado em 1997 não apresentava desfecho de tratamento compatível com o propósito deste estudo. [38] Outra meta-análise, e um estudo de coorte também encontraram maior taxa de sucesso associada ao uso de fluoroquinolona. [34][2] Vale lembrar que o sucesso terapêutico engloba, nas

definições utilizadas pela OMS e no estudo em questão, os desfechos cura e tratamento completo, não unicamente a cura. [67]

Um ensaio clínico não encontrou diferença na conversão da cultura de escarro aos três meses de tratamento em relação ao uso de levofloxacina ou moxifloxacina. [37] Uma coorte retrospectiva também não encontrou diferenças no desfecho em relação ao uso destas duas quinolonas no esquema de tratamento. [41]

Já uma revisão sistemática avaliando os desfechos do tratamento da TBMDR e sua relação com o uso de clofazimina no esquema terapêutico, a estimativa do sucesso de tratamento foi maior com a utilização de esquemas contendo esta droga (65% versus 54%), do que sem ela. [29] Um estudo utilizando um esquema incluindo gatifloxacina, clofazimina e protionamida, com 9 a 12 meses de duração, alcançou um sucesso terapêutico de 84,5%. [3] Recentemente o uso de um novo medicamento, a bedaquilina, foi aprovado pelo FDA para tratamento da tuberculose multirresistente. [18]

O sucesso do tratamento da TBMDR não depende só da composição de um esquema de tratamento adequado. A cura está associada à negativação precoce da cultura de escarro. [62] A presença de cavidades pulmonares, baixo peso, e comorbidades como tabagismo estão associadas à demora na negativação da cultura. [62][51] A não negativação da cultura de escarro até o terceiro mês está associado ao óbito. [39]

Fatores associados a desfechos ruins relatados em revisões sistemáticas e coortes são o sexo masculino, [33] [34] baixo IMC, [34][39] baixo peso, [15] alcoolismo, [34] tabagismo, [51] tratamento prévio com drogas de segunda linha, [32] [33] padrão de resistência de XDR, [33] infecção pelo HIV. [39] Uma meta-análise associou o diabetes a um maior risco de óbito, falência e recidiva da TB. [4] As características relacionadas à menor sobrevivência relatados em outra coorte foram: idade do paciente maior que 60 anos, alcoolismo, cavidade pulmonar, coinfeção pelo HIV, [5] baixo IMC. [53] Em outro estudo, pacientes imunocomprometidos tiveram o risco de óbito nove vezes maior em relação aos pacientes imunocompetentes. [25] Contudo, um ensaio clínico demonstrou que uso da TARV em pacientes HIV positivo com TBMDR resultou em 86% de redução da mortalidade, e também maior sobrevivência. [50]

Por isso, a efetividade de um esquema tratamento de TBMDR requer a estreita combinação de pesquisa, expertise e superação de desafios operacionais, principalmente em cenários de elevada incidência e recursos financeiros limitados.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Com base no exposto, particularmente em relação à dificuldade de estabelecer estratégias terapêuticas mais efetivas, fazem-se necessárias investigações endereçadas à avaliação das características que influenciam no desfecho óbito durante o tratamento da TBMDR, especialmente os fatores que podem ajudar a prever os melhores resultados terapêuticos da TBMDR. Um desafio especial é estudar a resistência encontrada no teste de sensibilidade face às opções de medicamentos utilizados no tratamento para TBMDR no Brasil, e sua relação com o óbito por TBMDR.

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar as características preditoras do desfecho óbito na tuberculose multirresistente.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a distribuição das características sócio-demográficas, clínico-radiológicas, laboratoriais, e terapêuticas referentes aos pacientes segundo desfecho óbito;
- Identificar a influência dos cofatores clínico e terapêuticos no tempo de sobrevivência até o óbito;
- Identificar os fatores preditores do desfecho óbito, através de uma análise de sobrevivência;

### **5 METODOLOGIA**

#### **5.1 TIPO DE ESTUDO**

Foi realizado um estudo de coorte não concorrente para analisar a influência de características sócio-demográficas, clínico-radiológicas, laboratoriais e terapêuticas em relação ao tempo até a ocorrência do óbito durante o tratamento dos pacientes com

tuberculose multirresistente notificados no SITETB (Sistema de Tratamento de Casos Especiais de TB).

## 5.2 LOCAL E PERÍODO

O estudo foi realizado no Centro de Referência Professor Hélio Fraga (ENSP-FIOCRUZ) com os pacientes residentes no Brasil notificados no sistema SITETB. O estudo incluiu os pacientes que iniciaram tratamento de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro 2012, sendo acompanhados até a data 31 de dezembro de 2012.

## 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Fizeram parte do estudo os casos de TBMDR notificados no SITETB com teste de sensibilidade com padrão de multirresistência, e que foram tratados com esquemas que incluíram na sua composição os medicamentos recomendados pelo PNCT para tratamento da TBMDR. [8]

Os pacientes excluídos do estudo foram os que iniciaram o tratamento para TBMDR e tiveram posteriormente o desfecho de mudança de diagnóstico, mudança do padrão de resistência, pacientes sem informação do desfecho, os pacientes que utilizaram esquemas com menos de três medicamentos de segunda linha, tempo de tratamento menor que 12 meses.

## 5.4 PARÂMETROS DE INTERESSE

- Tempo de sobrevivência até o óbito
- Risco acumulado até o óbito<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> O risco (*hazard*) de ocorrência do evento até um determinado tempo  $t$  [13]

## 5.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis do estudo são:

**Sexo** – sexo do paciente; categorias: masculino, feminino;

**Idade** – idade em anos completos; a idade será estratificada em duas faixas: a primeira, até 60 anos de idade completos, e a segunda, pacientes com mais de 60 anos;

**Etnia** – etnia do paciente; categorias: branca, pardo ou negro, outras;

**Escolaridade** – escolaridade do paciente, no banco categorizada como: de nenhuma até 7 anos de estudo; 8 ou mais anos de estudo;

**Tipo de entrada do paciente** - Esta variável será categorizada de duas formas: se o paciente é caso novo (sim/não); ou se foi entrada após falência de tratamento TBMDR (sim/não);

**Tipo de resistência** – primária ou adquirida;

**Padrão de resistência** - se o TS do paciente tem padrão de XDR ou MDR;

**Forma da doença** – doença pulmonar exclusiva, extrapulmonar, ambas as formas;

**Alterações na radiografia do tórax** – normal, unilateral não cavitária, unilateral cavitária, bilateral não cavitária, bilateral cavitária; categorizada como: presença de cavidade (sim/não); e doença bilateral (sim/não);

**Resultado do teste de sensibilidade** – etambutol, estreptomicina, amicacina, capreomicina, ofloxacina; categorias: resistente/sensível/não realizado;

**Medicamentos utilizados no esquema de tratamento** – amicacina, capreomicina, estreptomicina, ofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, clofazimina; categorias: sim/não;

**TDO** – se fez tratamento diretamente observado (sim/não);

**Desfecho** – cura, tratamento completo, falência, abandono, e se o paciente ainda estava em tratamento ao final do período de observação, foram classificados como censura; óbito durante o tratamento, independentemente de ser por tuberculose ou não, classificados como o evento em estudo;

**Comorbidades** – presença de infecção pelo HIV; silicose; hepatite; uso de corticoterapia; neoplasia; se o paciente é transplantado; presença de doença renal; uso de drogas; alcoolismo; diabetes; tabagismo; categorias: sim/não;



## 5.6 DEFINIÇÕES UTILIZADAS

As definições abaixo foram utilizadas para categorizar os atributos das variáveis.

### 5.6.1 Tipo de entrada

Quanto ao tipo de entrada os pacientes foram classificados como:

**Caso novo de TB** – pacientes que nunca utilizaram medicamentos para tuberculose, ou utilizaram por menos de 30 dias; [9] [67]

**Caso novo de TBMDR** – paciente com TS com padrão de multirresistência e iniciando o primeiro tratamento de TBMDR; [9]

**Retratamento ou paciente com tratamento anterior** – pessoa que usou medicamento para TB por mais de 30 dias, que necessite de novo tratamento por recidiva após cura, falência, ou retorno após abandono; [9]

**Recidiva** – paciente diagnosticado com tuberculose, com tratamento prévio de TB, cujo desfecho foi cura ou tratamento completo; [67]

### 5.6.2 Padrão de resistência do TS do paciente

Existem dois grupos principais de resistência a medicamentos anti-TB, a resistência a um ou vários medicamentos.

**Monorresistência** - resistência a um medicamento de primeira linha; [9]

**Polirresistência** – resistência a mais de um medicamento no TS, que não seja multirresistência; [9] [67]

**Multirresistência** – resistência a no mínimo rifampicina e isoniazida; [9] [67] é caso particular de polirresistência;

**Resistência extensiva** - multirresistência e também resistência a uma fluoroquinolona e uma das três drogas injetáveis de segunda linha (capreomicina, amicacina, canamicina); [67]

**Pré-XDR** – paciente com padrão de multirresistência, e mais resistência a uma droga injetável de segunda linha, ou quinolona [36]

### 5.6.3 Local anatômico da doença

Classificação segundo o local de acometimento da doença, os pulmões ou outros órgãos.

**Tuberculose pulmonar** – tuberculose envolvendo o parênquima pulmonar ou a árvore traqueobrônquica [67]

**Tuberculose extrapulmonar** – tuberculose localizada em outro órgão diferente dos pulmões e árvore traqueobrônquica; a tuberculose pleural e a tuberculose que acomete unicamente linfonodos intratorácicos sem afetar o parênquima pulmonar constituem TB extrapulmonar [67]

**Ambas as formas** – presença de doença pulmonar, e outra localização;

#### 5.6.4 Desfecho do caso

**Cura** - tratamento completo sem evidência de falência, e com três ou mais culturas consecutivas com intervalo de 30 dias entre elas, realizadas após a fase intensiva de tratamento [67]

**Tratamento completo** - paciente que completou o tratamento prescrito, sem evidência de falência, mas sem registro de três ou mais culturas negativas após a fase intensiva [67]

**Tratamento favorável** – ou sucesso terapêutico – a soma dos desfechos cura e tratamento completo [67]

**Abandono** - Não comparecimento do paciente à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno ou, nos casos em TDO, 30 dias após a data da última tomada das medicações. [9]

**Transferência** – quando o paciente é transferido para outra unidade de saúde. [8]

**Falência** – Término do tratamento, ou mudança no regime de pelo menos duas drogas devido a: não haver conversão da cultura até o fim da fase intensiva; Reversão da cultura na fase de continuação, após ter tido conversão na fase intensiva de tratamento; Evidência de resistência adquirida à quinolona ou droga injetável; Reação adversa a medicamento utilizado no esquema [67]

**Óbito** - A análise dos dados será feita com as definições de óbito da OMS, que considera óbito aquele ocorrido durante o tratamento, independentemente da causa. [67]

**Desfecho ignorado** – caso sem relato de desfecho, ou com desfecho transferido, porém sem relato de continuidade de tratamento em outra unidade de saúde; [67]

#### 5.6.5 Tipo de resistência

**Resistência primária** – pacientes nunca tratados para tuberculose, contaminados por bacilos resistentes; [9]

**Resistência adquirida** – pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que após exposição aos medicamentos de forma irregular, apresentam resistência na cultura; [9]

#### 5.6.6 Outras definições

**Tratamento diretamente observado** - quando um profissional treinado observa a tomada da medicação pelo paciente desde o início do tratamento até a sua cura; [9]

**Tratamento autoadministrado** – quando o próprio paciente toma a medicação sem a presença de profissional de saúde; [9]

**Censura** – quando não se observa a data de ocorrência do desfecho em estudo, havendo perda de informação. [13]

### 5.7 ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada com o programa estatístico ‘R’, utilizando as bibliotecas básicas, e as bibliotecas Survival, Epicalc.

A análise dos dados compreendeu:

- Descrever as distribuições das características estudadas e verificar sua associação com o o desfecho óbito;
- Utilizar as ferramentas de análise de sobrevivência para estimar o tempo até o evento óbito;
- Estimar o tempo de sobrevivência mediano até o evento óbito;
- Determinar a função de sobrevivência em relação ao evento óbito através do estimador do produto de Kaplan-Meier;
- Determinar o risco acumulado até o óbito, através do estimador de Nelson-Aalen;
- Realizar a estimação não paramétrica através do estimador de Kaplan-Meier estratificado pelas covariáveis do estudo, e comparar as curvas dos estratos utilizando: 1) o teste de Mantel-Haenzel (log-rank) e o Teste de Peto com nível de significância de 5%, para verificar se existem diferenças entre as categorias; 2) avaliação visual do gráfico das curvas de sobrevivência dos estratos para determinar se há proporcionalidade entre as curvas das categorias estudadas. As covariáveis que serão selecionadas para a modelagem de Cox serão as que atenderem a premissa de proporcionalidade, e que obtiverem aos testes de Log-rank e Peto o p-valor<0,10;

- Utilizar o modelo semi-paramétrico de Cox para avaliar o efeito (*hazard ratio*) das covariáveis no tempo de sobrevivência até o óbito, e selecionar o melhor modelo segundo o teste da razão de verossimilhança; [13]
- Realizar a análise dos resíduos do modelo escolhido para verificar seu ajuste;
  - Resíduos de Schoenfeld - avaliam a proporcionalidade de cada variável. Graficamente, através de uma função de suavização, obtêm-se uma linha de suavização dos resíduos; se a premissa de proporcionalidade não é violada, o intervalo de confiança desta curva não deve cruzar a linha reta que indica o coeficiente estimado para cada covariável; [13]
  - Teste da correlação linear entre o tempo de sobrevivência e os resíduos de Schoenfeld – testa a hipótese nula de que a proporcionalidade dos riscos não é rejeitada; [13]
  - Resíduos *deviance* – avalia graficamente a presença de pontos aberrantes; seriam possíveis pontos aberrantes os pontos com valores maiores que 2 ou menor que -2; [13]
  - Resíduos *score* – verifica a influência de cada observação no ajuste do modelo; [13]
- Visualização gráfica dos índices de prognóstico – verifica graficamente o ajuste do modelo. O índice de prognóstico é o preditor linear do modelo de Cox calculado para cada indivíduo. Com os valores obtidos no índice de prognóstico os indivíduos são estratificados em três grupos iguais, de alto, médio e baixo índice de prognóstico, e as curvas de sobrevivência dos estratos são mostradas graficamente junto com as curvas obtidas com as observações do estudo para verificar a coincidência das curvas de baixo, médio e alto índice de prognóstico. [13]
- Identificar os fatores preditivos para o óbito do paciente;

## 5.8 QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa da ENSP (CEP/ENSP) e aprovado com o número CAAE 47351815.5.0000.5240 em 01/08/2015. O estudo foi realizado com dados secundários, oriundos do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose – Ministério da Saúde (SITETB), sem constar

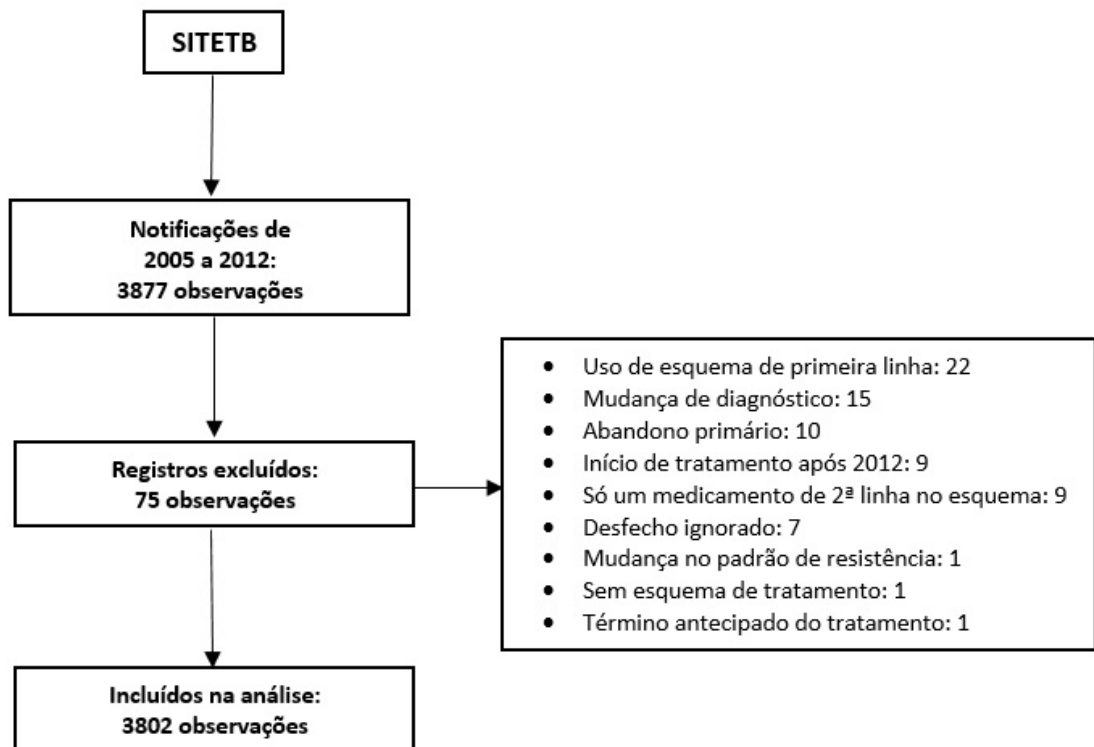
informações sobre identificação dos sujeitos da pesquisa.

Em anexo estão o parecer do CEP/ENSP, e a carta de autorização do uso do banco de dados.

## 6 RESULTADOS

Foram selecionados 3877 casos de TBMDR do banco do sistema SITETB, com tratamento iniciado no período de 01 janeiro de 2005 a 31 dezembro de 2012. Setenta e cinco casos foram excluídos (Figura 3).

Figura 3 - Seleção dos pacientes com TBMDR para o estudo de sobrevida, Brasil, 2005-2012



Fonte: A autora, 2016.

## 6.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

### 6.1.1 Características sócio-demográficas

A população do estudo é constituída por 2461 (64,7%) homens e 1341 (35,3%) mulheres. A média de idade é de 39,3 anos (DP=13,1 anos); a idade mínima foi um ano, e a idade máxima 93 anos. Metade dos pacientes tem entre 29 e 49 anos. Em relação à etnia registrada no sistema, 43,25% são pardos, 36,9% são brancos, e 16,9% são negros. Dezesesseis (0,4%) pacientes são indígenas e seis são da raça amarela. Sem classificação de raça/cor existem 92(2,4%) casos (Tabela 1).

Somente 6,2% dos pacientes têm 12 anos ou mais anos de estudo. Completaram sete anos de estudo 55,1% dos pacientes, e 7% não possuem nenhuma escolaridade.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas dos pacientes com tuberculose multirresistente, Brasil, 2005-2012

	N	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	2461	64,7
Feminino	1341	35,3
Total	3802	100
<i>Idade</i>		
<60 anos	3530	92,8
60 ou mais	272	7,2
<i>Etnia</i>		
Amarela	6	0,2
Branca	1403	36,9
Indígena	16	0,4
Negra	644	16,9
Parda	1641	43,2
Ignorada	92	2,4
<i>Escolaridade</i>		
Nenhuma	266	7,0
1 a 3 anos	718	18,9
4 a 7 anos	1377	36,2
8 a 11 anos	854	22,5
12 ou mais	235	6,2
Ignorada	352	9,3
Total	3802	100

Fonte: A autora, 2016.

Analisando a ocupação relatada, 822 (21,6%) foram categorizados como profissional autônomo, 743 (19,5%) indivíduos encontravam-se desempregados, 517 (13,6%) eram donas de casa, 190 aposentados (5%). Em 1278 (33,6%) casos a profissão foi categorizada como 'outra'. Vale ressaltar que 2,6% dos pacientes foram oriundos do sistema prisional, oito (0,2%) eram profissionais do sistema prisional e 1,4% eram profissionais de saúde.

Em relação ao ano de tratamento, ocorreram 351 (9,2%) casos em 2005, 331 (8,7%) em 2006, 363 (9,5%) em 2007, 373 (9,8%) em 2008, 411 (10,8%). A partir de 2009, houve aumento dos casos notificados, com 411 (10,8%), 607 (16%) em 2010, 690 (18,1%) em 2011, e 676 (17,8%) em 2012. Como já relatado, em 2010 o sistema SITETB começou a ser amplamente utilizado no Brasil.

### **6.1.2 Características clínico-laboratoriais dos pacientes com tuberculose multirresistente**

Quanto ao tipo de entrada do paciente, foram diagnosticados 3106 (81,7%) casos novos, 295 (7,8%) retomo após abandono, 182 após falência do primeiro tratamento, 83 após falência do primeiro tratamento, 106 recidivas, mudança do padrão de resistência 20 (0,5%) e categorizado como 'outras', 9 (0,2%) pacientes (Tabela 2).

Em média os pacientes fizeram 2,68 (2-10) tratamentos anteriores para tuberculose, e 696 (18,3%) apresentavam relato de resistência primária. O padrão de resistência extensiva foi encontrado em 1,8% (68) dos pacientes.

A forma de apresentação da doença predominante foi a pulmonar com 3704 (97,4%) casos. As formas extrapulmonar e disseminada foram encontradas em uma quantidade muito menor de pacientes, 29 (0,8%) e 69 (1,8%) indivíduos, respectivamente. A localização da forma extrapulmonar foi relatada em 71 pacientes, sendo a forma ganglionar periférica encontrada em 30 (42,3%) deles. As outras localizações da doença relatadas foram a forma pleural, óssea, geniturinária, miliar, meningítica e 'outras'.

A apresentação radiológica foi a bilateral cavitária em 2313 (60,8%) dos indivíduos, unilateral cavitária em 778 (20,5%), bilateral não cavitária em 360 (9,5%), unilateral não cavitária em 321 (8,4%). A radiografia do tórax foi normal em 30 (0,8%) dos



pacientes. Houve predominância de formas cavitárias (81,3%).

Além da resistência à rifampicina e isoniazida presente em todos os sujeitos do estudo, 3573 (94,0%) indivíduos realizaram teste de sensibilidade (TS) para a estreptomicina, sendo que 1436 (40,2%) foram resistentes. O TS para o etambutol foi realizado em 3600 (94,7%) pacientes, e 34,7% foram resistentes. O TS para a ofloxacina foi realizado em 369 (9,8%) pacientes, apresentando resistência em 36,6% destes. Em relação às drogas injetáveis, o TS para a amicacina foi realizado em 370 (9,8%) dos pacientes, com (20,3%) resistentes; o (TS) para a capreomicina foi realizado em 267 (7,0%) dos indivíduos, apresentando resistência em 18,7%.

Tabela 2- Características clínico- radiológicas dos casos de TBMDR, Brasil, 2005-2012

	N	%
<i>Tipo de entrada</i>		
Caso novo	3106	81,7
Após abandono	295	7,8
Falência ao 1º tratamento	182	4,8
Recidiva	106	2,8
Falência ao retratamento	83	2,2
Mudança do padrão de resistência	20	0,5
Outro	9	0,2
Mudança de esquema	1	0,0003
<i>Padrão de resistência</i>		
Multirresistência	3734	98,2
Resistência extensiva	68	1,8
<i>Tipo de resistência</i>		
Primária	696	18,3
Adquirida	3106	81,7
<i>Forma da doença</i>		
Pulmonar	3704	97,4
Ambas	69	1,8
Extrapulmonar	29	0,8
<i>Apresentação radiológica</i>		
Bilateral cavitária	2313	60,8
Unilateral cavitária	778	20,5
Bilateral não cavitária	360	9,5
Unilateral não cavitária	321	8,4
Normal	30	0,8

Fonte: A autora, 2016.

Foi empregado esquema de tratamento padronizado em 3338 (87,8%) pacientes. O TDO foi utilizado em 2761 (72,6%) pacientes. O desfecho dos casos foi o óbito em 479 (12,6%) dos indivíduos, e a cura ocorreu em 749 (19,7%). Os pacientes com o desfecho tratamento completo foram 823(21,6%), e desfecho favorável, que engloba o desfecho cura e tratamento completo, ocorreu em 1572 (41,3%). Os outros desfechos foram o abandono em 542 (14,3%), e falência ao tratamento em 244 (6,4%). Ao final da coorte 965 (25,4) sujeitos estavam em tratamento. O tempo médio de tratamento foi de 20,3 meses (12-60).

A droga injetável utilizada foi a amicacina em 2586 (68%) esquemas de tratamento, a estreptomicina em 1162 (30,6%), e a capreomicina em somente três (0,1%). A fluoroquinolona utilizada foi a ofloxacina em 2091 (55%) dos tratamentos, a levofloxacin em 1639 (43,1%), e a moxifloxacin em 110 (2,9%). O etambutol foi usado em 3790 (99,7%), a pirazinamida em 2658 (69,9%), a terizidona em 3745 (98,5%), a etionamida em 189 (5%), e a clofazimina em 226 (5,9%). A linezolida foi usada em um paciente, e o metronizadol em três.

As comorbidades e características associadas mais frequentes foram o alcoolismo em 684 (18%) pacientes, uso de drogas em 417 (11%), diabetes em 414 (10,9%), a AIDS em 316 (8,3%), e tabagismo em 213 (5,6%). Outras comorbidades encontradas foram neoplasias em 34 (0,9%) indivíduos, insuficiência renal em 19 (0,5%), hepatites em 26 (0,7%), e silicose em 23 (0,3%). Outros fatores associados à TBMDR foram transplantes em sete (0,2%), uso de corticosteroide em 14 (0,4%).

### 6.1.3 Análise exploratória dos fatores relacionados ao óbito

As variáveis independentes que apresentaram diferença quanto ao número de óbitos por categoria com nível de significância de 5% aos testes de qui-quadrado ou Fisher foram a faixa etária, escolaridade, padrão de resistência, caso novo, se o início do tratamento se deu após falência, radiografia de tórax, cavidade pulmonar à radiografia de tórax, se o paciente tem forma da doença exclusivamente pulmonar, uso de TDO, resistência à amicacina, resistência ao etambutol, resistência à estreptomicina, uso de ofloxacina, uso de levofloxacina, uso de clofazimina, AIDS, comorbidade neoplasia, se o paciente transplantado, presença de insuficiência renal, alcoolismo. As variáveis que não mostraram diferença estatisticamente significativa entre o número de óbitos por categoria foram: sexo, etnia, tipo de esquema, uso de moxifloxacina, presença de silicose, presença de hepatite B ou C, doença mental, diabetes, tabagismo. A variável uso de drogas (sim/não) apresentou resultado limítrofe (p-valor=0,051). (Tabelas 4-5-6)

Houve proporcionalmente mais óbitos nas categorias idade maior ou igual a sessenta anos; escolaridade até 7 anos de estudo; padrão de resistência XDR; tipo de entrada após falência a tratamento; se a radiografia de tórax tem lesões bilaterais, no paciente que tem cavidade pulmonar, se a doença é disseminada, no paciente que tem AIDS, na presença de neoplasia, no paciente transplantado, no paciente que usou corticosteroide, na presença de insuficiência renal, e na presença de alcoolismo. Se o TS apresenta resistência à amicacina, ou ao etambutol, ou à estreptomicina, ou ofloxacina; e nos pacientes que utilizaram amicacina, clofazimina, ou ofloxacina no esquema de tratamento. (Tabelas 4-5-6)

Ocorreram menos óbitos nas categorias: se o paciente é caso novo; uso de TDO, no paciente que utilizou estreptomicina, e no paciente que utilizou levofloxacina no esquema de tratamento.

Tabela 3 - Distribuição dos óbitos por tuberculose multirresistente segundo as características, Brasil, 2005-2012

	Óbito sim N (%)	Óbito não N (%)	Total (%)	Qui-quadrado p-valor
<i>Sexo</i>				0,923
Feminino	168 (12,5)	1173 (87,5)	1341 (35,3)	
Masculino	311 (12,6)	2150 (87,4)	2461 (64,7)	
<i>Faixa etária</i>				0.016
<60 anos	432 (12,2)	3098 (87,8)	3530 (92,8)	
60+	47 (17,3)	225 (82,7)	272 (7,2)	
<i>Etnia</i>				0,470
Branco	169 (12,0)	1234 (88,0)	1403 (36,9)	
Negro/pardo	292 (12,8)	1993 (87,2)	2285 (60,1)	
Outros	18 (15,8)	96 (84,2)	114 (3,0)	
<i>Escolaridade</i>				0,0006
Até 7 anos	374 (13,8)	2339 (86,2)	2713 (71,3)	
8 ou mais	105 (9,6)	984 (90,4)	1089 (28,7)	
<i>Padrão de resistência</i>				0,010
Resistência extensiva	21 (30,9)	47 (69,1)	68 (1,8)	
Multirresistência	458 (12,3)	3276 (87,7)	3734 (98,2)	
<i>Tipo de esquema</i>				0,329
Individualizado	65 (14,0)	399 (86,0)	464 (12,2)	
Padronizado	414 (12,4)	2924 (87,6)	3338 (87,8)	
<i>Caso novo</i>				0,000
Sim	348 (11,2)	2758 (88,8)	3106 (81,7)	
Não	131 (18,8)	565 (81,2)	696 (18,3)	
<i>Entrada após falência</i>				0,000
Sim	68 (25,7)	197 (74,3)	265 (7,0)	
Não	411 (11,6)	3126 (88,4)	3537 (93,0)	
<i>Raio-x</i>				0,000
Unilateral	86 (7,8)	1013 (92,2)	1099 (28,9)	
Bilateral	392 (14,7)	2281 (85,3)	2673 (70,3)	
Normal	1 (3,4)	29 (96,6)	30 (0,8)	
<i>Cavidade pulmonar</i>				0,043
Sim	408 (13,2)	2679 (86,8)	3087 (81,2)	
Não	71 (10,4)	408 (89,6)	685 (18,8)	
<i>Doença pulmonar exclusiva</i>				0,003
Sim	457 (12,4)	3247 (87,6)	3704 (97,4)	
Não	22 (22,5)	76 (77,5)	98 (2,6)	
<i>TDO</i>				0,017
Sim	326 (11,8)	2435 (88,2)	2761 (72,6)	
Não	153 (14,7)	888 (85,3)	1041 (27,4)	

Fonte: A autora, 2016.

Tabela 4 - Distribuição dos óbitos segundo resultado do teste de sensibilidade e uso de medicamentos, Brasil, 2005-2012

	Óbito sim N (%)	Óbito não N (%)	Total (%)	Qui-quadrado p-valor
<i>TS amicacina</i>				
Resistente	16 (21,4)	59 (78,6)	75 (6,4)	0,004
Sensível	26 (8,8)	269 (91,2)	295 (3,3)	
Não realizado	437 (12,7)	2995 (87,3)	3432 (90,3)	
<i>TS etambutol</i>				
Resistente	211 (16,9)	1038 (83,1)	1249 (32,8)	0,000
Sensível	233 (9,9)	2118 (90,1)	2351 (61,8)	
Não realizado	35 (17,3)	167 (82,7)	202 (5,4)	
<i>TS estreptomicina</i>				
Resistente	213 (14,8)	1223 (85,2)	1436 (37,8)	0,0001
Sensível	223 (10,4)	1914 (89,6)	2137 (56,2)	
Não realizado	43 (18,8)	186 (81,2)	229 (6,0)	
<i>TS ofloxacina</i>				
Resistente	30 (22,2)	105 (77,8)	135 (3,6)	0,003
Sensível	13 (5,6)	221 (94,4)	234 (6,1)	
Não realizado	436 (12,7)	2997 (87,3)	3433 (90,3)	
<i>Uso de amicacina</i>				
Sim	375 (14,5)	2211 (85,5)	2586 (68,0)	0,0001
Não	104 (8,6)	1112 (91,4)	1216 (32,0)	
<i>Uso de estreptomicina</i>				
Sim	91 (7,8)	1071 (92,2)	1162 (44,0)	0,000
Não	388 (14,7)	2252 (85,3)	2640 (56,0)	
<i>Uso de ofloxacina</i>				
Sim	334 (16,0)	1757 (84,0)	2091 (55,0)	0,000
Não	145 (8,5)	1566 (91,5)	1711 (45,0)	
<i>Uso de moxifloxacin</i>				
Sim	14 (12,7)	96 (87,3)	110 (2,9)	0.967
Não	465 (12,6)	3227 (87,4)	3692 (97,1)	
<i>Uso de levofloxacin</i>				
Sim	128 (7,8)	1511 (92,2)	1639 (43,1)	0,000
Não	351 (16,2)	1812 (83,8)	2163 (56,9)	
<i>Uso de clofazimina</i>				
Sim	43 (19,0)	183 (81,0)	226 (6,0)	0.005
Não	436 (12,2)	3140 (87,8)	3576 (94,0)	

\* Teste de Fisher;

Fonte: A autora, 2016

Tabela 5 - Distribuição dos óbitos por tuberculose multirresistente segundo as comorbidades e fatores associados, Brasil, 2005-2012

	Óbito sim N (%)	Óbito não N (%)	Total (%)	Qui-quadrado p-valor
<i>AIDS</i>				0,002
Sim	57 (18,0)	259 (82,0)	316 (8,3)	
Não	422 (12,1)	3064 (87,9)	3486 (91,7)	
<i>Silicose</i>				0,674*
Sim	2 (15,4)	11 (84,6)	13 (0,1)	
Não	477 (12,6)	3312 (87,4)	3799 (99,9)	
<i>Neoplasia</i>				0,000
Sim	14 (41,2)	20 (58,8)	34 (0,9)	
Não	465 (12,3)	3303 (87,7)	3768 (99,1)	
<i>Uso de corticoide</i>				0,089*
Sim	4 (28,6)	10 (71,4)	14 (0,4)	
Não	475 (12,5)	3313 (87,5)	3788 (99,6)	
<i>Transplantado</i>				0,047*
Sim	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (0,2)	
Não	476 (12,5)	3319 (87,5)	3795 (99,8)	
<i>Insuficiência renal</i>				0,025*
Sim	6 (31,6)	13 (68,4)	19 (0,5)	
Não	473 (12,5)	3310 (87,5)	3783 (99,5)	
<i>Uso de drogas</i>				0,051
Sim	65 (15,6)	352 (84,4)	417 (11,0)	
Não	414 (12,2)	2971 (87,8)	3385 (89,0)	
<i>Hepatite</i>				0,561*
Sim	4 (15,4)	22 (84,6)	26 (0,7)	
Não	475 (12,6)	3301 (87,4)	3776 (99,3)	
<i>Alcoolismo</i>				0,017
Sim	105 (15,4)	579 (84,6)	684 (18,0)	
Não	374 (12,0)	2744(88,0)	3118 (82,0)	
<i>Diabetes</i>				0,98
Sim	52 (12,6)	362 (87,4)	414 (10,9)	
Não	427 (12,6)	2961 (87,4)	3388 (89,1)	
<i>Tabagismo</i>				0,831
Sim	28 (13,1)	185 (86,9)	213 (5,6)	
Não	451 (12,6)	3138 (87,4)	3589 (94,4)	

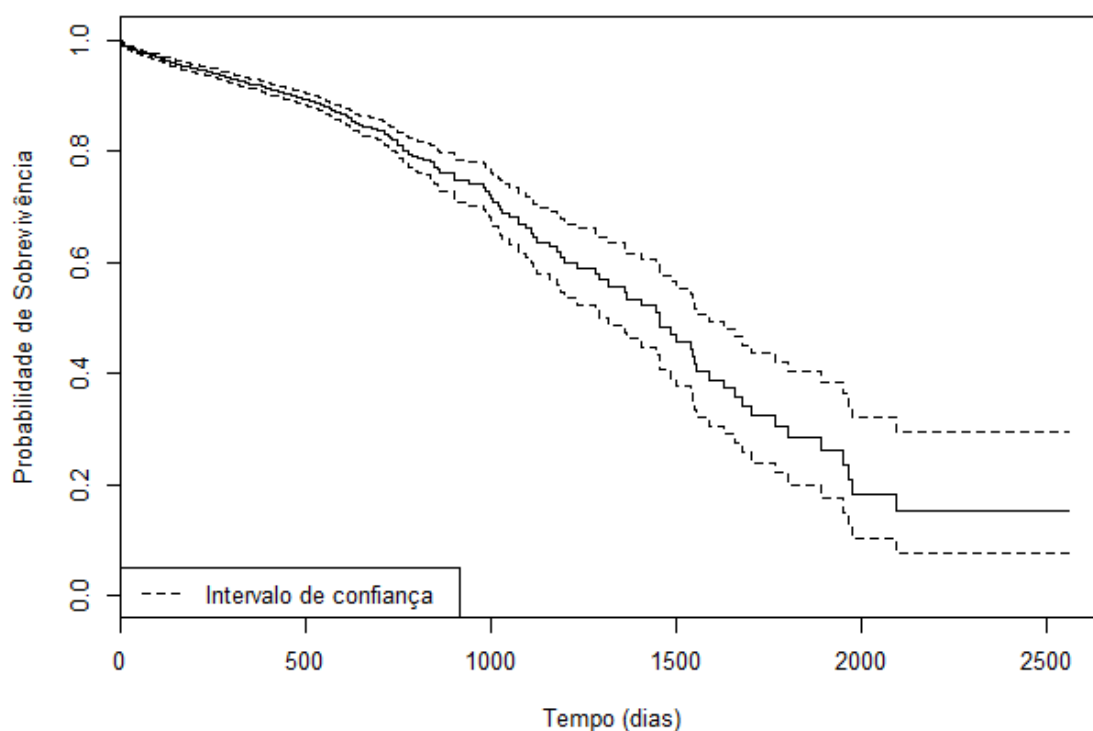
\* Teste de Fisher

Fonte: A autora, 2016.

## 6.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA POR MÉTODO NÃO PARAMÉTRICO

Ocorreram 3323 (87,4%) censuras<sup>2</sup> e 479 óbitos (12,7%). A função de sobrevivência foi estimada utilizando o método do estimador produto Kaplan-Meier. O tempo mediano de sobrevivência foi de 1452 dias (IC 95%: 1292-1589), ou 48,4 meses. O gráfico da curva de sobrevivência mostra que os pacientes sobrevivem muito tempo, a curva apresenta uma descida suave até em torno do tempo 500 dias, com queda mais acentuada após este tempo, mostrando uma pior sobrevivência nos tempos mais longos. (Figura 4)

Figura 4: Curva de sobrevivência dos pacientes com tuberculose multirresistente, Brasil, 2005-2012



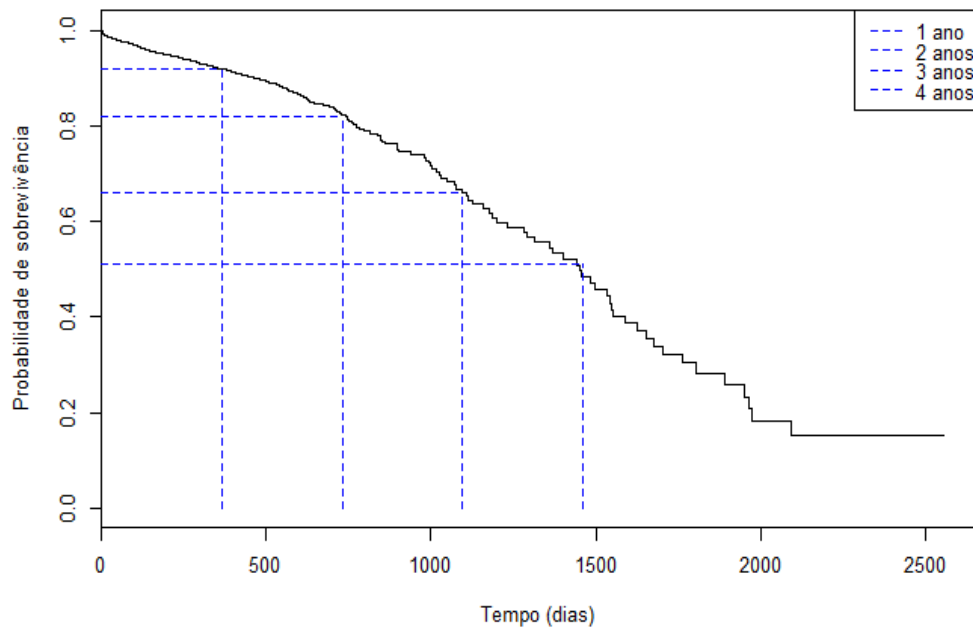
Fonte: A autora, 2016.

Segundo a estimativa, após 179 dias, 95,1% dos pacientes ainda estavam vivos; após 365 dias, 91,2% dos mesmos permaneciam vivos; e após 728 dias (em torno de dois anos), 82,4% estavam vivos (Figura 6).

O risco acumulado estimado pelo método de Kaplan-Meier aumenta discretamente ao longo do tempo. O risco de morrer por TBMDR em até 180 dias é 5%, e de morrer em até 365 dias é 8% (Figura 7).

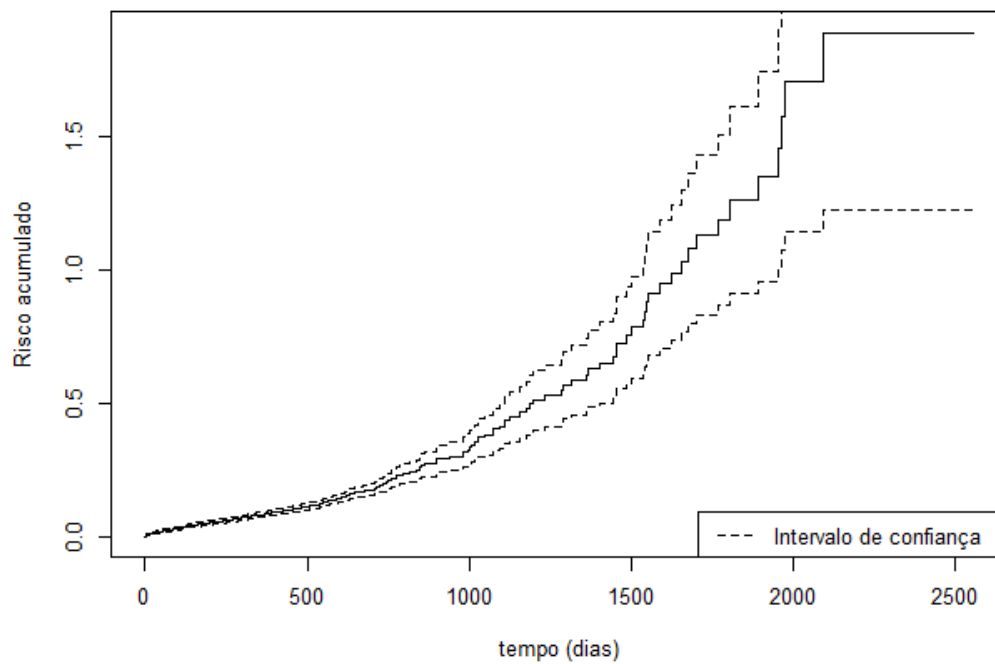
<sup>2</sup> Censura – observação que não sofreu o evento em estudo [13]

Figura 5 - Curva de sobrevivência dos pacientes com tuberculose multirresistente, Brasil, 2005-2012



Fonte: A autora, 2016.

Figura 6 - Função de risco acumulado até o óbito dos pacientes com tuberculose multirresistente, Brasil, 2005-2012



Fonte: A autora, 2016.



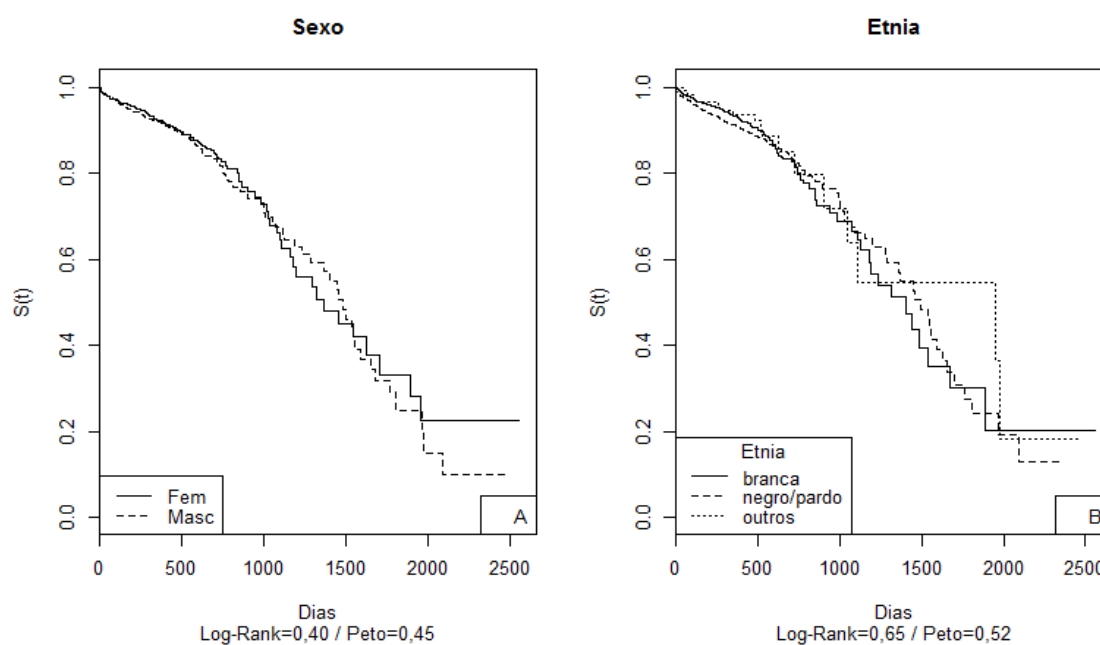
### 6.3 SOBREVIDA ESTRATIFICADA POR MÉTODO NÃO PARAMÉTRICO

Segundo o método de Kaplan-Meier estratificado as variáveis que não apresentaram diferenças entre as curvas de sobrevivência das respectivas categorias foram:

6.3.1 **Sexo** – a sobrevivência dos homens é semelhante ao das mulheres. As curvas são praticamente idênticas no início, havendo cruzamento das curvas no tempo de 1000 dias; os testes estatísticos também não evidenciaram diferença entre as curvas dos dois estratos (Figura 7-A).

6.3.2 **Etnia** – categorizada como ‘branca’, ‘negro/parda’, ‘outro’; não houve diferença entre as curvas de sobrevivência das categorias analisadas. Nos tempos iniciais parece que a categoria ‘negro/pardo’ tem sobrevivência menor, porém não houve diferença nos testes de coincidência das curvas (Figura 7-B).

Figura 7 - KM estratificado das covariáveis sexo e etnia

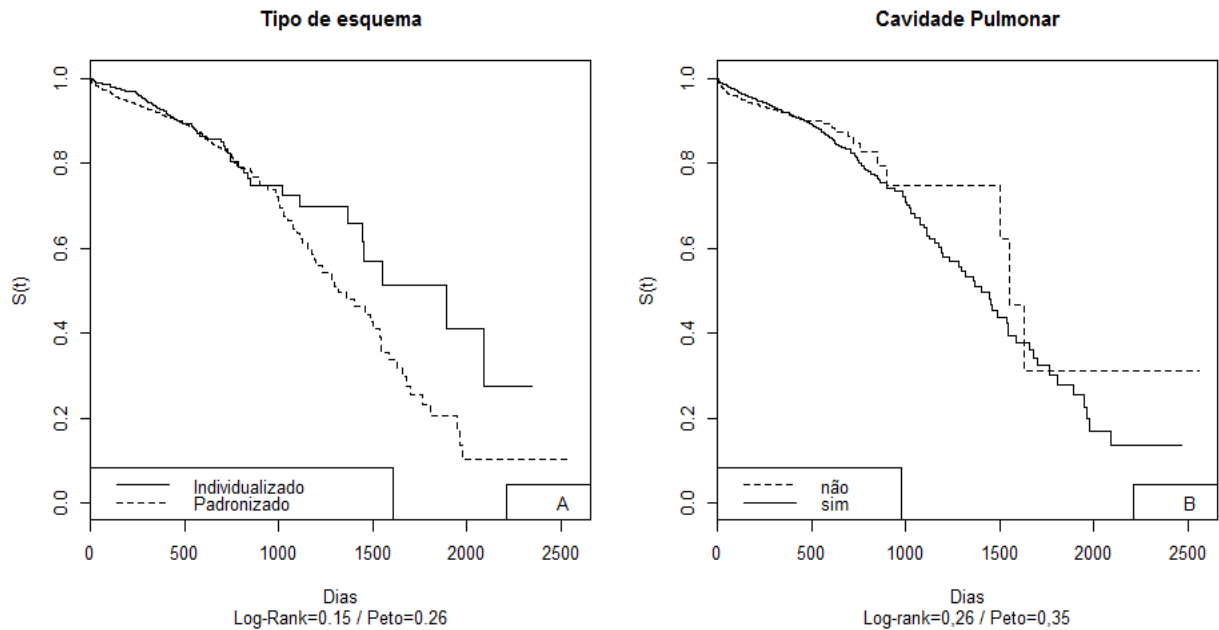


Fonte: A autora, 2016.

6.3.3 **Tipo de esquema** – categorizada como tratamento individualizado ou padronizado; o a sobrevivência da categoria que utilizou tratamento padronizado parece ser menor após dois anos. Porém, não houve diferença estatística entre as curvas dos estratos. (Figura 8-A).

6.3.4 **Cavidade pulmonar** – não existe diferença entre as curvas de sobrevivência na existência de cavidade à radiografia de tórax ou não (Figura 8-B).

Figura 8 - KM estratificado das variáveis tipo de esquema e cavidade pulmonar

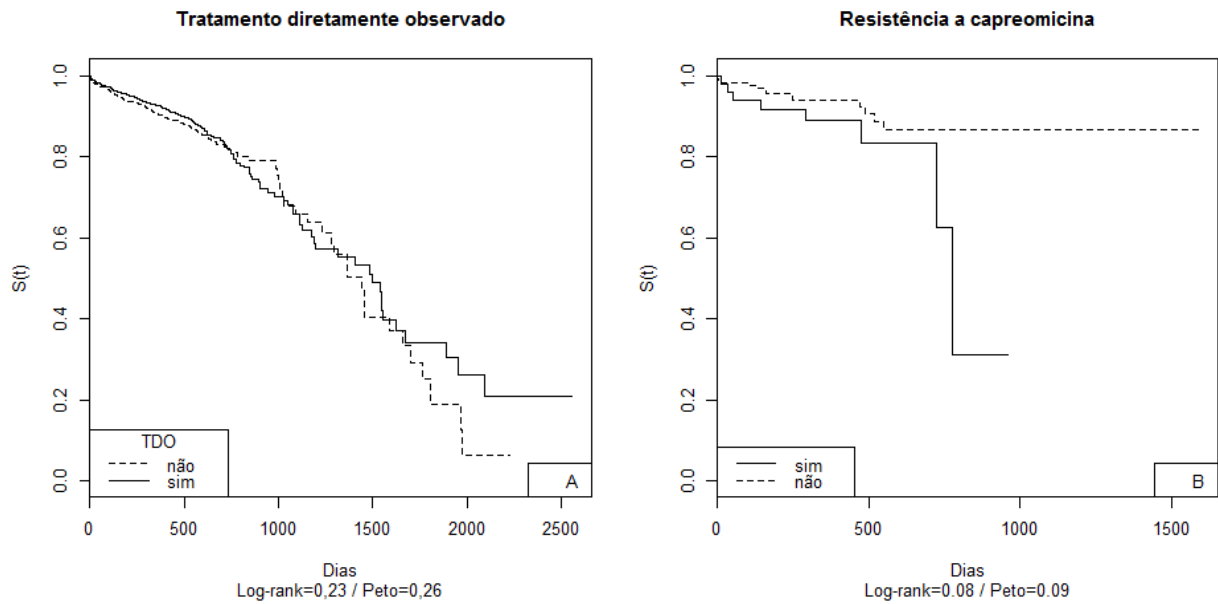


Fonte: A autora, 2016.

6.3.5 **TDO** – o uso de TDO deve ser utilizado para melhorar a adesão ao tratamento, porém não houve diferença entre as curvas de sobrevivência das categorias, e as curvas se cruzam (Figura 9-A).

6.3.6 **Resistência à capreomicina** – o tempo mediano de sobrevivência do paciente que apresentou resistência à capreomicina foi de 775 dias, e da categoria ‘sensível’ não foi possível calcular porque o último evento ocorreu no percentil 0,90, com tempo de 547 dias. Neste percentil o tempo de sobrevivência da categoria ‘resistente’ foi de 290 dias, quase 50% menor que da categoria ‘sensível’. A categoria ‘resistente’ aparenta sobrevivência menor que da categoria ‘sensível’, porém as curvas não são proporcionais, divergem após o tempo 500 dias; os testes estatísticos foram não significativos (Figura 9-B).

Figura 9 - KM estratificado das covariáveis TDO e resistência à capreomicina

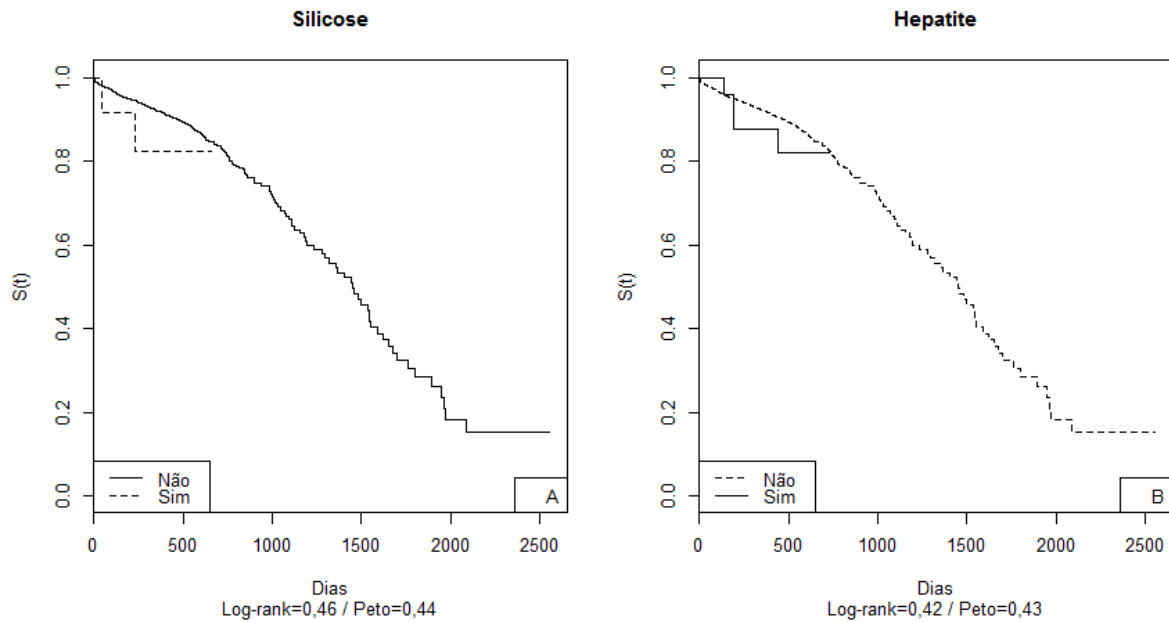


Fonte: A autora, 2016.

6.3.7 **Silicose** - o tempo de sobrevivência mediano da categoria de observações portadora da enfermidade não foi possível de estimar, pois ocorreram só dois óbitos nesta categoria. O gráfico das curvas de sobrevivências das categorias da comorbidade silicose não ficou visualmente apreciável, provavelmente devido ao número pequeno de observações desta categoria (13). Os testes estatísticos não foram significativos. (Figura 10-A)

6.3.8 **Hepatite** – não foi possível estimar o tempo mediano de sobrevivência na categoria de portadores de hepatite, pois o evento mais tardio ocorreu no tempo 441 dias, onde 82% ainda estavam vivos. Não houve diferença nas curvas de sobrevivência das categorias. Mesmo o gráfico da curva dos portadores de hepatite não estar bem demonstrado, há cruzamento das curvas (Figura 10-B).

Figura 10 - KM estratificado das variáveis silicose e hepatite



Fonte: A autora, 2016.

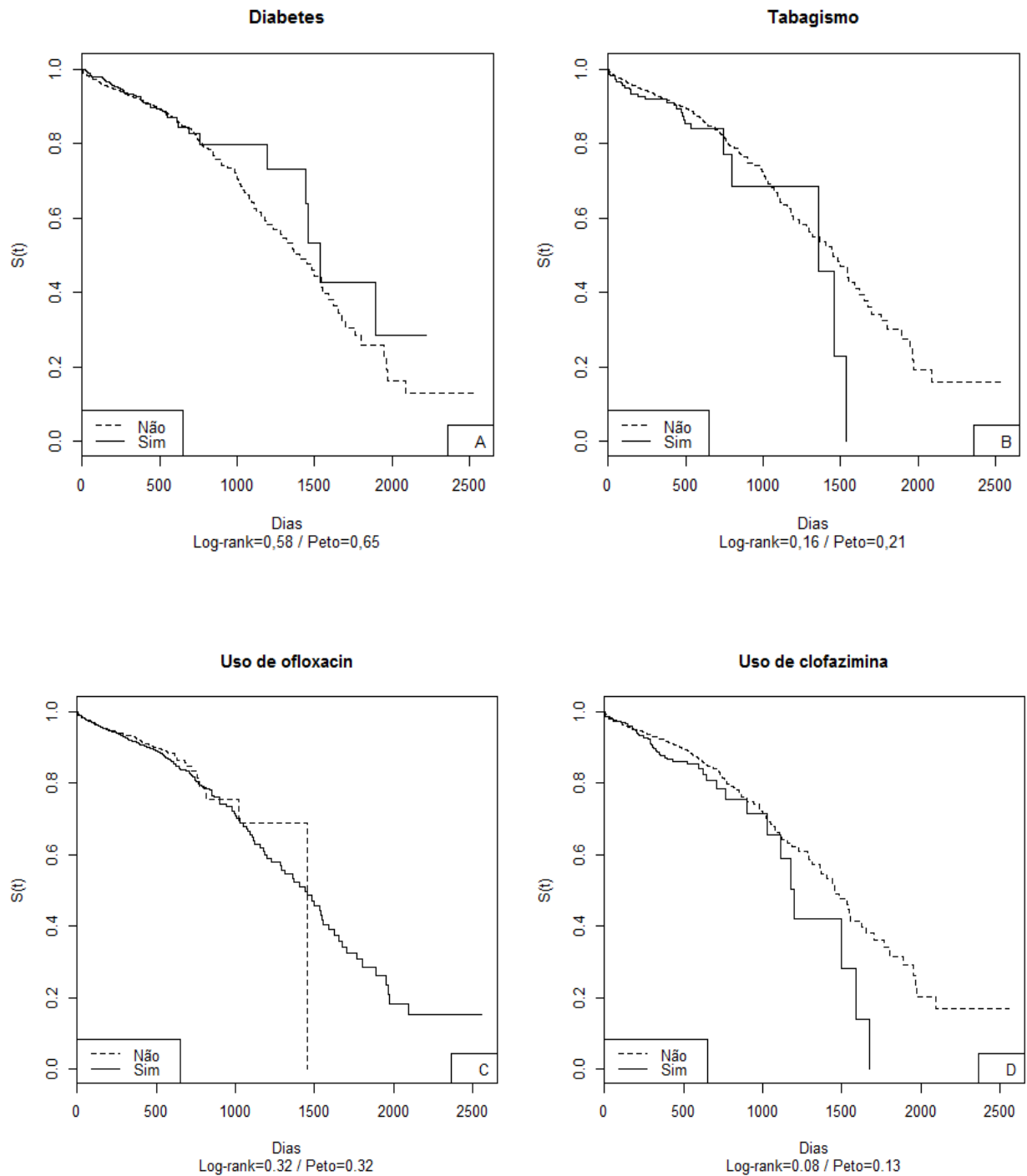
6.3.9 **Diabetes** – não houve diferença no tempo mediano de sobrevivência entre as categorias dos pacientes com e sem diabetes (1403 e 1536 dias); a curva de sobrevivência estratificada pela presença de diabetes não demonstrou diferença entre os estratos até o tempo de 1000 dias, parecendo haver sobrevivência menor no paciente sem diabetes após esse tempo, porém mesmo visualmente aparentando diferença, os testes estatísticos não evidenciaram diferenças nas duas curvas (Log-rank=0,58 / Peto=0,65). (Figura 11-A)

6.3.10 **Tabagismo** – a sobrevivência dos pacientes tabagistas é semelhante à dos pacientes que não fumam; as curvas dos estratos se sobrepõem e se cruzam. (Figura 11-B).

6.3.11 **Uso de ofloxacina** – não houve diferença na sobrevivência dos pacientes em relação ao uso da ofloxacina; as curvas são coincidentes e os testes estatísticos não foram significativos (Figura 11-C).

6.3.12 **Uso de clofazimina** – a sobrevivência do paciente que usou clofazimina foi menor do que o tempo do paciente que não utilizou este fármaco. No gráfico, a curva de sobrevivência do paciente que utilizou clofazimina parece ser pior, entretanto as curvas se cruzam. Os testes estatísticos não foram significativos (Figura 11-D).

Figura 11 - KM estratificado das covariáveis diabetes, tabagismo, uso de ofloxacina, uso de clofazimina



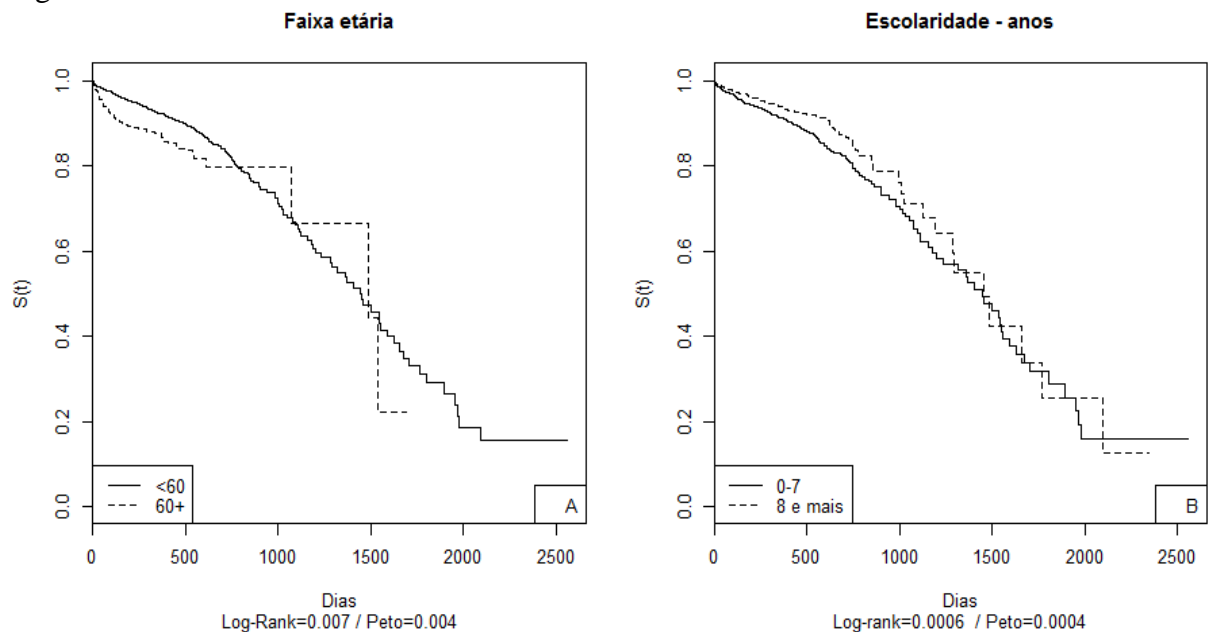
Fonte: A autora 2016.

Covariáveis que apresentaram testes de Log-rank e Peto significativos, evidenciando que as curvas de sobrevivência das categorias não foram coincidentes:

**6.3.13 Faixa etária** – o tempo mediano de sobrevivência da categoria de menos de 60 anos é menor do que o da categoria '60 anos ou mais' (1198 versus 1456 dias). A categoria '60 anos ou mais' tem sobrevivência pior que os pacientes de menos de 60 anos; há cruzamento nos tempos mais longos (Figura 12-A).

**6.3.14 Escolaridade** – a escolaridade foi categorizada como 'até 7 anos de estudo', e '8 ou mais anos de estudo'. O tempo mediano de sobrevivência é semelhante nas duas categorias, com 1444 dias na categoria 'até 7 anos', e 1452 dias na categoria '8 ou mais'. A categoria com menos anos de estudo apresenta sobrevivência pior do que a categoria com maior escolaridade, até o tempo em torno de 1500 dias, onde as curvas se sobrepõem. Há proporcionalidade bem evidente até o tempo de 1500 dias. Os testes estatísticos foram significativos (Figura 12-B).

Figura 12 - KM estratificado das covariáveis faixa etária e escolaridade

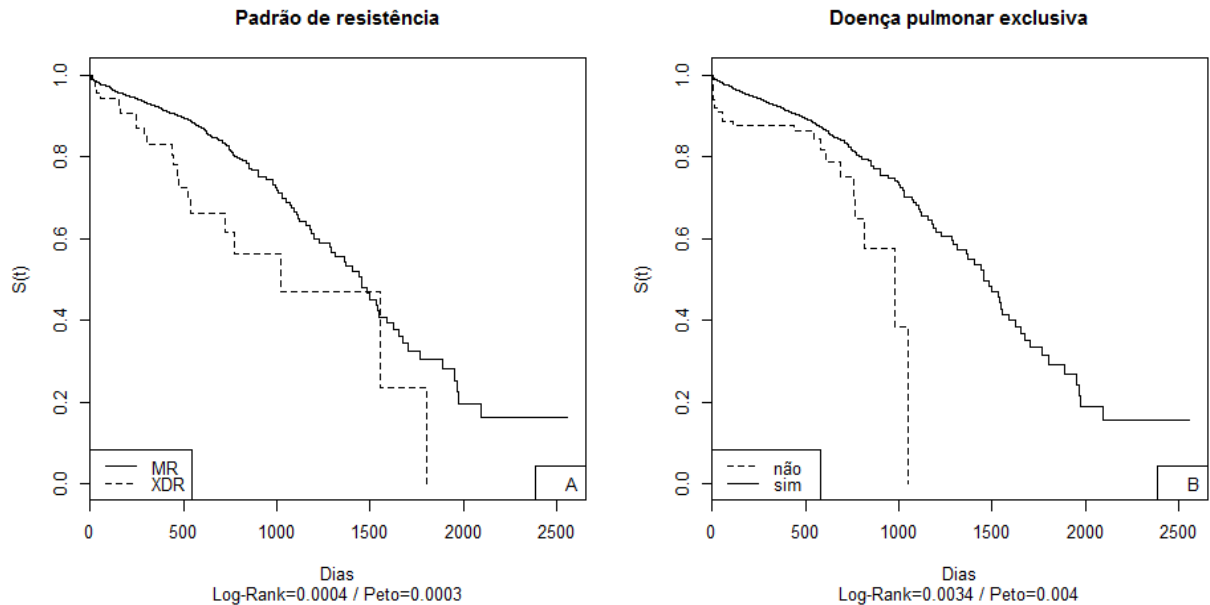


Fonte: A autora 2016.

**6.3.15 Padrão de resistência** – a sobrevivência da categoria XDR é bem menor do que a categoria MR, há proporcionalidade até o tempo de 1500 dias, depois havendo cruzamento, com um “pico” na curva da categoria XDR, depois retornando à mesma inclinação anterior (Figura 13-A)

**6.3.16 Doença pulmonar exclusiva** – os pacientes com forma exclusivamente pulmonar têm tempo mediano de sobrevivência bem maior do que a outra categoria (1456 versus 981 dias); a curva do paciente com forma pulmonar aparenta ter sobrevivência melhor do que o paciente com forma extrapulmonar e disseminada; as curvas não são coincidentes (Figura 13-B)

Figura 13 - KM estratificado das covariáveis padrão de resistência e doença pulmonar exclusiva

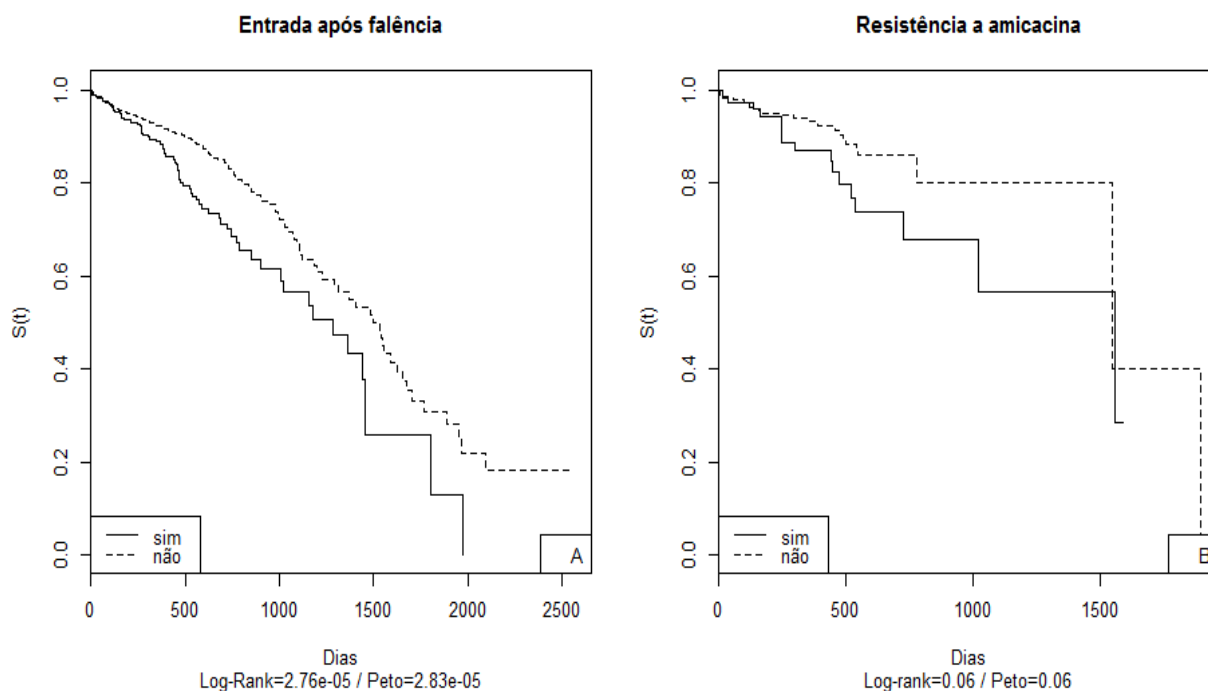


Fonte: A autora, 2016.

**6.3.17 Entrada após falência** – o paciente que inicia tratamento após falência sobrevivência menor do que a outra categoria (1283 dias); há proporcionalidade entre as curvas (Figura 14-A).

**6.3.18 Resistência à amicacina** – os pacientes que têm resistência à amicacina apresentam sobrevivência pior. As curvas são aparentemente proporcionais; os testes estatísticos apresentaram resultado limítrofe (Figura 14-B).

Figura 14 - KM estratificado das covariáveis entrada após falência e resistência à amicacina



Fonte: A autora, 2016.

**6.3.19 Resistência à estreptomicina** – o tempo mediano de sobrevivência do paciente que tem resistência à estreptomicina é menor, 1316 dias, contra 1536 dias da categoria com sensibilidade à mesma. A curva mostra menor sobrevivência nesta categoria; as curvas são proporcionais (Figura 15-A).

**6.3.20 Resistência à ofloxacina** – não houve diferença nos tempos medianos de sobrevivência da categoria resistente (1554 dias), e sensível à ofloxacina (1547 dias). Entretanto, a curva de sobrevivência da categoria resistente à ofloxacina mostra uma sobrevivência menor; não há proporcionalidade entre as curvas, apresentando a curva da categoria 'resistente' uma inclinação mais acentuada. Os testes estatísticos mostram a não coincidência das curvas (Figura 15-B).

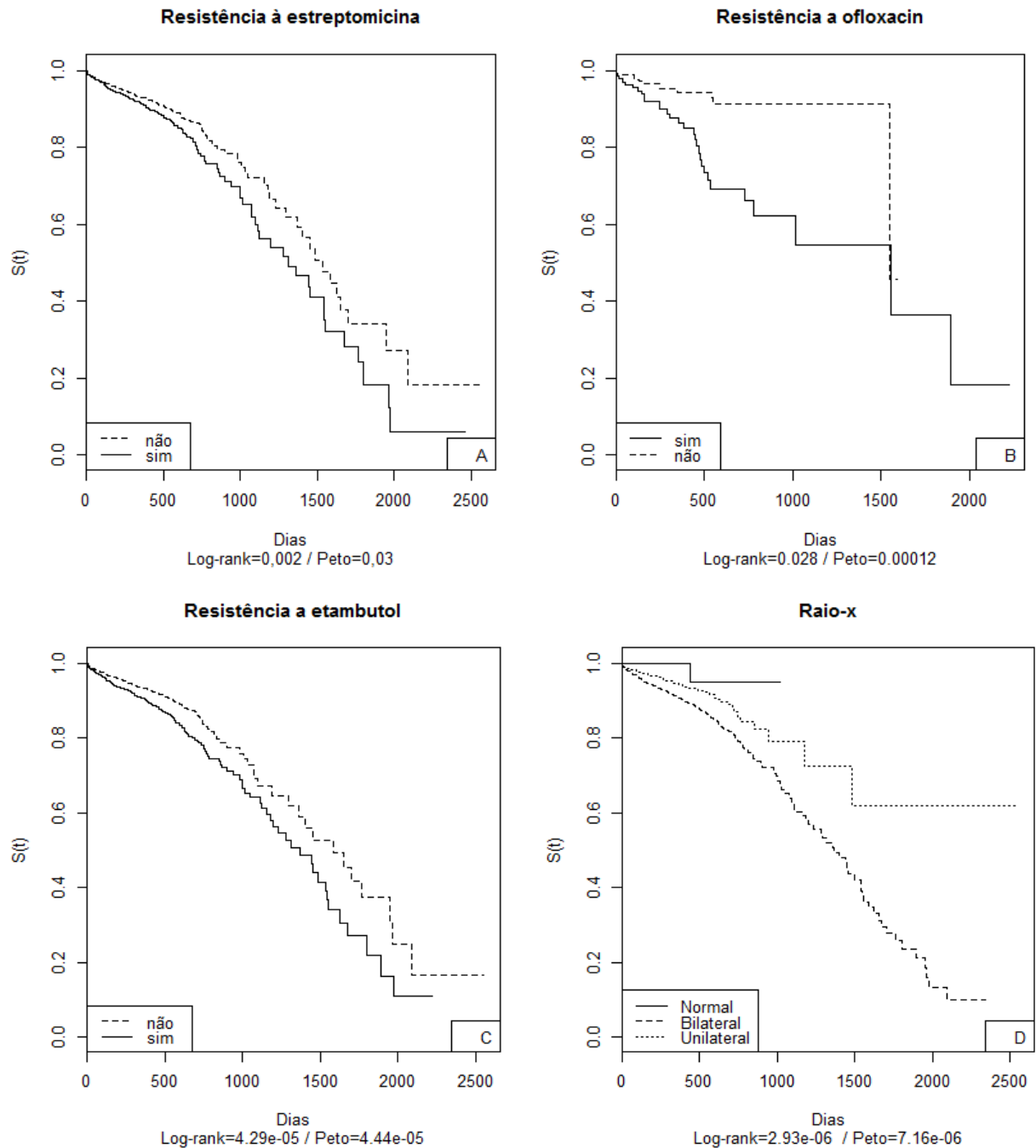
**6.3.21 Resistência ao etambutol** – o tempo mediano de sobrevivência da categoria 'resistente' é menor do que da categoria 'sensível' (1367 dias, e 1589 dias respectivamente). No gráfico das curvas de sobrevivência, a categoria com resistência ao etambutol tem curva mostrando sobrevivência menor que da categoria 'sensível'. As curvas são proporcionais (Figura 15-C).

**6.3.22 Radiografia de tórax** - a curva sobrevivência da categoria 'bilateral' mostra pior sobrevivência do que a categoria 'unilateral'. Na categoria 'normal' existiu um único evento. Há razoável proporcionalidade, mesmo incluindo a categoria 'normal'; os testes estatísticos



são significativos (Figura 15-D).

Figura 15 - KM estratificado das covariáveis resistência a estreptomicina, resistência a ofloxacina, resistência a etambutol e raio-x



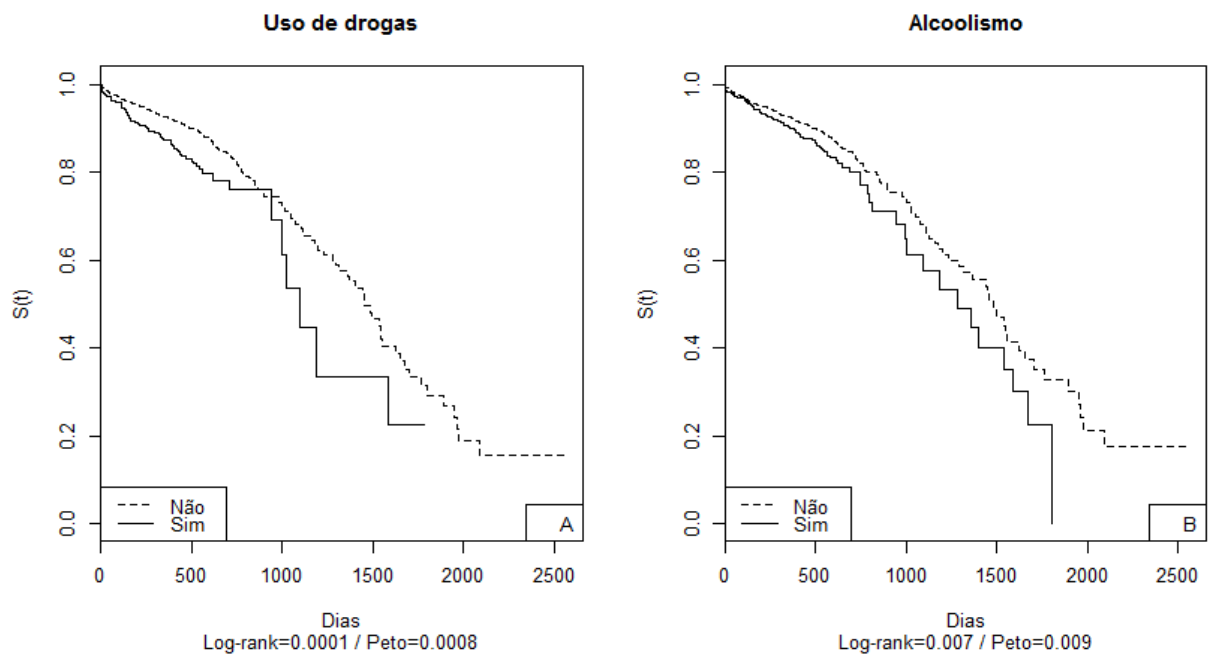
Fonte: A autora, 2016.

**6.3.23 Uso de drogas** - o tempo mediano de sobrevivência do paciente que usa drogas é 1093 dias, 363 dias menor em relação ao paciente que não é usuário de drogas, este com tempo mediano de sobrevivência de 1456 dias. No gráfico, a curva de sobrevivência do paciente usuário de drogas é visivelmente pior do que do paciente não usuário. Há um degrau no tempo

em torno de 1000 dias. Há proporcionalidade entre as curvas (Figura 16-A).

6.3.24 **Alcoolismo** – o tempo mediano de sobrevivência do paciente alcoolista é 1283 dias, enquanto o do não alcoolista é de 1484 dias, uma diferença de 201 dias. O gráfico mostra uma probabilidade de sobrevivência menor no paciente alcoolista, há proporcionalidade entre as duas curvas, e os testes estatísticos de Log-rank e Peto são significativos (Log-rank=0.007 / Peto=0.009). (Figura 16-B).

Figura 16 - KM estratificado das covariáveis uso de drogas e alcoolismo

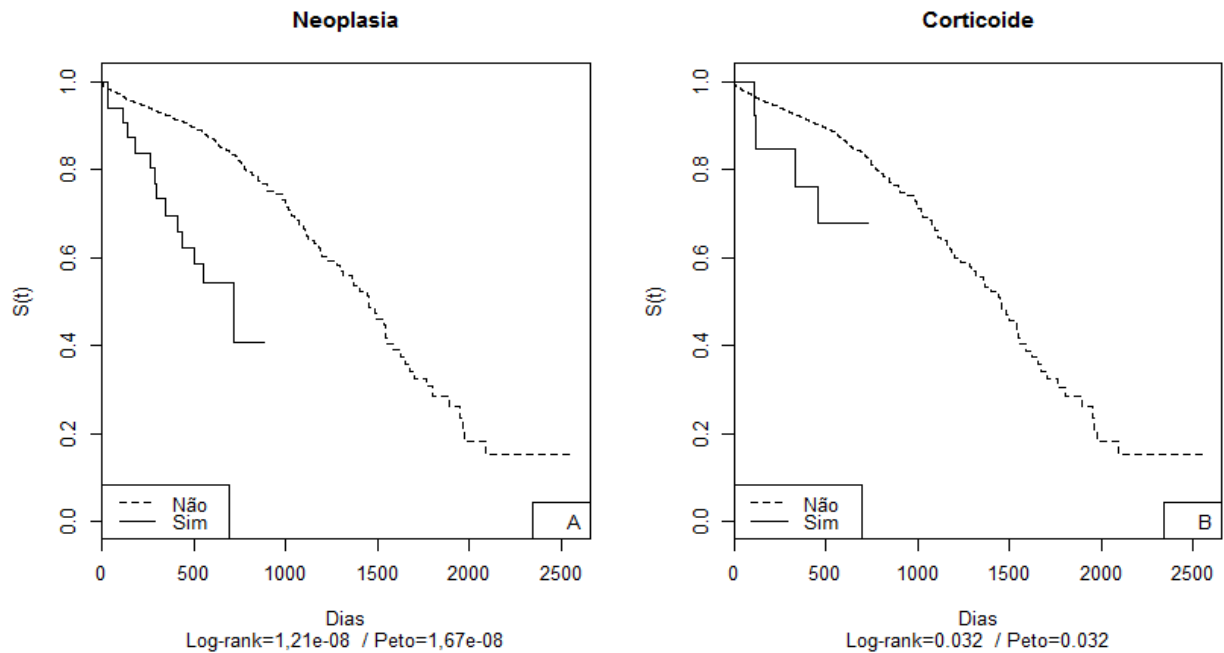


Fonte: A autora, 2016.

6.3.25 **Neoplasia** – o tempo mediano de sobrevivência do paciente com neoplasia é 50% menor do que do paciente se esta enfermidade (720 dias versus 1452 dias). Visualmente a curva de sobrevivência dos pacientes portadores de neoplasia é muito pior do que a curva dos pacientes sem esta comorbidade, e as curvas não são proporcionais (Figura 17-A).

6.3.26 **Uso de corticosteroide** – o tempo mediano de sobrevivência do paciente que usou corticoide não foi determinado devido à ocorrência de somente 4 eventos nesta categoria. A curva de sobrevivência da categoria que usou corticosteroide demonstra uma sobrevivência muito menor do que a outra categoria, sem haver proporcionalidade entre as curvas (Figura 17-B).

Figura 17 - KM estratificado das covariáveis presença de neoplasia e uso de corticoide



Fonte: A autora, 2016.

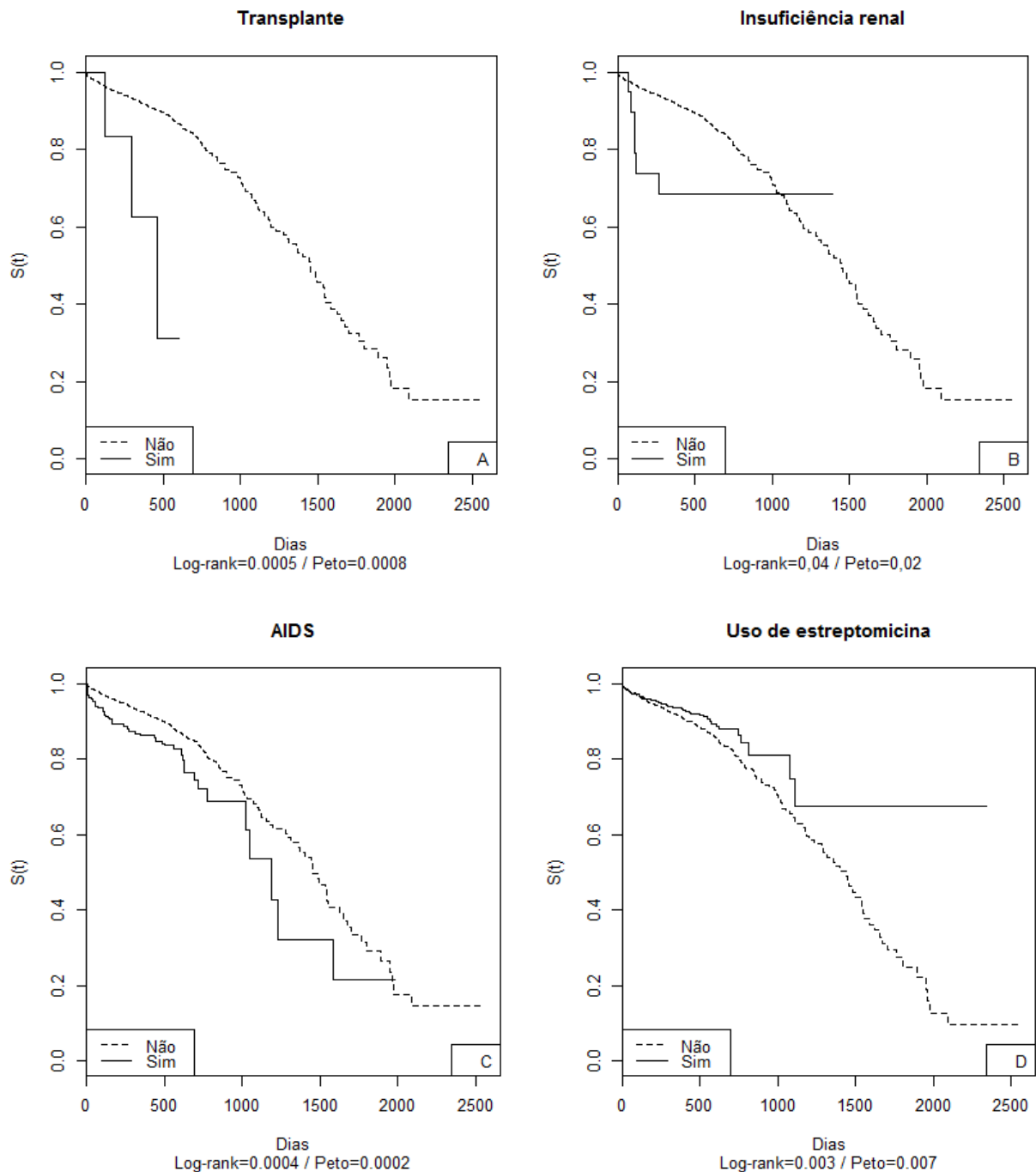
6.3.27 **Transplante** – o tempo mediano de sobrevivência do paciente transplantado é muito menor do que o paciente sem esta comorbidade (458 dias, e 1452 dias, respectivamente). Na categoria ‘transplantado’ existem 7 observações e ocorreram 3 eventos. A curva de sobrevivência do paciente transplantado apresenta queda muito brusca, não havendo proporcionalidade entre as curvas das categorias (Figura 18-A).

6.3.28 **Insuficiência renal** – a presença de insuficiência renal mostra curva de sobrevivência muito pior do que na sua ausência. Não há proporcionalidade, o risco na categoria com a comorbidade aumenta com o tempo (Figura 18-B).

6.3.29 **AIDS** – o tempo mediano de sobrevivência do paciente com AIDS é menor do que sem a doença (1187 dias, e 1456 dias, respectivamente). Há proporcionalidade razoável entre as curvas (Figura 18-C).

6.3.30 **Uso de estreptomicina** – a categoria que não utilizou estreptomicina teve menor sobrevivência. O tempo de sobrevivência em que 75% dos pacientes ainda estavam vivos foi de 1075 dias nos pacientes que utilizaram estreptomicina, e 853 dias nos pacientes que não usaram este medicamento (Figura 18-D).

Figura 18 - KM estratificado das covariáveis transplantado, insuficiência renal, AIDS e uso de estreptomicina



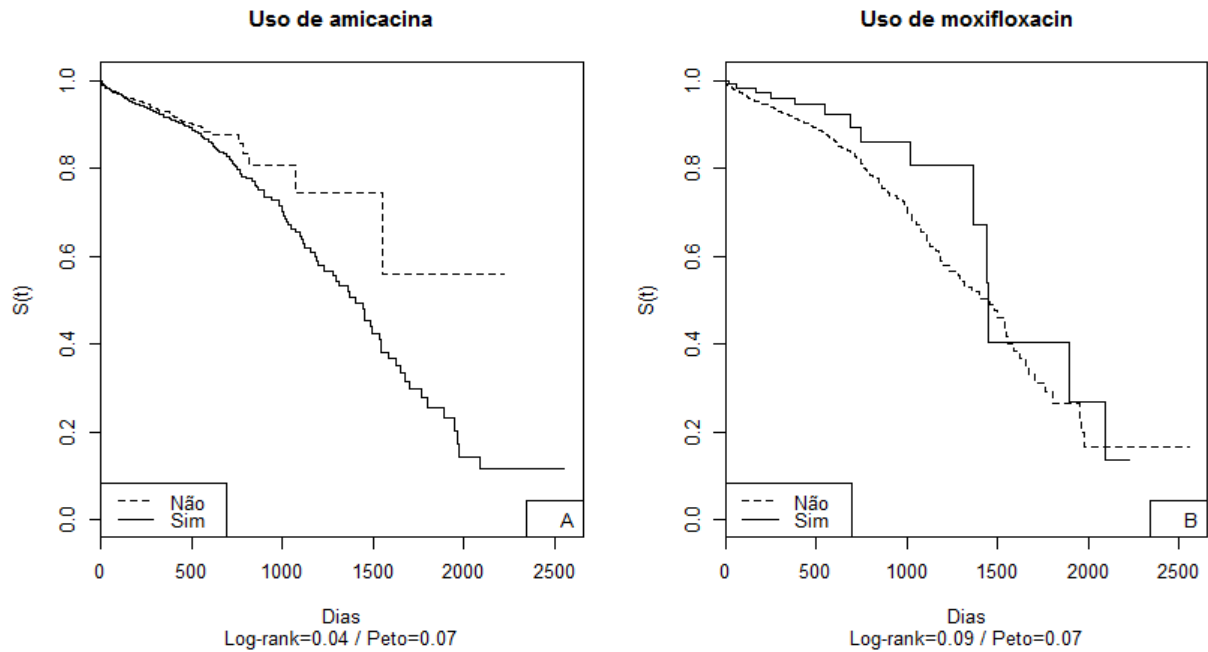
Fonte: A autora, 2016.

6.3.31 **Uso de amicacina** –as curvas são algo coincidentes nos tempos iniciais, havendo nos tempos posteriores menor sobrevivência na categoria que fez uso de amicacina; também há razoável proporcionalidade. Os testes estatísticos foram limítrofes (Figura 19-A).

6.3.32 **Uso de moxifloxacin** –a curva dos pacientes que utilizaram moxifloxacin mostra

sobrevivência melhor, até o tempo em torno de 1500 dias, onde há encontro das curvas das duas categorias; parece haver proporcionalidade entre as curvas até o tempo 1500 dias. Entretanto, os testes mostraram resultados limítrofes (Log-rank=0.09 / Peto=0.07) (Figura 19-B).

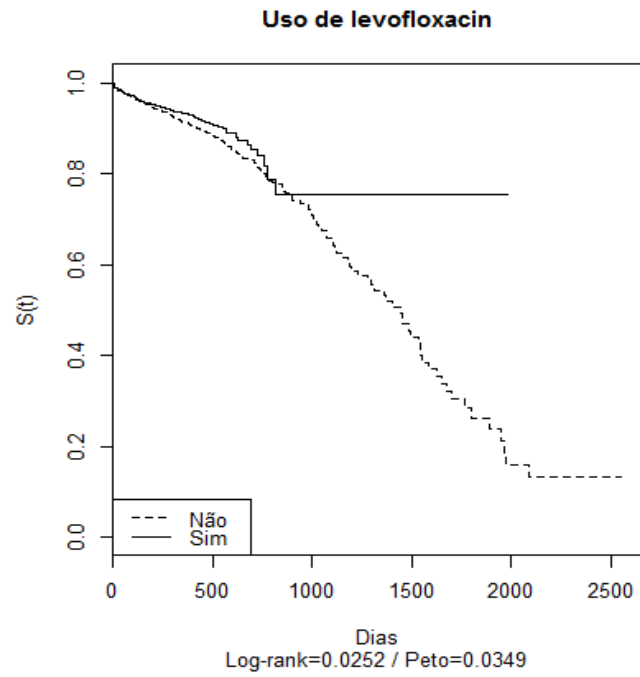
Figura 19 - KM estratificado das covariáveis uso de amicacina e uso de moxifloxacin



Fonte: A autora, 2016.

**6.3.33 Uso de levofloxacin** – o tempo mediano de sobrevivência da categoria que não utilizou levofloxacin foi de 1444 dias; o tempo mediano de sobrevivência da categoria que utilizou o medicamento não foi possível aferir, pois o último evento nesta categoria ocorreu no percentil 75. O tempo de sobrevivência no quantil 75% foi de 814 dias no paciente que utilizou o medicamento, e de 897 dia no paciente que não utilizou. A curva da categoria que usou levofloxacin demonstra sobrevivência melhor do que da categoria que não utilizou até o tempo em torno de 800 dias; neste ponto, os tempos são semelhantes pois há coincidência das curvas neste tempo. Nos tempos iniciais as curvas não são coincidentes, havendo proporcionalidade; os testes estatísticos foram significativos (Log-rank=0.025 / Peto=0.035 (Figura 20).

Figura 20 - KM estratificado da covariável uso de levofloxacin



Fonte: A autora, 2016.

## 6.4 ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À SOBREVIVÊNCIA POR MÉTODO SEMIPARAMÉTRICO

### 6.4.1 Descrição e comparação dos modelos

Foi utilizada a modelagem semiparamétrica de riscos proporcionais de Cox para avaliar o efeito das covariáveis no tempo de sobrevivência.

As covariáveis que atenderam aos critérios de seleção descritos na metodologia foram: faixa etária (<60/60+), escolaridade (< 8 anos/8 ou mais anos), padrão de resistência (MR/XDR), doença pulmonar exclusiva (sim/não), entrada após falência (sim/não), resistência à estreptomicina (sim/não), resistência ao etambutol (sim/não), radiografia do tórax (normal/bilateral/unilateral), uso de drogas (sim/não), alcoolismo (sim/não), AIDS (sim/não), uso de estreptomicina (sim/não), uso de amicacina (sim/não), uso de moxifloxacina (sim/não), uso de levofloxacina (sim/não), resistência à amicacina (sim/não).

Foram incluídos na regressão de Cox 3480 observações, devido à exclusão pelo programa estatístico das observações com dados faltantes (*missing*).

Foi feita a modelagem pelo método *backwards*, retirando gradativamente as variáveis cujo p-valor coeficiente foi maior que 0,05. Ao final da modelagem, dois modelos prováveis foram selecionados e comparados através da Análise de Variância (ANOVA). O modelo final escolhido permaneceu com a variável 'escolaridade' (Tabela 5), pois não houve diferença significativa entre a RV dos dois modelos (p-valor=0,06), e escolaridade, mesmo com nível de significância limítrofe, é algo representativa da situação socioeconômica.

Tabela 6 - Comparação dos modelos semiparamétrico e bondade do ajuste

	Modelo com escolaridade		Modelo sem escolaridade	
	Coefficiente	P-valor	Coefficiente	P-valor
Escolaridade (8+)	-0,218	0,068	–	–
Faixa etária (60+)	0,465	0,005	0,49	0,003
Padrão resistência (XDR)	0,5536	0,03264	0,5445	0,03565
Forma pulmonar exclusiva (sim)	-0,5627	0,02128	-0,5335	0,029
Entrada após falência (sim)	0,541	0,00046	0,5663	0,00024
Resistência a estreptomicina (sim)	0,2134	0,03416	0,2167	0,03144
Resistência a etambutol (sim)	0,2636	0,01046	0,2686	0,009
Uso de drogas (sim)	0,494	0,00085	0,5184	0,000445
AIDS (sim)	0,3614	0,02364	0,3867	0,01526
Uso de moxifloxacina (sim)	-0,8178	0,0065	-0,869	0,00373
Uso de levofloxacina (sim)	-0,5716	0,0156	-0,29	0,01277
ANOVA (loglik)*		-3026,9		-3028,6

\* Log da razão de verossimilhança

Fonte: A autora, 2016.

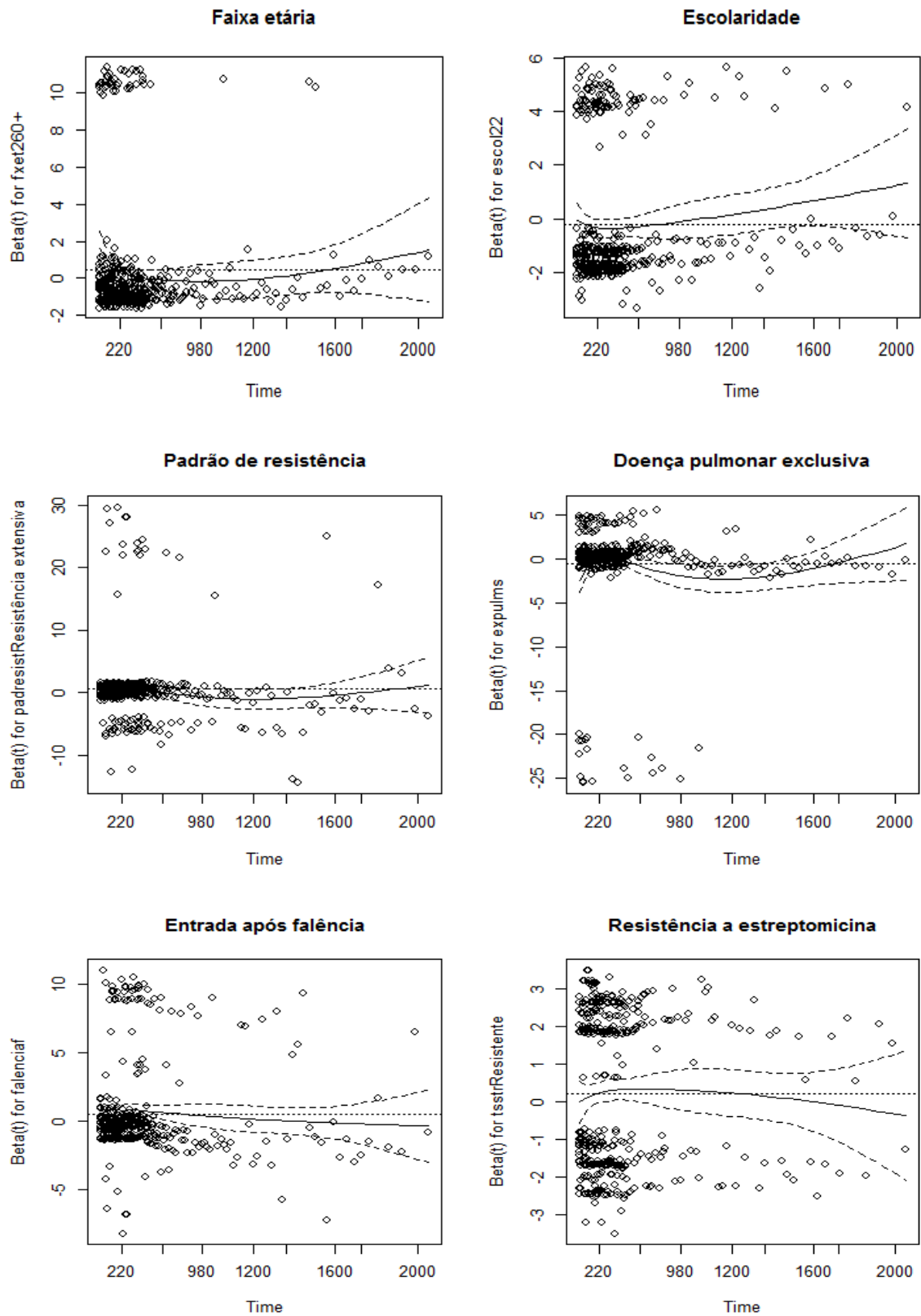
## 6.4.2 Diagnóstico do modelo semiparamétrico pela análise dos resíduos

### 6.4.2.1 Análise dos resíduos de Schoenfeld

Nas figuras 21 e 22, estão representados graficamente os resíduos padronizados das covariáveis parecem estar distribuídos igualmente ao longo do tempo, sem uma forma sugestiva de não proporcionalidade, exceto a variável ‘uso de moxifloxacina’, e a variável ‘escolaridade’. Não há cruzamento dos limites dos intervalos de confiança da linha de suavização com a linha dos coeficientes (linha tracejada) obtida pelo modelo de Cox, não sendo evidência de violação da premissa de riscos proporcionais, exceto na variável ‘uso de moxifloxacina’, em que o limite do intervalo de confiança parece tangenciar a linha dos coeficientes estimados. Como será visto adiante, a única variável em que houve rejeição no teste estatístico de proporcionalidade foi ‘uso de moxifloxacina’.

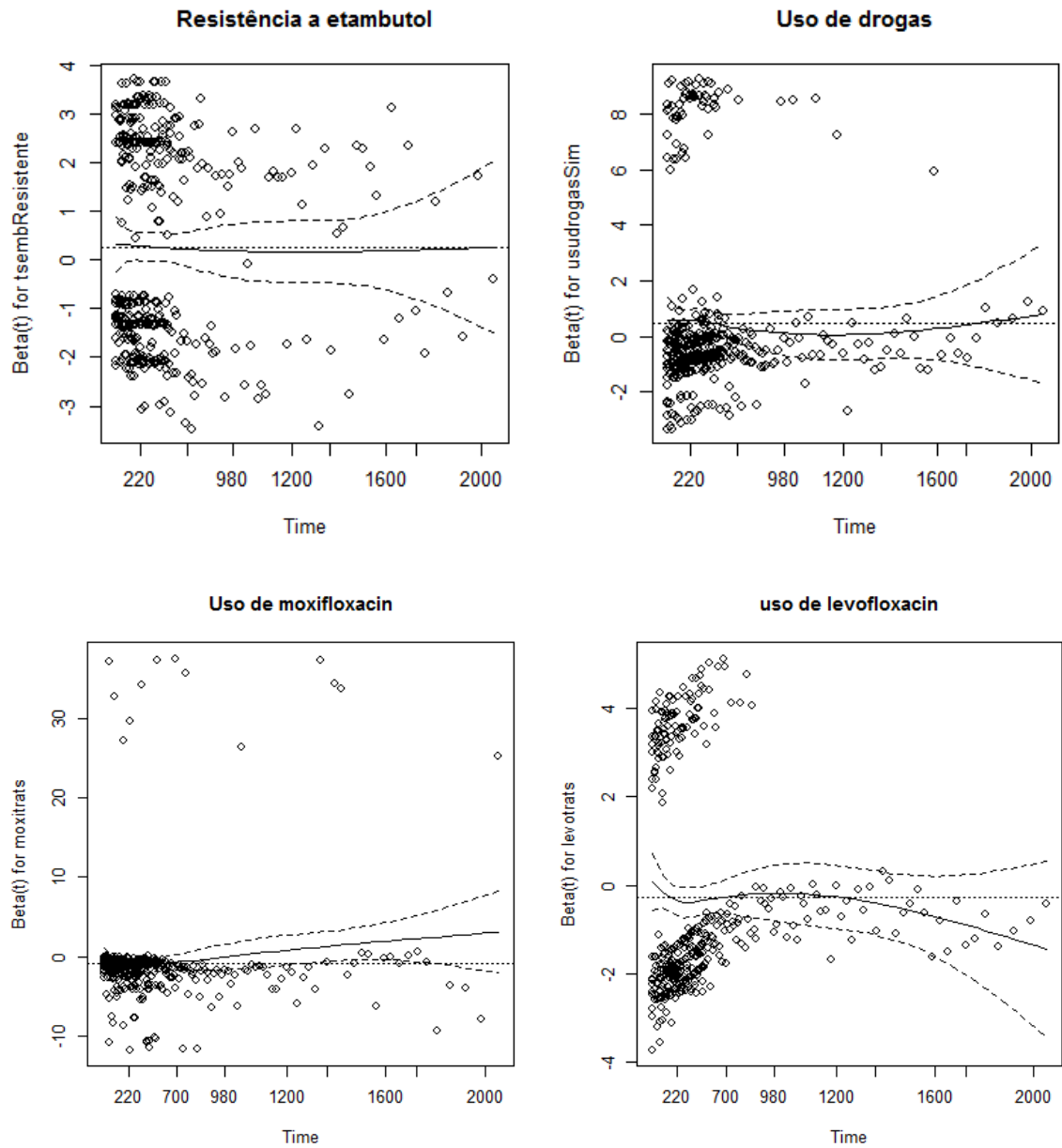


Figura 21 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld para as covariáveis relacionadas à sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012



Fonte: A autora, 2016.

Figura 22 - Gráficos dos resíduos de Schoenfeld para as covariáveis relacionadas à sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012



Fonte: A autora, 2016.

Foi realizado o teste de proporcionalidade do modelo ajustado para avaliar a correlação linear. A correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo é obtida através da função *cox.zph()*. Caso haja tendência temporal em alguma covariável, não haverá riscos proporcionais. A hipótese nula é a de existência de riscos proporcionais. No modelo ajustado, a covariável uso de moxifloxacina foi a única que não mostrou proporcionalidade, porém para o modelo global ajustado, o pressuposto de proporcionalidade foi mantido (p-valor=0,1443) (Tabela 7).

Tabela 7 - Teste da proporcionalidade do modelo ajustado

	Rho	Chisq	P-valor
Escolaridade (8+)	0,0808	2,9612	0,0853
Faixa etária (60+)	-0,046	0,9085	0,3405
Padrão resistência (XDR)	-0,0576	1,607	0,205
Forma pulmonar exclusiva (sim)	-0,022	0,206	0,65
Entrada após falência (sim)	-0,0366	0,6364	0,425
Resistência a estreptomicina (sim)	-0,0101	0,0419	0,838
Resistência a etambutol (sim)	-0,0151	0,0931	0,7603
Uso de drogas (sim)	-0,03	0,3974	0,5285
AIDS (sim)	-0,059	1,5205	0,2176
Uso de moxifloxacina (sim)	0,1125	5,7128	0,0168
Uso de levofloxacina (sim)	-0,05	10,151	0,3137
GLOBAL	NA	15,914	0,1443

Rho - coeficiente de correlação linear

Chisq - estatística qui-quadrado

Fonte: A autora, 2016.

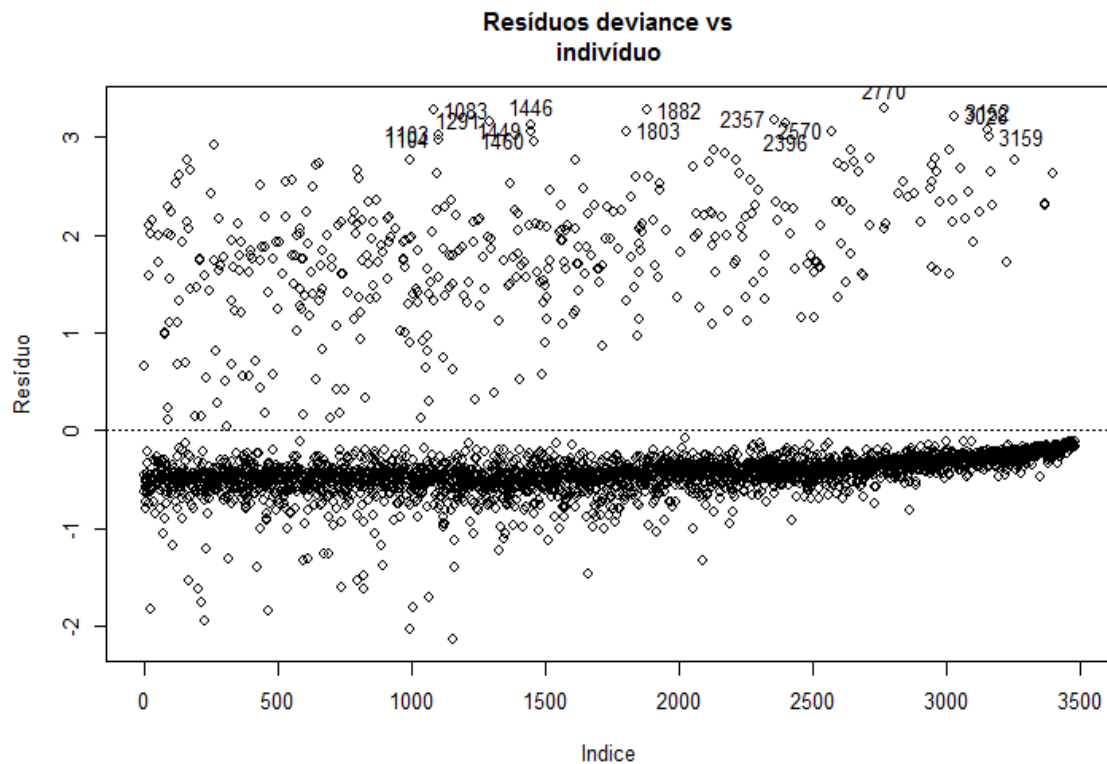
#### 6.4.2.2 Análise dos resíduos *deviance*

Utilizou-se o resíduo *deviance* para a verificação de pontos aberrantes. Os indivíduos mal ajustados, que apresentaram resíduo *deviance* com valor maior ou igual a 3 foram: 1083, 1103, 1104, 1291, 1446, 1449, 1460, 1803, 1882, 2357, 2396, 2570, 2770, 3028, 3152, 3159 (Figura 23).

Todas essas observações apresentaram o desfecho óbito com dois dias ou menos de tratamento. Se esses indivíduos fossem retirados do modelo, os valores dos coeficientes não sofreriam alteração, porém o p-valor da covariável AIDS tomaria um valor

limítrofe (0,08256). As observações não serão retiradas do modelo, pois segundo o modelo teórico, o óbito por TBMDR pode ocorrer em qualquer tempo após o início da terapêutica medicamentosa.

Figura 23 - Gráfico dos resíduos *deviance* do modelo ajustado dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012

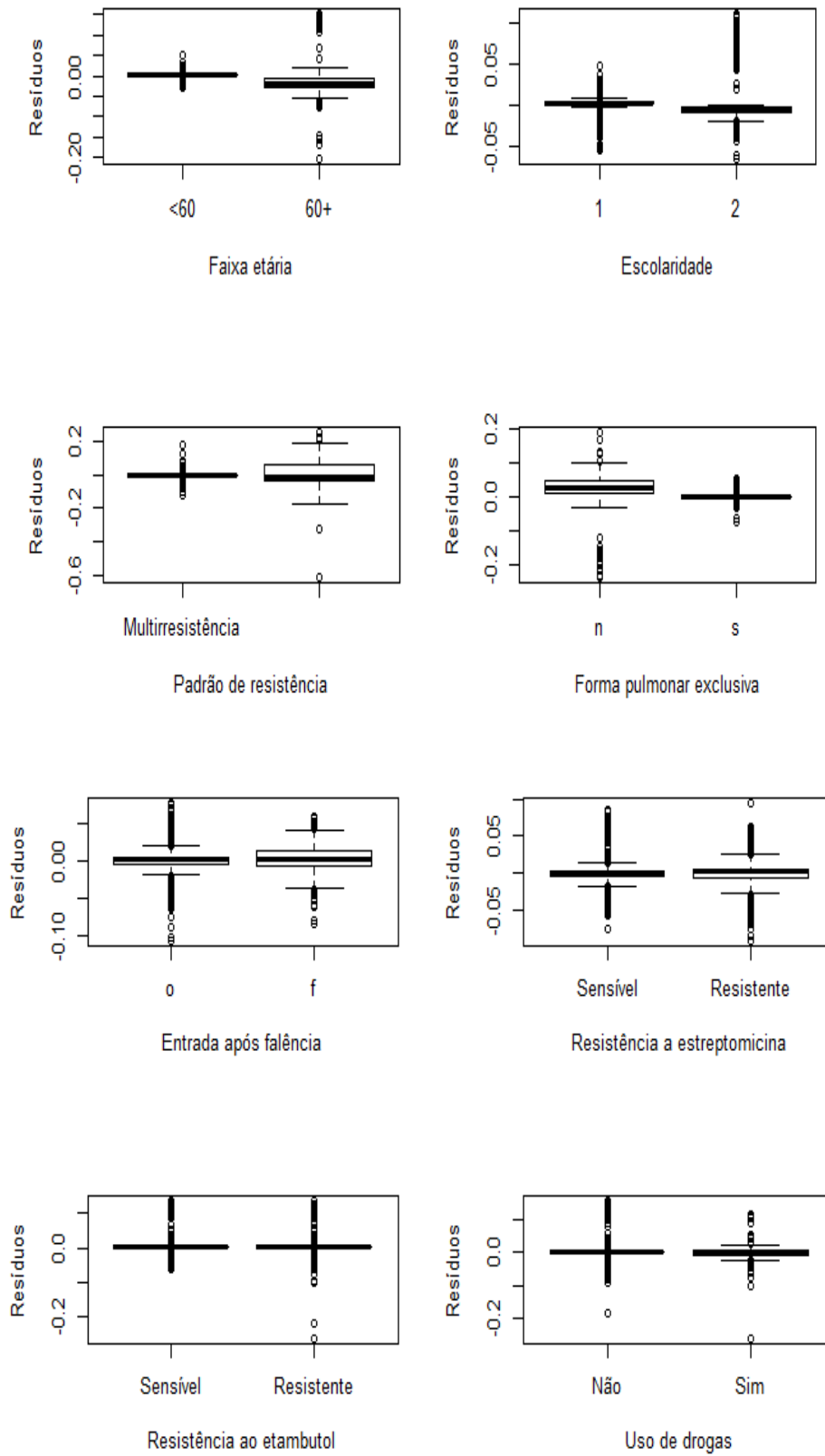


Fonte: A autora, 2016.

#### 6.4.2.3 Análise dos resíduos *escore*

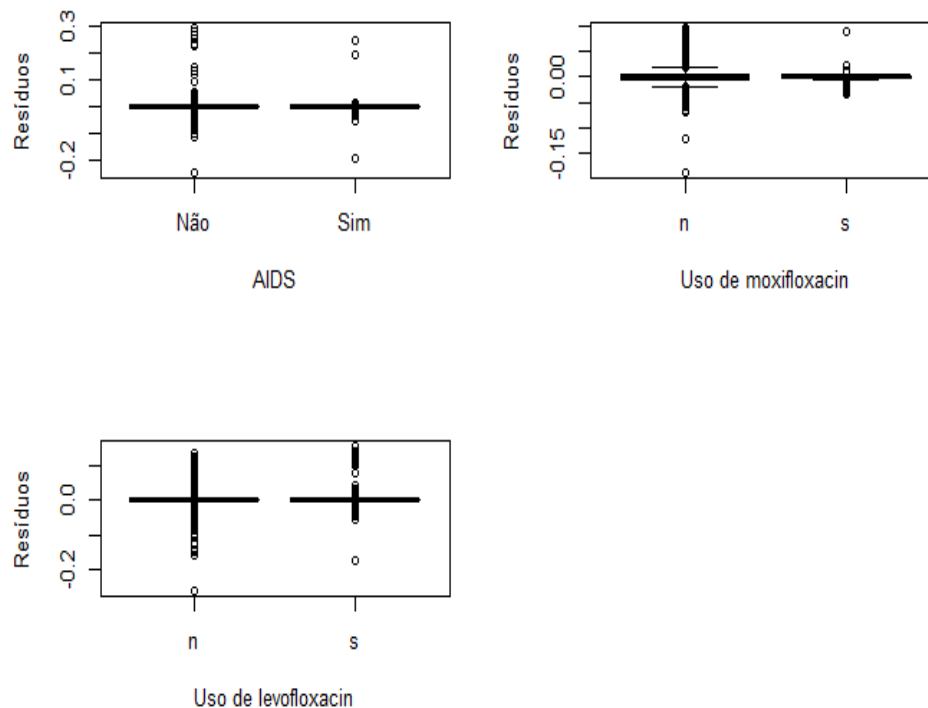
Importante para a verificação da influência de cada observação individual no ajuste do modelo. Estes resíduos são definidos para todos os tempos, independentemente se o tempo  $t$  se refere à ocorrência do desfecho, ou da censura (Carvalho 2011). Os resíduos *escore* obtidos para todas as covariáveis do modelo mostraram uma escala de variação muito reduzida, portanto não apresentando evidência de pontos influentes (Figuras 24 e 25).

Figura 24 - Gráficos dos resíduos score do modelo semiparamétrico da sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012



Fonte: A autora, 2016.

Figura 25 - Gráficos dos resíduos escore do modelo semiparamétrico da sobrevida dos pacientes com TBMDR, Brasil, 2005-2012



Fonte: A autora, 2016.

#### 6.4.2.4 Modelo final

O modelo final estimado pelo método de Cox é constituído pelas variáveis:

$$h(t | X) = h_0(t) \exp [0,46 \text{ fxe}2 - 0,22 \text{ escol}2 + 0,55 \text{ padresist} - 0,56 \text{ expulm} \\ + 0,54 \text{ falencia} + 0,21 \text{ tsstr} + 0,26 \text{ tsemb} + 0,50 \text{ usudrogas} \\ + 0,36 \text{ aids} - 0,82 \text{ moxtrat} - 0,28 \text{ levotrat} ]$$

Os testes de Wald e da razão de verossimilhança do modelo foram muito significativos (Teste de Wald: 90.33 em 11GL,  $p=1,443e-14$ ; Log da RV: 84,14 em 11GL,  $p=2,327e-13$ ) (Tabela 8). O valor da probabilidade de concordância tem valor de 0,63, revelando bom poder discriminatório, e acurácia preditiva do modelo. O valor do coeficiente de determinação baixo, pode ser devido a confundimento residual.

Tabela 8 - Modelo final estimado pelo método de Cox

	Coefficiente	hazard ratio	IC	P-valor
Faixa etária (60+)	0,465	1,60	1,15-2,20	0,005
Escolaridade (8+)	-0,22	0,80	0,63-1,01	0,068
Padrão de resistência (XDR)	0,55	1,74	1,05-2,90	0,036
Forma pulmonar exclusiva (sim)	-0,56	0,57	0,35-0,92	0,021
Entrada após falência (sim)	0,54	1,72	1,27-2,32	0,0005
Resistência a estreptomicina (sim)	0,21	1,24	1,01-1,51	0,034
Resistência a etambutol (sim)	0,26	1,30	1,06-1,60	0,0105
Uso de drogas (sim)	0,50	1,64	1,22-2,20	0,0008
AIDS (sim)	0,36	1,46	1,05-1,96	0,024
Uso de moxifloxacina (sim)	-0,82	0,44	0,250-0,80	0,0065
Uso de levofloxacina (sim)	-0,28	0,75	0,60-0,94	0,016

Concordância = 0,631

$R^2 = 0,024$

Teste do Log da RV: 84,14 em 11 GL,  $p=2,327e-13$

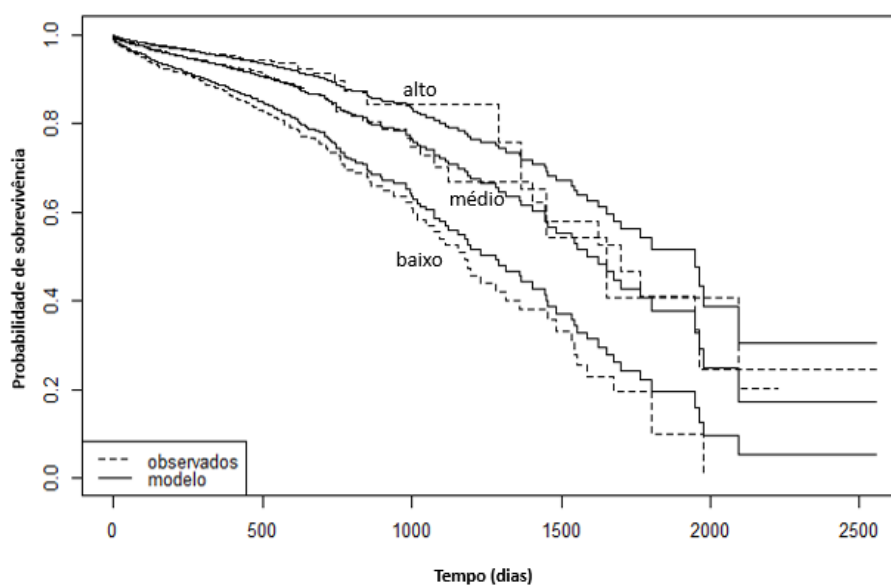
Teste de Wald: 90,33 em 11 GL  $p=1,443e-14$

Legenda: exp(coef)-exponencial do coeficiente; IC-intervalo de confiança;  $R^2$ -coeficiente de determinação

Fonte: A autora, 2016.

O gráfico dos índices de prognóstico mostra que as curvas de sobrevivência do modelo ajustado para os grupos de alto, médio e baixo índice de prognóstico estão razoavelmente bem coincidentes com as curvas geradas para os dados observados. A linha sólida é o modelo ajustado, e a linha pontilhada mostra a curva obtida com os indivíduos pelo método de Kaplan-Meier (Figura 26).

Figura 26 - Curvas de sobrevivência pelos índices de prognóstico



Fonte: A autora, 2016.

Segundo o modelo estimado, os fatores associados a risco maior de óbito foram: faixa etária maior ou igual a sessenta anos, padrão de resistência XDR, início de tratamento após falência, resistência a estreptomicina, resistência a etambutol, uso de drogas, presença de AIDS como comorbidade. As características associadas a risco menor de óbito foram: nível de escolaridade maior ou igual a 8 anos de estudo, forma de apresentação da doença exclusivamente pulmonar, uso de moxifloxacina no esquema, e uso de levofloxacina no esquema.

Especificando, para as covariáveis em que há aumento do risco de óbito, o paciente com 60 anos ou mais tem risco relativo de evoluir para o óbito 60% maior do que o paciente com menos de 60 anos. O paciente com resistência extensiva tem risco relativo de morrer 1,74 vezes (74%) maior do que o paciente MDR. O paciente que inicia o tratamento após falência tem risco de óbito 1,72 vezes maior (72%) do que o paciente que é caso novo, ou retratamento. O paciente que tem resistência a estreptomicina tem 1,24 vezes mais risco (24%) de falecer do que o paciente com TS sensível a estreptomicina. O paciente com resistência a etambutol tem 1,30 vezes mais risco (30%) de morrer, comparado ao paciente sensível ao etambutol. O paciente usuário de drogas tem 1,64 vezes mais risco (64%) de morrer do que o indivíduo não usuário. O paciente aidético tem 1,43 vezes mais risco (43%) de morrer em relação ao paciente sem esta comorbidade.

Para as covariáveis em que houve efeito protetor, a escolaridade maior (8 anos ou mais de estudo), está associada a risco 20% de óbito, em relação aos pacientes com menor escolaridade. Os pacientes com doença pulmonar exclusiva tem risco 43% menor de falecer em relação ao paciente com forma extrapulmonar ou disseminada. O uso de moxifloxacina está associado ao risco 56% vezes menor de morrer em relação ao paciente que não utilizou este medicamento. O paciente que utilizou levofloxacina no esquema tem risco 25% vezes menor de morrer em relação ao paciente que não usou.



## 7 DISCUSSÃO

Na população estudada, o tempo mediano de sobrevivência é longo, 1452 dias (4 anos), semelhante ao relatado em outros estudos, entre 3,8 e 4,1 anos. [25] [5] Nos tempos iniciais a sobrevivência dos pacientes é melhor, tanto que após o primeiro ano 91,2% ainda estavam vivos. Porém após dois anos a probabilidade de sobrevivência diminuiu muito. (Figuras 4 e 5). O longo tempo de sobrevivência pode indicar a evolução crônica desta enfermidade. Um estudo com achados semelhantes comparou o tempo de sobrevivência na TBMDR ao encontrado na tuberculose na era pré-antibiótica. [25]

Os principais fatores associados a maior risco de óbito na modelagem de Cox foram a faixa etária maior ou igual a 60 anos, o tratamento iniciado após falência, o padrão de resistência XDR, TS com resistência à estreptomicina, TS com resistência ao etambutol, se o paciente é usuário de drogas, e presença de AIDS como comorbidade.

Na faixa etária de mais de 60 anos existe um risco 60% maior de óbito. O mesmo é descrito em outros estudos, onde o risco de óbito por TBMDR aumenta conforme o aumento da idade [5] [36] [39] [33] [25] Em um estudo a cada aumento de um ano na idade na TBMDR, o risco de óbito aumentou 3%. [33] É importante ressaltar o efeito envelhecimento, pois a expectativa de vida da população do Brasil vem aumentando progressivamente ao longo dos anos. [30] O fato do risco de morrer em geral aumentar no paciente idoso, pode ser devido a fatores relacionados ao próprio processo de envelhecimento do organismo, associado ou não a comorbidades, como o diabetes. O idoso pode sofrer de reativação de infecção por TB adquirida anos anteriormente, ou adquiri-la em hospitais ou asilos. Pacientes idosos tem diminuição da imunidade celular, com uma menor positividade à reação tuberculínica podendo haver demora no diagnóstico. [59]

O paciente com padrão de resistência XDR morre mais e mais rápido do que o paciente MDR. O padrão de resistência XDR está associado com um risco 75% maior de óbito. O tempo mediano de sobrevivência foi de 4 anos nos pacientes MDR e de 2,7 anos nos pacientes com o padrão de resistência XDR, um ano a menos. A associação do padrão XDR com o risco maior de óbito é achado de outros estudos de sobrevivência, com risco 3,1 vezes maior [36], 13,4 vezes [33], sendo que neste estudo 17,3% dos casos novos eram XDR. [33] O padrão de resistência XDR é considerado importante preditor de morte por mais de um estudo. [36][33] Um autor não achou diferença no tempo de sobrevivência do TBMDR e XDR. [5] Na coorte aqui estudada, 1,8% dos pacientes eram XDR, e 30,9% destes evoluíram

para o óbito, e este montante de óbitos no XDR pode ser justificado pelo quadro clínico geralmente mais grave destes pacientes, como também a utilização no esquema de medicamentos mais tóxicos e menos eficazes. O tratamento da inadequado da TBMDR pode ter como consequência o óbito e o surgimento da tuberculose extensivamente resistente. [33] O desenvolvimento da tuberculose com resistência extensiva pode sinalizar deficiências nos serviços de atenção à saúde. [55] De fato, o paciente XDR tem resistência aos dois principais fármacos utilizados no tratamento da TBMDR, diminuindo assim as opções terapêuticas disponíveis. Principalmente no caso do XDR, se não existirem muitas opções de medicamentos a utilizar, o paciente pode permanecer por longo tempo disseminando o bacilo na comunidade até evoluir para o óbito. [55]

Quanto ao retratamento após falência de tratamento TBMDR, este indivíduo tem risco 1,74 vezes maior de morrer em relação à outra categoria, que engloba o caso novo, entrada após abandono, recidiva e outros. Vale ressaltar que os casos novos compreendem 81,7% da população estudada. É relatado que o risco de óbito é maior em pacientes que fizeram tratamento prévio com drogas de segunda linha. [36] [32] [33] [39] A falência ao tratamento da tuberculose ocorre frequentemente pela presença de resistência aos medicamentos prescritos, associada principalmente à irregularidade na tomada da medicação. Além disso, fatores do hospedeiro podem estar relacionados à falência ao tratamento, como o desenvolvimento de microambientes onde há dificuldade de ação do antibiótico, e quando há comprometimento do sistema imune, como infecção pelo HIV e diabetes, que podem estar relacionados à resistência à ação da medicação. [59] O paciente com AIDS pode ter problemas de absorção do medicamento ingerido, e em uso de ART podem ocorrer interações medicamentosas que levem à alteração do nível sérico dos mesmos, levando à falência do tratamento. [59] Dos medicamentos em que rotineiramente é feito TS, a resistência ao etambutol ou à estreptomicina, somando-se ao padrão de multirresistência estão associados a maior risco de óbito (30% e 24% respectivamente). Esse achado tem analogia ao encontrado por outros autores, em que há descrição de que a menor sobrevivência do paciente TBMDR está relacionada ao número de medicamentos com resistência ao TS. [46] Um outro trabalho verificou que a resistência à estreptomicina seria preditor de menor tempo de sobrevivência em pacientes com padrão XDR. [36] Como a média de tratamentos anteriores para TB dos pacientes estudados é de 2,6 tratamentos, é bem plausível que a resistência a outras drogas esteja presente na população estudada, devido à exposição prévia a esquemas antituberculose.

Quanto às comorbidade estudadas, as únicas que apresentaram efeito quando

analisadas conjuntamente, foram a presença de AIDS e o uso de drogas.

Na coorte estudada, o paciente com AIDS tem risco 50% maior de morrer em relação ao paciente que não tem esta doença, o que é semelhante ao descrito na literatura. A tuberculose é a maior causa de óbito por doença infecciosa no mundo após a AIDS. [68] O paciente com AIDS adoece mais de tuberculose, e morre mais desta enfermidade. Na infecção pelo HIV há um progressivo comprometimento da imunidade celular, favorecendo o desenvolvimento da tuberculose. [59] A letalidade estimada pela OMS da TB não tratada em pacientes HIV positivos, sem uso de ART é estimada em 78% (0,65-0,94), quase o dobro da estimada nos pacientes HIV negativos, estes com 43% (0,28-0,53) de letalidade. [68] O risco de óbito do paciente com AIDS relatado na literatura é maior em relação aos pacientes sem esta doença, entretanto os números encontrados variam. O risco de óbito no paciente TBMDR com coinfeção pelo HIV varia de 1,5 a 4,2 vezes mais em relação ao paciente sem coinfeção. Uma análise de sobrevivência encontrou risco 3,4 vezes, e outra 2,7 vezes maior de óbito nos pacientes HIV positivo [5] [46], e em outra, este risco foi 50% maior. [25] Um estudo de coorte encontrou risco de óbito 4,2 vezes maior no paciente com AIDS [39], e Anderson encontrou uma chance de desfecho favorável 60% menor no paciente com coinfeção HIV. [2] Esta diferença nos riscos encontrados poderia ser explicada, entre outros fatores, pela proporção dos indivíduos que realizaram teste anti-HIV, e pelas diferentes prevalências de coinfeção HIV nas populações estudadas. Também, o paciente com AIDS pode vir a falecer de outras comorbidades, porém não há registro de outras enfermidades relacionadas no banco de dados. O teste anti-HIV foi realizado em 98,6% dos indivíduos aqui estudados, e a prevalência de coinfeção foi de 8,3%. A proporção de pacientes que realizaram exame anti-HIV variou muito entre os autores, de 17,2% [5], a 63%. [39] A prevalência de coinfeção variou muito entre os estudos: 1,4% [5], a 29,0%. [25]

Outra comorbidade que apresentou associação com o óbito foi o uso de drogas, com um risco importante para evolução para o óbito, 1,64 vezes mais. O uso de álcool evidenciou uma pior curva de sobrevivência no KM estratificado, porém não apresentou efeito no risco de óbito durante a modelagem de Cox. Os achados descritos pelos autores em relação ao uso de drogas não são muito concordantes. Uma coorte retrospectiva não encontrou associação de ‘características sociais’ com desfechos favoráveis, onde entre estas eram incluídos o alcoolismo e uso de drogas. [2] Já outro autor encontrou associação entre o uso de álcool e drogas com desfechos desfavoráveis. [14] Também Balabanova não encontrou efeito do uso de drogas na sobrevivência de pacientes TBMDR, porém encontrou efeito

desfavorável relacionado ao alcoolismo. [5] Uma meta-análise relacionou o alcoolismo a desfechos desfavoráveis. [34] O uso de drogas aumentou no Brasil desde a década de 90, e houve aumento do uso do ‘crack’, entretanto não há registro minucioso do tipo de droga utilizada na população estudada. Sabe-se que é plausível a existência de viés de informação na avaliação de drogadição em estudos não concorrentes, como também existem dificuldades na obtenção deste tipo de informação dos pacientes. O uso de drogas frequentemente está associado a uso abusivo de outras substâncias, como o uso de álcool.

Por outro lado, o menor risco de morrer foi encontrado em indivíduos com melhor nível de escolaridade, no paciente tem doença pulmonar exclusiva, e no indivíduo que usou de quinolona de última geração.

O maior nível de escolaridade, 8 ou mais anos de estudo, teve efeito protetor, com risco de óbito 20% menor. Uma meta-análise encontrou associação entre baixa escolaridade, especialmente analfabetismo, com maior risco de óbito por tuberculose. [57] Do mesmo modo, outro autor encontrou associação entre baixa escolaridade e menor sobrevivência [5] A baixa escolaridade está relacionada a menor acesso à informação, podendo dificultar o acesso aos serviços de saúde. [57]

Os únicos medicamentos que mostraram impacto positivo na sobrevivência do paciente TBMDR foram as fluoroquinolonas de última geração. Este resultado vem reforçar a validade das recomendações atuais da OMS e do Ministério da Saúde para tratamento de TBMDR. [66] [9] Estes medicamentos são os mais importantes para o tratamento de TBMDR e XDR, e estão associadas a melhor desfecho em relação aos outros grupos de medicamentos. [12]

O uso de moxifloxacin está associado a um risco 56% menor de óbito, e o uso de levofloxacin está associado a um risco 25% menor, um efeito menos evidente. No Brasil a moxifloxacin é reservada para a composição de esquema de tratamento XDR e para pacientes com falência terapêutica, pacientes geralmente mais graves. Por outro lado, levofloxacin é a fluoroquinolona recomendada pelo PNCT desde 2010 para o esquema inicial de tratamento de TBMDR. [9] O menor efeito protetor da levofloxacin talvez seria explicado pelo uso disseminado desta em nosso meio, principalmente em infecções pulmonares, e existência de resistência cruzada com outras quinolonas. Outro fator que poderia justificar este achado seria o uso preconizado inicialmente de dose diária menor deste fármaco, menos de 1000 mg/dia, cujo efeito bactericida seria menor. [12] Além do mais, o comprometimento pulmonar importante presente também nos pacientes MDR, não só no XDR, poderia estar associado a

desfechos piores. Vale ressaltar que o uso de quinolonas para tratamento de outras infecções é amplamente disseminado. Em um estudo, o uso de quinolona anteriormente ao tratamento para TB estava associado a maior risco de óbito, e sugeriu que o paciente que for utilizar quinolona deva ser rastreado para tuberculose. [39] Foi relatado alta prevalência de resistência a ofloxacina na Coréia do Sul, em pacientes que nunca fizeram tratamento para TB. A chance de resistência a ofloxacina aumentou 5 vezes em pacientes que relataram compra de antibióticos anteriormente, sem relação com a tuberculose. [32] No KM estratificado, a curva de sobrevivência do paciente que usou moxifloxacina é nitidamente melhor do que a do paciente que não utilizou este fármaco. Na curva de sobrevivência da estratificação da levofloxacina, a diferença das curvas não é tão evidente visualmente, apesar de significância estatística. Quanto ao uso de ofloxacina no esquema de tratamento, não houve diferença entre as curvas de sobrevivência do KM estratificado, o que pode ser devido às mesmas razões já expostas, à superioridade das outras quinolonas utilizadas, ou à resistência cruzada. [12]

Quanto à apresentação clínica da doença, o paciente que tem forma exclusivamente pulmonar teve risco 43% menor de óbito. Isso pode ser devido ao fato de que os pacientes com imunodeficiência, principalmente AIDS, fazem mais comumente formas da doença extrapulmonares ou disseminadas. [59] Os estudos não detalham a forma de apresentação da doença, fazem referência a ‘formas pulmonares’ e ‘doença extensa’, ‘disseminada’. [32] [34] [36] [39]

## 7.1 RESULTADOS COMPLEMENTARES

No que concerne aos resultados da estimativa não paramétrica, houve diferença nas curvas de sobrevivência na estimativa de Kaplan-Meier estratificado em relação à resistência adicional à amicacina ou ofloxacina, padrão de resistência chamado pré-XDR. [36]

A estimativa de KM mostra que a sobrevivência do paciente que apresenta o padrão de pré-XDR é menor (Figura 15-B e 19-A), o mesmo relatado por outros autores [34] [36] Uma meta-análise evidenciou que a sobrevivência diminuía em relação ao aumento do padrão de resistência, menor no pré-XDR, e pior do que este no XDR. [36] Outra meta-análise relata que o risco de óbito aumenta conforme aumenta o número de drogas resistentes no TS. [46] Não foi encontrada relação entre resistência à amicacina e óbito, podendo esta ser devida à colinearidade com a variável ‘padrão de resistência’.

A variável que designa a apresentação radiológica no KM mostra pior sobrevivência no indivíduo com forma bilateral, mais extensa da doença, com maior acometimento função pulmonar. Houve uma diferença considerável na sobrevivência, um ano a mais no paciente que tinha doença unilateral, em relação à doença bilateral. Não houveram diferenças na curva sobrevivência em relação à presença de cavidade pulmonar. A presença de cavidade estava associada a maior risco de óbito em uma análise de sobrevivência, e estudo de coorte. [5] [46] Pode ser que a relevância maior em relação à gravidade da doença seja a presença de doença bilateral, uma vez que a presença de cavidade pulmonar está presente em doença uni- ou bilateral. A doença avançada ou disseminada apresentou prognóstico desfavorável, segundo outros autores. [32] [34] [36] [39]

As comorbidades presença de neoplasia, uso de corticosteroide, paciente transplantado, presença de insuficiência renal, apresentam sobrevida pior em relação à sua ausência, porém sem proporcionalidade, sugerindo que o risco de óbito na presença destas aumenta muito com o tempo. Outros autores também encontraram o risco de óbito aumentado na presença de comorbidade associada. [2] [25] [46] Essas enfermidades podem estar relacionadas a maior infecção e reativação da tuberculose, devido a alterações do sistema imune e/ou uso de imunossuppressores. [59]

A presença de diabetes não mostrou diferença no gráfico das curvas de sobrevivência, a não ser nos tempos mais longos (Figura 11-A). Também não foi encontrado efeito do diabetes na morte por TBMDR em um autor. [33] Outros não avaliaram esta variável. [5] [25] [36] Uma revisão sistemática encontrou um risco maior de falência e óbito em diabéticos durante o tratamento da tuberculose. [4] Um estudo observacional encontrou associação entre comorbidades e o óbito em TBMDR, particularmente o diabetes, doença renal e coinfeção HIV. [2] Quanto aos achados do presente estudo, uma das hipóteses seria a possibilidade de do paciente diabético ser mais consciente quanto à tomada de medicações, apresentando mais adesão ao esquema tratamento. Ou então haver falha no diagnóstico do diabetes. Entretanto, não há registro de exames complementares no banco de dados que permitam avaliar se a doença foi investigada, ou se está controlada.

Os tabagistas não se diferenciaram dos não tabagistas em relação à sobrevivência (Figura 11-B). Mais de 20% da incidência da tuberculose estaria relacionada ao problema do tabagismo. [9] A informação que consta na literatura não é conclusiva. O hábito de fumar estaria independentemente associado a desfecho desfavorável. [33]. Contudo o tabagismo foi avaliado em estudo de sobrevivência de TBMDR, e estudos de coortes, sem

apresentar efeito significativo nas estimativas ajustadas. [5] [39] [2] Não obstante, é plausível a subnotificação de tabagismo no banco de dados, visto que seu registro não é obrigatório.

Não há indícios de que a sobrevivência seja diferente nos indivíduos que fizeram TDO. Uma meta-análise só encontrou mais desfechos favoráveis (cura somada ao tratamento completo) quando o TDO estava associado à duração do tratamento de mais de 18 meses. [49] Dois estudos de coorte onde os pacientes utilizavam TDO obtiveram sucesso terapêutico em 60-65% dos casos, e a taxa de óbito foi de 9 a 11%, sendo a taxa de óbito não muito diferente da encontrada no presente estudo. [39] [14] O TDO deve ser utilizado rotineiramente em todos os pacientes, porém aparentemente o TDO não mostrou impacto significativo na sobrevivência do paciente TBMDR. Contudo, não há registro no banco de dados da tomada diária do esquema utilizado, não sendo possível avaliar com precisão a adesão ao tratamento, podendo esta falta de registro configurar viés de informação. Um autor argumenta que o óbito e a falência estariam mais relacionados a fatores biológicos do indivíduo. [39] O óbito estaria mais relacionado à gravidade do paciente, extensão da doença, sem ter muita influência o tipo de tomada de medicação.

Não houve diferença nas curvas de sobrevivência se o esquema utilizado foi individualizado ou padronizado, ainda que após dois anos a sobrevida do paciente que utilizou esquema individualizado pareça ser melhor. Entretanto, na população estudada, os esquemas individualizados foram mais frequentemente utilizados em casos de falência e de resistência extensiva. Os achados disponíveis na literatura são controversos. Uma meta-análise não encontrou relação entre o tipo de esquema individualizado ou padronizado e o tipo de desfecho. [49] Outra meta-análise relata que o sucesso do tratamento estava relacionado ao número de drogas efetivas utilizadas, em geral nos tratamentos individualizados. [1]

Não houve diferença na sobrevivência entre homens e mulheres. Em relação a esta característica, os resultados da literatura não são homogêneos. O sexo do paciente não mostrou efeito na sobrevivência do paciente em três estudos. [25] [5] [39] Em contrapartida, uma coorte retrospectiva encontrou na regressão de Cox risco maior de óbito (45% a mais) nas mulheres. Uma meta-análise relatou que o sexo masculino estaria associado a desfechos desfavoráveis; [34] em outra, o sexo feminino teria mais desfechos favoráveis que o homem. [3] O sexo do paciente pode provavelmente ter influência no comportamento e hábitos pessoais, influenciando no adoecimento, mas não tanto na evolução da doença.

Não houveram diferenças na sobrevivência em relação à etnia do paciente. Em dois trabalhos, a etnia foi estudada, uma análise de sobrevivência, [25] e uma coorte, [2] sem

mostrar associação com o desfecho estudado.

O presente trabalho possui algumas limitações. Foi realizado um estudo não concorrente, baseado em dados secundários, onde não pode ser afastada a existência de viés de informação. Alguma característica que pode ter influência na evolução para o óbito pode não ter sido digitada no banco de dados em campo em que não é obrigatório o registro, como por exemplo se houve hospitalização, presença de outras comorbidades, uso de ART e outras doenças associadas à AIDS. Não foi avaliado a presença efeitos colaterais das medicações e seu provável efeito na sobrevivência dos sujeitos do estudo. A adesão ao tratamento não foi avaliada com acurácia como em pesquisas de coleta de dados.



## 8 CONCLUSÃO

A sobrevivência mediana dos pacientes estudados com TBMDR é longa. Os pacientes que iniciam o tratamento para TBMDR em geral apresentam formas avançadas da doença, com comprometimento pulmonar importante. Em geral, já fizeram mais de um tratamento de tuberculose anteriormente, sugerindo demora na detecção da resistência, e atraso no início do tratamento específico.

As características preditoras de óbito foram o padrão de resistência XDR, o início do tratamento após falência de um tratamento para TBMDR, presença de resistência a outros medicamentos de primeira linha, a presença de AIDS, o uso drogas, e idade maior que sessenta anos.

Ao lado da AIDS, o uso de drogas foi a comorbidade que entre as outras avaliadas neste trabalho mostrou efeito importante no aumento do risco de óbito; é doença e grave problema social que necessita abordagem mais efetiva do sistema de saúde.

A presença de resistência a outros medicamentos pode ter relação com tratamentos anteriores inadequados, e com baixa adesão aos mesmos.

Os únicos medicamentos que mostraram efeito protetor importante contra o óbito foram as quinolonas de última geração, corroborando as recomendações da OMS para o tratamento da TBMDR.

Recentemente, com as novas medidas do PNCT de implantação do teste molecular para diagnóstico da resistência à rifampicina, mais casos de TB multirresistente serão detectados e tratados adequadamente, diminuindo a circulação do bacilo e a disseminação da doença multirresistente. Mesmo com a recomendação de uso de TDO, o acompanhamento por equipe multidisciplinar, com suporte psicossocial, nutricional e benefícios, o controle da tuberculose resistente no Brasil, ainda não é ainda o ideal.

É extremamente importante que o sistema de saúde dê mais atenção aos fatores relacionados ao comportamento e meio social do indivíduo, que conjuntamente com a evolução crônica da doença e seu tratamento prolongado, podem interferir negativamente no seu desfecho. Também, de igual importância, é necessário reforço no comprometimento dos governos no empenho em combater as desigualdades sociais que estão frequentemente associadas à TB, sobretudo a pobreza e a baixa escolaridade.

O estudo compreende uma coorte formada por uma população numerosa, oriunda de várias regiões de um país com grande extensão territorial, com apresentação clínica e laboratorial variada, com a presença de várias comorbidades, podendo os resultados serem generalizados, comparados com aqueles de populações com características socioeconômicas semelhantes e mesma prevalência de coinfeção HIV.

## REFERÊNCIAS

1. Ahuja SD, et. al. (2012). "Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients." PLoS Med **9**(8).
2. Anderson LF, Tamne S, Watson JP, Cohen T, Mitnick C, Brown T, Drobniewski F, Abubakar I. (2013). Treatment outcome of multi-drug resistant tuberculosis in the United Kingdom: retrospective-prospective cohort study from 2004 to 2007. Euro Surveill. **18**: pii: 20601.
3. Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, Rieder HL (2014). "Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients." Int J Tuberc Lung Dis **18**(10): 1180-7.
4. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, Ottmani SE, Goonesekera SD, Murray MB (2011). "The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review." BMC Med **9**(81).
5. Balabanova Y, Radiulyte B, Davidaviciene E, Hooper R, Ignatyeva O, Nikolayevskyy V, Drobniewski FA (2011). "Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study." BMJ Open **1**(2): e000351.
6. Bassili A, Fitzpatrick C, Qadeer E, Fatima R, Floyd K, Jaramillo E. (2013). "A systematic review of the effectiveness of hospital- and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis." Am J Trop Med Hyg **89**(2): 271-80.
7. Braga JU, Barreto A, Hijjar MA (2002). "Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: principais resultados " Boletim de Pneumologia Sanitária **11**(1): 76-81.
8. Brasil-Ministério da Saúde. (2010). "Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose." Retrieved 2015/11/20, from <http://sitetb.saude.gov.br/index.html>.
9. Brasil-Ministério da Saúde (2011). "Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil". Brasil- Ministério da Saúde.
10. Brasil-Ministério da Saúde (2014). Boletim Epidemiológico - Aids e DST.
11. Brasil-Ministério da Saúde (2015). "Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose" Boletim Epidemiológico **46**(9).
12. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB (2010). "Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis." Lancet Infect Dis **10**(9): 621-9.
13. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS; Shimakura SE, Campos DP (2011). Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro,

Editora Fiocruz.

14. Cavanaugh JS, Kazenny B, Nguyen ML, Kiryanova EV, Vitek E, Khorosheva TM, Nemtsova E, Cegielski JP. (2012). "Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Orel, Russia, 2002-2005." Int J Tuberc Lung Dis **16**(8): 1069-74.
15. Chung-Delgado K, Revilla-Montag. A, Guillén-Bravo S, Bernabe-Ortiz A (2014). "Weight variation over time and its relevance among multidrug-resistant tuberculosis patients." Int J Infect Dis **23**(20-4): 20.
16. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. (1997). "Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease." Clin Infect Dis **24**(Suppl 1): S121-30.
17. Comroe JH (1978). "Pay dirt: the story of streptomycin. Part I. From Waskman to Waskman." Am Rev Respir Dis **117**(4): 773-781.
18. Cox E, Laessig K (2014). "FDA approval of bedaquiline--the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis." N Engl J Med **37**(8): 689-91.
19. Crofton J, Mitchison D (1948). "Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis." Br Med J **2**(4588): 1009-1015.
20. Crofton J, Mitchison DA (2006). "The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line." J R Soc Med **99**: 531-534.
21. Dalcolmo MP (2012). "Treatment of Drug-Sensitive and Drug-Resistant Forms of Tuberculosis." Pulmão RJ **21**(1): 55-59.
22. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD (2007). "Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control." Rev Saude Publica **41**(Suppl 1): 34-42.
23. Daniel T (2006). "The History of Tuberculosis." Respiratory Medicine **100**(11): 1862-70.
24. Diacon AH, von Groote-Bidlingmaier F, Donald PR. (2012). "From magic mountain to table mountain." Swiss Med Wkly **142**(w13665).
25. Drobniowski F, Eltringham I, Graham C, Magee JG, Smith EG, Watt B (2002). "A national study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant tuberculosis in the UK." Thorax **57**(9): 810-6.
26. Ducati RG, Ruffino-Netto A, Basso LA, Santos DS. (2006). "The resumption of consumption - a review on tuberculosis." Mem Inst Oswaldo Cruz **101**(7): 697-714.
27. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, Jensen P, Bayona J (2010). "Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a

- threat to global control of tuberculosis." Lancet **375**(9728): 1830-43.
28. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. (2013). "Global epidemiology of tuberculosis." Semin Respir Crit Care Med. **34**(1): 3-16.
  29. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR (2013). "Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis." Int J Tuberc Lung Dis **17**(8): 1001-1007.
  30. IBGE. (2016). "Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Séries históricas e estatísticas." Retrieved 2016/01/07, 2016, from <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=POP106&t=populacao-presente-residente-cor-raca-dados>.
  31. Jagielski T, van Ingen J, Rastogi N, Dziadek J, Mazur PK, Bielecki J (2014). "Current methods in the molecular typing of Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria." Biomed. Res Int **2014**.
  32. Jeon CY, Hwang SH, Min JH, Prevots DR, Goldfeder LC, Lee H, Eum SY, Jeon DS, Kang HS, Kim JH, Kim BJ, Kim DY, Holland SM, Park SK, Cho SN, Barry CE 3rd, Via LE. (2008). "Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital." Clin Infect Dis **46**(1): 42-49.
  33. Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, Lee JY, Kim DY, Kong SJ, Kim YS, Shim TS (2011). "Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector." J Korean Med Sci **26**(1): 33-41.
  34. Johnston JC, Shahidi N, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. (2009). Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. **4**: e6914.
  35. Keshavjee S, Farmer PE (2012). "Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine." N Engl J Med **367**(10): 931-6.
  36. Kim DH, Kim HJ, Park S, Kong S, Kim YS, Kim T, Kim EK, Lee KM, Lee S, Park JS, Koh W, Lee C, Shim TS (2010). "Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis." Am J Respir Crit Care Med **182**(1): 113-9.
  37. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, Lee CH, Choi JC, Lee JH, Jang SH, Yoo KH, Jung KH, Kim KU, Choi SB, Ryu YJ, Chan Kim K, Um S, Kwon YS, Kim YH, Choi WI, Jeon K, Hwang YI, Kim SJ, Lee YS, Heo EY, Lee J, Ki YW, Shim TS, Yim JJ. (2013). "Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis." Am J Respir Crit Care Med **188**(7): 858-864.
  38. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, Riley LW. (1997). "Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes." Chest. **111**(5): 1162-7.

39. Kurbatova EV, Taylor A., Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D, Gelmanova I, Keshavjee S, Leimane V, Mitnick CD, Quelapio MI, Riekstina V, Viiklepp P, Zignol M, Cegielski JP. (2012). "Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects." Tuberculosis (Edinb) **92**(5): 397-403.
40. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, Chang KC, Codecasa L, Correia A, Crudu V, Davies P, Dedicoat M, Drobniowski F, Duarte R, Ehlers C, Erkens C, Goletti D, Günther G, Ibraim E2, Kampmann B2, Kuksa L2, de Lange W2, van Leth F2, van Lunzen J2, Matteelli A2, Menzies D2, Monedero I2, Richter E2, Rüsç-Gerdes S2, Sandgren A2, Scardigli A2, Skrahina A2, Tortoli E2, Volchenkov G2, Wagner D2, van der Werf MJ2, Williams B2, Yew WW2, Zellweger JP2, Cirillo DM2; TBNET. (2014). "Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement." Eur Respir J **44**(1): 23-63.
41. Lee J, Lee CH, Kim DK, Yoon HI, Kim JY, Lee SM, Yang SC, Lee JH, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, Yim JJ (2011). "Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes." Korean J Intern Med **26**(2): 153-9.
42. Lehmann J (1946). "Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis." Lancet **1**(6384): 15-16.
43. Lynch JB (2013). "Multidrug-resistant Tuberculosis." Med Clin North Am **97**(4): 553-79.
44. Melo FA, Neto JI, Seiscento M, Pinto JA, Afiune JB (1993). "Tuberculose Multirresistente." Jornal de Pneumologia **19**(2): 73-82.
45. Micheletti VC, Moreira Jda S, Ribeiro MO, Kritski AL, Braga JU (2014). "Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil." J Bras Pneumol **40**(2): 155-63.
46. Mitnick CD, Franke MF, Rich ML, Alcantara Viru FA, Appleton SC, Atwood SS, Bayona JN, Bonilla CA, Chalco K, Fraser HS, Furin JJ, Guerra D, Hurtado RM, Joseph K, Llaro K, Mestanza L, Mukherjee JS, Muñoz M, Palacios E, Sanchez E, Seung KJ, Shin SS, Sloutsky A, Tolman AW, Becerra MC. (2013) Aggressive Regimens for Multidrug-Resistant Tuberculosis Decrease All-Cause Mortality. PLoS One **Volume**, e58664 DOI: 10.1371/journal.pone.0058664. Epub 2013 Mar 13
47. Müller B, Borrell S, Rose G, Gagneux S. (2013). "The heterogeneous evolution of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis." Trends Genet **29**(3): 160-9.
48. Oliveira GP, Torrens AW, Bartholomay P, Barreira D (2013). "Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010." Braz J Infect Dis **17**(2): 218-33.

49. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Gandhi NR, Galvani AP (2009). "Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis." Lancet Infect Dis **9**(3): 153-61.
50. Padayatchi N, Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Friedland G (2014). "Improved survival in multidrug-resistant tuberculosis patients receiving integrated tuberculosis and antiretroviral treatment in the SAPiT Trial." Int J Tuberc Lung Dis **18**(2): 147-54.
51. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Kuaban C. (2014). "Non-conversion of sputum culture among patients with smear positive pulmonary tuberculosis in Cameroon: a prospective cohort study." BMC Infect Dis **14**(138).
52. PNUD. (2012). Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - Brasil "<http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDH-Global-2012.aspx>."
53. Putri FA, Burhan E, Nawas A, Soepandi PZ, Sutoyo DK, Agustin H, Isbaniah F, Dowdy DW (2014). "Body mass index predictive of sputum culture conversion among MDR-TB patients in Indonesia." Int J Tuberc Lung Dis **18**(5): 564-70.
54. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lönnroth K, Getahun H, Migliori GB, Harries AD, Nunn P, Lienhardt C, Graham S, Chakaya J, Weyer K, Cole S, Kaufmann SH, Zumla A. (2012). "Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments." Lancet **379**(9829): 1902-13.
55. Raviglione MC, Smith IM (2007). "XDR tuberculosis - implications for global public health." N Engl J Med **356**(7): 656-9.
56. Ruffino-Neto A (2002). "Tuberculose: calamidade negligenciada." Rev Soc Bras Med Trop **35**(1): 51-58.
57. San Pedro A, Oliveira RM (2013). "Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura." Rev Panam Salud Publica **33**(4): 294-301.
58. Sanchez M, et al. (2012). Outcomes of Tb Treatment by HIV Status in National Recording Systems in Brazil, 2003-2008. PLoS One. **7**: e33129.
59. Schaaf S, Zumla A, Grange JM, Raviglione MC, Yew WW, Starke JR, Madhukar Pai, Donald PR (2009). Tuberculosis - A Comprehensive Clinical Reference, Elsevier.
60. Sharma SK, Mohan A (2013). "Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium." Indian J Med Res **137**(3): 455-493.
61. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ (2011). "Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review." PLoS One **6**(4).
62. Tierney DB, Franke MF, Becerra MC, Alcántara Virú FA, Bonilla CA, Sánchez E, Guerra D, Muñoz M, Llaro K, Palacios E, Mestanza L, Hurtado RM, Furin JJ, Shin S,

- Mitnick CD. (2014). "Time to Culture Conversion and Regimen Composition in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment." PLoS One **9**(9): e108035.
63. Weiss P, Chen W, Cook VJ, Johnston JC (2014). "treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis." BMC Infect Dis **14**(333).
64. WHO (2006). The Stop TB Strategy, World Health Organization.
65. WHO (2010). Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed., World Health Organization.
66. WHO (2011). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update, World Health Organization.
67. WHO (2013). Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 Revision, World Health Organization.
68. WHO (2015). Global Tuberculosis Report 2015, World Health Organization.
69. WHO (1991). First Programme Report (1989-1990) and Future Plan (1991-1995), WHO, World Health Organization.
70. WHO (1994). TB a Global Emergency, World Health Organization.
71. WHO (2014). World Health Statistics 2014, World Health Organization.
72. Zhang Y, Yew WW (2009). "Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis." Int J Tuberc Lung Dis **13**(11): 1320-30.
73. Ribeiro, João Ubaldino (1989). O Sorriso do Lagarto, Ed. Nova Fronteira. ISBN: 85-01-15405-9



## ANEXO A – TERMO DE CONCORDÂNCIA



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
 SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
 DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS  
 COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE  
 SCS – quadra 04, bloco A. Ed. Principal – 1º andar,  
 Brasília-DF - Telefone: (61) 32138231

### TERMO DE CONCORDÂNCIA

**Fábio Moherdau**, Coordenador Adjunto do Programa Nacional de Controle da Tuberculose da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, está de acordo com o projeto intitulado **“Fatores associados aos desfechos terapêuticos da tuberculose multirresistente nos pacientes tratados nos centros de referência brasileiros de 2005 a 2011”**, de responsabilidade da pesquisadora Regina Claudia Gayoso de Azeredo Coutinho, sob a orientação do professor José Ueleres Braga, pesquisador da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. A pesquisa tem por objetivo verificar a influência dos cofatores no tempo de sobrevivência até o óbito e até a cura, e identificar os fatores preditores dos desfechos na tuberculose multirresistente, através de uma análise de sobrevivência, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP.

O estudo envolve a utilização de dados secundários extraídos do banco de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose – Ministério da Saúde, para análise dos fatores associados aos desfechos da tuberculose multirresistente no Brasil, sendo a previsão de início em de 2015.

Brasília, 23 de JUNHO de 2015

Gerente Responsável; \_\_\_\_\_

Assinatura/carimbo  
**Fábio Moherdau**  
 Coordenador Adjunto  
 Programa Nacional de Controle da Tuberculose  
 CGPNCT/DEVIT/SVSMS

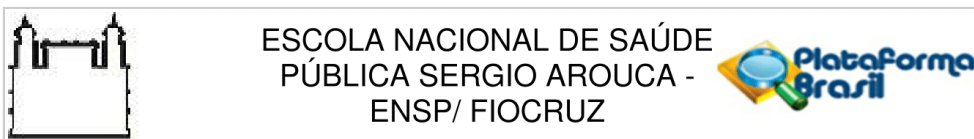
Orientador: \_\_\_\_\_

Assinatura/carimbo

Pesquisador responsável pela pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura/carimbo  
 Maria SARA 0238.555

## ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / ENSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores associados aos desfechos terapêuticos da tuberculose multirresistente nos pacientes tratados nos centros de referência brasileiros de 2005 a 2012

**Pesquisador:** REGINA GAYOSO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 47351815.5.0000.5240

**Instituição Proponente:** Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

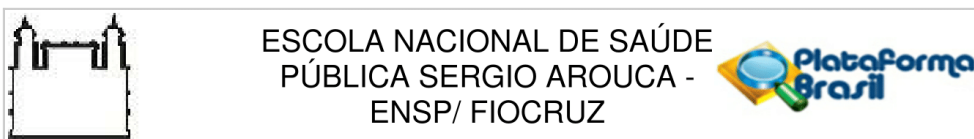
**Número do Parecer:** 1.215.568

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado no programa de Epidemiologia em Saúde Pública de Regina Claudia Gayoso de Azeredo Coutinho, orientado por JOSE UELERES BRAGA, qualificado em 06/04/2015 e financiado por com recursos próprios.

"A tuberculose multirresistente é um desafio terapêutico mesmo nos dias de hoje. Seu tratamento é feito com medicamentos muito mais tóxicos, e por tempo mais prolongado, em torno de 20 meses. Ainda não existe consenso em relação às drogas para a composição ideal de um esquema terapêutico, e se este seria um esquema individualizado ou padronizado. Será feito um estudo de coorte não concorrente com dados secundários para analisar a influência das características sócio-demográficas, clínico-radiológicas, laboratoriais e terapêuticas na sobrevivência dos pacientes com tuberculose multirresistente notificados no SITETB (Sistema no de Tratamento de Casos Especiais de TB-Ministério da Saúde) em relação aos desfechos óbito e cura, notificados no período de 2005 a 2012. Serão utilizadas as ferramentas de análise de sobrevivência para avaliar o tempo até o óbito, e o tempo até a negatificação da cultura, para avaliar as características sócio-demográficas, clínicas, e laboratoriais associadas aos mesmos. Serão identificados os principais fatores preditores do desfecho óbito e do desfecho cura".

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.215.568

**Critério de Inclusão:**

“Pacientes notificados no Sistema de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Ministério da Saúde) com teste de sensibilidade com padrão de multirresistência (resistência pelo menos à rifampicina e isoniazida), que utilizaram esquemas de tratamento para TBMR preconizados pelo Ministério da Saúde (Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil-Ministério da Saúde, 2011)”.

**Critério de Exclusão:**

“Pacientes com desfecho mudança de diagnóstico; pacientes que não utilizaram esquemas preconizados pelo Ministério da Saúde para tratamento de TBMDR; casos com desfecho abandono primário”.

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo a pesquisadora Regina Claudia Gayoso de Azeredo Coutinho, os objetivos da pesquisa são

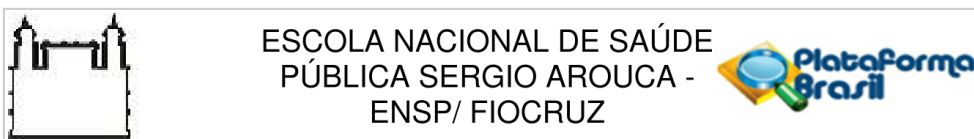
**Objetivo Primário:**

“Identificar as características preditoras relacionadas aos desfechos da tuberculose multirresistente, especialmente cura e óbito”.

**Objetivo Secundário:**

- “• Descrever a distribuição das características sócio-demográficas, clínico-radiológicas, laboratoriais, e terapêuticas referentes aos pacientes segundo o desfecho cura e o desfecho óbito;
- Descobrir a influência dos cofatores no tempo de sobrevivência até o óbito, e no tempo de sobrevivência até a cura: gravidade da doença, forma clínica de apresentação da enfermidade (pulmonar, extrapulmonar, miliar), grau de comprometimento pulmonar (forma radiológica), número de tratamentos anteriores para tuberculose, número de drogas resistentes no TS, tempo de tratamento, e se o regime de tratamento foi individualizado ou padronizado, uso de TDO, sexo, idade, nível educacional, comorbidades (diabetes, alcoolismo, uso de drogas, infecção pelo HIV);
- Identificar os fatores preditores dos desfechos óbito e cura, através de uma análise de sobrevivência;”

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.215.568

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

"Nenhum; o estudo será realizado com dados secundários, sem constar informações de identificação dos sujeitos da pesquisa".

Benefícios:

"O estudo ajudará a identificar os fatores associados, e possíveis preditores dos desfechos do tratamento da TBMR, para possibilitar intervenções tanto da equipe profissional, como do sistema de saúde, no início do tratamento, para evitar ou diminuir a frequência de desfechos desfavoráveis (óbito, falência, abandono)".

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo de pesquisa apresentado possui os elementos necessários à apreciação ética.

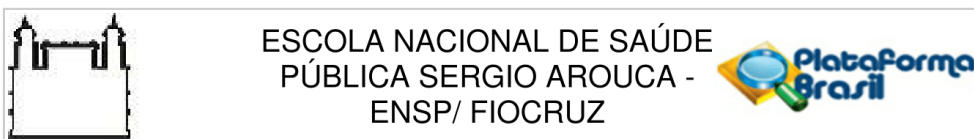
**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto de Pesquisa na íntegra,  
 Informações Básicas do Projeto,  
 Folha de Rosto gerada pela Plataforma Brasil,  
 Formulário de Encaminhamento,  
 Termo de autorização assinado e datado para fornecimento de banco de dados para uso na pesquisa em questão,  
 TCUD assinado pelo pesquisador responsável

**Recomendações:**

Esclarecemos que embora a pesquisadora tenha declarado não haver riscos, de acordo com o item V da Resolução CNS 466/2012, "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes". No entanto, uma vez que os dados que a serem utilizados neste projeto serão exportados do banco de dados original sem a identificação dos indivíduos, o CEP/ENSP entende que a pesquisadora tomará os cuidados necessários no tocante aos riscos, apesar de não os ter explicitados no item 'Riscos'.

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.215.568

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

\* Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados". O relatório deve ser enviado ao CEP pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". O modelo de relatório que deve ser seguido se encontra disponível em [www.ensp.fiocruz.br/etica](http://www.ensp.fiocruz.br/etica).

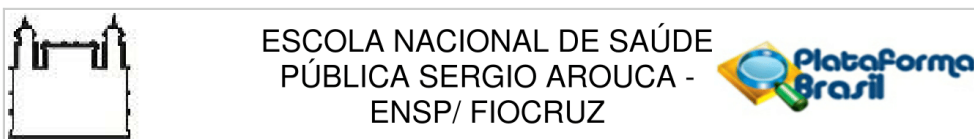
\* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como emenda. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a modificação.

\* Justificar fundamentadamente, perante o CEP, caso haja interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_538104.pdf	15/06/2015 16:49:45		Aceito
Outros	formulario-encaminhamento.pdf	28/06/2015 12:23:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj-regina-cep.pdf	06/07/2015 12:28:29		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo-concordância.pdf	06/07/2015 12:30:01		Aceito
Outros	termo-uso-dados-assinado.pdf	06/07/2015 12:31:10		Aceito
Folha de Rosto	folha-rosto-assinada.pdf	06/07/2015 12:32:20		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_538104.pdf	06/07/2015 12:33:08		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_538104.pdf	17/07/2015 18:10:09		Aceito
Outros	FolhaRosto_ReginaGayoso.pdf	11/09/2015 12:23:36	Carla Lourenço Tavares de Andrade	Aceito

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.215.568

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Setembro de 2015

---

**Assinado por:**

**Carla Lourenço Tavares de Andrade  
(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br