



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Fatores associados ao abandono de tratamento de tuberculose na população coinfectedada
com HIV do município de Alvorada-RS**

Ana Flor Hexel Cornely

Orientadora: Prof. Dra. Daniela Riva Knauth

Coorientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

Porto Alegre, março de 2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Fatores associados ao abandono de tratamento de tuberculose na população coinfetada
com HIV do município de Alvorada-RS**

Ana Flor Hexel Cornely

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Riva Knauth

A apresentação desta dissertação é exigência do
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para
obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2020

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Luciana Barcellos Teixeira, Programa de Pós-graduação em. Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Maria Leticia Rodrigues Ikeda, Escola de Saúde da Universidade do Vale
do Rio dos Sinos.

Profa. Dra. Patrícia Fisch, médica infectologista do Hospital Nossa Senhora da
Conceição, Grupo Hospitalar Conceição.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que desde a minha graduação me proporcionou formação acadêmica de excelência, pública e gratuita. Ao programa de Pós Graduação em Epidemiologia da Faculdade de medicina da UFRGS e seu corpo docente pela qualidade e dedicação aos alunos e por me proporcionar uma experiência multidisciplinar excepcional.

À professora Daniela Riva Knauth, pela orientação dedicada e atenciosa, com quem aprendi muito sobre vulnerabilidade social e a influência dos aspectos sociais na saúde e no adoecimento.

Ao professor Álvaro Vigo, meu coorientador, pela paciência e disponibilidade, que tornou possível as análises estatísticas em tempo hábil.

As equipes do SAE de Alvorada e do serviço de Tisiologia de Alvorada que me receberam com grande carinho e sempre auxiliaram com todo o necessário na coleta de dados.

À minha família e amigos, que sempre me apoiaram e incentivaram, em especial ao meu marido André, pela paciência nos momentos mais difíceis e pela compreensão do processo acadêmico.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

1. APRESENTAÇÃO	
2. INTRODUÇÃO	12
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 Agente etiológico e métodos diagnósticos.....	14
3.2 Fisiopatologia da tuberculose	15
3.3 Contexto histórico	17
3.4 Evolução terapêutica	18
3.5 O enfrentamento da epidemia	19
3.6 Cenário epidemiológico atual	21
3.7 Coinfecção TB-HIV	25
3.8 Desfechos do tratamento	28
3.9 Estratégias para retenção ao tratamento de TB	31
4. OBJETIVOS	34
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
6. ARTIGO	40
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
8. ANEXOS	60
A. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa	61
B. Questionários/Formulários	65

ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR - bacilo álcool ácido resistente

BCG - Bacillus-Calmette-Guerin

BK - bacilo de Koch

CD4 – linfócitos T que expressam CD4+

CV – carga viral do HIV

DOTS - Directly Observed Treatment Short-Course

ESF - Estratégia de Saúde da Família

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HSH – Homens que fazem sexo com homens

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDESE- índice de desenvolvimento socioeconômico

ILT - infecção latente pela tuberculose

MS – Ministério da Saúde

MTB- *Mycobacterium tuberculosis*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PECT/RS -Programa Estadual de Controle de Tuberculose do Rio Grande do Sul

PPD - derivado proteico purificado

PVHIV – pessoas vivendo com HIV

PWP-CP - modelo condicional de Prentice, Williams e Peterson

RS- Rio Grande do Sul

SAE - Serviços de Atendimento Especializado em HIV

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade

SISCEL - Sistema de Controle de Exames Laboratoriais

SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

SIR – síndrome inflamatória de reconstituição imune

SMS - short message service

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – terapia Antirretroviral

TB- tuberculose

TB-DR- tuberculose resistente a drogas

TB-MDR- tuberculose Multirresistente

TB-RR – tuberculose resistente a Rifampicina

TDO- tratamento diretamente observado

TOV- terapia observada por vídeo

UF - Unidade da Federação

UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

WHO – World Health Organization

RESUMO

Introdução: O Brasil está entre os países prioritários, pela OMS, para combate de tuberculose (TB) por sua alta carga de TB e alta carga da coinfeção TB-HIV. Em 2018 a incidência de TB foi de 34,8 casos/100.000 habitantes e a proporção de coinfectados com HIV foi de 11,4%. O Rio Grande do Sul (RS) apresentou, no mesmo ano, um coeficiente de incidência algo acima do nacional, atingindo 39,5 casos novos por 100.000 habitantes com 18,5% de coinfeção com HIV, a taxa mais elevada do país.

A coinfeção TB-HIV tem um efeito sinérgico, que resulta em um maior risco de infecção por TB nas pessoas que vivem com HIV (PVHIV) e mais altos índices de desfechos desfavoráveis, em especial abandono do tratamento e óbito. O objetivo deste estudo é avaliar fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose na população com coinfeção TB-HIV em Alvorada-RS, Brasil.

Metodologia: Este estudo utiliza dados de uma coorte histórica de pacientes coinfectados com TB-HIV do município de Alvorada-RS. São elegíveis todos os pacientes com HIV e ao menos um episódio de TB, que realizaram ao menos uma consulta nos serviços de atendimento especializado em HIV (SAE) e na Tisiologia do município de Alvorada no período de 2010 a 2015. Os dados referentes a infecção pelo HIV foram coletados a partir dos registros de prontuários do SAE e as características da infecção pela TB foram complementadas através de coleta nos prontuários do serviço de Tisiologia.

O modelo condicional de Prentice, Williams e Peterson para eventos recorrentes foi utilizado para avaliar fatores associados ao tempo até o abandono de tratamento.

Resultados: Foram analisados os dados de linha de base e seguimento de 154 pacientes com coinfeção TB-HIV. Ao longo do período estudado, apresentaram 227 episódios de TB. Os pacientes eram em sua maioria do sexo masculino (66,2%), com idade abaixo de 35 anos (40,9%) e com até 4 anos de estudo (82,5%). A mediana de tempo entre o início do tratamento e o abandono no primeiro episódio foi de 142 dias observando-se uma redução progressiva do tempo de acordo com o episódio de TB.

O abandono de tratamento foi o desfecho em 35,7% dos episódios de TB. Após a análise ajustada o risco de abandono esteve relacionado com tabagismo e uso de crack. Histórico de encarceramento no sistema prisional foi associado a menor risco de abandono de tratamento.

Conclusões: A amostra estudada de pacientes coinfectados com TB-HIV apresentou um perfil de alta vulnerabilidade social com indicadores de diagnóstico tardio da coinfeção. O maior risco de abandono do tratamento foi associado às variáveis uso de crack e tabagismo. Isto aponta

para a necessidade de uma abordagem diferenciada com maior atenção aos pacientes com um perfil de maior vulnerabilidade, além de ampliação da integração dos cuidados dos agravos HIV e TB e maior acesso a estratégias de manejo da dependência química

Palavras-chave: HIV, tuberculose, vulnerabilidade social

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization considers Brazil one of the priority countries, for combating tuberculosis (TB) due to its high burden of TB and high burden of TB-HIV co-infection. In 2018, the incidence of TB in Brazil was 34.8 cases / 100,000 inhabitants and the proportion of co-infected with HIV was 11.4%. In the same year, Rio Grande do Sul (RS) had an incidence rate somewhat above the national rate, reaching 39.5 new cases per 100,000 inhabitants with 18.5% of HIV co-infection, the highest rate in the country.

TB-HIV co-infection has a synergistic effect, which results in a higher risk of TB infection in people living with HIV (PLHIV) and higher rates of unfavorable outcomes, especially loss of follow up and death. The aim of this study is to evaluate factors associated with the loss of follow up of tuberculosis treatment in the population with TB-HIV co-infection in Alvorada-RS, Brazil.

Methodos: This study uses data from a historical cohort of patients co-infected with TB-HIV of Alvorada-RS. All patients with HIV and at least one episode of TB, who have had at least one consultation at the specialized HIV care services and at the tuberculosis care center of Alvorada between 2010 and 2015 are eligible. Data on infection HIV were collected from the HIV care center medical records and the characteristics of the TB infection were complemented by collecting the remaining data from the medical records of the tuberculosis care center.

The Prentice, Williams and Peterson conditional model for recurrent events was used to assess factors associated with the time until treatment abandonment.

Results: Baseline and follow-up data from 154 patients with TB-HIV co-infection were analyzed. Over the study period, they had 227 episodes of TB. Most patients were male (66.2%), under 35 years old (40.9%) and with up to 4 years of study (82.5%). The median time between the start of treatment and abandonment in the first episode of TB was 142 days, with a progressive reduction in time according to the TB episode.

Treatment dropout was the outcome in 35.7% of TB episodes. After the adjusted analysis, the risk of loss of follow up of TB treatment was related to tabaco smoking and crack use. A history of incarceration in the prison system was associated with a lower risk of loss of follow up of TB treatment.

Conclusions: The studied sample of patients co-infected with TB-HIV showed a profile of high social vulnerability with indicators of late diagnosis of co-infection. The highest risk of loss of follow up of treatment was associated with the use of crack and tabaco smoking. This reveals the need for a differentiated approach with greater attention to patients with a profile

of vulnerability, in addition to expanding the integration of care for HIV and TB co-infection and greater access to addiction management strategies.

Keywords: HIV, tuberculosis, social vulnerability

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Avaliação de fatores associados ao tempo em tratamento até o desfecho de tuberculose na população coinfectedada com HIV do município de Alvorada-RS”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de março de 2020. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- 1.** Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
- 2.** Artigo
- 3.** Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

Ao longo da história, a tuberculose (TB) se fez presente de forma marcante. Existem registros de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) em humanos que remontam o período Neolítico (HersHKovitz et al. 2015), no entanto, foi na época da revolução industrial, diante de condições de vida insalubres, que a “peste branca” se disseminou e dizimou cerca de um terço da população europeia (Mandell 2015). O advento da epidemia de HIV/aids, na década de 80, teve papel fundamental no ressurgimento da tuberculose como problema de saúde pública mundialmente, de forma ainda mais marcada nos países em desenvolvimento (Keshavjee e Farmer 2012).

Apesar da disponibilidade de tratamento antimicrobiano efetivo há mais de cinquenta anos, ainda hoje a TB representa um grande impacto na saúde da população global. De acordo com o último relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), *WHO Global TB report 2019*, aproximadamente 10 milhões de pessoas adoeceram com tuberculose em 2018 (variando entre 9 a 11,1 milhões), e este número tem se mantido relativamente estável nos últimos anos. A incidência de TB varia muito entre os países, de menos de 5 casos para cada 100.000 habitantes para índices superiores a 500 novos casos por 100.000 habitantes. A tuberculose foi causa estimada de 1,2 milhão de mortes no mundo em 2018 (variando de 1,1-1,3 milhão) entre pessoas sem HIV, em adição a outros 251.000 óbitos (variando entre 223.000 e 281.000) entre pessoas HIV positivas, sendo classificada como a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo, ultrapassando a mortalidade por HIV/aids (WHO 2019).

O Brasil está entre os países prioritários, pela OMS, para combate de TB. No ano de 2018 o país registrou 72.788 casos novos de TB o que corresponde a um coeficiente de incidência de 34,8 casos/100.000 habitantes, sendo a proporção de coinfectados com HIV 11,4%. Considerando que o Brasil é um país de dimensões continentais, com diferentes realidades socioeconômicas, estes indicadores apresentaram grande variabilidade por regiões e unidades da federação (UF) (Brasil et al. 2019b).

O estado do Rio Grande do Sul ocupa posição de destaque no Brasil como a UF com maior incidência de coinfecção TB-HIV, chegando a atingir 18,5% de taxa de coinfecção em 2017 comparada a 11,4% da taxa nacional (Brasil et al. 2019a).

Alvorada é uma cidade da região metropolitana de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, com população estimada pelo IBGE de 210.305 habitantes em 2019 (IBGE 2019). O município destaca-se negativamente no que tange os indicadores de socioeconômicos e de saúde. Em 2019 foi classificada na última posição, entre os municípios do RS, quanto ao índice de

desenvolvimento socioeconômico (Idese), indicador síntese que avalia dados referentes a educação, renda e saúde, com o propósito de mensurar o nível de desenvolvimento dos municípios do estado (Departamento de Economia e Estatística e Secretaria de Planejamento, Orçamento e Gestão do Estado do Rio Grande do Sul 2019).

Como reflexo desta condição socioeconômica desfavorável, Alvorada apresenta indicadores preocupantes no que tange os agravos HIV e TB. Encontra-se entre os 15 municípios prioritários no Estado para combate de HIV/aids, atingindo uma taxa de detecção e 53,5 casos/100.000 habitantes muito acima da taxa estadual de 31,8 casos/100.000 habitantes (Rio Grande do Sul e Secretaria de Estado da Saúde 2017). Em 2017, foi o segundo município com maior número absoluto de casos de TB, atrás apenas da capital Porto Alegre, resultando em um coeficiente de incidência de 89,3 casos por 100.000 habitantes, mais que o dobro das taxas estadual e nacional para o mesmo ano (39,5 e 33,5 por 100.000 habitantes respectivamente) (Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul et al. 2019).

Para atendimento desta demanda, Alvorada conta com um serviço de atendimento especializado (SAE), desde o ano 2000, que centraliza o atendimento de HIV/aids municipal e um serviço de Tisiologia que concentra os atendimentos de tuberculose incluindo os casos de coinfeção TB-HIV.

O enfrentamento deste grave problema de saúde pública necessita de informações acuradas acerca da incidência de TB e da dinâmica da coinfeção TB-HIV neste cenário socioeconômico, bem como conhecimentos sobre fatores associados aos desfechos de tratamento além das características dos portadores da coinfeção TB-HIV neste contexto. Estas informações são essenciais para o planejamento de estratégias de combate a estes agravos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Agente etiológico e métodos diagnósticos

A tuberculose (TB) pode ser causada por qualquer uma das sete espécies do *Complexo Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*, contudo, a espécie de maior relevância em saúde pública é o *M. Tuberculosis* (MTB), também conhecido como bacilo de Koch (BK) (Mandell 2015; Brasil et al. 2019c).

O MTB é um bacilo aeróbio, não esporulado, não móvel, com uma parede celular rica em lipídeos (ácido micólico). Em virtude da característica de sua parede celular, os métodos para identificação bacteriana tradicionais não coram o patógeno e, para sua visualização, é necessária uma coloração especial: o método de Ziehl-Nielsen. Este método utiliza o calor para aumentar a permeabilidade da parede celular lipídica e assim fixar a fucsina (corante avermelhado). Após este processo realiza-se a aplicação do ácido diluído em álcool, que tem o propósito de decorar todas as bactérias exceto as ácido-álcool resistentes, de onde deriva a nomenclatura de bacilo álcool ácido resistente (BAAR). O MTB não é o único microrganismo a ser corado por este método, portanto apesar de ser um método diagnóstico de rápida e fácil execução, não diferencia o MTB de outras micobactérias além de outras espécies bacterianas como nocardia spp e rodococo spp. A sensibilidade do método em amostras de escarro é de 60% com uma amostra e tem um incremento de 10 % na segunda amostra e 2% na terceira amostra (Mandell 2015).

A cultura de micobactérias é o padrão ouro para detecção do MTB e o único método para realização posterior de teste de sensibilidade em espécimes clínicas. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. Os métodos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos e líquidos. A maior desvantagem do método é o tempo necessário para incubação das amostras, o resultado pode levar 1 a 3 semanas em meios líquidos e 3 a 8 semanas em meios sólidos além de necessitar de estrutura laboratorial (Mandell 2015; Brasil et al. 2019c).

Métodos moleculares de amplificação do ácido nucleico têm sido utilizados amplamente devido a sua alta sensibilidade e especificidade e rapidez diagnóstica. O GeneXpert® MTB/RIF

é um teste molecular automatizado para detecção do MTB que é simples de executar, por utilizar diretamente a amostra clínica, e apresenta o resultado em 100 minutos, além de simultaneamente detectar resistência a rifampicina. A sensibilidade é de 99,8% para amostras em amostras de escarro com baciloscopia e cultura positivas, e de 90,2% para amostras com baciloscopia negativa e cultura positiva. Como também pode detectar bacilos mortos ou inviáveis, o GeneXpert® MTB/RIF não deve ser utilizado para diagnóstico nos casos de retratamento (reingresso após abandono e recidivas) (Mandell 2015; Brasil et al. 2019c).

3.2 Fisiopatologia da tuberculose

Devido a capacidade do patógeno de afetar virtualmente qualquer órgão, diferentes formas clínicas de TB existem, sendo o acometimento pulmonar o mais comum e o de maior importância epidemiológica devido ao seu impacto na transmissibilidade da doença.

A principal forma de transmissão do *M. tuberculosis* é por via aérea, através da inalação do patógeno presente em gotículas de secreção respiratória de uma pessoa com tuberculose pulmonar e/ou laríngea aerossolizadas pela tosse, espirro ou fala (Mandell 2015; Brasil et al. 2019c). O termo bacilífero refere-se a pessoas com TB que tem presença de patógeno no exame direto do escarro (baciloscopia), estes são os casos que apresentam maior capacidade de transmissão (Ernst 2012; Mandell 2015; Brasil et al. 2019c).

Após o contato com o ar estas gotículas se desidratam e podem permanecer no ambiente por longos períodos. Estima-se que uma tosse produza cerca de 3000 aerossóis, o mesmo que cerca de 5 minutos de fala e ainda mais com um espirro (Mandell 2015). Pelo fato de o bacilo ser sensível a luz ultravioleta, a infecção em geral não ocorre em ambientes externos (Mandell 2015). Outras formas de transmissão existem, mas são raras e com menor impacto para saúde pública.

A probabilidade de uma pessoa ser infectada depende de fatores exógenos como a infectividade do caso-índice, a duração do contato e do tipo de ambiente compartilhado. Estima-se que uma pessoa bacilífera infecte cerca de 10 a 15 pessoas, em uma comunidade, durante um ano. O risco de transmissão da TB perdura enquanto o caso-índice estiver bacilífero, o que dura cerca de 15 dias após o início do tratamento regular e efetivo (Brasil et al. 2019c). Casos com baciloscopia negativa, mas cultura ou testes moleculares de escarro positivos, têm um potencial de infectividade menor e casos extrapulmonares não são infectantes (Mandell 2015; Brasil et al. 2019c).

A resposta imune após a exposição ao *M. tuberculosis* é apenas parcialmente eficaz, muito raramente elimina o patógeno, na maioria dos casos leva a bactéria para um estado latente: a infecção latente pela tuberculose (ILTB) (Ernst 2012). Na última estimativa, datada de 2014, aproximadamente 1,7 bilhão de pessoas (cerca de 23% da população mundial) tenham ILTB e portanto estão sob risco de desenvolver doença ativa ao longo de sua vida (Houben e Dodd 2016).

A TB primária ocorre quando o adoecimento se manifesta logo após o contato com o agente patogênico. Esta forma é comumente vista em crianças e nos pacientes com condições de imunossupressão. Manifesta-se como infecção grave, em geral disseminada, com acometimento de outros órgãos além do pulmão, porém com baixo poder de transmissibilidade. Na maioria das situações, contudo, o sistema imune é capaz de contê-la, mantendo a infecção latente por muitos anos (ILTB) até que ocorra a reativação, produzindo a chamada TB pós-primária. Esta é a apresentação clínica mais comum no adulto. Em 80% dos casos acomete o pulmão com frequente presença de cavitação pulmonar e, na maioria dos casos, apresenta baciloscopia de escarro positiva, impactando de forma significativa na perpetuação da cadeia de transmissão da doença (Ernst 2012; Mandell 2015; Brasil et al. 2019c). A infecção prévia não confere imunidade e a reinfeção pode ocorrer se a pessoa tiver uma nova exposição, sendo mais comum em áreas onde a prevalência da doença é alta.

Estima-se que cerca de 10% das pessoas com ILTB irão desenvolver TB pós primária: 5% nos primeiros dois anos após a infecção e outros 5% ao longo da vida caso não recebam tratamento preventivo preconizado (Horsburgh 2004). Esta estimativa não é precisa, podendo ser mais alta ou mais baixa, já que o risco varia muito de acordo com a idade, tamanho da reação tuberculínica e presença ou não de condições de saúde específicas (Horsburgh 2004).

O risco de adoecimento depende de fatores endógenos, especialmente integridade do sistema imunológico. Situações como desnutrição, infecção pelo HIV, diabetes, tabagismo e etilismo estão fortemente relacionados ao risco de adoecimento (WHO 2019). Esse risco aumentado impacta consideravelmente a mortalidade por aids, sendo a tuberculose a principal causa de óbito entre PVHIV no Brasil e no mundo (Brasil et al. 2017; WHO 2019).

Além disso, condições sociais de vulnerabilidade como viver em situação de rua, histórico de encarceramento, baixa escolaridade e renda, elevado número de pessoas no domicílio e pertencer à populações indígenas têm sido associadas em diversos estudos com o maior risco de adoecimento por TB (Baussano et al. 2010; Nadjane Batista Lacerda et al. 2014; Rebouças et al. 2017; Ahmed et al. 2018; Pelissari et al. 2018). Comparativamente a população geral, o risco de adoecimento por TB no Brasil foi 56 vezes na população em situação de rua,

28 vezes nas pessoas privadas de liberdade e 3 vezes na população indígena (Brasil et al. 2019c). Esta determinação social da doença é muito claramente demonstrada ao avaliarmos o seu contexto histórico.

3.3 Contexto histórico

A tuberculose é uma enfermidade descrita em humanos há muitos séculos. Inicialmente era conhecida pelo nome de Phthisis em relatos de Hipócrates na Grécia antiga e também como *Consumption* na literatura ocidental do século XIX. Foi somente em 1834, que o médico Johann Lukas Schonlein propôs a unificação da nomenclatura da doença, agora conhecida como tuberculose, devido a presença de tubérculos em todas as suas formas clínicas (Cambau e Drancourt 2014). Atualmente, mediante a análise por técnicas de biologia molecular de vestígios ósseos do período Neolítico, há evidências de que a infecção pela TB em humanos remonte há cerca de 15.000 anos (Hershkovitz et al. 2015).

Apesar de presente em relatos históricos há centenas de anos, foram as condições de vida insalubres na época da Revolução Industrial que favoreceram a disseminação da doença, tornando-a um problema de saúde pública (Mandell 2015). Nos séculos XVIII e XIX a TB foi responsável por cerca de um quarto das mortes na Europa e ficou conhecida como a peste branca (Keshavjee e Farmer 2012; Mandell 2015).

Hipócrates propunha que a doença era transmitida de forma hereditária e a ideia de um agente causal transmissível parecia inimaginável à luz do conhecimento da época. Somente em meados do século XVII que se levantou a hipótese de que a doença poderia ser transmitida de pessoa para pessoa através de “pequenas partículas”. No entanto, foi o médico alemão Robert Koch que, em 1882, isolou pela primeira vez o agente causal da tuberculose e um ano depois o nomeou como *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch. (Cambau e Drancourt 2014).

As etapas seguidas por R. Koch para definição do MTB como agente causal da tuberculose foram, primeiramente, observação do agente infeccioso em lesões típicas da doença, mas não em outras lesões ou tecido normal. Em segundo lugar, o cultivo in vitro do agente e por último, a reintrodução da bactéria que havia sido cultivada in vitro em cobaias não infectadas, reproduzindo as lesões características da doença (Cambau e Drancourt 2014).

O conhecimento sobre o patógeno causador da TB foi essencial para o início do desenvolvimento de técnicas efetivas de tratamento e controle da doença. Foi Leon Charles Albert Calmette que, em 1890, utilizou pela primeira vez a tuberculina (uma mistura de

proteínas derivadas do MTB desenvolvida por R. Koch, também conhecida como derivado proteico purificado ou PPD) para tratamento da enfermidade, terapia chamada “tuberculinização”, que logo se comprovou ser ineficaz. Posteriormente, Charles Mantoux viria a descrever a reação de hipersensibilidade após a aplicação intradérmica do PPD (o teste tuberculínico ou reação de Mantoux), que auxiliou no diagnóstico e compreensão da imunologia e fisiopatologia da doença (Cambau e Drancourt 2014; Fogel 2015).

A observação Calmette e C. Guerin da espécie do complexo MTB denominada *Mycobacterium bovis*, levou ao desenvolvimento da vacina BCG (Bacillus-Calmette-Guerin) em 1908, que demonstrou grande eficácia na redução dos casos de TB meníngea em crianças e formas miliares em adultos. (Aronson et al. 1958; Fogel 2015).

3.4 Evolução terapêutica

Apesar de todo o conhecimento sobre a fisiopatologia da doença, na era pré-antibiótica o pilar do tratamento era baseado no repouso em locais com ar puro, os sanatórios especializados, dietas nutritivas e, por vezes, tratamentos experimentais sem eficácia comprovada (arsênico, hipofosfitos, óleo de bacalhau) (Osler 1892; Mandell 2015). No momento que houve a compreensão que a cavitação pulmonar tinha um papel fundamental na progressão da doença, o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas de colapso de cavitações e tratamentos com ar comprimido começaram a ser implantados, contudo ainda com baixas taxas de sucesso (Mandell 2015).

Foi apenas 60 anos após a descoberta de R. Koch, em 1943, que o primeiro agente anti-infeccioso efetivo foi desenvolvido: a Estreptomicina. Em novembro de 1944 foi relatado o primeiro caso de um paciente com tuberculose tratado com Estreptomicina que foi considerado curado, e após este muitos outros relatos se seguiram (Hinshaw et al. 1946; Keshavjee e Farmer 2012). Apesar dos frequentes relatos de cura, uma porção substancial dos pacientes se apresentava com recidiva após o tratamento com Estreptomicina em decorrência da rápida resistência desenvolvida pelo MTB à droga (Crofton e Mitchison 1948).

Na tentativa de impedir a emergência de cepas resistentes do MTB foi testado o tratamento com Estreptomicina administrado de forma intermitente, no entanto não comprovou eficácia e foi logo abandonado (Begnall et al. 1950). Alguns anos após, com o desenvolvimento de novos agentes como o Ácido Paraminosalicílico e a Isoniazida em 1952, que a terapia combinada para tratamento de TB começou a despontar como uma estratégia de tratamento (Medical Research Council 1953).

Nos anos subsequentes, o lançamento de outros agentes como Pirazinamida e Cicloserina em 1952, Etionamida em 1956, Rifampicina em 1957 e Etambutol em 1962, consolidou a terapia com múltiplas drogas como o tratamento padrão para a TB e a melhor estratégia para impedir o desenvolvimento de resistência do patógeno às drogas. Outra grande vantagem da poliquimioterapia no tratamento da TB, foi a redução significativa no tempo de tratamento de cerca de 2 anos para 6 meses (Keshavjee e Farmer 2012; Mandell 2015).

A partir deste momento a TB tornou-se uma doença facilmente tratável e os pacientes em tratamento rapidamente tornavam-se não infectantes. Houve, assim, uma significativa redução da incidência e na taxa de mortalidade pela doença da metade para o final do século XX em todos os locais com acesso ao tratamento (Comas e Gagneux 2009; Keshavjee e Farmer 2012). Como neste momento a TB já não era mais vista como uma ameaça concreta na maioria dos países desenvolvidos, os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas drogas, técnicas diagnósticas e vacinas também reduziram (Comas e Gagneux 2009; Keshavjee e Farmer 2012; Fogel 2015).

3.5 O enfrentamento da epidemia

Foi na primeira metade da década de 80, pelo advento da epidemia de HIV/aids, que houve um aumento vertiginoso dos casos de tuberculose mundialmente, com impacto ainda maior em países subdesenvolvidos, especialmente na África Subsaariana (Keshavjee e Farmer 2012; Fogel 2015; Mandell 2015). Nesta época, muito dos serviços de tratamento de tuberculose não estavam preparados para o atendimento da crescente demanda (Keshavjee e Farmer 2012; Mandell 2015).

A combinação de poucos recursos para atendimento com fatores imunológicos (imunossupressão ocasionada pelo HIV com conseqüente reativação da TB) e fatores socioeconômicos associados à pobre adesão ao tratamento (uso de drogas, viver em situação de rua ou situação de vida aglomeradas), levavam a emergência de cepas de TB multirresistentes (TB-MDR). Devido à falta de investimento nos anos anteriores, não haviam opções terapêuticas eficazes (Keshavjee e Farmer 2012; Mandell 2015).

A determinação social da doença se tornava cada vez mais clara. Em 1993 a OMS declarou a tuberculose como emergência de saúde pública global e recomendou que os países adotassem a estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*) como caminho para controle da TB (WHO 1999).

A DOTS baseia-se em cinco componentes principais: comprometimento governamental

para manutenção do controle da TB; diagnóstico precoce realizado apenas pela baciloscopia; regimes terapêuticos padronizados com duração de seis a oito meses; tratamento diretamente observado (TDO) pelo menos nos primeiros dois meses; aporte regular de medicações para tratamento de TB e um sistema de registro padronizado que permita acesso aos desfechos individuais de cada paciente e ao controle do programa de TB como um todo (WHO 1999). Esta estratégia simplificada, embora eficaz para a maioria dos casos, oferecia opções muito limitadas para um rol crescente de pacientes com maior complexidade, como crianças e pacientes coinfectados com TB-HIV com imunossupressão avançada, além da emergente população infectada com TB-MDR (Keshavjee e Farmer 2012).

Diante da necessidade de estratégias mais eficazes para atingir um melhor controle da tuberculose globalmente, em 2006 a OMS lançou o plano Stop TB, alinhado com as Metas de Desenvolvimento do Milênio das Nações Unidas, com propósito de reduzir drasticamente o ônus global da tuberculose até 2015 mediante a redução da prevalência e mortalidade por TB em 50% até 2015.

Esta estratégia tinha quatro objetivos centrais: possibilitar o acesso universal ao diagnóstico de alta qualidade e ao tratamento centrado no paciente; reduzir o sofrimento humano e o ônus socioeconômico ligados à TB; proteger as populações pobres e vulneráveis contra a TB, TB-HIV e TB-MDR, e apoiar o desenvolvimento de novas ferramentas e seu uso oportuno e eficaz (WHO 2006). Através da priorização das populações vulneráveis, especialmente os coinfectados TB-HIV, e do reconhecimento da necessidade de uma abordagem diferenciada para os casos de TB-MDR, a OMS definia um novo patamar para nortear os programas nacionais de controle de tuberculose mundialmente o que ajudou a acelerar a expansão do controle e tratamento da TB.

Em 2014, durante a Assembleia Mundial de Saúde, ocorreu a rediscussão das metas e a aprovação de uma nova estratégia global para enfrentamento da doença: a Estratégia pelo Fim da Tuberculose, com o objetivo de acabar com a tuberculose como um problema de saúde pública por meio de uma redução de 95% na mortalidade e de 90% na incidência da doença até 2035, o que representa o alcance de um coeficiente de incidência menor que 10/100.000 habitantes (WHO 2015b).

A OMS utilizou este momento também para reavaliar a sua lista de países prioritários no enfrentamento da tuberculose para o período de 2016 a 2020. Foram adotadas três listas de países prioritários para o combate de TB: referentes a alta carga de tuberculose, a coinfeção TB-HIV e a tuberculose multirresistente. O Brasil figura em duas delas, a de alta carga de TB e a de coinfeção TB-HIV (WHO 2015b).

3.6 Cenário epidemiológico atual

A relevância e a magnitude do adoecimento pela tuberculose podem ser evidenciadas pelo último relatório global de TB da OMS, de 2019. Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas (cerca de 23% da população mundial) têm infecção latente pela tuberculose, portanto estão sob risco de desenvolvimento de TB ativa durante a sua vida (Houben e Dodd 2016). Estima-se que aproximadamente 10 milhões de pessoas tenham adoecido por tuberculose em 2018, abrangendo todos os países, ambos os sexos e diferentes grupos etários, mas de uma forma geral os mais acometidos foram homens acima de 15 anos, correspondendo a 57% de todos os casos, mulheres foram 32% dos casos e crianças (<15 anos) 11%. Do total dos casos, 8,6% ocorreram em pessoas vivendo com HIV (WHO 2019).

Mundialmente a TB está entre as dez maiores causas de morte e é a principal por agente infeccioso único, ficando acima de HIV/aids. Em 2018 estima-se que ocorreram 1,2 milhão de mortes por TB entre pessoas HIV negativas e adicionalmente 251.000 mortes entre HIV positivas (WHO 2019). Quando abordamos a coinfeção TB-HIV, foram notificados 477.461 casos de tuberculose em pacientes HIV positivos em 2018, contudo apenas 64% dos casos tinham reportado a testagem para HIV (WHO 2019).

A TB resistente a drogas (TB-DR) continua sendo um problema crescente de saúde pública. Globalmente, em 2018, estimou-se que 3,4% dos novos casos (IC 95% 2,5-4,4%) e 18% dos retratamentos (IC 95% 7,6-31,0%) tenham TB MDR ou TB resistente a rifampicina (TB RR). No geral, ocorreram cerca de 484.000 (entre 417.000–556.000) casos incidentes de TB MDR/TB RR em 2018. Uma atenção especial deve ser dada aos países que concentram 50% do total de casos de TB MDR/TB RR: Índia (27%), China (14%) e Rússia (9%). Com um esquema de tratamento mais longo, complexo e com mais efeitos adversos, a taxa de sucesso do tratamento chega apenas a 56% nos casos de TB-MDR/TB-RR (WHO 2019).

A gravidade da epidemia varia muito dependendo do país avaliado. Na maioria dos países desenvolvidos a incidência em 2017 foi menor que 10 casos para cada 100.000 habitantes, contudo nos trinta países com maior carga de TB ela variou de 150 a 400 e chegou a mais de 500 casos a cada 100.000 habitantes em países como República Centro Africana, República Popular Democrática da Coreia, Lesoto, Moçambique, Namíbia, Filipinas e África do Sul (WHO 2019).

Apesar da alta carga, a incidência global da doença está diminuindo cerca de 1,6% ao ano de 2000 até 2018. Esta queda foi mais acentuada, chegando a 2% entre 2017 a 2018. No

entanto, esta redução é ainda muito distante dos 4 a 5% de queda anual necessários para atingir o alvo estabelecido pela OMS até 2035 (WHO 2019).

O Brasil é um dos países com maior carga de TB no mundo e por este motivo o Ministério da Saúde (MS) considera a doença como prioritária em sua agenda política desde 2003 (Ministério da Saúde 2017a). Embora seja uma doença com diagnóstico e tratamento realizados de forma universal e gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS), ainda existem barreiras no acesso, especialmente para as populações mais vulneráveis.

No ano de 2018 foram notificados 72.788 casos novos de TB no Brasil, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 34,8 casos/100.000 habitantes, isto representa uma queda média anual de 1% de 2009 a 2018, contudo nos anos de 2017 e 2018 o coeficiente de incidência aumentou em relação ao período de 2014 a 2016 (Brasil et al. 2019b). Apesar da redução na incidência da doença, estima-se que, se não houver outras mudanças nas estratégias de combate à TB, em 2035 este valor será de 25,7 a cada 100.000 habitantes (Brasil et al. 2016), muito distante da meta estabelecida pela OMS (WHO 2015b).

Além disso, foram notificados 4534 óbitos por TB, o que equivale ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100.000 habitantes em 2017. (Brasil et al. 2019b). As projeções para 2035 apontam para um coeficiente de mortalidade de 1,17 óbitos a cada 100.000 habitantes caso o cenário sem mantenha o mesmo (Brasil et al. 2016).

Para que ocorra uma maior redução das taxas de incidência e mortalidade que possibilite atingir as metas estabelecidas pela OMS até 2035 com a Estratégia pelo Fim da Tuberculose, serão necessários esforços maiores. Entre as estratégias que poderiam contribuir para um ritmo mais acelerado de decréscimo das taxas de incidência e mortalidade destacam-se incrementar a proporção de cura e reduzir a de abandono, ampliar a cobertura e qualificar a assistência da Estratégia de Saúde da Família (ESF), aumentar a proporção do TDO e a reduzir do coeficiente de incidência de aids (Brasil et al. 2016), uma vez que o grupo de pacientes coinfectados com TB-HIV apresenta maior risco para os desfechos desfavoráveis da doença como abandono e óbito (Sanchez et al. 2012).

Esses indicadores apresentam grande variabilidade entre as Unidades Federativas, o que aumenta a dificuldade na implementação de uma política nacional que consiga abranger as diferentes realidades em um país de dimensões continentais. Para tanto, em 2017 o Ministério da Saúde lançou o Plano nacional para o fim da tuberculose como problema de saúde pública.

Neste documento o MS estratificou os municípios brasileiros de acordo com seus indicadores socioeconômicos e demográficos com dados do Censo de 2010 e sua relação com os indicadores operacionais e epidemiológicos da TB de 2014 e 2015 oriundos do Sistema de

Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Com isso, dividiu os municípios brasileiros em dois cenários: cenário 1, com melhor condição socioeconômica associada ao coeficiente de incidência de tuberculose e cenário 2, com condição socioeconômica desfavorável associada ao coeficiente de incidência de tuberculose. Cada um dos cenários foi subdividido em quatro subcenários em função dos indicadores epidemiológicos e operacionais associados ao coeficiente de incidência de TB. Esta classificação tem como propósito facilitar ações voltadas para a realidade local de cada UF e município, bem como priorizar políticas nas localidades com maior necessidade (Ministério da Saúde 2017a, 2017b; Pelissari et al. 2018).

A maioria dos municípios do Rio Grande do Sul compõe os diferentes subcenários do cenário 1 (Ministério da Saúde 2017b). A capital do estado, Porto Alegre e grande parte da região metropolitana, incluindo Alvorada, encontram-se classificados no subcenário 1.3, que é composto por municípios que, em 2015, notificaram 27,8% dos casos novos de tuberculose do país. Estes municípios apresentam em média o maior coeficiente de incidência da coinfeção TB-HIV, bem como o maior percentual médio de abandono (8,0%) e de casos novos com pelo menos uma vulnerabilidade (22,0%), com destaque para a coinfeção com o HIV, entre os municípios que compõem o cenário 1. Apesar dos desafios, estes dados revelam uma endemia concentrada especialmente em populações vulneráveis. (Ministério da Saúde 2017b, 2017a).

No estado do Rio Grande do Sul, em 2018, foram notificados 7073 casos de TB e destes 5085 foram casos novos, resultando em um coeficiente de incidência de 45,3 casos para cada 100.000 habitantes, o que posiciona o RS em sétimo lugar entre as UF com maior taxa de incidência no país (Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul et al. 2019). Entre os casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial no estado, apenas 61,9% apresentaram como desfecho do tratamento a cura, e 11% o abandono (Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul et al. 2019), enquanto nacionalmente estas taxas são de 71,4% e 10,8% respectivamente (Brasil et al. 2019b).

Quanto ao tratamento diretamente observado, em 2017, o RS foi o estado com menor oferta, com menos de um quarto dos casos novos de TB pulmonar (16,9%) realizando TDO, abaixo do valor nacional de 36,9%. (Brasil et al. 2019b).

No que tange a infecção pelo HIV, estima-se que no Brasil, em 2018, aproximadamente 900.000 pessoas vivam com HIV, o que resulta em uma prevalência estimada na população geral de 0,5% (IC 95% 0,4-0,7) (UNAIDS 2019). Esta epidemia é concentrada, ou seja, populações mais vulneráveis tem prevalências estimadas mais elevadas que a população geral, chegando a cerca de 10-15% em HSH (de Sousa Mascena Veras et al. 2015) e mais de 30% na

população transsexual (Grinsztejn et al. 2017). Em 2018, no Brasil, cerca de 53.000 novos casos de HIV surgiram (coeficiente de incidência 0.26). Um total de 15.000 mortes foram atribuídas a infecção pelo HIV no país e 11.000 casos de TB ocorreram entre pessoas com HIV em 2017 (UNAIDS 2019).

Desde 1998 o Brasil recomenda a oferta de testagem para HIV a todos os pacientes com TB. No entanto, dados de 2018 revelam que o percentual de testagem nesta população é de 75,5% nacionalmente e chega a 82,4% no RS (Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul et al. 2019). Quanto a proporção de coinfeção TB-HIV, no ano de 2017 o RS ocupou a primeira posição entre as UF, com um percentual de coinfeção 18,5%, muito superior da taxa nacional de 11,4% (Brasil et al. 2019a). Apesar da maior testagem no estado, isto isoladamente, não explica a maior proporção de coinfectados, já que o RS está posicionado em oitavo entre as UF no quesito de testagens de HIV (Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul et al. 2019). Dados qualificados através do cruzamento de bases de dados (SINAN TB, SINAN AIDS, SIM TB, SIM AIDS, SISCEL e SICLOM) realizado pelo Ministério da Saúde, demonstram que, no Brasil, entre os casos novos de TB com coinfeção com o HIV, 60,6% realizaram tratamento TARV durante o tratamento de TB em 2017. Este percentual aumentou em 65% na série histórica desde 2009 (Brasil et al. 2019a), contudo ainda é muito aquém do desejado, considerando que desde 2011 é recomendada a TARV para todas as pessoas com HIV que desenvolvem TB, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4 e ambos tratamentos são disponíveis gratuitamente pelo SUS. O RS tem dados semelhantes, atingindo 64,7% de TARV entre os coinfectados com HIV no mesmo ano (Brasil et al. 2019a).

O coeficiente de mortalidade tendo como tuberculose a causa básica, no RS em 2017, foi de 2,38 por 100.000 habitantes semelhante taxa nacional de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes (Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul et al. 2019).

Alvorada é um município da região metropolitana de Porto Alegre com população estimada pelo IBGE de 210.305 habitantes em 2019 (IBGE 2019). Dados do Departamento de Economia e Estatística do RS referentes a 2016 revelam que no que tange ao índice de desenvolvimento socioeconômico (Idese), Alvorada encontra-se na última posição entre os municípios do estado, com um índice total de 0,572, enquanto o índice do RS é de 0,754 (Departamento de Economia e Estatística e Secretaria de Planejamento, Orçamento e Gestão do Estado do Rio Grande do Sul 2019). Estes achados certamente têm um reflexo nas condições de saúde da população do município.

Alvorada vem se destacando no cenário nacional há muitos anos quanto aos indicadores referentes aos agravos HIV e tuberculose. Os primeiros casos de aids no município foram

notificados em 1987, mas foi em 2011 que o município ganhou foco de atenção ao ocupar a posição de município brasileiro com maior taxa de detecção de aids neste ano, atingindo 100,2 casos por 100.000 habitantes (Brasil 2019). No mesmo ano o coeficiente de incidência de tuberculose no município foi de 74,7 casos por 100.000 habitantes, quase o dobro da taxa nacional de 38,1 casos por 100.000 habitantes em 2011 (Brasil 2019)

O Programa Estadual de Controle de Tuberculose (PECT/RS) considera Alvorada como um dos municípios prioritários no combate à tuberculose, já que atualmente o município ocupa a segunda posição entre as vinte cidades com maior número absoluto de casos de TB no estado, totalizando 285 casos em 2017, atrás apenas da capital Porto Alegre. Destes, 186 eram casos novos, resultando em um coeficiente de incidência de 89,3 casos por 100.000 habitantes (Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul et al. 2019), mais que duas vezes acima da taxa estadual e nacional para o mesmo ano (39,5 e 33,5 por 100.000 habitantes respectivamente) (Brasil et al. 2018a) .

3.7 Coinfecção TB-HIV

Sindemia é o termo que define a presença simultânea de duas ou mais condições de saúde que atuam de maneira sinérgica levando à amplificação dos seus efeitos negativos sobre a população. A interação sindêmica entre a infecção pelo HIV e a tuberculose tem trazido consequências devastadoras globalmente (Kwan e Ernst 2011).

A infecção pelo HIV é o maior fator de risco conhecido para adoecimento por TB. Locais com alta prevalência de HIV se correlacionam com alta incidência de TB (Kwan e Ernst 2011). Nos Estados Unidos, o número de novos casos de TB vinha em decréscimo até 1985, mas com o advento da epidemia de aids houve um aumento de 20% entre 1985 e 1992, sendo estimado um excesso de 51.700 casos de TB atribuídos ao crescimento da prevalência de HIV, e as áreas mais afetadas por novos casos de TB foram as mesmas com maior número de casos de aids (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1993).

Na África do Sul foi observado o mesmo fenômeno entre os anos de 1996 até 2004, quando houve um aumento na prevalência de HIV de 6% para 22%, o qual foi acompanhado de um incremento de 2,5 vezes número de notificações de TB no período, chegando a taxa de 1.468 casos por 100.000 habitantes em 2004 (Lawn et al. 2006). Esta associação tem bases biológicas, já que com um maior número de pessoas imunocomprometidas na comunidade, há uma maior gama de indivíduos suscetíveis a reativação e adoecimento por TB.

Há também uma interação sindêmica entre TB e HIV no que tange ao risco da coinfeção. Indivíduos com novo diagnóstico de TB tem cerca de 19 vezes maior probabilidade de serem portadores de HIV comparados aqueles sem TB (0,8% de prevalência em adultos entre 15-49 anos contra 15% de prevalência de HIV em casos incidentes de TB) (Kwan e Ernst 2011). Por outro lado, PVHIV têm 20 a 30 vezes o risco de desenvolver TB em comparação a população sem HIV (Getahun et al. 2010; Kwan e Ernst 2011; WHO 2019). A estimativa de risco (razão de taxa de incidência) de TB entre pessoas infectadas com HIV, comparativamente às não infectadas, varia de 20 a 37 vezes, dependendo do estado da epidemia de HIV. Em países com a epidemia generalizada o risco é de 20,6 (IC 95% 15,5-27,5), já em países com epidemia de HIV concentrada, o risco é de 26,7 (IC 95% 20,4-34,9) e, em locais com baixa prevalência de HIV, este valor aumenta para 36,7 (IC 95% 11,6-116,0) (Getahun et al. 2010). De acordo com o Boletim Epidemiológico de coinfeção TB-HIV de 2017, no Brasil, estima-se que o risco de desenvolver TB ativa nas PVHIV seja 28 vezes comparado ao da população geral (Brasil et al. 2017, 2019c).

Esta relação inversa entre o risco de adoecimento por TB e a prevalência de HIV, aparentemente paradoxal, pode ser explicada pelo fato de os países com epidemia de HIV generalizada, também apresentam altas taxas de desnutrição, piores indicadores sociais e menor acesso ao sistema de saúde e, portanto, o risco de adquirir tuberculose ao longo da vida, independente do estado sorológico para HIV, já é elevado, resultando em um risco relativo menor. Por outro lado, nos países com baixa prevalência de HIV, o risco de TB na população geral é menor e, portanto, o risco relativo de desenvolvimento de TB nas PVHIV acaba sendo maior, já que a porção atribuível do risco de TB à infecção pelo HIV neste contexto é maior (Getahun et al. 2010; Kwan e Ernst 2011).

O maior risco de desenvolvimento de TB em PVHIV tem impacto significativo sobre a mortalidade por aids no Brasil e no mundo. Ainda que a tuberculose seja uma doença prevenível, tratável e curável, ela ainda é a doença infecciosa causada por agente único que causa o maior número de mortes em todo o mundo e continua sendo a principal causa de morte entre as pessoas que vivem com HIV (Brasil et al. 2017; WHO 2019). Estima-se que em 2018 tenham ocorrido 251.000 óbitos (IC 95% 223.000-281.000) por TB em PVHIV no mundo, o que corresponde a 33% de todos os óbitos em PVHIV. (UNAIDS 2019; WHO 2019).

A maior letalidade da TB entre pessoas com HIV está relacionada a múltiplos fatores, entre eles: a progressão mais rápida do MTB pela imunossupressão; o atraso no diagnóstico e no tratamento relacionado a apresentações atípicas e maior frequência de formas extrapulmonares; a dificuldade de acesso ao sistema de saúde relacionada a questões

socioeconômicas e estigma da doença; dificuldades que ocasionam atraso no início de antirretrovirais em pacientes coinfectados com TB (interações, maior número de efeitos adversos das medicações, falta de integração do cuidado da coinfeção TB-HIV) e maior taxa de TB MDR nesta população coinfectada, o que resulta em demora para o início de tratamento antituberculose efetivo (Kwan e Ernst 2011). Com o crescimento urbano desenfreado e as condições de desigualdade social existentes, a epidemia de coinfeção TB-HIV e a morbimortalidade a ela associada tende a aumentar cada vez mais.

É consenso que o uso da terapia antirretroviral (TARV) reduz a mortalidade em pacientes coinfectados TB-HIV (Girardi et al. 2012; Martínez-Pino et al. 2013; Brasil et al. 2018b), ainda assim, em 2017 apenas 60,6% destes pacientes usaram TARV durante o tratamento de TB no Brasil (Brasil et al. 2019a), o que demonstra uma falha na integração do cuidado do paciente coinfectado TB-HIV.

A recomendação de início de TARV durante o tratamento de TB é baseada em achados de um ensaio clínico randomizado que incluiu 642 pacientes com TB pulmonar e HIV na África do Sul: o SAPIt trial (Abdool Karim et al. 2010). Este estudo demonstrou uma redução de 56% na mortalidade por todas as causas no grupo que iniciou TARV durante o tratamento de TB (HR 0,44 IC 95% 0,25-0,79), sendo este benefício maior em pacientes com menor CD4. Estudos posteriores foram realizados para melhor avaliar uma possível complicação do início de TARV precoce nos pacientes coinfectados com TB: a síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR) (Blanc et al. 2011; Uthman et al. 2015).

A SIR consiste em um aumento de distúrbios inflamatórios em decorrência da reconstituição imunológica e é associado a uma piora paradoxal de infecções preexistentes após o início de TARV em pacientes com HIV. Diversos estudos demonstraram uma maior incidência de SIR entre os pacientes com coinfeção TB-HIV e início precoce de TARV (Abdool Karim et al. 2010, 2011; Blanc et al. 2011; Havlir et al. 2011). No entanto, considerando a baixa taxa de mortalidade da SIR e seu fácil manejo clínico, além dos claros benefícios do início precoce da TARV nesta população, o início de TARV durante o tratamento de TB é recomendado (Brasil et al. 2018b), sendo uma prioridade o início precoce especialmente nos pacientes com imunossupressão mais importante.

A transmissão da TB é um produto entre a infectividade do caso índice e a duração da exposição, ambos que podem ser afetados pela coinfeção com HIV (Dye e Williams 2010). O primeiro fator, a infectividade, está classicamente relacionado à presença de cavitação pulmonar, positividade da baciloscopia do escarro, acometimento laríngeo da TB, frequência da tosse e volume e consistência do escarro. Já o segundo, a duração da exposição, está mais

relacionado a acesso tardio ao tratamento com perpetuação da cadeia de transmissão (Dye e Williams 2010).

Estudos recentes sugerem que pacientes coinfetados com TB-HIV podem ser menos infectantes que pacientes HIV negativos. Uma coorte prospectiva no Rio de Janeiro, Brasil, demonstrou uma taxa de conversão tuberculínica significativamente menor em contatos domiciliares de casos índices com HIV comparativamente aos sem HIV (OR=0,24, IC 95% 0,09-0,65) (Carvalho et al. 2001). Um outro estudo em Botswana, que avaliou contatos pediátricos de pacientes com TB, também falhou em demonstrar uma maior infectividade relacionada ao HIV; de fato encontrou uma proporção menor de pacientes com teste tuberculínico positivo entre os contatos de casos índices HIV positivos e uma diferença ainda maior quando o caso índice tinha CD4 inferior a 200 células/mm³ (Kenyon et al. 2002).

Estes achados podem ser explicados pela menor prevalência de doença cavitária pulmonar em pacientes com HIV, resultando em uma menor carga bacilar no escarro destes pacientes, maior proporção de casos de acometimento extrapulmonar de TB, além de tosse menos efetiva associada a maior gravidade da doença e maior isolamento social dos pacientes com coinfeção TB-HIV. Por outro lado, o tempo médio de infectividade do caso índice, e consequentemente a duração da exposição, parece ser maior nos pacientes com HIV, isto principalmente em locais com difícil acesso ao diagnóstico e tratamento (Dye e Williams 2010).

3.8 Desfechos do tratamento

Idealmente a infectividade do caso índice reduziria progressivamente após a instauração do tratamento efetivo, e para a maioria dos casos após quinze dias de tratamento não há mais risco de transmissão (Brasil et al. 2019c). Contudo, apesar de o tratamento antimicrobiano ser altamente efetivo, o obstáculo da falha de adesão ao tratamento impede, em muitos casos, a interrupção da cadeia de transmissão e favorece o desenvolvimento de cepas multirresistentes.

A coinfeção com HIV está não somente relacionada a um aumento no risco de adoecimento por TB, como também a um incremento nas taxas de mortalidade e piores desfechos de tratamento com mais altos índices de abandono e TB MDR globalmente (Hargreaves et al. 2001; Vijay et al. 2011; Girardi et al. 2012; Ifebunandu et al. 2012; Sanchez et al. 2012; Shastri et al. 2013).

No Brasil, em 2017, no que diz respeito ao desfecho de encerramento do tratamento entre casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial, a cura ocorreu em 71,4% e o abandono em 10,8% (Brasil et al. 2019b). Esses valores estão aquém do recomendado pela

OMS (menos de 5% de abandono) para possibilitar a redução da incidência de TB (WHO 2019).

Quando avaliamos os desfechos na população coinfectada com HIV, usando dados nacionais referentes a 2016, observa-se um percentual mais baixo de cura (51,9%) e mais elevado de abandono (13,5%) (Brasil et al. 2019a). Entre os casos de coinfeção, observa-se uma diferença nos desfechos dos pacientes em uso de TARV em relação aos sem TARV: a cura foi observada em 56,5% dos pacientes em TARV em comparação a 45,1% dos pacientes sem TARV, enquanto o abandono foi menos frequente entre os pacientes em TARV (12,9%) em comparação aos sem TARV (14,4%) (Brasil et al. 2019a).

No entanto, a maior diferença entre estes dois grupos está no desfecho óbito: entre os pacientes sem coinfeção apenas 6,2% tiveram óbito como desfecho, enquanto 19,1% dos coinfectados evoluíram para óbito, uma proporção cerca de 200% maior. Entre a subpopulação coinfectada sem uso de TARV esta proporção é ainda maior, atingindo 26,7% em comparação a 14,1% dos coinfectados com TARV (Brasil et al. 2019a). Estes dados apenas reforçam a proteção que o início de TARV precoce oferece a esta população.

Fatores relacionados a esses piores desfechos tem sido tema de estudo em diferentes países. Um estudo transversal na Etiópia (Sinshaw et al. 2017) explorou quais condições estavam relacionadas aos desfechos favoráveis de tratamento de TB (cura ou alta por tempo de tratamento) na população coinfectada com HIV local. Este trabalho demonstrou que as seguintes condições estiveram significativamente associadas a uma menor chance de desfechos favoráveis do tratamento: residir fora da cidade de tratamento, com uma chance 66% menor que desfecho favorável (OR=0,44, IC 95% 0,25-0,8), estar acamados no momento do diagnóstico, com uma chance 77% menor (OR=0,23, IC 95% 0,10-0,23), ter peso inicial menor que a média (<43,7kg), com uma chance 49% menor (OR=0,51, IC 95% 0,29-0,89) e apresentar efeitos adversos aos medicamentos de TB, com uma chance 65% menor (OR=0,35, IC 95% 0,12-0,98). Em conclusão, podemos assumir que pacientes com piores condições clínicas e com mais difícil acesso ao tratamento apresentaram piores desfechos.

Outro estudo transversal realizado nos Estados Unidos (Mitruka et al. 2012) avaliou os fatores preditores de falha em completar o tratamento no tempo recomendado em pacientes com TB. Esta análise revelou que as subpopulações com maior risco de não completar o tratamento foram as que apresentavam TB pulmonar e extrapulmonar concomitantemente (RR=3,25, IC 95% 2,47-4,28 para estrangeiros e RR=2,75, IC 95% 1,98-3,83 para americanos); as que estavam encarceradas no momento do diagnóstico (estrangeiros RR=2,30, IC 95% 1,80-2,93; americanos RR=1,71, IC 95% 1,36-2,14); as que estiveram em situação de rua no último ano (estrangeiros RR=1,75, IC 95% 1,37-2,22; americanos RR=1,29, IC 95% 1,07-1,57) e as

PVHIV (estrangeiros RR=1,80, IC 95% 1,45–2,24 e americanos RR=1,32, IC 95% 1,08–1,60). Estes dados revelam novamente que situações sociais de maior vulnerabilidade, além de condições clínicas mais graves parecem estar relacionados a piores desfechos de tratamento.

Uma coorte na Nigéria de pacientes coinfectados TB-HIV também revelou altos índices de abandono de tratamento (30,2%) e óbito (11,1%) e encontrou como fatores preditores de sucesso terapêutico idade menor que 15 anos ($p=0,0024$) e baciloscopia positiva no diagnóstico ($p=0,0056$) (Ifebunandu et al. 2012).

Uma coorte prospectiva na Espanha (Monge et al. 2014) avaliou casos incidentes de TB em pacientes com diagnóstico de HIV e seus desfechos. Nos casos novos de TB as taxas de sucesso de tratamento foram 80% tanto em casos pulmonares quanto extrapulmonares, contudo estas taxas caíram para 50% nos casos de retratamento com altas taxas de abandono nesta situação (28% nos casos pulmonares e 40% nos extrapulmonares). As altas taxas de abandono neste estudo foram relacionadas ao uso de drogas injetáveis, a não estar em uso de TARV durante o tratamento de TB, ao diagnóstico prévio de aids e ao baixo nível de escolaridade.

Um estudo de coorte na província de Karnataka, Índia, (Shastri et al. 2013) comparou os desfechos de tratamento na população coinfectada TB-HIV em uso de TARV e sem uso de TARV. A proporção de sucesso no tratamento entre os coinfectados sem uso de TARV foi de 54% comparativamente a 79,5% nos em uso de TARV (OR=1,47, IC 95% 1,39-1,56), atingindo taxas de sucesso do tratamento na população coinfectada em TARV semelhantes aos não coinfectados. Ainda assim a taxa de mortalidade foi o dobro na população coinfectada (15,7%) em relação aos pacientes apenas com TB (7,1%) (OR=2,22, IC 95% 2,03-2,38). Estes achados reforçam a importância da integração dos serviços de atendimento de TB e HIV e do início oportuno de TARV na população coinfectada.

Uma revisão sistemática inglesa (Waite e Squire 2011) avaliou os fatores associados ao óbito em pacientes com TB. Foram avaliados dois cenários: o contexto de alta incidência de TB e alta prevalência de HIV e no de baixa incidência e prevalência destes agravos. No primeiro cenário os fatores de risco foram ser HIV positivo, apresentar imunossupressão avançada, diagnóstico com baciloscopia de escarro negativa e desnutrição. No segundo cenário os fatores de risco incluíram comorbidades não infecciosas, baciloscopia positiva no diagnóstico e uso de drogas.

Uma coorte no Rio de Janeiro, Brasil (Pacheco et al. 2014), avaliou os óbitos não relacionados a TB entre pacientes coinfectados com TB-HIV e pacientes apenas com HIV. No estudo foi observado um o risco relativo ajustado (RRa) de óbito maior nos pacientes com infecção TB-HIV em relação não coinfectados, ou seja, apenas com HIV (RRa=1,4, IC 95%

1,05–1,86). A causa subjacente de óbito nos coinfectados foi relacionada a aids em 73,3% e não relacionada a aids em 26,7% dos casos. O uso de TARV foi um fator protetor nestes pacientes (RRa=0,46, IC 95% 0,34–0,61) (Pacheco et al. 2014). Estes achados apontam para a importância de uma atenção especializada no cuidado dos pacientes coinfectados TB-HIV pelo maior risco de mortalidade nesta população. Isto poderia ser explicado por uma possível progressão mais rápida do HIV nos pacientes coinfectados e uma provável imunossupressão mais persistente ou recuperação incompleta do sistema imunológico nestes pacientes, destacando a importância do uso adequado e início precoce de TARV nesta população.

Em suma, a coinfeção com HIV tem um papel fundamental na evolução da TB e diversos estudos apontam para piores desfechos do tratamento de TB nesta população coinfectada incluindo um aumento considerável de mortalidade e mais altos índices de abandono. Estes achados têm provavelmente uma origem multifatorial, que inclui certamente fatores socioeconômicos e comportamentais determinantes de dificuldade de acesso e retenção ao cuidado de ambos agravos e possivelmente maior gravidade dos casos de coinfeção TB-HIV, além de dificuldades relacionadas ao maior número de comprimidos, efeitos adversos relacionados as medicações e o estigma relacionado a ambas doenças.

3.9 Estratégias para retenção ao tratamento de TB

O tratamento diretamente observado (TDO) é a principal estratégia utilizada internacionalmente para aumentar a adesão dos pacientes com TB. O TDO consiste na observação da ingestão dos medicamentos, que deve ser realizada, idealmente, em todos os dias úteis da semana, podendo ser com a frequência mínima de três vezes na semana, totalizando no mínimo 24 doses observadas na fase intensiva do tratamento e 48 doses observadas na fase de manutenção. A observação deve ser realizada por profissionais de saúde ou outros profissionais capacitados, desde que supervisionados por profissionais de saúde, e pode ser realizada na unidade de saúde ou no domicílio do paciente, a depender da conveniência para o paciente (Brasil et al. 2019c).

O TDO é uma estratégia valiosa, utilizada há muitos anos, para vincular o indivíduo aos cuidados e ao serviço de saúde, pois neste momento é possível identificar dificuldades enfrentadas pelos pacientes e intervir oportunamente frente as situações que representem riscos à tomada dos medicamentos (Brasil et al. 2019c). Apesar de ser amplamente recomendada, especialmente nas populações mais vulneráveis incluindo os coinfectados com HIV, em 2017 apenas 36,9% dos casos novos de TB pulmonar realizaram esse tipo de acompanhamento no

Brasil, sendo que no RS menos de um quarto das pessoas com TB (16,9%) tiveram acesso ao TDO (Brasil et al. 2019b). Entre os coinfectados este percentual é menor, com apenas 22,1% dos casos com realização de TDO no país (Brasil et al. 2019a). Apesar de sua eficácia comprovada, é uma estratégia que envolve custos e recursos humanos que muitas vezes não estão disponíveis no sistema público de saúde.

Outras estratégias como grupos de adesão, atividades lúdicas, oferta de incentivos e facilitadores para adesão também têm sido utilizadas com bons resultados (Brasil et al. 2019c).

Estudos recentes têm avaliado a eficácia do uso de tecnologias assistivas para auxílio na adesão ao tratamento de TB. Uma revisão sistemática e metanálise de 2018 (Alipanah et al. 2018) avaliou intervenções para aumento de adesão ao tratamento de TB. Foram identificadas sete intervenções incluindo TDO, lembretes e busca ativa, incentivos e facilitadores, educação dos pacientes e da equipe de saúde e tecnologias digitais incluindo SMS e terapia observada por vídeo (TOV) bem como combinações destas estratégias. O TDO, comparativamente ao tratamento auto administrado foi associado a maiores taxas de sucesso do tratamento (RR=0,81, IC 95% 0,73–0,89). Além disso, TDO administrado na comunidade em comparação ao administrado no estabelecimento de saúde teve mais altas taxas de sucesso do tratamento (RR=1,08, IC 95% 1,01–1,15) e menores taxas de abandono (RR=0,63, IC 95% 0,40–0,98). As demais intervenções como incentivos, busca ativa, educação dos pacientes e tecnologias digitais também mostraram benefícios com redução do risco de abandono, contudo a interpretação dos achados é limitada pela heterogeneidade dos estudos.

Um ensaio clínico randomizado realizado no Quênia, avaliou comparativamente uma plataforma digital com utilização de SMS como estratégia de facilitação de adesão através lembretes diários da tomada da medicação versus o tratamento padrão. A intervenção mostrou-se eficaz na redução de desfechos desfavoráveis (um composto de óbito, abandono de tratamento e falência de tratamento), com uma redução de risco de 67,9% ($p < 0.001$). Mesmo quando avaliado separadamente os desfechos óbito, falência e abandono de tratamento a redução e risco se manteve (Yoeli et al. 2019). Estes achados sugerem que o uso de uma plataforma digital pode ser uma ferramenta para auxílio na retenção ao cuidado dos pacientes com TB e o uso de um sistema que não depende de conexão com internet ou do uso de smartphones pode ser útil no contexto social brasileiro.

Uma análise de custo recente, utilizando um modelo de simulação de uma coorte com TB (TB suscetível a drogas e TB-MDR) no Brasil, comprovou que para indivíduos com TB ativa suscetível ao esquema de tratamento de primeira linha, os sistemas de monitoramento

eletrônico de medicação e TOV reduziriam custos de 39% a 58% em comparação ao TDO tradicional, e para os casos de TB-MDR, em 11% a 15% (Nsengiyumva et al. 2018).

Independente da estratégia a ser utilizada é importante enxergar a adesão ao tratamento como um processo contínuo e a retenção aos cuidados de saúde como uma meta a ser atingida. É essencial, também, focar os esforços nas populações mais vulneráveis que são as com maior risco de desfechos desfavoráveis como abandono e óbito e definir quais estratégias de facilitação de adesão se enquadram melhor a depender do contexto socioeconômico de cada caso.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose na população com coinfeção TB-HIV no SAE Alvorada.

Objetivos Específicos

- Descrever as características sociodemográficas, comportamentais e clínicas da população com a coinfeção TB-HIV em Alvorada-RS.
- Estimar a mediana de tempo até o abandono do tratamento da tuberculose na população com coinfeção TB-HIV em Alvorada-RS.
- Estimar a proporção de abandono do tratamento de tuberculose na população com coinfeção TB-HIV no SAE Alvorada.
- Estimar a proporção de infecções por tuberculose com mono, poli ou multirresistência na população com coinfeção TB-HIV no SAE Alvorada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 25 de fevereiro de 2010;362(8):697–706.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 20 de outubro de 2011;365(16):1492–501.
- Ahmed A, Mekonnen D, Shiferaw AM, Belayneh F, Yenit MK. Incidence and determinants of tuberculosis infection among adult patients with HIV attending HIV care in north-east Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 06 de 2018;8(2):e016961.
- Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E, et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002595.
- Aronson JD, Aronson CF, Taylor HC. A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. *AMA Arch Intern Med*. maio de 1958;101(5):881–93.
- Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis Incidence in Prisons: A Systematic Review. *PLoS Med* [Internet]. 21 de dezembro de 2010 [citado 3 de agosto de 2019];7(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006353/>
- Begnall JR, Clegg JW, Crofton JW, Smith BJD, Holt HD, Mitchison DA, et al. Intermittent dosage in the treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin; a report to the Streptomycin in Tuberculosis Committee of the Medical Research Council. *Br Med J*. 27 de maio de 1950;1(4664):1224–30.
- Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekeciewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 20 de outubro de 2011;365(16):1471–81.
- Brasil. DATASUS [Internet]. DATASUS. 2019 [citado 14 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 47 N° 13 - Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública [Internet]. 2016. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 48 N° 40 - Coinfecção TB-HIV no Brasil: panorama epidemiológico e atividades colaborativas [Internet]. 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/05/2017-030.pdf>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 49 N° 11 - Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas [Internet]. 2018a. Disponível em: disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 50 N° 26 - Panorama epidemiológico da coinfecção TB-HIV no Brasil [Internet]. 2019a [citado 5 de outubro de 2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-tb-hiv-2019>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 50 N° 9 - Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença [Internet]. 2019b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>

- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019c. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/25/manual-recomendacoes-tb-20mar19-isbn.pdf>
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. 2018b [citado 30 de junho de 2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
- Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect.* março de 2014;20(3):196–201.
- Caminero, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
- Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB, Martins M, Comelli M, Marinoni A, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de dezembro de 2001;164(12):2166–71.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis morbidity--United States, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 17 de setembro de 1993;42(36):696–7, 703–4.
- Comas I, Gagneux S. The Past and Future of Tuberculosis Research. Manchester M, organizador. *PLoS Pathog.* 26 de outubro de 2009;5(10):e1000600.
- Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 11 de dezembro de 1948;2(4588):1009–15.
- Departamento de Economia e Estatística, Secretaria de Planejamento, Orçamento e Gestão do Estado do Rio Grande do Sul. Nota técnica nº 12: Principais resultados do Idese 2016 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.estado.rs.gov.br/upload/arquivos/idese-nota-tecnica.pdf>
- Dye C, Williams BG. The population dynamics and control of tuberculosis. *Science.* 14 de maio de 2010;328(5980):856–61.
- Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* agosto de 2012;12(8):581–91.
- Fisch, P. Qualificando a cascata do HIV: diferentes tempos até a supressão viral a partir dos dados da coorte de Alvaroda. 2017.
- Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberc Edinb Scotl.* setembro de 2015;95(5):527–31.
- García-Fernández L, Benites C, Huamán B. [Access barriers to comprehensive care for people affected by tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in Peru, 2010-2015]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* 25 de maio de 2017;41:e23.
- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de maio de 2010;50 Suppl 3:S201-207.
- Girardi E, Palmieri F, Angeletti C, Vanacore P, Matteelli A, Gori A, et al. Impact of previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:931325.
- Grinsztejn B, Jalil EM, Monteiro L, Velasque L, Moreira RI, Garcia ACF, et al. Unveiling of HIV dynamics among transgender women: a respondent-driven sampling study in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet HIV.* 2017;4(4):e169–76.

- Hargreaves NJ, Kadzakuanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. ‘Smear-negative’ pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. 2001;8.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 20 de outubro de 2011;365(16):1482–91.
- Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, May H, Lee OY-C, Feldman M, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. *Tuberculosis*. junho de 2015;95:S122–6.
- Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuetez KH. Treatment of tuberculosis with streptomycin; a summary of observations on one hundred cases. *J Am Med Assoc*. 30 de novembro de 1946;132(13):778–82.
- Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 13 de maio de 2004;350(20):2060–7.
- Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data*. 2nd ed. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience; 2008. (Wiley series in probability and statistics).
- Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. Metcalfe JZ, organizador. *PLOS Med*. 25 de outubro de 2016;13(10):e1002152.
- IBGE. Estimativas da População | IBGE [Internet]. 2019 [citado 8 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>
- Ifebunandu NA, Ukwaja KN, Obi SN. Treatment outcome of HIV-associated tuberculosis in a resource-poor setting. *Trop Doct*. abril de 2012;42(2):74–6.
- Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza N, Mwasekaga M, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. outubro de 2002;6(10):843–50.
- Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med*. 6 de setembro de 2012;367(10):931–6.
- Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev*. abril de 2011;24(2):351–76.
- Lawn SD, Bekker L-G, Middelkoop K, Myer L, Wood R. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa: the need for age-specific interventions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1º de abril de 2006;42(7):1040–7.
- Mandell GL. Mandell, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.
- Martínez-Pino I, Sambate MA, Lacalle-Remigio JR, Domingo P, VACH Cohort Study Group. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients in Spain: the impact of treatment for LTBI. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. dezembro de 2013;17(12):1545–51.
- Medical Research Council. ISONIAZID in combination with streptomycin or with P.A.S. in the treatment of pulmonary tuberculosis; fifth report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. *Br Med J*. 7 de novembro de 1953;2(4844):1005–14.
- Ministério da Saúde. *Brasil Livro da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública*. 2017a;:54.

- Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública - Distribuição do Cenários Estados e Municípios [Internet]. 2017b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/29/brasil-livre-tb.pdf>
- Mitruka K, Winston CA, Navin TR. Predictors of failure in timely tuberculosis treatment completion, United States. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. agosto de 2012;16(8):1075–82.
- Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. junho de 2014;18(6):700–8.
- Nadjane Batista Lacerda S, Cristina de Abreu Temoteo R, Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo T, Darliane Tavares de Luna F, Alves Nunes de Sousa M, Carlos de Abreu L, et al. Individual and social vulnerabilities upon acquiring tuberculosis: a literature systematic review. *Int Arch Med*. 12 de julho de 2014;7:35.
- Nsengiyumva NP, Mappin-Kasirer B, Oxlade O, Bastos M, Trajman A, Falzon D, et al. Evaluating the potential costs and impact of digital health technologies for tuberculosis treatment support. *Eur Respir J*. novembro de 2018;52(5):1801363.
- Osler SW. *The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine*. Edinburgh, London: Young J. Putland; 1892.
- Overhage JM, Overhage LM. Sensible use of observational clinical data. *Stat Methods Med Res*. fevereiro de 2013;22(1):7–13.
- Pacheco AG, Veloso VG, Nunes EP, Ribeiro S, Guimarães MRC, Lourenço MC, et al. Tuberculosis is associated with non-tuberculosis-related deaths among HIV/AIDS patients in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. dezembro de 2014;18(12):1473–8.
- Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Américas [Internet]. 2018. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/PAHOCDE18036_eng?sequence=1&isAllowed=y
- Pelissari DM, Rocha MS, Bartholomay P, Sanchez MN, Duarte EC, Arakaki-Sanchez D, et al. Identifying socioeconomic, epidemiological and operational scenarios for tuberculosis control in Brazil: an ecological study. *BMJ Open*. junho de 2018;8(6):e018545.
- Rebouças MC, Silva MO da, Haguihara T, Brites C, Netto EM. Tuberculosis incidence among people living with HIV/AIDS with virological failure of antiretroviral therapy in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. outubro de 2017;21(5):562–6.
- Rio Grande do Sul, Secretaria de Estado da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/aids 2017 [Internet]. 2017. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20180508/11140851-boletim-2017.pdf>
- Sanchez M, Bartholomay P, Arakaki-Sanchez D, Enarson D, Bissell K, Barreira D, et al. Outcomes of TB treatment by HIV status in national recording systems in Brazil, 2003-2008. *PloS One*. 2012;7(3):e33129.
- Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul, Centro Estadual de Vigilância em Saúde, Programa Estadual de Controle da Tuberculose – PECT/RS, Hospital Sanatório Partenon. Informe Epidemiológico: Tuberculose 2019 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201905/28115905-informetb2019.pdf>
- Shastri S, Naik B, Shet A, Rewari B, De Costa A. TB treatment outcomes among TB-HIV co-infections in Karnataka, India: how do these compare with non-HIV tuberculosis outcomes in the province? *BMC Public Health*. 11 de setembro de 2013;13:838.

- Sinshaw Y, Alemu S, Fekadu A, Gizachew M. Successful TB treatment outcome and its associated factors among TB/HIV co-infected patients attending Gondar University Referral Hospital, Northwest Ethiopia: an institution based cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 08 de 2017;17(1):132.
- de Sousa Mascena Veras MA, Calazans GJ, de Almeida Ribeiro MCS, de Freitas Oliveira CA, Giovanetti MR, Facchini R, et al. High HIV Prevalence among Men who have Sex with Men in a Time-Location Sampling Survey, São Paulo, Brazil. *AIDS Behav.* setembro de 2015;19(9):1589–98.
- UNAIDS. UNAIDS DATA 2019 [Internet]. 2019. Disponível em:
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
- Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 7 de julho de 2015;163(1):32–9.
- Vijay S, Kumar P, Chauhan LS, Rao SVN, Vaidyanathan P. Treatment outcome and mortality at one and half year follow-up of HIV infected TB patients under TB control programme in a district of South India. *PLoS One.* 2011;6(7):e21008.
- Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* julho de 2011;15(7):871–85.
- WHO. What is DOTS? A Guide to Understanding the WHO-recommended TB Control Strategy Known as DOTS [Internet]. 1999. Disponível em:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65979/WHO_CDS_CPC_TB_99.270.pdf?sequence=1
- WHO. The Stop TB Strategy: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals [Internet]. 2006. Disponível em:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69241/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf?sequence=1
- WHO. Global Tuberculosis Report 2015 [Internet]. 2015a. Disponível em:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf;jsessionid=F8B6CDDEA52A3D168D53832A25F11D81?sequence=1
- WHO. Implementing the End TB Strategy: The Essentials [Internet]. 2015b. Disponível em:
https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf
- WHO. Global Tuberculosis Report 2019 [Internet]. 2019. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
- Yoeli E, Rathauer J, Bhanot SP, Kimenye MK, Mailu E, Masini E, et al. Digital Health Support in Treatment for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 05 de 2019;381(10):986–7.

6. ARTIGO

Fatores relacionados ao abandono de tratamento de tuberculose na população coinfetada com HIV: análise da Coorte de Alvorada, RS-Brasil

Factors associated with loss of follow up to the tuberculosis treatment in the coinfectad population: analysis of the Alvorada Cohort, RS-Brazil

Ana Flor Hexel Cornely – Médica Infectologista. Aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Álvaro Vigo – Estatístico. Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Associado da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Daniela Riva Knauth – Antropóloga. Doutora em Etnologia e Antropologia Social pela École des Hautes Etudes en Sciences Sociales. Professora Titular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À ser enviado ao Pan American Journal of Public Health.

Fatores relacionados ao abandono de tratamento de tuberculose na população coinfetada com HIV: análise da Coorte de Alvorada, RS-Brasil

Resumo:

Objetivo: O Brasil é um dos países considerados prioritários pela OMS para combater a tuberculose (TB), em especial pela sua alta carga de TB e da coinfeção TB-HIV. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores relacionados ao abandono de tratamento entre os pacientes coinfetados com TB-HIV no município de Alvorada.

Métodos: Foram utilizados dados de uma coorte histórica de pacientes com coinfeção TB-HIV no município de Alvorada, RS, Brasil, coletados dos prontuários dos pacientes atendidos no Serviço Especializado de HIV/aids e no Serviço de Tisiologia do município. O estudo incluiu um total de 154 pacientes coinfetados com TB-HIV no período de 2010 a 2015. O modelo condicional de Prentice, Williams e Peterson para eventos recorrentes ordenados foi utilizado para modelar o tempo desde o início do tratamento até abandono ou censura.

Resultados: A população era predominantemente masculina (66,2%), com idade abaixo de 35 anos (40,9%) e com até 4 anos de estudo (82,5%). Foram observados 227 episódios de TB, dos quais 53,3% tiveram como desfecho do tratamento cura ou alta por tempo de tratamento e 35,7% foram classificados como abandono de tratamento. A mediana de tempo até o abandono de tratamento, no primeiro episódio de TB, foi de 142 dias, com redução progressiva nos episódios subsequentes

Na análise ajustada foram associados ao maior risco de abandono o tabagismo (HR 11,62; IC 95% 1,45-93,14) e uso de crack (HR 2,32; IC 95% 1,15-4,68). O histórico de encarceramento no sistema prisional foi um fator protetor para abandono de tratamento (HR 0,50; IC 95% 0,26-0,95).

Conclusões: Este estudo revelou um perfil de vulnerabilidade social marcante da população coinfetada TB-HIV. O risco de abandono de tratamento foi mais elevado nos pacientes tabagistas e com uso atual ou prévio de crack. Estes achados reforçam a importância de uma abordagem diferenciada com atenção voltada aos pacientes com um perfil de maior vulnerabilidade além de estratégias integradas no combate a coinfeção TB-HIV e a ampliação das políticas de saúde mental para manejo da dependência química.

Factors associated with loss of follow up to the tuberculosis treatment in the HIV coinfected population: analysis of the Alvorada Cohort, RS-Brazil

Abstract:

Objective: Brazil is one of the countries considered priority by the WHO to fight tuberculosis (TB), especially due to its high TB burden and TB-HIV co-infection. The aim of this study was to evaluate factors related to loss of follow up (LTFU) to the TB treatment among patients co-infected with TB-HIV in Alvorada, RS, Brazil.

Methods: This study uses data from a historical cohort of patients with TB-HIV co-infection in Alvorada, RS, Brazil. Data were collected from the medical records of patients treated at the specialized HIV/aids service and the tuberculosis care center of Alvorada. The study included a total of 154 patients co-infected with TB-HIV in the period from 2010 to 2015.

Prentice, Williams and Peterson's conditional model for ordered recurrent events was used to model the time from the start of treatment to abandonment or censorship.

Results: The population was predominantly male (66.2%), under the age of 35 (40.9%) and with up to 4 years of study (82.5%). A total of 227 episodes of TB were observed, of which 53.3% had the treatment outcome as a cure or treatment completed by time and 35.7% were classified as LTFU. The median time until the LTFU in the first episode of TB was 142 days, with a progressive reduction in subsequent episodes.

In the adjusted analysis, tabaco smoking (HR 11.62; 95% CI 1.45-93.14) and crack use (HR 2.32; 95% CI 1.15-4.68) were associated with higher risk of LTFU. The history of incarceration in the prison system was associated with a lower risk of LTFU (HR 0.50; 95% CI 0.26-0.95).

Conclusions: This study revealed a marked social vulnerability of the TB-HIV co-infected population. The risk of LTFU of treatment was higher in tabaco smokers and those with current or previous crack use. These findings reinforce the importance of a differentiated approach to patients with a profile of greater vulnerability, in addition to integrated strategies to the care of TB-HIV co-infection and the expansion of mental health programs for the management of chemical dependence.

Introdução

Historicamente, a determinação social do adoecimento pela tuberculose (TB) se faz presente de forma marcante (1,2). Desde a época da revolução industrial, até o ressurgimento da doença como problema de saúde pública com o advento do HIV/aids na década de 80, as condições de vulnerabilidade social sempre desempenharam um papel fundamental na infecção por TB (3,4). Ainda hoje, mesmo diante de tratamento efetivo e curativo há mais de cinquenta anos, estas condições continuam determinando o risco de adoecimento e influenciam também de forma significativa os desfechos de tratamento da TB.

Em 2018, a TB causou adoecimento de cerca de 10 milhões de pessoas globalmente. Além disso, no mesmo ano a infecção foi responsável por aproximadamente 1,4 milhão de óbitos, sendo que, desde 2007, lidera o ranking como a principal causa de mortalidade por agente infeccioso único no mundo, acima do HIV/aids (5). O continente americano é responsável por 3% da carga global de casos de TB com uma taxa de incidência de 28 casos novos por 100.000 habitantes em 2017, no entanto, as diferentes regiões apresentam realidades muito distintas. No Caribe a taxa de incidência em 2017 foi de 61,2 casos novos por 100.000 habitantes, na América do Sul e Central/México esta taxa foi de 46,2 e 25,9 respectivamente e os mais baixos índices são observados na América do Norte com 3,3 casos novos por 100.000 habitantes (6).

O Brasil é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos 30 países prioritários para combate à tuberculose, em especial por sua alta carga de infecção por TB e de coinfeção TB-HIV (5,7,8). No ano de 2018 foram notificados 72.788 casos novos de TB no Brasil, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 34,8 casos/100.000 habitantes. Por se tratar de um país de dimensões continentais e realidades socioeconômicas diversas, o cenário epidemiológico da TB e da coinfeção TB-HIV é bastante distinto entre as regiões brasileiras.

O Rio Grande do Sul (RS), em 2018, teve um coeficiente de incidência de 40 casos para cada 100.000 habitantes, acima da taxa nacional (8). Além disso, o estado ocupa o primeiro lugar no que tange a coinfeção TB-HIV, com 18,5% de taxa de coinfeção em 2017 comparada a 11,4% da taxa brasileira (7).

Alvorada é um município na região metropolitana da Porto Alegre que tem o menor Índice de Desenvolvimento Socioeconômico (Idese) no RS em 2019 (9), o que acaba se refletindo nos indicadores de saúde, em especial nos agravos HIV e TB. O município está em segunda posição quanto ao número de casos de TB no estado, atingindo um coeficiente de

incidência em 2017 de 89,3 casos por 100.000 habitantes (10), mais que o dobro dos índices estadual e nacional para o mesmo ano (11). No que tange a taxa de detecção de HIV/aids, em 2017 o município alcançou 53,5 casos/100.000 habitantes, muito acima da taxa estadual de 31,8 casos/100.000 habitantes (12).

O risco de adoecimento por TB globalmente nas pessoas que vivem com HIV (PVHIV) é 26 vezes o risco da população geral (13) e no Brasil este risco é 28 vezes (14). Além de um maior risco de adoecimento, a interação sindêmica da coinfeção TB-HIV também resulta em piores desfechos no tratamento de TB com mais altos índices de mortalidade, abandono de tratamento e desenvolvimento de TB-MDR (15–20).

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores relacionados ao abandono de tratamento entre os pacientes coinfectados com TB-HIV no município de Alvorada-RS.

Metodologia

Trata-se de uma coorte histórica de pacientes com coinfeção TB-HIV no município de Alvorada, RS, Brasil. Foram elegíveis ao estudo todos os pacientes portadores de HIV participantes da coorte de Alvorada, maiores de 18 anos, com coinfeção TB-HIV ao longo de sua vida e que tiveram ao menos uma consulta no Serviço de Tisiologia do município. A coorte de Alvorada (21) incluiu todos os pacientes portadores de HIV que haviam apresentado ao menos uma consulta no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/aids de Alvorada no período de 2010 a 2015, totalizando 1009 pacientes. Foram coletados dados de todas as consultas realizadas pelos pacientes no período do estudo.

Para a análise das características da infecção pelo HIV nesta população foram utilizadas as variáveis já coletadas na base de dados da coorte de Alvorada. O valor da contagem de linfócitos T CD4 (CD4) e da Carga Viral do HIV (CV) na ocasião do diagnóstico de TB, foi estimado como valor mais próximo do diagnóstico de TB considerando até 180 dias antes e 180 dias após o diagnóstico de TB. Os dados referentes à infecção pela TB foram complementados através de coleta padronizada em formulário eletrônico específico, com base nos registros de prontuário da equipe do Serviço de Tisiologia, referentes à cada consulta ambulatorial, em cada um dos episódios de tuberculose. Os dados coletados incluem características sociodemográficas e comportamentais da população em estudo, características clínicas da tuberculose, esquemas de tratamento utilizados e desfecho do tratamento.

A descrição das características sociodemográficas e clínicas foi realizada por meio de frequências e percentuais. A descrição do tempo até abandono de tratamento foi realizada por

meio dos quartis, separadamente para cada episódio de abandono. Considerou-se situação de abandono de tratamento quando o paciente deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno. Foi considerado o tempo até o abandono a diferença entre a data de início de tratamento e a data de encerramento como abandono.

O modelo condicional de Prentice, Williams e Peterson (*PWP Conditional Probability*) para eventos recorrentes foi utilizado para avaliar fatores associados ao tempo até o abandono de tratamento (22). As análises foram realizadas utilizando o programa SAS Studio® disponível na plataforma *SAS OnDemand for Academics*.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (Anexo 1A). Os pesquisadores assinaram um termo de compromisso pelo uso e confidencialidade dos dados e contaram com a autorização dos serviços responsáveis pelos pacientes (coordenação do SAE HIV/aids, do Serviço de Tisiologia e do serviço de Vigilância Epidemiológica do município de Alvorada).

Resultados

Inicialmente 198 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo pela suspeita de coinfeção TB-HIV. Após uma revisão dos prontuários, foram excluídos 41 pacientes por não terem registro de tratamento no Serviço de Tisiologia de Alvorada (23 com histórico de tratamento de TB em outro município sendo um deles TB MDR, 11 com histórico de tratamento de ILTB e 7 sem histórico de TB nos registros de prontuário do SAE e sem prontuário na Tisiologia), resultando em um total de 157 indivíduos. Foram excluídos ainda outros 3 pacientes por não satisfazerem os critérios de inclusão do estudo (1 por ser menor de 18 anos no diagnóstico de TB e 2 por terem desfecho de tratamento como mudança de diagnóstico), totalizando 154 pacientes analisados com coinfeção TB-HIV no período de estudo.

A Tabela 1 descreve as características sociodemográficas e comportamentais na primeira consulta. A maioria dos pacientes (66,2%) era do sexo masculino, 40,9% tinham menos de 35 anos no momento do diagnóstico de TB, 61,7% eram solteiros e 82,5% eram analfabetos ou tinham até 4 anos de estudo. Quanto as características comportamentais, 14,3% tinham histórico de encarceramento no sistema prisional, contudo, 56,5% dos pacientes não tinham esta informação registrada no prontuário. Um total de 6,5% dos pacientes estavam em situação de rua na ocasião do diagnóstico de TB. Mesmo com o elevado percentual de uso de substâncias, (62,3% de tabaco, 35,7% de álcool, 31,2% de crack, 20,1% de cocaína) entre os

pacientes, uma considerável proporção não tinha qualquer registro no prontuário sobre uso de substâncias atual ou prévio, totalizando 22,7% para tabaco, 20,8 % para álcool, 19,5% para crack e 24,7% para cocaína.

As características clínicas dos pacientes na primeira consulta são mostradas na Tabela 2. Destaca-se que a maioria dos casos foi classificado como da forma pulmonar (64,3%), sendo que 62,3% apresentaram baciloscopia positiva ao diagnóstico, contudo apenas 37,1 % coletaram cultura de micobactérias. Mais da metade dos casos (61,7%), necessitou de hospitalização ao diagnóstico. O tratamento prescrito foi o básico (RHZ ou RHZE seguido de RH, conforme a época do diagnóstico) em 94,8% dos casos e o tratamento diretamente observado foi indicado em apenas 1,9% dos casos.

No que se refere às variáveis relacionadas a coinfeção pelo HIV, uma grande proporção de pacientes não tinha qualquer medida de CD4 ou CV registrada nos 180 dias prévios ou nos 180 após o diagnóstico de TB, atingindo 34,4% e 37% respectivamente. Além disso, ao analisarmos apenas os pacientes que tinham registro de coleta de CD4 e CV, o resultado da contagem de linfócitos T CD4 foi abaixo de 200 cel/mm³ em 49,5% e apenas 14,2% tinham CV suprimida (menor que 40 cópias/ml).

Dentre os 154 pacientes, 105 (68,2%) apresentaram apenas um episódio de TB, 49 (31,8%) apresentaram mais de um episódio e apenas um paciente apresentou seis episódios durante o seguimento, totalizando 227 episódios de tuberculose no período estudado. Entre os 227 episódios de TB, apenas 53,3% (121 episódios) tiveram como desfecho do tratamento cura ou alta por tempo de tratamento; 35,7% (81 episódios) foram encerrados como abandono de tratamento; 4,4% (10 episódios) de óbitos; 4% (9 episódios) foram transferência para outra unidade para seguimento de tratamento e 3,1% (7 episódios) de falência terapêutica por desenvolvimento de TB-MDR. A Figura 1 mostra a proporção de cada desfecho do tratamento de TB de acordo com o episódio.

A Tabela 3 descreve o tempo até o abandono de tratamento, separadamente para cada episódio de abandono. Observa-se que a mediana de tempo até o abandono de tratamento no primeiro episódio de TB foi de 142 dias, com uma tendência de redução progressiva para os episódios subsequentes, passando a ser 131, 93,5, 55 e 52 dias do segundo ao quinto abandono respectivamente.

A análise dos fatores associados ao abandono de tratamento está descrita na Tabela 4. As variáveis idade, histórico de encarceramento, estar em situação de rua, tabagismo, etilismo, uso de crack e uso de cocaína tiveram resultados estatisticamente significativos na análise não

ajustada.

O modelo ajustado incluiu as variáveis significativas ao nível 5%, histórico de encarceramento prisional, tabagismo e uso de crack, além de idade e sexo, mesmo sendo não significativas. A variável uso de cocaína não foi considerada no modelo multivariável por apresentar estimativas imprecisas e instáveis na presença da variável uso de crack, potencialmente devido ao baixo número de eventos de abandono (11) para pacientes que reportaram o uso de cocaína.

O maior risco de abandono do tratamento foi associado ao tabagismo (HR 11,62; IC 95% 1,45-93,14) e ao uso de crack (HR 2,32; IC 95% 1,15-4,68). O histórico de encarceramento prisional mostrou-se como um fator protetor para o abandono de tratamento (HR 0,50; IC 95% 0,26-0,95).

Discussão e conclusões

Este estudo revelou que a população com coinfeção TB-HIV no município de Alvorada apresenta um perfil de vulnerabilidade social marcante. A alta taxa de abandono de tratamento de TB, as múltiplas reentradas de tratamento no período avaliado e a redução progressiva do tempo até o abandono devem ser consideradas dentro deste contexto maior de vulnerabilidade.

A amostra foi composta predominantemente por homens, até 35 anos, solteiros e analfabetos ou com até 4 anos de estudo. A baixa escolaridade, em especial se considerarmos que a população é predominantemente jovem, é um fator muito importante que aponta para o perfil de vulnerabilidade social da população coinfectada com TB-HIV no município de Alvorada.

O consumo de substâncias apresentou também altas prevalências na amostra e o uso de tabaco e crack revelou-se relacionado significativamente ao abandono de tratamento de TB. Essa valiosa informação, contudo, apresentou um alto índice de não completude nos prontuários. Esta falta de informação também foi observada com as variáveis sobre histórico de encarceramento e viver em situação de rua. Isso pode ser devido a falhas de registro, não questionamento por parte da equipe, questionamento pontual apenas na primeira consulta ou ainda somente pelo médico, o que pode ser um fator que favoreça a omissão de informações associadas à estigma social. A abordagem conjunta por equipes multidisciplinares no questionamento destes aspectos, em diferentes momentos do acompanhamento, poderia levar a uma maior precisão das informações.

Outro dado relevante é a alta proporção de hospitalização ao diagnóstico, o que, em conjunto com os baixos valores de CD4 ao diagnóstico, parece ser consequência de um diagnóstico tardio da coinfeção TB-HIV que se apresenta com maior gravidade. Pode-se supor que o atraso no diagnóstico seja devido a barreiras de acesso ao sistema de saúde para testagem destes agravos, associado à falta de informação, preconceito e estigma social ainda muito relacionados às infecções por TB e HIV.

A falta de informação quanto ao resultado de CD4 e CV no diagnóstico de TB em cerca de um terço da amostra pode estar relacionada a não integração dos serviços de atendimento de HIV e TB no município. Apesar de próximos fisicamente, o paciente necessita comparecer em uma consulta em cada um dos dois serviços para tratamento destes agravos e isso, sabidamente, é uma barreira para o cuidado da coinfeção. De acordo com Fernandez et al, em estudo realizado no Peru, as principais barreiras para o atendimento da coinfeção TB-HIV identificadas foram: pouca ou nenhuma coordenação entre os serviços; manejo em separado dos agravos HIV e TB em diferentes níveis de atenção; financiamento insuficiente; recursos humanos escassos e pouco capacitados e ausência de um sistema integrado de informação (23). Todas estas barreiras são comuns à realidade brasileira.

Dos pacientes que tinham CV do HIV disponível, apenas 14,2% estavam com CV suprimida, refletindo a baixa cobertura de tratamento antirretroviral efetivo nesta população no momento do diagnóstico de TB. Isto mesmo com a recomendação de tratamento antirretroviral universal, oportuna e precoce para todos os pacientes coinfectados com TB como estratégia para redução de mortalidade (Blanc et al. 2011; Brasil et al. 2018b).

O tratamento prescrito foi o básico para a época do diagnóstico na maioria dos pacientes. No entanto, apesar da vulnerabilidade social dos usuários do serviço, apenas 1,9% tiveram tratamento diretamente observado indicado. Este dado é compatível com a realidade do estado, que é o que apresenta menor cobertura de TDO no país com apenas 16,9% em 2017 (8). Apesar de ser uma estratégia valiosa e amplamente recomendada, em especial nas populações mais vulneráveis incluindo os coinfectados com HIV, esta baixa cobertura do TDO demonstrada no nosso estudo pode estar relacionada a falta de estruturação dos serviços de atenção primária do município para suprir esta demanda ou também a pouca integração entre o serviço especializado e atenção primária.

Quanto aos desfechos do tratamento, a baixa taxa de cura e alto percentual de abandono revela uma realidade semelhante à nacional. Dados do Boletim Epidemiológico de coinfeção TB-HIV de 2019 mostram que entre os pacientes coinfectados com TB-HIV a taxa cura foi de

51,9% e de abandono de 13,5% (7), no presente estudo as taxas de cura e abandono foram 53,3% e 35,7% respectivamente. Ressalta-se que os encerramentos como óbito divergem, chegando a 19,1% nos dados nacionais, enquanto no nosso estudo apenas 4,4%. Acreditamos que a taxa de mortalidade possa estar subestimada, já que apenas os óbitos com causa básica de TB são reportados ao serviço de Tisiologia do município e, é possível que uma proporção dos desfechos definidos como abandono de tratamento tenha após evoluído para óbito. Os dados nacionais são mais precisos neste ponto por serem resultado de cruzamentos de bancos de dados.

A redução progressiva do tempo entre o início e o abandono do tratamento de acordo com o episódio de TB demonstra que após o primeiro abandono de tratamento há uma tendência de abandonar mais precocemente tratamentos subsequentes. Esta realidade alarmante em especial se considerarmos a ameaça global de TB-MDR associada aos múltiplos abandonos.

A análise ajustada mostrou que condições relacionadas ao maior risco de abandono de tratamento foram tabagismo e uso de crack. Nota-se que o risco foi aumentado em pacientes com uso atual ou prévio de tabaco, contudo as estimativas de risco foram pouco precisas, o que pode estar relacionado ao pequeno tamanho da amostra. Acreditamos que o aspecto biológico do consumo do tabaco não seja o que diretamente está aumentando o risco de abandono, mas sim o aspecto social da dependência que nesta população pode estar está relacionado a um perfil de maior vulnerabilidade e, portanto, um maior risco de abandono. O consumo de crack atual ou prévio mostrou-se associado a um risco 136% maior de abandono de tratamento. Isto reforça a necessidade de ampliação de políticas de saúde voltadas para saúde mental e tratamento da dependência química, já que ao abandonar o tratamento além de riscos claros para a saúde individual, estes pacientes perpetuam a cadeia de transmissão da doença na comunidade e é sabido que os abandonos frequentes são as principais causas da TB MDR adquirida (5,24,25).

O histórico de encarceramento mostrou-se como um fator protetor para o abandono de tratamento, com um risco 48% menor de abandono. Pode-se sugerir que ter estado em situação prisional, onde a incidência de tuberculose é muito mais elevada, resulte em um reconhecimento mais precoce dos sintomas, um maior controle externo sobre o tratamento e uma percepção de necessidade de autocuidado maior para este agravo. A incidência de tuberculose na população encarcerada é muito mais elevada que na população geral. Em 2016 no Brasil a taxa de incidência na população geral foi de 36,3 casos novos/100.000 habitantes, enquanto nas pessoas privadas de liberdade chegou a 883,7/100.000 habitantes (6).

Entre as limitações do estudo está o fato de ser uma coorte histórica com coleta de dados secundários, portanto, limita-se ao que foi registrado na consulta de rotina e dados comportamentais relevantes como consumo de substâncias, histórico de encarceramento e situação de rua podem estar subestimados por falta de registro (26). Além disso, os dados de mortalidade também podem estar subestimados, já que casos com óbitos residentes em outros municípios e óbitos sem registro de tuberculose não são reportados ao serviço de tisiologia. Outro ponto a destacar é que pela natureza do estudo, não foi possível diferenciar recidiva do mesmo episódio de tuberculose de uma reinfeção por uma nova cepa.

Acreditamos que este estudo traz valiosas informações sobre a dinâmica da coinfeção TB-HIV e ressalta o perfil de alta vulnerabilidade social desta. As elevadas taxas de abandono de tratamento, as recorrências de episódios de TB e o tempo progressivamente menor até o abandono parecem ser consequências desse contexto social. O conhecimento sobre a coinfeção TB-HIV, especialmente nesta realidade de vulnerabilidade social marcada, permite adequar as políticas para enfrentamento destes agravos e aplicá-las também à locais com populações em situações socioeconômicas semelhantes.

Referências:

1. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med*. 6 de setembro de 2012;367(10):931–6.
2. Mandell GL. Mandell, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.
3. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev*. abril de 2011;24(2):351–76.
4. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis (Edinb)*. setembro de 2015;95(5):527–31.
5. WHO. Global Tuberculosis Report 2019 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
6. Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Américas [Internet]. 2018. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/PAHOCDE18036_eng?sequence=1&isAllowed=y
7. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 50 N° 26 - Panorama epidemiológico da coinfeção TB-HIV no Brasil [Internet]. 2019 [citado 5 de outubro de 2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-tb-hiv-2019>
8. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 50 N° 9 - Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença [Internet]. 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>

9. Departamento de Economia e Estatística, Secretaria de Planejamento, Orçamento e Gestão do Estado do Rio Grande do Sul. Nota técnica nº 12: Principais resultados do Idese 2016 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.estado.rs.gov.br/upload/arquivos//idese-nota-tecnica.pdf>
10. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul, Centro Estadual de Vigilância em Saúde, Programa Estadual de Controle da Tuberculose – PECT/RS, Hospital Sanatório Partenon. Informe Epidemiológico: Tuberculose 2019 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201905/28115905-informetb2019.pdf>
11. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 49 N°11 - Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas [Internet]. 2018. Disponível em: [disponível em http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf)
12. Rio Grande do Sul, Secretaria de Estado da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/aids 2017 [Internet]. 2017. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20180508/11140851-boletim-2017.pdf>
13. WHO. Global Tuberculosis Report 2015 [Internet]. 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf;jsessionid=F8B6CDDEA52A3D168D53832A25F11D81?sequence=1
14. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Vol 48 N° 40 - Coinfecção TB-HIV no Brasil: panorama epidemiológico e atividades colaborativas [Internet]. 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/05/2017-030.pdf>
15. Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. ‘Smear-negative’ pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. 2001;8.
16. Vijay S, Kumar P, Chauhan LS, Rao SVN, Vaidyanathan P. Treatment outcome and mortality at one and half year follow-up of HIV infected TB patients under TB control programme in a district of South India. PLoS ONE. 2011;6(7):e21008.
17. Girardi E, Palmieri F, Angeletti C, Vanacore P, Matteelli A, Gori A, et al. Impact of previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis. Clin Dev Immunol. 2012;2012:931325.
18. Ifebunandu NA, Ukwaja KN, Obi SN. Treatment outcome of HIV-associated tuberculosis in a resource-poor setting. Trop Doct. abril de 2012;42(2):74–6.
19. Sanchez M, Bartholomay P, Arakaki-Sanchez D, Enarson D, Bissell K, Barreira D, et al. Outcomes of TB treatment by HIV status in national recording systems in Brazil, 2003-2008. PLoS ONE. 2012;7(3):e33129.
20. Shastri S, Naik B, Shet A, Rewari B, De Costa A. TB treatment outcomes among TB-HIV co-infections in Karnataka, India: how do these compare with non-HIV tuberculosis outcomes in the province? BMC Public Health. 11 de setembro de 2013;13:838.
21. Fisch, P. Qualificando a cascata do HIV: diferentes tempos até a supressão viral a partir dos dados da coorte de Alvaroda. 2017.
22. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data. 2nd ed. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience; 2008. 392 p. (Wiley series in probability and statistics).
23. García-Fernández L, Benites C, Huamán B. [Access barriers to comprehensive care for people affected by tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in Peru, 2010-2015]. Rev Panam Salud Publica. 25 de maio de 2017;41:e23.
24. Caminero, et al. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.

25. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/25/manual-recomendacoes-tb-20mar19-isbn.pdf>
26. Overhage JM, Overhage LM. Sensible use of observational clinical data. *Stat Methods Med Res.* fevereiro de 2013;22(1):7–13.

Tabela 1: Características sociodemográficas e comportamentais na primeira consulta na amostra de coinfectados TB-HIV da coorte de Alvorada-RS, Brasil (n=154)

Característica	n (%)
Sexo	
Masculino	102 (66,2)
Feminino	52 (33,8)
Idade (em anos, categorizada)	
Menor de 25 anos	14 (9,1)
Entre 25 a 35 anos	49 (31,8)
Entre 35 a 45 anos	50 (32,5)
Entre 45 a 55 anos	27 (17,5)
Maior de 55 anos	14 (9,1)
Situação conjugal	
Solteiro/sem parceiro fixo	95 (61,7)
Casado/União estável	58 (37,7)
Ignorado	1 (0,6)
Escolaridade (anos)	
Analfabeto	28 (18,2)
Até 4 anos	99 (64,3)
Entre 5 a 8 anos	18 (11,7)
Mais de 9 anos	9 (5,8)
Já esteve no sistema prisional	
Sim	22 (14,3)
Não	45 (29,2)
Ignorado	87 (56,5)
Está em situação de rua	
Sim	10 (6,5)
Não	141 (91,6)
Ignorado	3 (1,9)
Uso de substâncias*	
Tabaco	96 (62,3)
Álcool	55 (35,7)
Crack	48 (31,2)
Cocaína	31 (20,1)

*Os percentuais podem somar mais de 100%, já que um indivíduo pode utilizar mais de uma substância.

Tabela 2: Características clínicas na primeira consulta na amostra de pacientes com coinfeção TB-HIV da coorte de Alvorada-RS, Brasil (n=154)

Característica	n (%)
Forma Clínica da TB	
Pulmonar	99 (64,3)
Extra pulmonar	34 (22,1)
Ambas	21 (13,6)
Resultado da baciloscopia no diagnóstico	
Positivo	96 (62,3)
Negativo	21 (13,6)
Não realizado	35 (22,7)
Inadequado	2 (1,3)
Cultura de MTB coletada	
Sim	57 (37,1)
Não	88 (57,1)
Ignorado	9 (5,8)
Necessidade de hospitalização	
Sim	95 (61,7)
Não	56 (36,4)
Ignorado	3 (1,9)
Tratamento prescrito	
Básico *	146 (94,8)
Alternativo	8 (5,2)
Indicado TDO	
Sim	3 (1,9)
Não	149 (96,8)
Ignorado	2 (1,3)
CD4 no diagnóstico de TB (cel/mm³)	
Menor que 50	9 (5,8)
Entre 50 e 200	41 (26,6)
Entre 200 e 350	19 (12,3)
Maior que 350	32 (20,8)
Ignorado	53 (34,4)
CV HIV menor que 40 cópias/ml	
Sim	14 (9,1)
Não	83 (53,9)
Ignorado	57 (37,0)

*foi considerado tratamento básico o tratamento padrão recomendado pelo Ministério da Saúde na ocasião do diagnóstico.

Tabela 3 – Descrição do tempo até abandono de tratamento (em dias) e número de eventos de abandono e censuras, por episódio de abandono.

Episódio de Abandono	Tempo até abandono (dias)					Número de pacientes		
	Mínimo	Quartil 1	Mediana	Quartil 3	Máximo	Abandono	Censura	Total
Primeiro	49	103	142	188	304	43	111	154
Segundo	57	113	131	185	286	29	20	49
Terceiro	50	68	93,5	101	101	4	11	15
Quarto	42	47	55	136	214	4	2	6
Quinto	52	52	52	52	52	1	2	3
Sexto						0	1	1

Tabela 4: Estimativas não ajustadas e ajustadas (IC 95%) de razão de azares (Hazard Ratio – HR) para fatores associados ao abandono de tratamento por meio do modelo PWP-CP* para eventos recorrentes

Variável	Não ajustada		Ajustada	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	p
Sexo				
Masculino	1,07 (0,66-1,74)	0,788	1,36 (0,95-1,01)	0,253
Idade				
A cada aumento de 5 anos	0,85 (0,76-0,95)	0,006	0,90 (0,78-1,03)	0,124
Situação conjugal				
Solteiro/sem parceiro	0,97 (0,61-1,53)	0,891		
Escolaridade		0,530		
Analfabeto	0,91 (0,40-2,10)			
0-4 anos	0,66 (0,30-1,47)			
5-8 anos	0,87 (0,31-2,44)			
Já esteve preso		0,033		0,009
Sim	0,78 (0,43-1,43)		0,50 (0,26-0,95)	
Ignorado	0,53 (0,32-0,86)		0,49 (0,29-0,81)	
Vive em situação de rua		0,096		
Sim	1,72 (1,04-2,84)			
Ignorado	1,67 (0,43-6,51)			
Tabagismo		<,0001		0,003
Sim atual ou abstinente	10,16 (1,77-58,48)		11,62 (1,45-93,14)	
Ignorado	21,64 (3,73-125,45)		21,07 (2,61-170,36)	
Etilismo		0,011		
Sim atual ou abstinente	1,69 (0,94-3,04)			
Ignorado	2,46 (1,37-4,41)			
Uso de Cocaína		<,0001		
Sim atual ou abstinente	0,99 (0,45-2,22)			
Ignorado	2,78 (1,63-4,73)			
Uso de Crack		<,0001		0,023
Sim atual ou abstinente	4,08 (2,19-7,62)		2,32 (1,15-4,68)	
Ignorado	1,61 (0,74-3,52)		1,01 (0,43-2,38)	
Forma clínica da TB		0,871		
Extrapulmonar	1,00 (0,53-1,88)			
Ambas	1,18 (0,63-2,18)			
Hospitalização ao diagnóstico				
Sim	0,91 (0,59-1,40)	0,669		
Baciloscopia negativa no diagnóstico				
Sim	1,17 (0,79-1,74)	0,429		
Tratamento prescrito				
Alternativo	0,96 (0,26-3,52)	0,953		
CD4 no diagnóstico de TB (cel/mm³)		0,990		
<50	1,05 (0,30-3,60)			
50-200	1,11 (0,54-2,32)			
200-350	0,98 (0,28-3,36)			

*PWP-CP (Prentice, Williams e Peterson - Conditional Probability)

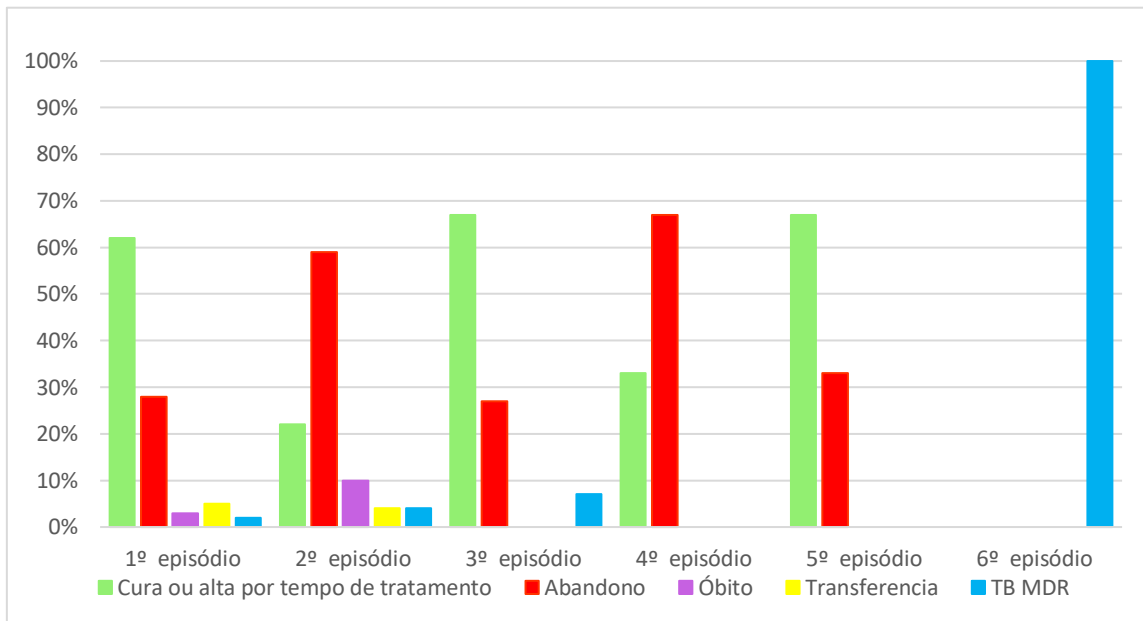


Figura 1: Proporção dos desfechos de tratamento por episódio de tuberculose.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coinfeção TB-HIV tem grande relevância como problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Sua interação sindêmica é complexa e exige uma atenção especializada. O risco de adoecimento por TB é mais elevado em pacientes com HIV e diversos estudos demonstram piores desfechos (abandono e óbito) nesta população, o que demanda ações conjuntas e maior integração das políticas de combate a estes agravos.

Por ser um país de dimensões continentais e realidades socioeconômicas distintas, as políticas para enfrentamento dos agravos TB e HIV no Brasil devem ser, preferencialmente, adequadas à realidade local. Este estudo demonstrou que a população coinfectada com TB-HIV no município de Alvorada-RS, tem um perfil de vulnerabilidade social marcante com baixa escolaridade e marcadores de diagnóstico tardio da coinfeção, refletindo possíveis barreiras de acesso aos serviços de saúde. A falta de integração completa dos serviços de tratamento de TB e HIV no município pode ser um fator que acentue as dificuldades de acesso desta população.

Os desfechos de tratamento de TB no estudo foram semelhantes aos dados nacionais para população coinfectada com TB-HIV, revelando baixas taxas de cura e elevadas taxas de abandono. A proporção de óbitos encontrada na nossa análise foi inferior a nacional, provavelmente por dados subestimados considerando que apenas os óbitos com causa básica de tuberculose foram reportados ao serviço de Tisiologia.

Demonstramos, na análise ajustada, que o maior risco de abandono de tratamento esteve relacionado a uso de crack e tabaco, o que reforça a necessidade de ampliação de políticas de saúde mental para enfrentamento destas condições. O histórico de encarceramento prisional mostrou-se como um fator protetor, com menor risco de abandono de tratamento. Este é um achado não antes reportado. Acreditamos que, possivelmente, este achado é atribuível a reconhecimento mais precoce dos sintomas associado ao maior controle da instituição sobre o tratamento e a uma percepção maior de risco e de necessidade de autocuidado na população com histórico de encarceramento, já que há uma incidência elevada de tuberculose no sistema prisional.

Também conseguimos demonstrar uma tendência de redução progressiva da mediana de tempo até o abandono de tratamento, de acordo com o episódio de abandono. Pode-se supor que isto represente que um episódio prévio de abandono seja também um fator associado a abandonos mais precoces posteriormente. A informação sobre abandonos prévios pode ser valiosa para os serviços para uma vigilância maior sobre estes pacientes.

Por ser uma coorte histórica, com coleta de dados clínicos secundários de registros de prontuários, este estudo tem algumas limitações (Overhage e Overhage 2013). Podemos destacar os dados faltantes referentes as características comportamentais como uso de substâncias e histórico de encarceramento. Contudo, nossos dados refletem a realidade da assistência neste contexto e essas informações, mesmo que incompletas são valiosas para reflexão e adequação de novas rotinas nos serviços de saúde.

Uma atenção maior deve ser investida na população coinfectada com TB-HIV, priorizando o atendimento mais integrado dos serviços de tisiologia e SAE. Apesar do tratamento de ambos os agravos ser gratuito e fornecido pelo SUS, ainda existem barreiras de acesso que precisam ser rompidas. O atendimento da coinfeção TB-HIV pelo mesmo profissional em um serviço integrado de SAE/tisiologia, proporcionaria maior agilidade no tratamento, facilidade de acesso para o paciente, aumento do vínculo do usuário com o profissional e a equipe, maior controle do serviço sobre o tratamento deste paciente além de reduzir custos com consultas médicas e exames laboratoriais repetidos em dois serviços distintos.

Para esta população com perfil de extrema vulnerabilidade, deve-se aumentar o investimento em políticas de tratamento de dependência química. Ofertar amplamente o acesso ao tratamento de dependência química e tabagismo pode ser um fator determinante para a redução das taxas de abandono e TB-MDR.

Outra estratégia importante que poderia ser utilizada para redução de abandono é a ampliação da cobertura das equipes de ESF. A atenção primária desempenha um papel fundamental no estímulo à adesão, na educação da população, na busca ativa de sintomáticos respiratórios e dos pacientes faltosos e na supervisão do tratamento diretamente observado. Uma baixa cobertura de equipes de ESF ou ainda equipes subdimensionadas para a população atendida impactam significativamente no trabalho do serviço especializado.

Acreditamos que os dados da coorte de Alvorada são de grande relevância para adequação de políticas locais para enfrentamento da coinfeção TB-HIV e que podem ser transpostos para outros cenários com realidades socioeconômicas e perfil de vulnerabilidade semelhantes.

8. ANEXOS

- a. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa
- b. Questionários / Formulários

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características sócio-demográficas e clínicas das pessoas vivendo com HIV/Aids em Alvorada/RS

Pesquisador: Daniela Riva Knauth

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44250115.0.0000.5347

Instituição Proponente: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.123.662

Data da Relatoria: 02/07/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo de pacientes com diagnóstico de HIV/aids e que realizaram algum acompanhamento no serviço especializado da cidade de Alvorada.

Participantes serão pacientes com diagnóstico de HIV/aids que tiveram pelo menos uma consulta no Serviço de Atenção Especializada (SAESAE) de Alvorada. Como critério de inclusão todos os pacientes com HIV/aids, desde o início do serviço, ano 2000 até 31/12/2014. É estimado um número 2200 pacientes cadastrados no serviço, 562 de abandono ou transferência e aproximadamente 280 óbitos.

A coleta de dados será a partir da revisão de prontuários físicos no SAE Alvorada.

Protocolo de coleta de dados prevê 4 blocos:

bloco 1 -variáveis sociodemográficas

bloco 2 - variáveis consideradas do baseline: data de primeira consulta, data do diagnóstico e do exame anti -HIV, o motivo da testagem para o HIV, provável mecanismo de transmissão, uso prévio de terapia antirretroviral (TARV), CD4 e CV HIV iniciais, sorologias, histórico de TB.

bloco 3 – dados de cada consulta do paciente na unidade

bloco 4 – variáveis para avaliar status clínico, adesão ao tratamento, supressão viral, abandono de acompanhamento e óbito.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3738

Fax: (51)3308-4085

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.123.662

bloco 5 - variáveis referentes ao episódio de tuberculose

Os dados adicionais de pacientes portadores de tuberculose que foram encaminhados para o serviço de referência terciário em tuberculose, o Hospital Sanatório Partenon em Porto Alegre, poderão ser buscados nesse serviço" serão coletados por telefone e neste caso será solicitado o "consentimento verbal, sendo o mesmo o registrado em áudio (apêndice 2)".Para dados coletas na consulta no serviço "será solicitada a assinatura do TCLE"

Análise será descritiva serão utilizados frequências e percentuais, médias e medianas. Para associações "entre tempo desde o diagnóstico até o óbito serão utilizados métodos para análise de sobrevivência como Kaplan-Meier e Modelo de Cox." "Comparações de médias serão realizadas por meio de teste t ou métodos não paramétricos de acordo com o comportamento da variável. Para modelagem de desfechos dicotômicos será utilizada regressão logística ou regressão de Poisson com variância robusta. Os programas estatísticos utilizados serão SPSS versão 18 e SAS versão 9.4."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar as pessoas vivendo com HIV e aids (PVHA) em relação ao momento do diagnóstico, evolução clínica e sobrevida e a coinfeção de HIV-TB no município de Alvorada.

Objetivos Secundários:

"Descrever o perfil clínico das PVHA em acompanhamento no SAE Alvorada.

Avaliar o motivo do diagnóstico de HIV e a contagem dos linfócitos T CD4+ (CD4) no momento do diagnóstico, como marcador de evolução da doença, atraso no diagnóstico e piora de prognóstico.

Avaliar a incidência de infecções oportunistas (IO) entre os pacientes em acompanhamento para HIV/aids no SAE Alvorada.

Avaliar as internações hospitalares das PVHA e em acompanhamento no SAE Alvorada. Avaliar associação entre a carga viral do HIV (CV HIV) e o CD4 ao longo do tempo com infecções oportunistas, TB e óbito em PVHA.

Avaliar os esquemas de antirretrovirais e a taxa de abandono do tratamento em PVHA

Avaliar a taxa de mortalidade entre os pacientes em acompanhamento para HIV/aids no SAE.

Avaliar a incidência de tuberculose entre os pacientes em acompanhamento para HIV/aids no SAE.

Avaliar a taxa de abandono e tempo até o abandono do tratamento de tuberculose. Avaliar a taxa de resistência ao tratamento da tuberculose.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3738

Fax: (51)3308-4085

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.123.662

Avaliar recidiva de tuberculose em PVHA.

Avaliar densidade habitacional, renda, escolaridade, raça e índice de massa corpórea nos pacientes com tuberculose.

Avaliar a distribuição espacial de PVHA e tuberculose no município de Alvorada. Avaliar a taxa de mortalidade específica por tuberculose nas PVHA em Alvorada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador destaca o risco de publicização do diagnóstico de infecção pelo HIV pela manipulação do prontuário para “minimizar este risco, todos os pesquisadores envolvidos serão treinados e assinarão um termo de compromisso sobre o sigilo das informações coletadas”. Os participantes serão identificados por código, no banco de dados e quando forem contatados para completar informações será assegurado um “local privativo, seja por telefone ou no próprio serviço”.

Os benefícios previstos não são direto aos participantes do estudo, entretanto poderão contribuir no “planejamento e intervenção em saúde em PVHA, principalmente no município de Alvorada”, além de “possibilitar uma melhor compreensão de quem são as pessoas vivendo com HIV/aids, do momento do diagnóstico dessas pessoas e do acesso e vínculo aos serviços de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto trata de temática de relevância científica para o campo da saúde, o HIV é contextualiza no âmbito mundial, no Brasil e no Rio Grande do Sul, sendo destacado a região metropolitana de Porto Alegre, a qual apresenta maiores taxas de detecção e mortalidade do país. Os procedimentos metodológicos estão adequadamente descritos e os instrumentos de coleta de dados são apropriados aos objetivos do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Encontram-se em anexo o Termo de Anuência do responsável do Serviço de Tisiologia, do Serviço de Vigilância Epidemiológica e Serviço de DST/Aids da Secretaria de Saúde de Alvorada, bem como o Instrumento de coleta de dados.

Pesquisadora apresenta dois Termo de Consentimento Livre e Esclarecido um oral que será lido por telefone quando entrar em contato com o participante e outro para ser apresentado para o participante assinar. Nos TCLE não são mencionados riscos e benefícios. O Termo de

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3738

Fax: (51)3308-4085

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.123.662

Responsabilidade para Uso de
Dados deve ser inserido ao projeto.

Recomendações:

A pesquisadora encaminhou carta descrevendo todas as alterações, os riscos e benefícios que foram inseridos no projeto e nos TCLE, adequação do cronograma e também foi anexado o Termo de Responsabilidade para o Uso de Dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

PORTO ALEGRE, 25 de Junho de 2015

Assinado por:
MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

Bairro: Farroupilha

CEP: 90.040-060

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3308-3738

Fax: (51)3308-4085

E-mail: etica@propesq.ufrgs.br

Avaliação de fatores associados ao tempo até o desfecho de tratamento de tuberculose na população

Criação em 18/12/2018

BLOCO ZERO: IDENTIFICAÇÃO DA COLETA

1. Data da coleta

BLOCO 1: IDENTIFICAÇÃO/DADOS DEMOGRÁFICOS

2. Número de Identificação:

La réponse est obligatoire.

3. Prontuário SAE

La réponse est obligatoire.

4. Nome

La réponse est obligatoire.

5. Data de nascimento

La réponse est obligatoire.

6. Nome da mãe

7. Número do prontuário TISIO

La réponse est obligatoire.

8. Já esteve preso?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

9. Vive em situação de rua?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

10. Está institucionalizado?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

BLOCO 2: DADOS DO DIAGNÓSTICO DE TB/CONSULTA 1

11. Data da consulta

12. Data do diagnóstico

13. Iniciou tratamento?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

14. Data de início do tratamento de TB

La question n'est pertinente que si inicio_trata = "Sim"

15. Forma de entrada do caso

1. CASO NOVO
 2. RECIDIVA OU REINFECCÃO
 3. REINGRESSO APÓS ABANDONO
 4. TRANSFERÊNCIA
 5. IGNORADO

16. Necessidade de internação hospitalar no diagnóstico?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

17. Forma Clínica da TB

1. PULMONAR 2. EXTRAPULMONAR
 3. AMBAS 4. IGNORADO

18. Se extrapulmonar, qual?

1. PLEURAL
 2. GANGLIONAR PERIFÉRICA
 3. GENITURINARIA
 4. OSSEA
 5. LARÍNGEA
 6. MILIAR
 7. MENINGOENCEFÁLICA
 8. OUTRA
 9. IGNORADO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si forma_TB = "EXTRAPULMONAR" ou forma_TB = "AMBAS"

19. Se OUTRA, defina:

La question n'est pertinente que si forma_extra = "OUTRA"

20. Coletou escarro?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

21. Data coleta do escarro

La question n'est pertinente que si escarro = "Sim"

22. Resulta pesquisa BAAR escarro (AMOSTRA**1-Diagnóstico)**

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. INADEQUADO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si escarro = "Sim"

23. Resulta pesquisa BAAR escarro (AMOSTRA**2-Diagnóstico)**

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. INADEQUADO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si escarro = "Sim"

24. Realizou exame Biol Molec ?

1. SIM 2. NÃO 3. IGNORADO

25. Data exame Biol Molec

La question n'est pertinente que si biol_molec = "SIM"

26. Resultado XpertMTbRif

1. NÃO DETECTADO
 2. DETECTADO SENSIVEL RIF
 3. DETECTADO RESISTENTE RIF
 4. INCONCLUSIVO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si biol_molec = "SIM"

27. Coletou cultura para Mycobactéria?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

28. Data da realização da cultura para Mycobactéria

La question n'est pertinente que si cult_bact = "Sim"

29. Qual espécime clínico da cultura?

1. ESCARRO
 2. LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR
 3. LÍQUIDO PLEURAL
 4. SANGUE
 5. LÍQUOR
 6. LINFONODO
 7. URINA
 8. IGNORADO
 9. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si cult_bact = "Sim"

30. Se OUTRO, defina:

La question n'est pertinente que si especime_cult = "OUTRO"

31. Resultado da cultura

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si cult_bact = "Sim"

32. Especie identificada

1. COMPLEXO M. TUBERCULOSIS
 2. NÃO REALIZADO
 3. IGNORADO
 4. OUTRO

La question n'est pertinente que si resul_cult = "POSITIVO"

33. Se 'OUTRO', defina:

La question n'est pertinente que si resul_cult = "POSITIVO"

34. Realizado TSA?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si resul_cult = "POSITIVO"

35. Identificada Resistência?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si resul_cult = "POSITIVO"

36. Se resistência, a quais fármacos?

1. RIFAMPICINA 2. ISONIAZIDA (H)
 3. PIRAZINAMIDA (Z) 4. ETAMBUTOL (E)
 5. ESTREPTOMICINA (S) 6. IGNORADO
 7. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si resist = "Sim"

37. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si resist = "Sim"

38. Coletou histopatologia (biópsia)?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

39. Data da biópsia

La question n'est pertinente que si biopsia = "Sim"

40. Se sim, qual material?

1. LINFONODO
 2. PLEURAL
 3. PULMÃO
 4. LARINGE
 5. TRATO GASTROINTESTINAL
 6. TRATO GENITURINARIO
 7. IGNORADO
 8. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si biopsia = "Sim"

41. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si biopsia = "Sim"

42. Resultado da histopatologia

1. BAAR POSITIVO
 2. SUGESTIVO DE TB *granuloma com necrose caseosa
 3. NÃO SUGESTIVO DE TB
 4. IGNORADO

La question n'est pertinente que si biopsia = "Sim"

43. Indicado DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

44. Qual tratamento prescrito?

1. ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)
 2. ESQUEMA ALTERNATIVO

45. Se esquema alternativo, qual?

1. 3 SRE/7 RE 2. 3 SEO/9 EO ou 3 SLE/9LE
 3. 2 SHE/10 HE 4. RifabutinaHZE/RifbH
 5. 2HzES/10HE 6. 2RzES/4R
 7. 2RHE/7RH 8. 2RHZ/4RH
 9. IGNORADO 10. SLETZ
 11. OUTRO

La question n'est pertinente que si traitement = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

**46. Se 'OUTRO', defina /
defina :**

La question n'est pertinente que si traitement = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

47. Se esquema alternativo, qual motivo?

1. HEPATOTOXICIDADE
 2. HEPATOPATIA GRAVE PRÉVIA
 3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA
 4. INTOLERANCIA/EFEITO ADVERSO
 5. RESISTENCIA
 6. IGNORADO
 7. OUTRO

La question n'est pertinente que si traitement = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

**48. Se 'OUTRO', defina /
defina :**

La question n'est pertinente que si traitement = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

49. Houve seguimento do caso?

1. Sim
 2. Não
 3. Encaminhado para serviço terciário (HSP)
 4. Ignorado

Aller à '482. data_ encerram' si seguimento = "Não" ou seguimento = "Ignorado" ou seguimento = "Encaminhado para serviço terciário (HSP)"

BLOCO 3: SEGUIMENTO _CONSULTA2**50. Data da consulta****51. Motivo da Consulta**

1. revisão programada 2. intercorrencia clinica
 3. pós alta hospitalar 4. TBMDR
 5. outro 6. ignorado

52. Se "OUTRO", defina:

La question n'est pertinente que si mot_consulta = "outro"

53. Coletou escarro?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '56. cult_nova_micbact1' si escarro1 = "Não" ou escarro1 = "Ignorado"

54. Data coleta do escarro**55. Resultado da pesquisa BAAR escarro**

1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. INADEQUADO
 4. IGNORADO

56. Coletou NOVA cultura para Mycobactéria?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '66. Dots1' si cult_nova_micbact1 = "Não" ou cult_nova_micbact1 = "Ignorado"

**57. Data da realização da cultura para
Mycobactéria****58. Qual espécime clínico da cultura?**

1. ESCARRO
 2. LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR
 3. LÍQUIDO PLEURAL
 4. SANGUE
 5. LÍQUOR
 6. LINFONODO
 7. URINA
 8. IGNORADO
 9. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

59. Resultado da cultura

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

60. Espécie identificada

1. COMPLEXO M. TUBERCULOSIS
 2. NÃO REALIZADO
 3. IGNORADO
 4. OUTRO

**61. Se 'OUTRO', defina /
defina :**

La question n'est pertinente que si especiel = "OUTRO"

62. Realizado TSA?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

63. Identificada Resistência?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si TSA1 = "Sim"

64. Se resistência, a quais fármacos?

1. RIFAMPICINA 2. ISONIAZIDA (H)
 3. PIRAZINAMIDA (Z) 4. ETAMBUTOL (E)
 5. ESTREPTOMICINA (S) 6. IGNORADO
 7. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si resist1 = "Sim"

65. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si SE RESISTÊNCIA, A QUAIS FÁRMACOS?1 = "OUTRO"

66. Indicado DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

67. Realizou DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si Dots1 = "Sim"

68. Qual tratamento prescrito?

1. ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)
 2. ESQUEMA ALTERNATIVO

69. Se esquema alternativo, qual?

1. 3 SRE/7 RE 2. 3 SEO/9 EO ou 3 SLE/9LE
 3. 2 SHE/10 HE 4. RifabutinaHZE/RifbH
 5. 2HzES/10HE 6. 2RzES/4R
 7. 2RHE/7RH 8. 2RHZ/4RH
 9. IGNORADO 10. SLETZ
 11. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento1 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

70. Se 'OUTRO', defina /**defina :**

La question n'est pertinente que si trat_alter1 = "OUTRO"

71. Se esquema alternativo, qual motivo?

1. HEPATOTOXICIDADE
 2. HEPATOPATIA GRAVE PRÉVIA
 3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA
 4. INTOLERANCIA/EFEITO ADVERSO
 5. RESISTENCIA
 6. IGNORADO
 7. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento1 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

72. Se 'OUTRO', defina /**defina :**

La question n'est pertinente que si tratamento1 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

73. Houve seguimento do caso?

1. Sim
 2. Não
 3. Encaminhado para serviço terciário (HSP)
 4. Ignorado

Aller à '482. data_encerram' si seguimento2 = "Não" ou seguimento2 = "Ignorado"

SEGUIMENTO_CONSULTA3**74. Data da consulta**

75. Motivo da Consulta

1. revisão programada 2. intercorrencia clinica
 3. pós alta hospitalar 4. TBMDR
 5. outro 6. ignorado

76. Se "OUTRO", defina:

La question n'est pertinente que si mot_consulta1 = "outro"

77. Coletou escarro?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '80. cult_nova_micbact2' si escarro14 = "Não" ou escarro14 = "Ignorado"

78. Data coleta do escarro

79. Resultado da pesquisa BAAR escarro

1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. INADEQUADO
 4. IGNORADO

80. Coletou NOVA cultura para Mycobactéria?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '90. Dots14' si cult_nova_micbact2 = "Não" ou cult_nova_micbact2 = "Ignorado"

81. Data da realização da cultura para Mycobactéria

82. Qual espécime clínico da cultura?

1. ESCARRO
 2. LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR
 3. LÍQUIDO PLEURAL
 4. SANGUE
 5. LÍQUOR
 6. LINFONODO
 7. URINA
 8. IGNORADO
 9. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

83. Resultado da cultura

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

84. Espécie identificada

1. COMPLEXO M. TUBERCULOSIS
 2. NÃO REALIZADO
 3. IGNORADO
 4. OUTRO

85. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si especie14 = "OUTRO"

86. Realizado TSA?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

87. Identificada Resistência?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si TSA14 = "Sim"

88. Se resistência, a quais fármacos?

1. RIFAMPICINA 2. ISONIAZIDA (H)
 3. PIRAZINAMIDA (Z) 4. ETAMBUTOL (E)
 5. ESTREPTOMICINA (S) 6. IGNORADO
 7. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si resist14 = "Sim"

89. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si SE RESISTÊNCIA, A QUAIS FÁRMACOS?14 = "OUTRO"

90. Indicado DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

91. Realizou DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si Dots14 = "Sim"

92. Qual tratamento prescrito?

1. ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)
 2. ESQUEMA ALTERNATIVO

93. Se esquema alternativo, qual?

1. 3 SRE/7 RE 2. 3 SEO/9 EO ou 3 SLE/9LE
 3. 2 SHE/10 HE 4. RifabutinaHZE/RifbH
 5. 2HzES/10HE 6. 2RzES/4R
 7. 2RHE/7RH 8. 2RHZ/4RH
 9. IGNORADO 10. SLETZ
 11. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento14 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

94. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si trat_alter14 = "OUTRO"

95. Se esquema alternativo, qual motivo?

1. HEPATOTOXICIDADE
 2. HEPATOPATIA GRAVE PRÉVIA
 3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA
 4. INTOLERANCIA/EFEITO ADVERSO
 5. RESISTENCIA
 6. IGNORADO
 7. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento14 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

96. Se 'OUTRO', defina :**97. Houve seguimento do caso?**

1. Sim
 2. Não
 3. Encaminhado para serviço terciário (HSP)
 4. Ignorado

Aller à '482. data_encerram' si seguimento14 = "Não" ou seguimento14 = "Ignorado"

SEGUIMENTO_CONSULTA4**98. Data da consulta****99. Motivo da Consulta**

1. revisão programada 2. intercorrência clínica
 3. pós alta hospitalar 4. TDMDR
 5. outro 6. ignorado

100. Se "OUTRO", defina:

La question n'est pertinente que si mot_consulta2 = "outro"

101. Coletou escarro?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '104. cult_nova_micbact3' si escarro15 = "Não" ou escarro15 = "Ignorado"

102. Data coleta do escarro

La question n'est pertinente que si escarro15 = "Sim"

103. Resultado da pesquisa BAAR escarro

1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. INADEQUADO
 4. IGNORADO

La question n'est pertinente que si escarro15 = "Sim"

104. Coletou NOVA cultura para Mycobactéria?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '114. Dots15' si cult_nova_micbact3 = "Não" ou cult_nova_micbact3 = "Ignorado"

105. Data da realização da cultura para Mycobactéria

106. Qual espécime clínico da cultura?

1. ESCARRO
 2. LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR
 3. LÍQUIDO PLEURAL
 4. SANGUE
 5. LÍQUOR
 6. LINFONODO
 7. URINA
 8. IGNORADO
 9. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

107. Resultado da cultura

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

108. Espécie identificada

1. COMPLEXO M. TUBERCULOSIS
 2. NÃO REALIZADO
 3. IGNORADO
 4. OUTRO

109. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si especie15 = "OUTRO"

110. Realizado TSA?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '114. Dots15' si TSA15 = "Não" ou TSA15 = "Ignorado"

111. Identificada Resistência?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

112. Se resistência, a quais fármacos?

1. RIFAMPICINA 2. ISONIAZIDA (H)
 3. PIRAZINAMIDA (Z) 4. ETAMBUTOL (E)
 5. ESTREPTOMICINA (S) 6. IGNORADO
 7. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

113. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si SE RESISTÊNCIA, A QUAIS FÁRMACOS?15 = "OUTRO"

114. Indicado DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

115. Realizou DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si Dots15 = "Sim"

116. Qual tratamento prescrito?

1. ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)
 2. ESQUEMA ALTERNATIVO

Aller à '121. seguimento15' si tratamento15 = "ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)"

117. Se esquema alternativo, qual?

1. 3 SRE/7 RE 2. 3 SEO/9 EO ou 3 SLE/9LE
 3. 2 SHE/10 HE 4. RifabutinaHZE/RifbH
 5. 2HzES/10HE 6. 2RzES/4R
 7. 2RHE/7RH 8. 2RHZ/4RH
 9. IGNORADO 10. SLETZ
 11. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento1 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

118. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si trat_alter15 = "OUTRO"

119. Se esquema alternativo, qual motivo?

1. HEPATOTOXICIDADE
 2. HEPATOPATIA GRAVE PRÉVIA
 3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA
 4. INTOLERANCIA/EFEITO ADVERSO
 5. RESISTENCIA
 6. IGNORADO
 7. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento15 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

120. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si motivo_alter15 = "OUTRO"

121. Houve seguimento do caso?

1. Sim
 2. Não
 3. Encaminhado para serviço terciário (HSP)
 4. Ignorado

Aller à '482. data_encerram' si seguimento15 = "Não" ou seguimento15 = "Ignorado"

SEGUIMENTO_CONSULTA5**122. Data da consulta****123. Motivo da Consulta**

1. revisão programada 2. intercorrencia clinica
 3. pós alta hospitalar 4. TB MDR
 5. outro 6. ignorado

124. Se "OUTRO", defina:

La question n'est pertinente que si mot_consulta3 = "outro"

125. Coletou escarro?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '128. cult_nova_micbact4' si escarro16 = "Não" ou escarro16 = "Ignorado"

126. Data coleta do escarro

127. Resultado da pesquisa BAAR escarro

1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. INADEQUADO
 4. IGNORADO

128. Coletou NOVA cultura para Mycobactéria?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '138. Dots16' si cult_nova_micbact4 = "Não" ou cult_nova_micbact4 = "Ignorado"

129. Data da realização da cultura para Mycobactéria

130. Qual espécime clínico da cultura?

1. ESCARRO
 2. LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR
 3. LÍQUIDO PLEURAL
 4. SANGUE
 5. LÍQUOR
 6. LINFONODO
 7. URINA
 8. IGNORADO
 9. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

131. Resultado da cultura

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

132. Espécie identificada

1. COMPLEXO M. TUBERCULOSIS
 2. NÃO REALIZADO
 3. IGNORADO
 4. OUTRO

133. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si especie16 = "OUTRO"

134. Realizado TSA?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '138. Dots16' si TSA16 = "Não" ou TSA16 = "Ignorado"

135. Identificada Resistência?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

136. Se resistência, a quais fármacos?

1. RIFAMPICINA 2. ISONIAZIDA (H)
 3. PIRAZINAMIDA (Z) 4. ETAMBUTOL (E)
 5. ESTREPTOMICINA (S) 6. IGNORADO
 7. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si resist16 = "Sim"

137. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si SE RESISTÊNCIA, A QUAIS FÁRMACOS?16 = "OUTRO"

138. Indicado DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

139. Realizou DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si Dots16 = "Sim"

140. Qual tratamento prescrito?

1. ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)
 2. ESQUEMA ALTERNATIVO

Aller à '145. seguimento16' si tratamento16 = "ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)"

141. Se esquema alternativo, qual?

1. 3 SRE/7 RE 2. 3 SEO/9 EO ou 3 SLE/9LE
 3. 2 SHE/10 HE 4. RifabutinaHZE/RifbH
 5. 2HzES/10HE 6. 2RzES/4R
 7. 2RHE/7RH 8. 2RHZ/4RH
 9. IGNORADO 10. SLETZ
 11. OUTRO

142. Se 'OUTRO', defina:

143. Se esquema alternativo, qual motivo?

1. HEPATOTOXICIDADE
 2. HEPATOPATIA GRAVE PRÉVIA
 3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA
 4. INTOLERANCIA/EFEITO ADVERSO
 5. RESISTENCIA
 6. IGNORADO
 7. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento16 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

144. Se 'OUTRO', defina :

145. Houve seguimento do caso?

1. Sim
 2. Não
 3. Encaminhado para serviço terciário (HSP)
 4. Ignorado

Aller à '482. data_encerram' si seguimento16 = "Não" ou seguimento16 = "Ignorado"

SEGUIMENTO CONSULTA6**146. Data da consulta**

147. Motivo da Consulta

1. revisão programada 2. intercorrência clínica
 3. pós alta hospitalar 4. TB MDR
 5. outro 6. ignorado

148. Se "OUTRO", defina:

La question n'est pertinente que si mot_consulta4 = "outro"

149. Coletou escarro?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '152. cult_nova_micbact5' si escarro17 = "Não" ou escarro17 = "Ignorado"

150. Data coleta do escarro

151. Resultado da pesquisa BAAR escarro

1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. INADEQUADO
 4. IGNORADO

152. Coletou NOVA cultura para Mycobactéria?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '162. Dots17' si cult_nova_micbact5 = "Não" ou cult_nova_micbact5 = "Ignorado"

153. Data da realização da cultura para Mycobactéria

154. Qual espécime clínico da cultura?

1. ESCARRO
 2. LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR
 3. LÍQUIDO PLEURAL
 4. SANGUE
 5. LÍQUOR
 6. LINFONODO
 7. URINA
 8. IGNORADO
 9. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

155. Resultado da cultura

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

156. Espécie identificada

1. COMPLEXO M. TUBERCULOSIS
 2. NÃO REALIZADO
 3. IGNORADO
 4. OUTRO

157. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si especie17 = "OUTRO"

158. Realizado TSA?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Aller à '162. Dots17' si TSA17 = "Não" ou TSA17 = "Ignorado"

159. Identificada Resistência?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

160. Se resistência, a quais fármacos?

1. RIFAMPICINA 2. ISONIAZIDA (H)
 3. PIRAZINAMIDA (Z) 4. ETAMBUTOL (E)
 5. ESTREPTOMICINA (S) 6. IGNORADO
 7. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si resist17 = "Sim"

161. Se 'OUTRO', defina / defina :

La question n'est pertinente que si SE RESISTÊNCIA, A QUAIS FÁRMACOS?17 = "OUTRO"

162. Indicado DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

163. Realizou DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si Dots17 = "Sim"

164. Qual tratamento prescrito?

1. ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)
 2. ESQUEMA ALTERNATIVO

Aller à '169. seguimento17' si tratamento17 = "ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)"

165. Se esquema alternativo, qual?

1. 3 SRE/7 RE 2. 3 SEO/9 EO ou 3 SLE/9LE
 3. 2 SHE/10 HE 4. RifabutinaHZE/RifbH
 5. 2HzES/10HE 6. 2RzES/4R
 7. 2RHE/7RH 8. 2RHZ/4RH
 9. IGNORADO 10. SLETZ
 11. OUTRO

166. Se 'OUTRO', defina:

167. Se esquema alternativo, qual motivo?

1. HEPATOTOXICIDADE
 2. HEPATOPATIA GRAVE PRÉVIA
 3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA
 4. INTOLERANCIA/EFEITO ADVERSO
 5. RESISTENCIA
 6. IGNORADO
 7. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento17 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

168. Se 'OUTRO', defina :

169. Houve seguimento do caso?

1. Sim
 2. Não
 3. Encaminhado para serviço terciário (HSP)
 4. Ignorado

Aller à '482. data_encerram' si seguimento17 = "Não" ou seguimento17 = "Ignorado"

BLOCO 4: ENCERRAMENTO DO CASO

482. Data do Encerramento

483. Desfecho do encerramento

- 1. alta por cura ou tempo de tratamento
- 2. abandono
- 3. óbito
- 4. mudança de diagnóstico
- 5. transferência
- 6. TBMDR
- 7. Ignorado

484. Houve reentrada do caso na Unidade?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

Terminer le questionnaire si Reentrada = "Não" ou Reentrada = "Ignorado"

SEGUIMENTO_REENTRADA1

485. Data da consulta

486. Data de reinício do tratamento de TB

487. Forma de reentrada do caso

- 1. RECIDIVA OU REINFECÇÃO
- 2. REINGRESSO APÓS ABANDONO
- 3. TRANSFERÊNCIA
- 4. IGNORADO

488. Necessidade de internação hospitalar no diagnóstico?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

489. Forma Clínica da TB

1. PULMONAR 2. EXTRAPULMONAR
 3. AMBAS 4. IGNORADO

490. Se extrapulmonar, qual?

- 1. PLEURAL
- 2. GANGLIONAR PERIFÉRICA
- 3. GENTURINARIA
- 4. OSSEA
- 5. LARÍNGEA
- 6. MILIAR
- 7. MENINGOENCEFÁLICA
- 8. IGNORADO
- 9. OUTRA

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si forma_TB13 = "EXTRAPULMONAR" ou forma_TB13 = "AMBAS"

491. Se 'OUTRA', defina :

492. Coletou escarro?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

493. Data coleta do escarro

La question n'est pertinente que si escarro31 = "Sim"

494. Resulta pesquisa BAAR escarro (AMOSTRA 1-Diagnóstico)

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. INADEQUADO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si escarro31 = "Sim"

495. Resulta pesquisa BAAR escarro (AMOSTRA 2-Diagnóstico)

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. INADEQUADO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si escarro31 = "Sim"

496. Realizou exame Biol Molec ?

1. SIM 2. NÃO 3. IGNORADO

497. Data exame Biol Molec

La question n'est pertinente que si biol_molec14 = "SIM"

498. Resultado XpertMTbRif

1. NÃO DETECTADO
 2. DETECTADO SENSIVEL RIF
 3. DETECTADO RESISTENTE RIF
 4. INCONCLUSIVO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si biol_molec14 = "SIM"

499. Coletou cultura para Mycobactéria

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

500. Data da realização da cultura para Mycobactéria

La question n'est pertinente que si cult_bact14 = "Sim"

501. Qual espécime clínico da cultura?

1. ESCARRO
 2. LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR
 3. LÍQUIDO PLEURAL
 4. SANGUE
 5. LÍQUOR
 6. LINFONODO
 7. URINA
 8. IGNORADO
 9. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si cult_bact14 = "Sim"

502. Se 'OUTRO', defina :

503. Resultado da cultura

1. POSITIVO 2. NEGATIVO
 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO
 5. IGNORADO

La question n'est pertinente que si cult_bact14 = "Sim"

504. Espécie identificada

1. COMPLEXO M. TUBERCULOSIS
 2. NÃO REALIZADO
 3. IGNORADO
 4. OUTRO

La question n'est pertinente que si cult_bact14 = "Sim"

505. Se 'OUTRO', defina:

506. Realizado TSA?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si resul_cult31 = "POSITIVO"

507. Identificada Resistência?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si TSA31 = "Sim"

508. Se resistência, a quais fármacos?

1. RIFAMPICINA 2. ISONIAZIDA (H)
 3. PIRAZINAMIDA (Z) 4. ETAMBUTOL (E)
 5. ESTREPTOMICINA (S) 6. IGNORADO
 7. OUTRO

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si resist31 = "Sim"

509. Se 'OUTRO', defina :

510. Coletou histopatologia (biópsia)

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

511. Data da biópsia

La question n'est pertinente que si forma_TB13 = "EXTRAPULMONAR" ou forma_TB13 = "AMBAS"

512. Se sim, qual material?

1. LINFONODO
 2. PLEURAL
 3. PULMÃO
 4. LARINGE
 5. TRATO GASTROINTESTINAL
 6. TRATO GENITURINARIO
 7. IGNORADO
 8. OUTRO

La question n'est pertinente que si biopsia14 = "Sim"

513. Se 'OUTRO', defina :

514. Resultado da histopatologia

1. BAAR POSITIVO
 2. SUGESTIVO DE TB *granuloma com necrose caseosa
 3. NÃO SUGESTIVO DE TB
 4. IGNORADO

La question n'est pertinente que si biopsia14 = "Sim"

515. Indicado DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

516. Realizou DOTS?

1. Sim 2. Não 3. Ignorado

La question n'est pertinente que si Dots31 = "Sim"

517. Tratamento prescrito

- 1. ESQUEMA BÁSICO (RHZE+RH)
- 2. ESQUEMA ALTERNATIVO

518. Se esquema alternativo, qual?

- 1. 3 SRE/7 RE
- 2. 3 SEO/9 EO ou 3 SLE/9LE
- 3. 2 SHE/10 HE
- 4. RifabutinaHZE/RifbH
- 5. 2HzES/10HE
- 6. 2RzES/4R
- 7. 2RHE/7RH
- 8. 2RHZ/4RH
- 9. IGNORADO
- 10. SLETZ
- 11. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento31 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

519. Se 'OUTRO', defina:**520. Se esquema alternativo, qual motivo?**

- 1. HEPATOTOXICIDADE
- 2. HEPATOPATIA GRAVE PRÉVIA
- 3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA
- 4. INTOLERANCIA/EFEITO ADVERSO
- 5. RESISTENCIA
- 6. IGNORADO
- 7. OUTRO

La question n'est pertinente que si tratamento31 = "ESQUEMA ALTERNATIVO"

521. Se 'OUTRO', defina :**522. Houve seguimento do caso?**

- 1. Sim
- 2. Não
- 3. Encaminhado para serviço terciário (HSP)
- 4. Ignorado

ENCERRAMENTO DO CASO REENTRADA1

**523. Numero de consultas
comparecidas após reentrada do
caso**

524. Data do Encerramento

525. Desfecho do encerramento

- 1. alta por cura ou tempo de tratamento
- 2. abandono
- 3. óbito
- 4. mudança de diagnóstico
- 5. transferencia

526. Houve reentrada do caso na Unidade?

- 1. Sim
- 2. Não
- 3. Ignorado

Terminer le questionnaire si Reentrada12 = "Não" ou Reentrada12 = "Ignorado"