ANA CAROLINA CHIOU NASCIMENTO

**Esquema terapêutico de dose fixa combinada (RHZE) e o controle da
tuberculose em área de elevada carga da doença: Município de Santos
(SP)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

SÃO PAULO

2017

ANA CAROLINA CHIOU NASCIMENTO

**Esquema terapêutico de dose fixa combinada (RHZE) e o controle da
tuberculose em área de elevada carga da doença: Município de Santos
(SP)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

SÃO PAULO

2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ithong e Maria Carolina, meu espelho de vida, responsáveis pela minha formação, pelo qual eu tenho um Amor especial, por sempre de alguma forma estar presentes em todos os meus momentos, pelos ensinamentos durante minha caminhada e incentivo em mais uma conquista.

Ao meu irmão Gustavo, pelo amor e carinho sempre presente, apoio e incentivo em todos os meus desafios.

Ao meu marido Marcello, companheiro de toda essa trajetória, obrigada pela paciência e compreensão em todos os momentos. Por sempre me apoiar e acreditar em meu futuro.

Ao meu filho Gabriel, razão para que eu siga em frente e que me faz ter esperança! Que eu consiga ser um grande exemplo de mãe e que possa se orgulhar!

Aos meus afilhados, Murilo, Manuela e Lucca, no qual considero filhos de coração, que eu seja um exemplo de profissional e incentivo para seus futuros!

A todos os amigos e familiares que acreditaram em mais um projeto da minha vida!!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Eliseu Alves Waldman, pelo exemplo de profissional, pela confiança, por ser responsável pelo meu amadurecimento durante esta jornada e por ter acreditado que eu seria capaz, pelo excelente aprendizado, paciência e pelos momentos dedicados a este trabalho.

A amiga Andréa Gobetti pela amizade que conquistei, pelo incentivo em aceitar um novo desafio, pelas conquistas profissionais ao longo do tempo e pela oportunidade de mais uma vez trabalharmos juntas.

Aos colegas do Instituto Adolfo Lutz do Centro de Laboratório Regional de Santos, que conheci durante meu longo período de aprendizado e experiência adquiridos nesta Instituição.

A toda equipe da Tuberculose do Instituto Adolfo Lutz do Centro de Laboratório Regional de Santos, pelo apoio na realização deste trabalho e por acompanhar cada conquista ao longo desta pesquisa.

A coordenadora, Dra Vera Galesi, do Programa Estadual de Controle de Tuberculose/Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo por permitir a utilização dos dados no desenvolvimento deste trabalho.

A equipe do Programa Municipal de Controle de Tuberculose e do Departamento de Atenção Básica do Município de Santos que disponibilizou informações auxiliando no desenvolvimento da pesquisa.

Ao Programa de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina USP pela oportunidade da formação científica.

As secretárias Roseli e Letícia do Programa de Pós Graduação de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, sempre prestativas e atenciosas para todos os momentos.

Aos verdadeiros amigos que me acompanharam nesse longo e trabalhoso período compartilhando todos os momentos!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

José de Alencar

Este trabalho contou com o apoio da seguinte instituição:

- **Agência: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**

Bolsa de Doutorado - Programa: Quota Institucional (Demanda Social).

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 Controle e tratamento da tuberculose.....	24
1.2 Tuberculose no Brasil	31
1.2.1 Novo esquema de tratamento da Tuberculose no Brasil.....	37
1.3 Resistência às drogas.....	39
1.4 Fatores associados ao desfecho desfavorável do tratamento	41
1.5 Avaliação da efetividade do tratamento da tuberculose	43
1.6 Epidemiologia da TB Mundo, Brasil, estado de São Paulo e município de Santos	45
2. OBJETIVOS	52
3. MÉTODOS	41
3.1 População de estudo	57
3.2 Definições e Conceitos	58
3.3 Seleção dos Pacientes	60
3.4 Fonte de Dados	61
3.5 Variáveis de Estudo	62
3.6 Critérios Clínico-Radiológico e Bacteriológico da TB.....	62
3.7 Procedimentos Laboratoriais	63
3.8 Criação e Manejo do Banco de Dados	65
3.9 Análise dos Dados	66
3.10 Considerações Éticas da Pesquisa	67
4 RESULTADOS.....	69

4.1	Seleções da população de estudo e suas características sociodemográficas e comorbidades	70
4.2	Taxas de incidência e mortalidade	74
4.3	Características dos serviços	80
4.4	Análise descritiva por coortes anuais de início de tratamento	84
4.5	Desfechos de tratamento.....	84
4.5.1	Análise dos desfechos por coortes anuais	85
4.6	Características e desfechos do primeiro tratamento entre pacientes com comorbidades	88
4.7	Retratamentos	92
4.8	Características dos pacientes que abandonaram o primeiro tratamento	94
5	DISCUSSÃO	97
6	CONCLUSÕES	106
7	REFERÊNCIAS	110
8	ANEXOS	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
BAAR	-Bacilo Álcool Ácido Resistente
BK	-Bacilo de Koch
CLR	-Centro de Laboratório Regional
CNCT	-Campanha Nacional Contra Tuberculose
CRT	-Centro de Referência e Tratamento
DFC	-Dose Fixa Combinada
DOTS	- <i>Directly Observed Treatment Short-course</i>
EMB/ E	-Etambutol
Et	-Etionamida
ESF	-Estratégia Saúde da Família
FC	-Fator Corda
HIV	- <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IAL	-Instituto Adolfo Lutz
IDHM	-Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
INH/ H	-Isoniazida (Hidrazida do Ácido Isonicotínico)
IPRS	-Índice Paulista de Responsabilidade Social
IPVS	-Índice Paulista de Vulnerabilidade Social
IUATLD	- <i>Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>
L	-Levofloxacina
MGIT	- <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>
MNT	-Micobactéria Não Tuberculosa
MS	-Ministério da Saúde
MTB	- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	-Organização Mundial de Saúde
ONU	-Organização das Nações Unidas
OPAS	-Organização Pan-Americana de Saúde
PAS	-Ácido Paramino-Salicílico
PCT	-Programa de Controle da Tuberculose
PNCT	-Programa Nacional de Controle da Tuberculose

PS	-Pronto Socorro
PZA / Z	-Pirazinamida
RHZ	-Rifampicina/ Isoniazida/Pirazinamida
RHZE	-Rifampicina/ Isoniazida/Pirazinamida/Etambutol
RMBS	-Região Metropolitana da Baixada Santista
RMP/ R	-Rifampicina
SM / S	-Estreptomicina
SEAD	-Sistema Estadual de Análise de Dados
SIDA	-Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIGH	-Sistema de Informação e Gerenciamento Hospitalar
SNT	-Serviço Nacional de Tuberculose
SP	-São Paulo
SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SR	-Sintomático Respiratório
SUS	-Sistema Único de Saúde
SVS	-Secretaria de Vigilância em Saúde
TSC	-Tiacetazona (Tiosemicarbazona)
T	-Terizidona
TB	-Tuberculose
TBMR	-Tuberculose Multirresistente
TBP	-Tuberculose Pulmonar
TBXDR	-Tuberculose Extensivamente Resistente
TDO	-Tratamento Diretamente Observado
UBS	-Unidade Básica de Saúde
UICT	-União Internacional Contra Tuberculose
US	-Unidade de Saúde
WHO	-World Health Organization
ZN	-Ziehl Neelsen

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estimativa da taxa de incidência para casos novos de TB, 2015.20	
Figura 2: Cenário de investimento para cumprimento das metas do Plano Global.	23
Figura 3: Esquema experimental de tratamento da TB padronizado no Brasil na década de 60.	36
Figura 4: Esquema de tratamento da TB padronizado no Brasil, período 1979-2009.....	37
Figura 5: Taxa de incidência de Tuberculose, Brasil, 2006-2015.....	47
Figura 6: Índice Paulista de Vulnerabilidade Social Município de Santos. .	56
Figura 7: Seleção dos pacientes do estudo, município de Santos (SP). 2008-2014.....	71
Figura 8: Taxa de incidência anual de tuberculose pulmonar (TBP) na população de estudo acima de 15 anos. Município de Santos (SP). 2008-2014.....	75
Figura 9: Taxa de incidência anual de tuberculose pulmonar (TBP) na população de estudo acima de 15 anos, segundo faixa etária e sexo. Município de Santos (SP). 2008-2014.	75
Figura 10: Taxa média anual de incidencia de TBP na população acima de 15 anos, segundo área geográfica, região de residência, por 100.000 habitantes/ano e Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS) Município de Santos (SP), Brasil. 2008-2014.....	76
Figura 11: Taxa de mortalidade por TBP na população de estudo acima de 15 anos de idade, Município de Santos (SP), 2008-2014.....	77
Figura 12: Taxa de mortalidade por TBP na população de estudo entre maiores de 15 anos de idade, por faixa etária. Município de Santos (SP), 2008-2014.....	78

Figura 13: Taxa de mortalidade por outras causas na população de estudo acima de 15 anos. Município de Santos (SP), 2008-2014.	79
Figura 14: Taxa de mortalidade por outras causas na população de estudo acima de 15 anos por faixa etária. Município de Santos (SP), 2008-2014. .	79
Figura 15: Evolução dos casos tratados com esquema inicial RHZ e RHZE. Município de Santos (SP). 2008-2014.	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas e comorbidades da coorte de casos novos de tuberculose pulmonar. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.....	72
Tabela 2: Características do serviço de saúde e tratamento da coorte dos casos novos de tuberculose pulmonar. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.....	82
Tabela 3: Coorte dos casos de tuberculose pulmonar HIV positivos, segundo características sociodemográficas, comorbidades e desfecho de tratamento. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.	90
Tabela 4: Características do tratamento dos 109 casos que apresentaram dois ou mais tratamentos durante o período do estudo. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.....	93
Tabela 5: Coorte dos casos de tuberculose pulmonar que tiveram como desfecho de tratamento o abandono, segundo características sociodemográficas e comorbidades. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.....	95

RESUMO

Nascimento ACC. Esquema terapêutico de dose fixa combinada (RHZE) e o controle da tuberculose em área de elevada carga da doença: Município de Santos (SP) [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A carga da tuberculose (TB) no Brasil ainda é expressiva e a proporção de desfechos de tratamento desfavoráveis é elevada. Para tornar mais efetivas as atividades de controle da TB, implantou-se, em 2010, o esquema terapêutico de dose fixa combinada (RHZE). Contrastando com bons indicadores socioeconômicos, o município de Santos (SP) ainda apresenta elevadas taxas de incidência de TB e de abandono de tratamento.

Objetivos: Descrever a tuberculose pulmonar (TBP), os principais desfechos de tratamento em período prévio e posterior a introdução do esquema terapêutico de dose fixa combinada (RHZE), no município de Santos.

Métodos: Estudo descritivo, abrangendo pacientes com TBP diagnosticados por critérios clínico-radiológicos ou bacteriológicos, com 15 anos ou mais, residentes, e cujo primeiro tratamento com esquema RHZ ou RHZE ocorreu no município de Santos entre 01/01/2008 a 31/12/2014. As definições de caso são as adotadas pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). As variáveis estudadas foram características sociodemográficas, aspectos relativos ao diagnóstico e tratamento, comorbidades e características do serviço de saúde. A análise descritiva se fez por coortes de pacientes definidas segundo o ano do primeiro tratamento. Para as análises comparativas de proporções aplicaram-se os testes qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher e qui-quadrado de tendência e para variáveis contínuas o de Kruskal – Wallis. **Resultados:** Dos 1603 pacientes estudados, 67,2 % eram do sexo masculino, a mediana de idade foi de 39 anos, 44,4% com escolaridade entre 8 e 11 anos de estudo, 53,6% de etnia branca, 11,5% coinfectados TB/HIV; 55,0% descoberto por demanda ambulatorial, 60,9% submetidos ao tratamento supervisionado e 17,8% hospitalizados durante o tratamento. Comparando a coorte de pacientes com início de tratamento em 2008 com a de 2014, verificamos a elevação da escolaridade com 12 anos ou mais de estudo (11,3% versus 22,0%; $p=0,059$, X^2 tendência), de privados de liberdade (0,9% versus 2,1%; $p=0,026$, X^2 tendência), de doentes mentais (0,4% versus 3,0%; $p=0,027$, X^2 tendência), de casos descobertos por elucidação diagnóstica (7,4% versus 12,6%; $p=0,049$, X^2 tendência), de atendidos na Unidade Básica de Saúde (79,3% versus 90,1%; $p<0,0001$, X^2 tendência), de contatos investigados (1,3% versus 4,8%; $p=0,040$, X^2 tendência). Por sua vez, houve declínio na proporção de coinfeção TB/HIV (13,2% versus 8,6%; $p=0,018$, X^2 tendência), e hospitalizações durante o tratamento (21,6% versus 12,9%; $p<0,0001$, X^2 tendência). Foram tratados inicialmente com esquema RHZ 29,8% (477/1603) e 70,2% (1126/1603) com esquema RHZE. A taxa de cura manteve-se em torno de 80,0%. Por outro lado, houve declínio da proporção de retratamento pós-cura (4,7% versus zero; $p<0,0001$, X^2 de tendência); de óbitos por TB (3,4% versus 0,9%; $p=0,090$, X^2 tendência), e óbitos por outras

causas (3,4% versus 2,1%; $p=0,028$, X^2 tendência). O abandono de tratamento manteve-se em torno de 13,7%, sendo que 70,0% (154/220) deles, não retornaram para retratamento. **Conclusão:** Após a introdução do RHZE, verificou-se a diminuição da gravidade da TB, mas as taxas de cura e de abandono não se alteraram significativamente, além disso, elevada proporção dos que abandonaram o tratamento não retornaram aos serviços. Tais resultados sugerem a necessidade de estratégias adicionais com vistas a elevar a adesão ao tratamento da TB com foco em grupos de maior risco para abandono de tratamento.

Descritores: tuberculose; controle; epidemiologia; resultado de tratamento; esquema terapêutico

ABSTRACT

Nascimento ACC. *Treatment regimen of four drug fixed dose combination (RHZE) and the control of tuberculosis in high burden of disease area: City of Santos (SP)* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background: The burden of tuberculosis (TB) in Brazil is still expressive and the proportion of unfavorable treatment outcomes is high. In order to make TB control activities more effective, the four-drug fixed-dose combination (RHZE) was implemented in 2010. Despite good socioeconomic indicators, the city of Santos (Sao Paulo, Brazil) still presents high rates of TB incidence and treatment abandonment. **Objectives:** To describe both pulmonary tuberculosis (PTB) and the main treatment outcomes in the period before and after the introduction of the four-drug fixed-dose combination regimen (RHZE) in the city of Santos. **Methods:** Descriptive study covering patients living in Santos, 15 years of age or older, with PTB diagnosed by bacteriological or clinical and radiological criteria whose first treatment with either regimen (RHZ) or RHZE occurred in the city of Santos between 01/01/2008 and 12/31/2014. Case definitions are those adopted by Brazil's National TB Control Program (NTP). The variables of interest were sociodemographic characteristics, aspects related to diagnosis and treatment, comorbidity and health service characteristics. The descriptive analysis was done by cohorts of patients defined according to the year of their first treatment. We used Pearson's chi-square test, Fisher's exact test and chi-square test for trend for comparative proportions analyzes and the Kruskal-Wallis test for the continuous variables. **Results:** Of the 1603 cases studied, 67.2% were male, 39 years old on average, 44.4% had 8 to 11 years of schooling, 53.6% were white, 11.5% had TB/HIV coinfection; 55.0% were discovered by outpatient lab testing, 60.9% were under supervised treatment and 17.8% were hospitalized during treatment. When we compared the 2008 and 2014 cohorts, we found an increase of 12 years of schooling or more (11.3% versus 22.0%; $p=0.059$, X^2 trend), prisoners (0.9% versus 2.1%; $p=0.026$, X^2 trend), mentally ill (0.4% versus 3.0%; $p=0.027$, X^2 trend), cases detected by diagnostic elucidation (7.4% versus 12.6%; $p=0.049$, X^2 trend), patients seen at a Local Health Care Center (79.3% versus 90.1%; $p<0.0001$, X^2 trend) and investigated household contacts (1.3% versus 4.8%; $p=0.040$, X^2 trend). However, there was decline in the proportion of TB/HIV coinfection (13.2% versus 8.6%; $p=0.018$, X^2 trend) and hospitalizations during treatment (21.6% versus 12.9%; $p<0.0001$, X^2 trend). 29.8% (477/1603) were initially treated with the RHZ regimen and 70.2% (1126/1603) with the RHZE regimen. The cure rates remained at around 80.0%. However, there was a decline in the proportion of post-cure retreatment (4.7% versus zero; $p<0.0001$, X^2 trend); deaths from TB (3.4 % versus 0.9%; $p=0.090$, X^2 trend) and deaths from other causes (3.4% versus 2.1 %; $p=0.028$, X^2 trend). Treatment abandonment remained at around 13.7% while (154/220) cases, (70.0%), did not return for retreatment. **Conclusion:** After the introduction of the RHZE regimen, there was a

decrease in TB severity. Nevertheless, treatment abandonment and cure rates showed no significant change. Moreover, a high proportion of patients who abandoned treatment did not return for retreatment. Such results suggest the necessity of additional strategies to improve patient adherence to TB treatment focusing on patients at high risk of abandoning the treatment.

Descriptors: tuberculosis; control; epidemiology; treatment outcome; therapeutic scheme

1. INTRODUÇÃO

Considerada uma das doenças infecciosas mais antigas a tuberculose (TB) afeta principalmente os pulmões (forma pulmonar-TBP), podendo também atingir outras localidades (forma extrapulmonar), por transmissão aérea entre pessoas. Aproximadamente 3,0 bilhões de pessoas estão infectadas e destes apenas 5-15% poderá desenvolver a doença, com maiores proporções nas pessoas com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (WHO, 2016).

Atualmente apresenta índices relevantes de incidência, com aproximadamente 9,0 milhões de casos, 1,4 milhões de mortes e 0,4 milhões nas pessoas com AIDS a cada ano reconhecendo a sua importância como problema de saúde pública (**Figura 1**). Contribuem para esse cenário, além das pessoas com AIDS, o diabetes e o aparecimento de bacilos resistentes às drogas utilizadas no tratamento (Barreira e Grangeiro, 2007; Warner e Mizradi, 2014; WHO 2016).

Fonte: WHO, 2016

Figura 1: Estimativa da taxa de incidência para casos novos de TB, 2015.

Diante do cenário mundial em que a doença se encontrava a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1993 declarou que a TB apresentava-se em estado de emergência global. Para o controle da doença a OMS estabeleceu a adoção da estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment Strategy*¹) para o tratamento da TB que faz parte de uma série de medidas técnicas e gerenciais para promover a adesão do tratamento e o uso correto da medicação propiciando o declínio nas taxas de incidência e abandono de TB em diferentes regiões do mundo (WHO 2003; WHO, 2003a; Frieden e Driver, 2003).

No entanto, para o efetivo controle da doença não basta apenas à implantação da estratégia DOTS, mas também o desempenho da gestão

¹ DOTS (*Directly Observed Treatment Strategy*) define-se como a observação direta da tomada de medicamento para tuberculose pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, aliado a vontade política, aquisição e distribuição regular de medicamentos, regular sistema de informação.

dos programas de controle da TB e da garantia do tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) (Frieden e Driver, 2003).

Um componente essencial à estratégia DOTS é o fornecimento de drogas confiáveis e de qualidade em uma combinação multidrogas para o tratamento da TB, podendo ser administrada em formulações simples ou em Dose Fixa Combinada (DFC), com duas ou mais drogas recomendadas para o tratamento em proporções fixas na mesma formulação por peso do paciente. O uso da formulação DFC é defendido pela OMS e pela *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD), pois é de fácil administração, reduz a monoterapia e a seleção bacilos resistentes aos medicamentos em regiões com alta carga da doença. A resistência é consequência da interrupção de tratamentos assim como a utilização da Rifampicina (RMP) em doses inadequadas, sendo mais propensos em pacientes que recebem as drogas em formulações simples o que pode ser prevenido quando se faz a administração em DFC (WHO, 1996; WHO, 1999; WHO 2002; Mitchison, 1998; Joint, 1998).

Em resposta a situação de emergência global que a TB se encontrava, foram concentrados esforços para reduzir o coeficiente de incidência da doença, de 2000-2015, focados no plano global com meta contemplada nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio da Organização das Nações Unidas (ONU). Em conjunto a essas ações a OMS juntamente

com parceiros internacionais e a IUATLD adotou nos objetivos estabelecidos metas adicionais: denominado STOP TB² (2006-2015) (WHO, 2001).

O STOP TB 2006-2015 tem como objetivo um plano global até 2015 reduzir em 50% as taxas de prevalência (155,0/100.000 habitantes) e mortalidade (14,0/100.000 habitantes) da doença em comparação às taxas do ano de 1990. Além disso, propõe também eliminar a TB como problema de saúde pública até 2050 reduzindo a incidência de casos (1/1.000. 000 habitante-ano) (WHO, 2006).

Levando em conta a epidemiologia da doença e os resultados obtidos com o plano global um novo plano de atualização para um mundo livre de TB foi elaborado traçando novas metas (WHO, 2015; WHO, 2015a).

Uma nova Estratégia Global e Metas para a Prevenção, Atenção e Controle da TB, pós-período 2015, foi aprovada em substituição aos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio para ações até 2030. Da mesma forma, com objetivo de eliminar a epidemia global da doença, a estratégia STOP TB foi substituída pela Estratégia pelo Fim da Tuberculose (2016-2035) (WHO, 2015a; WHO 2016).

As metas para eliminar a TB podem ser alcançadas se os países intensificarem suas intervenções. Para o alcance foram elaborados planos de ação global e ações para regiões estratégicas determinadas pela OMS. Frente a isso o Plano Global atua mobilizando os países em dois cenários de investimentos. O cenário padrão de investimentos propõe intervenções para

² STOP TB define-se como uma parceria de organizações internacionais, programas de governo, fundações, agências de financiamento, ONGs, setor privado e sociedade civil em prol de melhorias no acesso ao diagnóstico da TB, medicamentos e vacinas, combate a resistência e associação TB/HIV.

que os países cumpram as metas até 2025. O cenário acelerado de investimentos parte do princípio que países de alta carga da doença possuem planos nacionais de ação estratégicos, permitindo cumprir os objetivos antes de 2020. Isso acarretaria em benefícios econômicos e sociais aos países afetados e prevenindo aproximadamente que 45 milhões de pessoas adoecessem pela TB. Já o Plano regional, desenvolvido pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), prioriza ações estratégicas nas populações vulneráveis e de grupo de risco, assim como determinantes sociais, fatores associados à cura, testagem HIV e casos resistentes (**Figura 2**) (WHO, 2016a).

Fonte: WHO, Global Plan to End TB, 2016a.

Figura 2: Cenário de investimento para cumprimento das metas do Plano Global.

Diante das estratégias expostas, melhorias no panorama da doença foram obtidas, frente ao diagnóstico eficaz e o tratamento correto. A prevalência da TB em 2015 foi 42% menor em comparação ao ano de 1990.

Contudo, o cenário ainda é de emergência global com incidência elevada e também preocupante nas populações coinfetadas TB/HIV (WHO, 2016).

A meta de eliminar a TB definida para 2050 provavelmente não será alcançada. Fatores como a TBMR e a coinfeção TB/HIV ajudam a manter a TB em regiões menos desenvolvidas e sem estrutura de serviços de saúde como a África. Há necessidade de aplicar as estratégias propostas de forma homogênea em diferentes regiões do mundo e intensificar as ações dos programas de controle da TB de cada país para atingir as metas globais de eliminação da doença (Lonnroth et al. 2010).

1.1 Controle e tratamento da tuberculose

O tratamento adequado é considerado a estratégia principal para o controle da TB, pois permite a cura de praticamente 100% dos casos novos associados à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sensível às drogas antituberculosas. Tem impacto importante no desempenho dos programas de saúde pública, pois determina a redução de hospitalizações e o aumento de casos submetidos exclusivamente ao tratamento ambulatorial permitindo um controle mais eficaz da doença (Brólio, 1975).

O desafio da eliminação de uma doença considerada milenar é constante e as estratégias adotadas para seu controle se tornam cada vez mais complexas (Lonnroth et al. 2010).

A abordagem quimioterápica para TB se torna muito difícil devido a propriedades biológicas específicas das micobactérias de entrarem em

estado de dormência e baixa atividade metabólica entre a fase da infecção e o aparecimento dos primeiros sintomas dificultando a ação terapêutica. A escolha do fármaco anti-TB tem um papel importante frente à ação do microrganismo que são naturalmente resistentes aos antibióticos e fármacos sintéticos utilizados atualmente para o tratamento e prevenção da doença (Brólio, 1975; Crofton, 1959).

Os princípios básicos da quimioterapia da TB foram demonstrados em diversos estudos de ensaios controlados e que foram fundamentais para se obter melhores resultados no tratamento da doença. A associação de drogas na fase inicial da doença confere maior efetividade ao esquema terapêutico, permitindo a redução da carga bacilar evitando a seleção de bacilos resistentes. O tempo prolongado do tratamento e a concentração adequada além de permitir a seleção da resistência, evita a reativação de bacilos que possam persistir sendo atacados na fase de multiplicação (Crofton, 1959; Fox, 1999).

Qualquer que seja a escolha do esquema de quimioterapia, fatores como a sensibilidade do bacilo à droga, característica da lesão a ser tratada e as condições de saúde do paciente devem ser levadas em conta (Brólio, 1975; Fox, 1999).

As primeiras iniciativas de controle da TB iniciaram-se no século XIX com medidas muito inespecíficas para o tratamento da doença que era realizado através da disponibilidade de locais que ofereciam aos doentes condições atmosféricas puras e oferta de alimentos, que posteriormente serviu como base para criação dos sanatórios em climas de montanhas que

propunha o isolamento dos pacientes além da exposição ao sol com boa alimentação. As intervenções cirúrgicas como, por exemplo, pneumotórax, toracoplastia e até a retirada parcial ou total do pulmão também eram realizados como alternativa para o tratamento e a busca da cura dos doentes (Rosemberg, 1999; Addington, 1979).

As grandes mudanças no controle de TB tornam-se significativas a partir da década de 40 quando se demonstrou o poder terapêutico da primeira droga, Estreptomicina (SM) e sua eficácia contra a TB, no entanto no decorrer do uso o fenômeno da resistência emergiu resultado de uma monoterapia. O Ácido Para-Amino-Salicílico (PAS) também foi utilizado como um dos primeiros fármacos contra a TB que em associação com a estreptomicina, demonstrou um progresso importante no tratamento possibilitando uma diminuição do aparecimento da resistência e o aumento da conversão bacteriológica, o que resultou no estabelecimento do primeiro esquema terapêutico padronizado utilizado em diversos países como os Estado Unidos (Fox, 1999; Citron, 1972).

A década de 50 foi marcada pela descoberta da Hidrazida do Ácido Isonicotínico ou Isoniazida (INH), que atualmente permanece como base no tratamento, que demonstrou baixa toxicidade, menores custos e o que poderia ser a solução para as resistências apresentadas pelos fármacos anteriores sendo incluída no esquema terapêutico para os doentes de TB, assim como a descoberta da Pirazinamida (PZA) que permitiu a redução do tempo de tratamento, criando condições para eliminação da TB como problema de saúde pública (Fox, 1999; Citron, 1972).

A Tiacetazona (Tiossemicarbazona – TSC) teve sua descoberta na década de 40, e foi usada largamente em substituição ao ácido para-amino-salicílico, porém devido a graves reações adversas apresentadas teve seu uso recomendado somente após a década de 70 quando em dosagens baixas associadas à Isoniazida mostrou nível de tolerância aceitável como regime de primeira linha (Brólio, 1975).

As três drogas estreptomicina, ácido para-amino-salicílico e isoniazida se tornaram o primeiro grupo padrão de terapia em longo prazo por 12 meses ou mais, utilizada largamente para o tratamento da TB. As drogas consideradas de segunda linha eram utilizadas eventualmente por pacientes que não apresentavam bons resultados quando tratados com as drogas de primeira linha (Fox, 1999; Citron, 1972).

A essas descobertas seguiram outras drogas que demonstraram eficácia, tolerância e baixa toxicidade. A introdução do Etambutol (EMB) em 1962 e a principal droga descoberta e introduzida no tratamento da TB em 1970, Rifampicina (RMP), que tem sua utilidade juntamente com a INH demonstrado potente atividade bactericida servindo como base na terapêutica múltipla para tuberculose na atualidade e a possibilidade de esquema terapêutico menos prolongado (Addington, 1979; Citron, 1972; Fox, 1999).

Problemas com a falta de adesão do paciente começaram a surgir assim como o alto custo de um tratamento prolongado. Com base nos estudos efetuados em países em desenvolvimento, houve mudança do tratamento inicial (12 meses), com diminuição do esquema terapêutico para

8 meses. Anos depois este foi reduzido para 6 meses - regime de curta duração (Citron, 1986).

Com o desenvolvimento e introdução da quimioterapia de curta duração de seis meses a nível internacional, vários estudos foram conduzidos na busca de resultados favoráveis, que marcaram sua introdução na década de 80. A potente atividade bactericida da rifampicina criou um novo e amplo campo para os estudos com esquemas de curta duração buscando a redução do tempo de tratamento frente a sua eficácia demonstrando resultados favoráveis quanto ao esquema de longa duração (Figueiredo et al, 1974; Fraga e Gerhardt, 1979).

A OMS (1988) passou a recomendar diariamente para pacientes susceptíveis às drogas utilizadas no tratamento da TB, regime composto de fase inicial (dois primeiros meses) e fase de manutenção (quatro meses finais) com isoniazida, rifampicina e pirazinamida, e para os casos onde a susceptibilidade as drogas não era conhecida ou casos que apresentavam resistentes a isoniazida era introduzido o etambutol em formulações simples (CDC, 2003).

A complexidade do tratamento na administração diária de várias drogas em formulações simples foi desafiada pela falta de adesão do paciente, problemas na prescrição, assim como a gestão da logística para o fornecimento e distribuição das drogas. Desde 1999 a OMS e IUATL recomendam o uso da quimioterapia para TB em DFC no regime de tratamento rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol devido à

necessidade de utilização de multidrogas no tratamento da doença (WHO, 1999).

Várias são as justificativas, algumas já citadas anteriormente, na recomendação dos comprimidos DFC na substituição das drogas em formulação simples: i) prevenção da monoterapia e consequentemente o surgimento da droga resistência; ii) simplificação na administração; iii) utilização indevida da rifampicina (WHO, 1999; WHO, 1996; WHO, 2001a).

Por mais de três décadas o controle da TB causada por *M. tuberculosis* susceptível aos medicamentos está baseado no uso de uma quimioterapia padrão devido à ausência de uma vacina que possa proporcionar a proteção ao longo prazo (Warney e Mizihad 2014).

A não adesão ao esquema terapêutico tem sido um dos maiores problemas no controle da doença, pois acarreta falhas ao tratamento levando a insucessos terapêuticos e surgimento de bacilos resistentes (Warney e Mizihad 2014).

Para melhorar a adesão e evitar desfechos desfavoráveis no tratamento duas grandes intervenções foram recomendadas pela OMS para o efetivo controle da TB, a implantação da estratégia DOTS e o uso de comprimidos DFC. Essas modificações trazem vantagens como maior conforto ao paciente, melhores resultados quanto à efetividade devido à melhor adesão ao tratamento, aumento no sucesso terapêutico evitando o surgimento da multirresistência (Lienhardt et al., 2011; Gravendeell et al., 2003).

Na literatura alguns estudos abordam a eficácia dos tratamentos com uso de comprimidos em DFC no regime de tratamento (rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol) em comparação com o esquema em que as drogas são ministradas separadamente para a TB, porém ainda não existe um consenso principalmente nos países que recentemente adotaram o novo esquema. Os dados apontando taxas semelhantes de cura sem melhoras nas taxas retratamento pós-cura, abandono (Monedero et al. 2011; Albanna et al. 2013).

Novas drogas estão sendo estudadas em ensaios clínicos e pré-clínicos na expectativa de um novo tratamento para a TB (Villemagne et al, 2012; Janssen et al., 2012). Atualmente estão em estudo de fase II novos compostos, como exemplo bedaquilina, produzido especialmente para TB após anos, aprovado pela OMS em 2013, ainda com possibilidades terapêuticas limitadas. Drogas já utilizada no tratamento como a rifampicina que tem demonstrado eficácia em altas concentrações e quando associada com fluoroquinolonas (moxifloxacino e gatifloxacino), em estudo de fase III podendo ser utilizada em TBMR e pacientes co-infectados. Porém, atualmente ainda não existe outro tratamento mais curto e que esteja associado a outras drogas mais eficazes do que as atuais. (Sánchez et al, 2011; WHO, 2016).

As modificações dos esquemas terapêuticos e a introdução de novas drogas para o controle da TB implicam em questões que abrangem desde o acesso a toda população vulnerável até a vigilância e o monitoramento dos mesmos no desenvolvimento de resistência às drogas. Frente a isso novas

estratégias são necessárias para garantir o acesso nos países endêmicos preservando a eficácia das drogas (Lienhardt et al., 2012).

O DOTS associado à escolha adequada do esquema terapêutico é considerado uma estratégia eficaz, pois aumenta a probabilidade de cura dos doentes em função da garantia do tratamento assistido, visando à melhoria da adesão do paciente ao tratamento, reduzindo o abandono e contribuindo assim na redução da transmissão do bacilo e no aparecimento e disseminação da TBMR (WHO, 2003; WHO 2003a). A estratégia DOTS consiste no envolvimento de um profissional treinado na observação da tomada da droga pelo paciente desde o início no diagnóstico até a cura do tratamento.

O DOTS tem como princípio a busca de casos entre a população sintomática respiratória, a implantação da quimioterapia de curta duração³, a adesão e disponibilização adequada das drogas antituberculose e na execução de um efetivo programa de controle de tuberculose como prioridades entre as políticas públicas (WHO 2003a; CDC 2003).

1.2 Tuberculose no Brasil

No Brasil, as ações de combate à doença se iniciaram com atuação da sociedade civil e na classe médica. As primeiras instituições criadas foram a Liga Brasileira Contra a Tuberculose e Liga Paulista Contra a

³ Shortcourse chemotherapy–SCC define-se como esquema de tratamento encurtado para seis meses.

Tuberculose, ambas fundadas em 1899 que serviram como modelo de atuação para o desenvolvimento e criação de ações em outros estados (Ribeiro, 1985).

As ações de controle desenvolvidas pela Liga tinham atuação na prevenção e tratamento da tuberculose. Com início da parceria do setor privado, surgiu no início do século XX a criação dos hospitais e sanatórios localizados em cidades que apresentavam características consideradas ideais para o tratamento da doença por apresentarem condições climáticas adequadas conforme os fundamentos médico-científicos da época (Hijjar et al., 2007).

As duas primeiras unidades de saúde criadas com ações voltadas no diagnóstico, tratamento e prevenção foram inauguradas por volta de 1920, permitindo o uso de técnicas terapêuticas, visando o tratamento da TB e consequentemente a melhora clínica do paciente (Guimarães e Bethlem, 1985).

O envolvimento do setor público deu início ainda no início do século XX com Oswaldo Cruz quando era Diretor Geral de Saúde Pública que propões a inclusão de medidas profilática no regulamento Sanitário, assim como, implantação de sanatórios. A medida não foi concretizada e somente quase 3 décadas depois foi instituído o primeiro órgão governamental com ações no combate a tuberculose, Serviço Nacional de Tuberculose (SNT), responsável por orientar e coordenar a Campanha Nacional de Controle da Tuberculose (CNCT) criada em 1946. O propósito da Campanha era coordenar todas as atividades voltadas ao controle da doença, assim como,

sugerindo melhorias e descentralização nos serviços, criação de sanatórios, estabelecimento de parcerias e desenvolvimento científico-tecnológico. O desempenho e atuação da CNCT trouxeram resultados imediatos no Programa de Controle da Tuberculose (PCT) (Hijjar e Procópio, 2006; Ruffino-Netto, 1999).

Para as ações governamentais de controle da TB no Brasil foram estabelecidos parâmetros que pudessem permitir o sucesso no tratamento, sempre com base nas recomendações científicas de órgãos internacionais, como a Organização Mundial de IUATLD (Hijjar et al, 2007; Ruffino-Netto, 2002).

Atualmente o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) / Ministério da Saúde (MS) tem o desenvolvimento de suas ações através de um programa unificado, a nível central nacional, que está integrado na rede básica de serviços de saúde e oferece o acesso universal e gratuito ao diagnóstico e tratamento, a padronização do regime de tratamento, o tratamento supervisionado juntamente com o desenvolvimento de ações descentralizadas para o controle da doença (Brasil, 2011).

O PNCT, como parte da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), utiliza o Monitoramento e Avaliação (M&A) como ferramenta para a priorização de ações na esfera nacional e para o estabelecimento de políticas públicas. O monitoramento e a avaliação das ações de Vigilância em Saúde orientam a tomada de decisões e qualificam o processo de gestão. São de responsabilidade das três esferas de gestão e devem ser realizados de forma integrada, considerando os aspectos da

vigilância, promoção e atenção à saúde; com base nas prioridades, objetivos, metas e indicadores de monitoramento e avaliação do Pacto pela Saúde, das programações das ações de vigilância em saúde e mais recentemente da Agenda Estratégica da Secretaria de Vigilância em Saúde; e com metodologia acordada na Comissão Intergestores Tripartite (Brasil, 2011; Brasil, 2015).

O Brasil é considerado exemplo, por ser um país de alta carga que possui um sistema nacional de vigilância de elevada qualidade e cobertura universal dos serviços. A vigilância é útil para o monitoramento dos indicadores de qualidade do programa e para a identificação das desigualdades no acesso ao diagnóstico e tratamento da doença (WHO, 2016).

No Brasil, o diagnóstico e tratamento da TB são gratuitos e garantidos a toda a população pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Cabe aos serviços de saúde prover os meios necessários para garantir que toda a pessoa com diagnóstico de TB seja tratada em tempo oportuno. A escolha da modalidade de TDO a ser adotada deve ser decidida conjuntamente pela equipe de saúde e o paciente, considerando a realidade e a estrutura de atenção à saúde existente. (Brasil, 2011).

O Brasil desde 1999 recomenda a utilização da estratégia DOTS para que se atinja a meta de curar 85% dos casos, diminuição da taxa de abandono e surgimento da resistência do bacilo. A integração da estratégia DOTS associada aquelas já existentes nos serviços básicos de saúde, como por exemplo, a estratégia de saúde da família com agentes comunitários,

são propostas que permitem garantir o amplo acesso ao diagnóstico e tratamento (Brasil, 2011).

As escolhas dos esquemas terapêuticos adotados no Brasil sempre estiveram baseadas nas recomendações internacionais, levando em conta também as experiências e particularidades do país para que se pudesse estabelecer condições para o êxito do tratamento. A partir da utilização das drogas em associação, vários estudos comparando a eficácia dos regimes terapêuticos ofertados demonstraram resultados divergentes quanto a sua utilização. Fraga et al., (1961) no Brasil ao estudar as drogas utilizadas no tratamento observou resistência de duas drogas que levaram a falência do tratamento e a preocupação quanto a transmissibilidade desses bacilos.

Todos os avanços conquistados com a era quimioterápica para o controle da TB estavam sendo ameaçados e houve a preocupação em se padronizar o esquema terapêutico com base em estudos internacionais de eficácia. Frente a essas condições o Brasil padronizou na década de 60, em caráter experimental, o regime de tratamento de 18 meses de duração para os casos bacilíferos estabelecendo associação de drogas na fase inicial e de continuação no primeiro ano de tratamento. Para os casos com baciloscopia negativa e teste tuberculínico positivo outro regime com 15 meses de duração. Nesta época era possível assegurar a cura na maior parte dos pacientes que cumpriam o esquema terapêutico corretamente (Hijjar et al., 2007; Ruffino-Netto, 2002). Posteriormente dois novos esquemas com duração de 12 meses para os casos virgens de tratamento foram propostos com base nas recomendações da OMS (1957). Ainda nessa época o

problema da resistência era presente e regimes especiais para casos resistentes foram padronizados ofertando as drogas rifampicina, estreptomicina e etambutol (**Figura 3**).

Fonte: Hijjar et al., 2007.

Figura 3: Esquema experimental de tratamento da TB padronizado no Brasil na década de 60.

No ano de 1979 o Brasil foi o primeiro país a substituir o esquema de tratamento de 12 meses para o esquema de seis meses (curta duração) utilizando as drogas isoniazida e rifampicina em um único comprimido de DFC sem comprometer a sua eficácia. A padronização, a centralização do tratamento nos serviços público de saúde, garantindo o acesso gratuito da droga, e associação de duas drogas (isoniazida e rifampicina) em um único comprimido podem ter contribuído para a diminuição da disseminação da TBMR (Hijjar et al., 2007; Ruffino-Netto, 2002).

Entre 1979 até 2009, conforme apresentado na **Figura 4**, a recomendação do PNCT/MS para o tratamento da TB em adultos era a utilização de um esquema mais eficaz e menos tóxico denominado RHZ

(2RHZ/4RH), Esquema I Básico (Hijjar et al., 2007; Santos e Galesi, 2010; Brasil, 2012).

R= Rifampicina; H=Isoniazida; Z= Pirazinamida; E=Etambutol; S= Streptomicina; E= Etambutol; Et=Etionamida
Fonte: Brasil, 2012.

Figura 4: Esquema de tratamento da TB padronizado no Brasil, período 1979-2009.

1.2.1 Novo esquema de tratamento da Tuberculose no Brasil

Com objetivo de avaliar a efetividade dos esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da TB, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS realizou dois inquéritos epidemiológicos para obter estimativas da prevalência e tendências de resistência (Braga et al., 2003).

O I Inquérito Nacional de Resistência, conduzido no período de 1995-1997, mostrou o resultado para resistência primária à isoniazida e rifampicina, respectivamente de 4,4% e 1,3%. A resistência adquirida para

isoniazida foi de 6,6% e 11,3% para rifampicina. Para TBMR o padrão de resistência primária foi de 1,1% e adquirida 7,9% (Braga et al., 2003).

No período de 2007-2008 ocorreu o II Inquérito Nacional nos quais os dados preliminares mostraram um aumento das taxas de resistência. Para a resistência primária foi observada uma taxa de 6,0% para isoniazida e 1,5% para rifampicina. Houve 15,3% de resistência adquirida para isoniazida e 8,0% para rifampicina. A TBMR primária e adquirida foi respectivamente de 1,4% e 7,5% (Braga, 2008).

O aumento da taxa de resistência primária levou o PNCT/MS à necessidade de rever o sistema de tratamento da TB no Brasil. Desta forma, o MS divulgou uma nota técnica sobre as modificações no sistema de tratamento da TB no país para adultos e adolescentes. A mudança consiste na introdução de um quarto fármaco (EMB) do antigo esquema I básico na fase intensiva do tratamento com a finalidade de proteger contra possíveis mutações do bacilo. Com a apresentação dos comprimidos em DFC das drogas (RMP, INH, PZA e EMB) e diminuição da posologia da INH e PZA (Brasil, 2012).

O esquema de tratamento anterior RHZ foi substituído pelo denominado RHZE (2RHZE/4RH), Esquema Básico, adotado no Brasil a partir de 2010 para casos novos de TBP ou extrapulmonar, infectados ou não pelo HIV e também para casos de retratamentos para pacientes com mais de 10 anos de idade, em comprimidos dose fixa combinada o que facilita o tratamento para o paciente (Brasil, 2012).

O antigo esquema II para o tratamento da TB meningoencefálica incorpora os comprimidos em DFC nos dois primeiros meses (fase inicial) mantendo-se como anteriormente os sete meses finais (fase de manutenção). Para o tratamento de crianças menores de 10 anos permanece o esquema I básico com as drogas RMP, INH e PZA. Já o esquema I reforçado e o esquema III passam a não ser mais utilizados para o tratamento da TB (Brasil, 2012; Brasil, 2011).

Para os casos com resistência a INH e RMP ou outro fármaco de primeira linha, falência do esquema básico ou intolerância medicamentosa passam a ser utilizadas as drogas SM, EMB, Levofloxacina (L), PZA e Terizidona (T) no esquema de multirresistência (Brasil, 2012).

O uso do novo esquema RHZE em regime de comprimido DFC tem mostrado vantagens. Braga e Trajman (2015) conduziram um estudo de coorte para avaliar a efetividade do esquema RHZE em comprimidos DFC no tratamento da TB em relação à taxa de abandono. O estudo mostrou vantagem quanto à administração do comprimido DFC, com efeito protetor reduzindo o abandono do tratamento (14%) quanto comparado ao esquema RHZ com drogas separadas (drogas RMP e INH em comprimidos DFC + PZA).

1.3 Resistência às drogas

A resistência do *M. tuberculosis* as drogas utilizadas no tratamento da TB ocorrem desde a introdução dos primeiro quimioterápicos e a emergência

de resistência a associação da rifampicina e isoniazida tem ameaçado a efetividade do tratamento e o controle da TB (Pasipanodya e Gumbo, 2011).

A resistência natural decorre de processo de mutação genética espontânea, proporcional ao número de bacilos, e independe do tratamento prévio. A mutação ocorre de forma menos frequente a RMP (10^7 bacilos resistentes), INH (10^6 bacilos resistentes) e EMB (10^5 bacilos resistentes). Essas mutações podem ser reduzidas com a possibilidade de associação de drogas. O processo de resistência inicial é observado nos pacientes que iniciam o tratamento e apresenta resistência a no mínimo a uma droga e inclui aqueles com resistência primária, sem tratamento prévio, ou nos pacientes com resistência adquirida devido a um tratamento anterior (Mitchison, 2005).

Vários estudos relatam que o tratamento prévio com uso inadequado dos medicamentos padronizados de primeira linha para o tratamento da TB como fator de risco para o aparecimento de cepas resistentes a um ou mais medicamentos (Barroso et al, 2003; Telles et al. 2005; Faustini et al. 2006).

A resistência ao menos à isoniazida e rifampicina é definida como Tuberculose Multirresistente (TBMR), por outro lado, quando adicionalmente a elas temos também resistência às fluoroquinolonas e no mínimo a um agente de segunda linha injetável⁴ configura-se a condição de Tuberculose Extensamente Resistente (TBXDR), determinando uma séria ameaça à saúde pública principalmente em países de alta prevalência de coinfectados TB-HIV.

⁴ Capreomicina, Amicacina ou Kanamicina.

O aparecimento das cepas resistentes aos medicamentos podem decorrer de tratamentos interrompidos (abandonos) ou irregulares que podem resultar em recidivas. Para prevenir insucessos do tratamento são utilizadas de forma associada drogas de alto poder bactericida na fase inicial do tratamento (fase de ataque) reduzindo a população bacilar e a transmissão de bacilos resistentes (Rao e Mookerjee, 2000; Nunn e Felten, 1994).

1.4 Fatores associados ao desfecho desfavorável do tratamento

O desfecho do tratamento está diretamente ligado à adesão do paciente e diverso são os fatores que influenciam ou determinam essa condição. Esse é um evento que envolve aspectos comportamentais, psíquicos e sociais entre os usuários deste serviço e os profissionais de saúde, visando uma melhor qualidade de vida ao paciente (WHO, 2003; WHO, 2003a).

Estima-se que ainda bilhões de pessoas estejam vivendo em extremas condições de pobreza e de situação vulnerável para algumas doenças infecciosas como observado na Tuberculose (Bates et al., 2004).

As condições de vulnerabilidade são influenciadas por diversos fatores que contribuem para a evolução da TB. A literatura internacional descreve os fatores biológicos (idade, sexo, comorbidade), ambientais (condições precárias de habitação, pobreza e aglomeração), e institucionais (falta de recursos e qualidade nos serviços de saúde oferecidos) como

determinantes nos desfechos do tratamento de diferentes populações (Bates et al., 2004; Bates et al., 2004a).

Para o adoecimento por TB a infecção pelo bacilo se torna necessária juntamente com alguns fatores individuais descritos que condicionam o comportamento da doença na comunidade como idade mais avançada, sexo masculino e comorbidades como HIV. Fatores de igual importância destacam-se a baixa qualidade nos serviços de saúde na resposta ao diagnóstico e intervenção no tratamento, possivelmente evitados com melhores estratégias de intervenção (Bates et al., 2004; Bates et al., 2004a).

A literatura nacional ressalta a influência desses fatores nos desfechos e os aponta como determinantes na adesão do paciente ao tratamento. Assim, destacam-se os fatores que estão relacionados com a qualidade dos serviços de saúde (falta de supervisão e assistência nos contatos de TB, interação com a comunidade e capacitação dos profissionais) (Vieira e Ribeiro, 2008), as comorbidades (associação TB/HIV, doenças crônicas, alcoolismo e tabagismo), o sexo e a idade (Albuquerque et al., 2001; Ribeiro et al., 2000; Lindoso et al., 2008).

Mesmo sendo possível a cura em praticamente todos os casos a quimioterapia quando mal conduzida pode estar levando a insucessos. Podem interferir, a escolha de esquema terapêutico inadequado, falta de orientação e conscientização ao paciente na tomada dos medicamentos e o diagnóstico tardio (Brólio, 1975).

Além dos fatores apresentados, o aparecimento da resistência às drogas, já citadas anteriormente, usadas no tratamento também influenciam nos desfechos de tratamento (Waitt e Squire, 2011).

Em vários estudos o retratamento pós-cura tem se mostrado associado com a coinfeção TB/HIV, uso irregular da medicação e devido à reinfeção exógena em regiões consideradas com alta taxa de incidência de TB (Picon et al., 2007; Sonnenberg et al., 2002; Bandera, et al, 2001).

Para expressar o sucesso no tratamento da TB os indicadores mais utilizados são as taxas de recidiva (reativação da TB após cura do episódio anterior por reativação endógena ou reinfeção exógena), abandono (interrupção do tratamento por mais de 30 dias) e falência (persistência da positividade no exame bacteriológico de escarro no final do tratamento ou são positivos no início do tratamento e mantém essa situação na vigência do quarto mês de tratamento adequado) são considerados importantes. Em regiões com baixa incidência da doença as recidivas por reinfeção costumam ser raras (Bandera et al., 2001; Jasmer et al., 2004).

Os fatores apresentados acima confirmam a relevância na escolha do regime terapêutico, existindo assim a necessidade de mudanças nas estratégias no controle da TB.

1.5 Avaliação da efetividade do tratamento da tuberculose

São de grande importância às avaliações das ações de controle da doença implementadas pelo Programa de Controle da TB possibilitando a

correção dessas ações que se mostrem poucas efetivas não atingindo os resultados esperados pelos gestores ou ainda desenvolvendo novas práticas para que se possam atingir as metas. A essa verificação de desempenho das ações é possível através dos indicadores epidemiológicos e avaliação de efetividade de esquemas terapêuticos (Braga, 2007; Hijjar et al., 2007).

A avaliação dos efeitos de tratamento se faz pelas estimativas da eficácia e da efetividade que expressam o desempenho da intervenção em condições de pesquisa e na rotina dos serviços. Importante destacar a distinção destes conceitos no uso em estudos epidemiológicos (Muñoz et al., 2000).

O dicionário de Epidemiologia (Porta, 1988) define eficácia uma medida de intervenção terapêutica quando se apresenta resultados favoráveis em situação controladas, ou seja, aplicada em condições ideais. Na determinação da efetividade os benefícios são atribuídos às condições de rotina, denominada de condições reais.

A eficácia do tratamento é medida em ensaios clínicos onde é possível avaliar a resposta ao tratamento utilizando a randomização dos indivíduos que recebem e que não recebem o novo medicamento ou esquema, para minimizar possíveis efeitos de confusão. Estudos observacionais, especialmente, os de coorte e caso controle permitem estimar a efetividade individual do tratamento ou de outra intervenção de saúde pública, enquanto que, os descritivos, especialmente, os estudos ecológicos que aplicam análise de séries temporais são utilizados para avaliar o impacto populacional (Muñoz et al., 2000).

Importantes estudos internacionais de eficácia e efetividade, assim como estudos nacionais têm sido publicados avaliando esquemas de tratamento e estratégias aplicadas no tratamento da TB possibilitando redução nas taxas de abandono e melhor adesão ao tratamento (Assefa et al, 2016; Lienhardt et al, 2011; Braga et al, 2015; Paz et al., 2012).

1.6 Epidemiologia da TB Mundo, Brasil, estado de São Paulo e município de Santos

Para monitorar o desempenho dos Programas de Controle da TB são utilizados indicadores internacionais que refletem nas estratégias expostas para reduzir magnitude da doença. Os avanços voltados para reduzir a magnitude da doença, têm demonstrado boas perspectivas, apontando uma prevalência estimada de 174 casos/100.000 habitantes em 2014, o que representa uma redução de aproximadamente 40% em comparação a 1990. (WHO, 2015).

Desde 2002, a taxa média de declínio da TB no mundo vem se mantendo estável com 1,4% ao ano entre o período de 2000-2015 e 1,5% entre 2014 e 2015, essa tendência deve acelerar-se para que as metas preconizadas pela OMS antes de 2020 sejam alcançadas. No ano de 2015, estimou-se aproximadamente 10,4 milhões de casos novos com maior número de casos ocorridos na Ásia (61%) e na África (26%). Menores proporções foram observadas na região do Mediterrâneo (7%), na região Européia (3%) e na região das Américas (3%). (WHO, 2016). A OMS prioriza

estratégias para 22 países considerados de alta carga da doença, destacando-se a Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul, responsáveis por 60% dos casos incidentes de todo o mundo (WHO, 2016).

Dos 10,4 milhões casos incidentes no ano de 2015, estima-se que 1,2 milhões (11%) de pessoa sejam coinfectada TB/HIV com destaque para as regiões da África (WHO, 2016).

A taxa global de sucesso de tratamento no ano de 2014 foi de 83% registrando queda em comparação a taxa de 2013 (87%) dentre todos os casos novos e recidivas da doença. As melhores taxas foram observadas nas Regiões do Pacífico (92%) e Mediterrâneo (91%), com menores proporções na região das Américas e Europa (76%) por apresentar falha no acompanhamento e registro do tratamento, mortes e casos de TBMDR. Alguns países considerados de alta carga da TB que não atingiram sucesso no tratamento apresentaram perdas de seguimento relacionadas à falta de completude dos dados, destacando Angola, Congo e Índia (15%) e Brasil (21%) (WHO, 20016).

Nos países da América do Sul, em 2014, a taxa mais elevada de incidência para todas as formas de TB ocorreu no Peru e Bolívia (120,0/100.000 habitantes), seguida do Equador (54,0/100.000 habitantes). O sucesso no tratamento nesses países, em 2014, foi de 79,0%, 85,0%, e 75%, respectivamente (WHO 2015).

O Brasil ocupa a 18º posição em relação ao número de casos, dados parciais referentes ao ano de 2015 revelam 63.189 casos novos de tuberculose diagnosticados e registrados, e taxa de incidência de 30,9/100

mil habitantes-ano, o que representa uma queda de 20,2% em comparação ao ano de 2006 (38,7/100.000 habitantes) (**Figura 5**).

Fonte: Brasil, 2016.

Figura 5: Taxa de incidência de Tuberculose, Brasil, 2006-2015.

A taxa de mortalidade também apresentou redução de 21,4% no período de 2004 (2,8/100.000 habitantes-ano) a 2014 (2,2/100.000 habitantes-ano). Em 2014, foram testados para infecção HIV no país, 68,9% dos casos novos de TB com 9,7% de coinfectados TB/HIV, com destaque para região Sul onde a proporção de coinfectados situou-se em 17,3% (Brasil, 2016).

Entre os casos novos de TBP confirmados bacteriologicamente no Brasil, em 2014, 74,2% apresentaram sucesso no tratamento, destacando-se o estado de São Paulo, que alcançou uma taxa de cura de 80%. Em contrapartida a proporção de abandono no país ainda é alta (11,0%) estando os resultados encontrados aquém do que preconiza a OMS (<5%) (Brasil, 2016).

Uma perspectiva para o ano de 2035, seguindo a meta já descrita anteriormente estabelecida pela OMS, estima-se para o Brasil uma taxa de incidência de 25,7/100 mil habitantes-ano dependendo, porém, da tendência da AIDS, das coberturas de DOTS e ESF e da manutenção da garantia de ações já preconizadas como cobertura universal e proteção social (WHO, 2015; Brasil, 2016).

Em 2015, dados parciais apontam 16,3% (12.337) dos casos notificados, corresponderam a casos de retratamento com maiores proporções nas regiões Sul (19,6%) e Sudeste (16,8%) do país. Dentre os retratamentos 30,7% dos casos foram submetidos ao exame de cultura de escarro. Foram testados para infecção HIV 73,5% dos pacientes com percentual de coinfectados TB/HIV de 18,1%, o que representa elevado em relação aos casos novos (9,7%). Em 2014, aproximadamente 50% dos casos de retratamento que tiveram confirmação laboratorial evoluíram para cura, bem abaixo, portanto, do percentual de cura entre casos novos (74,2%), por sua vez, a taxa de abandono do esquema terapêutico entre pacientes submetidos à retratamento foi 26,1%, mais do que o dobro verificado entre casos novos (11,0%) (Brasil, 2016).

Os desfechos do tratamento da TB no Brasil ainda estão distantes das metas estabelecidas pelo PNCT/MS. O PNCT/MS estabelece como meta curar 85% dos casos novos e reduzir o abandono em um percentual de 5% (Brasil, 2011; WHO 2006).

Estimativas da incidência de TB no Estado de São Paulo, relativas a dados parciais de 2015, situam-na em aproximadamente 36,0/100 mil

habitantes-ano, um pouco acima da média nacional (30,9/100 mil habitantes-ano), e coeficiente de mortalidade de 1,9/100 mil habitantes-ano. Em 2014, a taxa de cura e abandono foi de aproximadamente, 81,1% e 10,9%, respectivamente (Brasil, 2016; São Paulo, 2016).

Para intensificar as ações voltadas para o controle da doença, desde 1994 com o Plano Emergencial para o Controle da Tuberculose, o MS através do PNCT estabeleceu a priorização de municípios que concentravam a maioria dos casos do país, com base em critérios epidemiológicos e indicadores operacionais do programa a fim de alcançar as metas estabelecidas pela OMS. Uma atualização em 2009 redefiniu os critérios com foco no alcance das metas de Desenvolvimento do Milênio (2015). Estão incluídos, atualmente na lista de municípios prioritário para o PNCT, 181 municípios que atendem o pela menos um dos critérios estabelecidos. Destaca-se a região Sudeste que apresenta o maior número de municípios, tendo sua maior concentração nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro (76,5%) (Brasil, 2014).

O município de Santos (SP), localizado na Região Metropolitana da Baixada Santista⁵ (RMBS), ocupa atualmente lugar de destaque entre as cidades do estado de São Paulo que concentram 53% dos casos novos e esta entre os municípios prioritários para o programa de controle da TB. O município apresenta elevado grau de desenvolvimento e um dos mais altos

⁵ A Região Metropolitana da Baixada Santista foi instituída a partir da Lei Complementar Estadual 815/96 de 19 de Julho de 1996. Composta por nove municípios do Estado de São Paulo, totalizando 1.476.820 habitantes, sendo a 3ª região do Estado em população.

Índices de Desenvolvimento Humano (IDHM 0,840⁶) entre os municípios brasileiros. No entanto, paradoxalmente apresenta indicadores desfavoráveis do desempenho desse programa, com taxas de incidência que excede em mais de duas vezes à média estadual caracterizando esse município como uma área hiperendêmica. O município apresenta boa articulação com a rede de serviços básicos de saúde no contexto da TB o que proporciona a obtenção de dados mais consistentes. (Coelho et al 2009).

A incidência de TB, em 2013, no município de Santos situou-se em 72,7/100.000 habitantes-ano (315 casos novos), com uma proporção de 11% de coinfectados TB/HIV. Por sua vez, a taxa de cura para casos novos do município, no mesmo ano, foi de 78,7%. Para o mesmo período a taxa de abandono foi aproximadamente 14,9% e de óbitos 5,1% (São Paulo, 2017). Tais indicadores expressam uma melhora em relação à primeira metade da década passada (Coelho et al., 2009), sugerindo avanços do programa na direção do cumprimento das metas do PNCT, aspecto que merece ser acompanhado nos anos subsequentes.

Este estudo faz parte de uma pesquisa mais ampla iniciada na década passada no mesmo município que resultou em uma Dissertação e duas publicações (Coelho et al. 2009; Coelho et al. 2012) e mais recentemente uma Tese de doutorado, todos com foco principal em TBMDR. Portanto, considerando a magnitude da carga da TB no município o estudo

⁶ IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. 2010. Cidades. <http://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso Julho 2016.

amplia o escopo da pesquisa tornando-a mais completa a investigação e a relevância de conhecermos o comportamento da TB e os indicadores de desempenho do PNCT em um dos municípios paulistas com mais elevada.

O melhor conhecimento dos fatores associados aos desfechos de tratamento da TB, especialmente de populações vulneráveis, no contexto de cada país, é indispensável para tornar mais efetivas as intervenções de saúde pública e para o aprimoramento dos programas de controle da TB.

Poucos estudos nacionais avaliam os principais desfechos de tratamento da TB em período posterior ao novo esquema terapêutico, assim como estimam a efetividade do novo esquema terapêutico em relação ao esquema anterior com referência à cura, ao abandono e ao retratamento pós-cura.

2. OBJETIVOS

- Descrever o comportamento da tuberculose pulmonar (TBP) no município de Santos, durante o período de 2008 a 2014 segundo características de pessoa, tempo, espaço e dos serviços de saúde.

- Descrever e analisar comparativamente os desfechos de tratamento da tuberculose pulmonar (TBP) em período anterior (2008-2009) e posterior (2011-2014) a introdução, em 2010, do esquema terapêutico de dose fixa combinada (RHZE), em pacientes residentes no município de Santos (SP).

3. MÉTODOS

3.1 Delineamento de Estudo

Estudo descritivo do comportamento da tuberculose pulmonar no município de Santos abrangendo o período de 01 de Janeiro de 2008 a 31 de Dezembro de 2014.

3.2 Área de Estudo

A área de estudo abrange o município de Santos (SP), o qual conta com uma população cerca de 420.000 mil habitantes (2010), com área de 1,49 hab./km² e geograficamente é dividido em duas áreas: insular (constituída por 43 bairros e 15 morros) e continental (constituída por 10 bairros de características rurais). É considerado o mais populoso e mais rico da Região metropolitana da Baixada Santista, pertencendo ao Grupo 1 do Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS)⁸. Em termos do Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS) 69,8 e 11,1%, respectivamente, da população reside em áreas de baixíssima vulnerabilidade e áreas de vulnerabilidade muito baixa, **Figura 6** (São Paulo, 2016b).

Apresenta Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,840⁷, ocupando a 6º posição entre os municípios brasileiros, situando-o na faixa de Desenvolvimento Humano Muito Alto. Santos teve um aumento 21,9%* de IDHM nas duas últimas décadas (1991 e 2010), estando abaixo da média de

⁷ IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. 2010. Cidades. <http://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso Julho 2016.

crescimento nacional (47,4%). Em 2010, o IDHM educação⁸ na população com 18 anos ou mais, 75,7% tinham completado o ensino fundamental e 61,08% o ensino médio. O Índice Gini⁹ (2010) mostra um aumento na desigualdade da renda de 0,52 (1991) para 0,55 (São Paulo, 2016a).

O serviço público de saúde do município abrange 31 Unidades Básicas de Saúde (UBS); três ambulatorios de especialidades, onde um oferece tratamento para os casos de TB multirresistentes; três unidades de Prontos Socorros (PS); dois hospitais; um Centro de Referência em AIDS (CRT AIDS)¹⁰. Os casos confirmados em serviços privados são encaminhados à rede pública para início e acompanhamento do tratamento.

Fonte: São Paulo, 2016a.

Figura 6: Índice Paulista de Vulnerabilidade Social Município de Santos.

⁸ IDHM educação: importante indicador de acesso a conhecimento

⁹ Índice Gini: instrumento usado para medir o grau de concentração de renda, aponta a diferença entre os rendimentos dos mais pobres e dos mais ricos. Numericamente, varia de 0 a 1, sendo que 0 representa a situação de total igualdade e o valor 1 significa completa desigualdade de renda.

¹⁰ Santos. Secretaria Municipal de Saúde. Unidades de Saúde. 2016. Disponível em: www.santos.sp.gov.br

A RMBS no ano de 2012 registrou uma taxa de incidência de TB de 89,8/100.000 habitantes, enquanto que a incidência de TB no município de Santos para o ano de 2013 situou-se em 72,7/100.000 habitantes, sendo superior à taxa do estado de São Paulo. Por sua vez, para o município a taxa de cura para casos novos foi de 78,7%. Para o mesmo período a taxa de abandono e óbito foi respectivamente de 14,9% e 5,1% (São Paulo, 2017). Tais indicadores expressam uma melhora em relação à primeira metade da década passada (Coelho et al., 2009), sugerindo avanços do programa na direção do cumprimento das metas do PNCT, aspecto que merece ser acompanhado nos anos subsequentes.

3.1 População de estudo

A população de estudo é constituída por indivíduos com TBP com idade acima de 15 anos de ambos os sexos, notificados no Sistema de Vigilância da Tuberculose do Estado de São Paulo - TBWEB¹¹, residentes no município de Santos (SP), diagnosticados e tratados em uma das Unidades de Saúde (US), do município no período compreendido entre 01/01/2008 a 31/12/ 2014.

¹¹ Sistema on-line, que tem como objetivo a vigilância epidemiológica e o monitoramento da TB no Estado de São Paulo. É um sistema em tempo-real, no qual os casos são cadastrados e seus dados podem ser registrados e consultados via internet durante todo o período em que o doente é acompanhado pelos serviços de saúde.

3.2 Definições e Conceitos

Casos de TB Pulmonar

Define-se como **caso de TB pulmonar** indivíduos com 15 anos de idade ou mais, de ambos o sexo, residentes no município de Santos (SP), que apresentarem manifestações clínicas compatíveis com a doença (tosse persistente, produtiva ou não, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento), confirmados por critérios clínico-radiológicos ou bacteriológicos por meio de exame de baciloscopia de escarro e/ou cultura com isolamento de *M. tuberculosis*.

Cura

Define-se como **cura** os indivíduos que cumprirem a definição de caso de TBP e que ao completar o tratamento obtiveram alta por cura, mediante dois exames de baciloscopia negativas, ou quando não tiverem realizado exame de escarro por ausência de expectoração e a alta tenha sido dada com base em dados clínicos e exames complementares.

Abandono de tratamento

Define-se como **abandono de tratamento** os indivíduos que cumprirem a definição de caso de TB pulmonar que depois de iniciado o tratamento deixaram de comparecer a US por mais de 30 dias consecutivos, após a data estipulada do seu retorno.

Falência de tratamento

Define-se como **caso de falência de tratamento** indivíduos que cumprirem a definição de caso de TB pulmonar que durante o tratamento apresentaram persistência da positividade do exame de baciloscopia de escarro (++ ou +++) ao final do 4º mês de tratamento.

Retratamento pós-cura

Define-se como **caso de retratamento pós-cura** indivíduos que cumprirem a definição de caso de TB pulmonar e apresentarem doença em atividade após terem recebido alta por cura ao final do tratamento anterior. O intervalo de tempo entre o tratamento anterior e o novo diagnóstico de TB deve ser inferior a cinco anos. Se excederem cinco anos, o caso é considerado como “caso novo”.

Óbito por TB

Define-se como **óbito por TB** indivíduos que evoluíram para óbito durante o tratamento da TB e que apresentaram esta doença como causa básica do óbito, de acordo com a Certidão de Óbito.

Óbitos por outra causa que não TB

Define-se como **óbito por outra causa que não TB** pacientes que apresentaram como causa básica óbito qualquer outra causa que não a TB.

3.3 Seleção dos Pacientes

Critério de Inclusão

Foram selecionados para o estudo todos os casos TBP residentes no município de Santos (SP), que iniciaram tratamento entre 01/01/2008 a 31/12/2014 e que tiveram diagnóstico de TB confirmado por critério clínico radiológico ou bacteriológico através do exame de baciloscopia de escarro (BK) apresentando resultado positivo para bacilo álcool ácido resistente (BAAR) ou cultura de escarro com isolamento do *M. tuberculosis*.

Foram incluídos no estudo os casos com TBP que: i) tenham sido diagnosticados e tratados em Santos (SP); ii) tenham iniciado o primeiro tratamento com os esquemas RHZ ou RHZE; iii) ter tido TB no passado cujo encerramento foi cura em período maior que 5 anos da data do encerramento. Todos pacientes que observaram os critérios de inclusão foram seguidos até 31 de dezembro de 2015, para análise dos desfechos de tratamento (cura, abandono de tratamento, falência, retratamento pós-abandono e retratamento pós-cura e falência).

Critério de Exclusão

Foram excluídos do estudo: i) os casos com TB por outra forma clínica que não pulmonar; ii) aqueles cujo agente tenha sido uma micobactéria não tuberculosa (MNT); iii) casos que iniciaram o tratamento com outra esquema não sendo RHZ ou RHZE; iv) os que apresentaram retratamentos pós-cura, pós-abandono e falência cujo primeiro tratamento ocorreu em período anterior

ao início do estudo (2008); v) casos que apresentaram mudança de diagnóstico; vi) casos que não haviam concluído o tratamento no final do seguimento (31 de dezembro de 2015); vii) casos transferidos para outro município; viii) casos para os quais não dispúnhamos de informações nas fontes consultadas sobre forma clínica e desfechos de tratamento.

3.4 Fonte de Dados

Foram analisados dados secundários obtidos nas seguintes fontes: a) Base de dados TBWEB disponível no Centro de Vigilância Epidemiológica “Alexandre Vranjac”, para obtenção dos dados clínicos epidemiológicos; b) Instituto Adolfo Lutz (IAL) /Centro de Laboratório Regional (CLR) de Santos – sistema SIGH¹²; c) Vigilância da TB do município de Santos; d) Fundação Seade para o índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS) e para as estimativas populacionais com base nos Censos Demográficos de 2010.

O IPVS é um indicador composto desenvolvido pela Fundação Seade, que leva em consideração variáveis socioeconômicas (renda e condição de alfabetização) e variáveis relacionadas ao ciclo de vida familiar (presença de crianças na casa, idade e gênero do chefe da família) (São Paulo, 2016b).

¹² SIGH: Sistema de Informação de Gestão Hospitalar

3.5 Variáveis de Estudo

As variáveis de interesse para o estudo foram: as características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, raça/cor e o Índice Paulista de Vulnerabilidade Social do bairro de residência), aspectos relativos ao diagnóstico (critério de confirmação e local do diagnóstico), ao tratamento (esquema terapêutico, hospitalizações, intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento e intervalo entre início do tratamento e encerramento), relativos ao serviço de saúde (tratamento supervisionado, investigação de contato, cobertura da Estratégia Saúde da Família) e comorbidades (HIV/AIDS, alcoolismo, diabetes, tabagismo e doença mental). A variável tabagismo foi incluída recentemente (2011) na ficha de notificação e foi analisada somente no período em que os dados apresentaram boa completude e consistência.

3.6 Critérios Clínico-Radiológico e Bacteriológico da TB

O diagnóstico radiológico é considerado um importante exame frente ao diagnóstico precoce da doença, pois permite a observação de alterações pulmonares através do exame de radiografia de tórax. Porém quando se trata de TB primária essas alterações podem ser observadas em apenas 15% da população.

O diagnóstico da TB compreende os exames de radiografia de tórax e pesquisa direta de BAAR no escarro pela coloração de Ziehl-Neelsen (ZN). No Brasil é preconizada a coleta de duas amostras de escarro espontâneo nos

pacientes sintomáticos respiratórios (SR). O exame de cultura permite a identificação e realização do teste de sensibilidade do *M. tuberculosis*. Em laboratórios de alta complexidade é realizada a cultura em meio líquido através de sistemas automatizado permitindo uma rapidez no tempo do resultado. Os meios sólidos de Ogawa-Kudoc e Lowenstein – Jenseen são recomendados para laboratórios de baixa complexidade tendo o tempo do resultado como um limitador. Para a realização do exame de cultura e teste de sensibilidade são obedecidos alguns critérios preconizados pelo PNCT.

É feita a identificação da espécie para diferenciar o Complexo *M. tuberculosis* das MNT e o teste de sensibilidade às drogas. Este com metodologias padronizadas pelo PNCT podendo fazer uso da metodologia automatizada (BACTEC MGIT 960 System; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) a partir de cultura líquida em laboratório de referência (Castelo-Filho, 2004).

3.7 Procedimentos Laboratoriais

O exame de baciloscopia e cultura para confirmação do caso de TB foi realizado pelo IAL- CLR Santos, e identificação da espécie pelo IAL Central, conforme procedimentos descritos a seguir.

Baciloscopia

O exame de baciloscopia de escarro para pesquisa de Bacilo Álcool Ácidos Resistentes apresenta grande importância no diagnóstico e controle da

doença. Método seguro e simples utiliza a coloração de Ziehl-Neelsen após preparo da amostra biológica. O resultado foi apresentado a partir da contagem semi-quantitativa dos BAAR preconizados pelo Ministério da Saúde.

Cultura

A amostra biológica é preparada conforme a técnica de Petroff modificado que consiste na descontaminação da amostra para inoculação no meio de cultura Milerbook do sistema automatizado MGIT 960TM composto de caldo de enriquecimento e antibióticos.

Após a inoculação os tubos são incubados no equipamento que consiste em uma estufa bacteriológica a 37°C com monitoramento contínuo (a cada 60 minutos). A tecnologia utilizada consiste na fluorescência impregnada em um silicone no fundo do tubo que reage com o O₂ que é consumido pela micobactéria presente no meio de cultura líquida. A detecção da fluorescência é baseada na proporção de consumo de O₂. As culturas positivas são confirmadas com a realização do esfregaço com uma alíquota da cultura líquida para confirmação de BAAR pelo método de ZN e confirmação de pureza. As cultura líquidas que apresentaram contaminação sofreram processo de descontaminação e foram incubadas novamente no sistema.

Identificação

A partir da cultura positiva foi realizada uma identificação presuntiva através da análise microscópica da lâmina contendo amostra da cultura líquida para confirmação de BAAR. Foi observada também a formação de corda (Fator Corda – FC) que é característica da espécie do Complexo *Mycobacterium*

tuberculosis em meio líquido (Coelho, 2007; Brasil, 2011). Em combinação com o sistema de cultura líquida um segundo teste qualitativo de identificação imunocromatográfica (*TB Ag MPT64 Test Bioeasy*) rápida foi realizado, ambos são considerados testes presuntivos para separação entre as espécies do Complexo MTB e MNT. A seguir as cepas são encaminhadas para o IAL Central para confirmação da espécie e provas fenotípicas conforme técnicas preconizadas pelo MS (Chimara et al., 2008).

3.8 Criação e Manejo do Banco de Dados

A base de dados com as informações clínico-epidemiológicas da população de estudo foi obtida em formato *Excel* (2010) junto a TBWEB. Essa base de dados foi confrontada com a base de dados laboratoriais (SIGH) do IAL/CLR de Santos para verificar a consistência dos dados e para, quando necessário, completar a base de dados.

Na base de dados SIGH do IAL/ CLR de Santos são cadastrados todos os pacientes com solicitação para a realização do diagnóstico da TBP. As informações presentes no sistema SIGH (nome, sexo, data de nascimento, endereço, número da amostra, resultado do exame de baciloscopia, cultura, identificação e teste de sensibilidade) foram complementadas quando necessárias com as informações contidas na requisição do paciente. A base de dados SIGH foi exportada em formato *Excel* (2010) e em seguida efetuada uma análise de completude com os dados do livro de registro do laboratório corrigindo erros e acrescentando as informações quando necessário.

A seguir, após a seleção dos pacientes que cumprem a definição de caso e os critérios de inclusão e de exclusão, em ambas as bases de dados, foi elaborado um dicionário de variáveis para a base de dados do estudo como procedimento de controle de qualidade da pesquisa. Feito isso, foram eliminadas as duplicidades e os dados complementados. Após a análise de consistência as informações foram transportadas para a análise dos dados utilizando o *Software “Statistical Package for Social Sciences”* (IBM® SPSS) versão 20, com posterior categorização das variáveis de interesse através de um dicionário de variáveis.

Os pacientes que iniciaram o primeiro tratamento no ano de 2008 e tiveram mais de um tratamento (retratamento pós-cura, retratamento pós-abandono e falência) durante o período do estudo, foram contabilizados como um caso e seus retratamentos analisados conforme o esquema de tratamento inicial.

Para a descrição do encerramento de tratamento os casos de TBP selecionados para o estudo foram acompanhados até o final de 2015 nas mesmas bases de dados, pois a notificação no sistema de vigilância da TB não ocorre em tempo real.

3.9 Análise dos Dados

Inicialmente, estimaram-se as taxas de incidência e de mortalidade por TBP entre maiores de 15 anos, no município de Santos (SP), para o período de 2008 a 2014. A estimativa da incidência anual de TB foi efetuada, tomando-se

como numerador os casos de TBP que iniciaram o primeiro tratamento em cada ano e como denominador a população com 15 anos ou mais do município de Santos estimada para primeiro de julho. Para investigar possíveis disparidades dessas taxas por local de residência, utilizou-se o Índice Paulista de Vulnerabilidade Social.

Em seguida, descreveu-se a população de estudo por coortes anuais de ingresso na pesquisa, ou seja, de início do primeiro tratamento, segundo características sociodemográficas, comorbidades, características do diagnóstico e do tratamento e de seus desfechos. Os desfechos são analisados segundo o esquema terapêutico ao qual o paciente foi submetido.

A análise descritiva foi realizada por meio de comparações entre proporções; para as variáveis categóricas utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson, o Exato de Fisher e o qui-quadrado de tendência, por sua vez, para as variáveis contínuas os testes de Kruskal-Wallis.

3.10 Considerações Éticas da Pesquisa

A pesquisa observará as recomendações da Resolução nº 466 de 12/12/2012- Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. O estudo foi realizado com fundamento em análise de dados secundários, referentes às informações de rotina da vigilância da TB incluindo dados clínico-epidemiológicos e de laboratório completadas por dados disponíveis em fontes já citadas.

Os autores assumirão o compromisso de garantir a privacidade das

informações e o anonimato dos sujeitos, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 408/13, Anexo A) e do IAL de São Paulo (protocolo 08E/2013, Anexo B).

4 RESULTADOS

4.1 Seleções da população de estudo e suas características sociodemográficas e comorbidades

Foram notificados 2552 casos de TB ao sistema de vigilância no município de Santos (SP) no período de 2008-2014. Desse total, foram excluídos 2,3% (59/2552) por serem menores de 15 anos, 17,2% (438/2552) por serem casos de TB extrapulmonar e 2,6% (67/2552) por mudança diagnóstica. Os 1988 casos restantes foram classificados como sendo TBP, desse total, 0,8% (16/1988) não tinham residência confirmada no município; 3,1% (61/1988) não foram tratados no município; 12,0% (238/1988) apresentavam tratamentos anteriores ou iniciaram o primeiro tratamento antes do início do estudo (2008); 1,5% (30/1988) iniciaram o tratamento com outro esquema não sendo RHZ e RHZE; 1,3% (26/1988) estavam em tratamento ao final do período de acompanhamento dos casos (31/12/2015) e 0,7% (14/1988) foram transferidos para outro Estado. Portanto, foram incluídos no estudo 1603 casos com TBP (**Figura 7**).

Dos 1603 casos estudados, 67,2% (1077/1603) eram do sexo masculino, a mediana de idade situou em 39 anos, com 64,0% (1026/1603) pertencente a faixa etária 20-49 anos. Para os casos onde as informações sobre escolaridade (1169/1603) e etnia (1167/1603) eram disponíveis, 44,4% (519/1169) possuíam entre 8 e 11 anos de escolaridade, 53,5% (625/1167) eram brancos (informação autoreferida). Foi possível confirmar o local de residência para 94,9% (1522/1603) dos casos onde 24,7% (376/1522) residiam em local considerado, segundo a classificação do IPVS de vulnerabilidade alta.

Para 3,6% (57/1603) dos casos não tinham residência fixa, ou seja, eram considerados moradores de rua. Os casos entre indivíduos privados de liberdade corresponderam a 0,9% (14/1603) (**Tabela 1**).

Para as comorbidade, 2,2% (35/1603) apresentavam doença mental, 7,7% (123/1603) eram diabéticos e o alcoolismo foi observado em 9,4% (151/1603) dos casos (**Tabela 1**).

Figura 7: Seleção dos pacientes do estudo, município de Santos (SP). 2008-2014.

Tabela 1: Características sociodemográficas e comorbidades da coorte de casos novos de tuberculose pulmonar. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.

	Coorte de casos novos							Total n=1603 n (%)	Valor de p
	2008 n=232 n (%)	2009 n=241 n (%)	2010 n=218 n (%)	2011 n=244 n (%)	2012 n=197 n (%)	2013 n=238 n (%)	2014 n=233 n (%)		
Características									
Sexo									0,374
Feminino	75 (32,3)	83 (34,4)	58 (26,6)	79 (32,4)	66 (33,5)	89 (37,4)	76 (32,6)	526 (32,8)	
Masculino	157 (67,7)	158 (65,6)	160 (73,4)	165 (67,6)	131 (66,5)	149 (62,6)	157 (67,4)	1077 (67,2)	
Faixa Etária									0,109
Mediana em anos	39,5	41,0	38,0	38,0	38,0	38,5	35,0	39,0	
15-19 anos	17 (7,3)	08 (3,3)	16 (7,3)	13 (5,3)	15 (7,6)	20 (8,4)	27 (11,6)	116 (7,2)	
20-49 anos	147 (63,4)	154 (63,9)	138 (63,3)	168 (68,9)	127 (64,5)	141 (59,2)	151 (64,8)	1026 (64,0)	
50-59 anos	38 (16,4)	44 (18,3)	37 (17,0)	36 (14,8)	39 (19,8)	45 (18,9)	27 (11,6)	266 (16,6)	
>=60 anos	30 (12,9)	35 (14,5)	27 (12,4)	27 (11,1)	16 (8,1)	32 (13,4)	28 (12,0)	195 (12,2)	
Escolaridade									0,008
< 8 anos	73 (41,2)	97 (48,5)	49 (32,0)	76 (45,2)	50 (36,2)	58 (33,3)	51 (32,1)	454 (38,8)	
8 – 11 anos	84 (47,5)	70 (35,0)	72 (47,1)	69 (41,1)	64 (46,4)	87 (50,0)	73 (45,9)	519 (44,4)	
> 12 anos ou mais	20 (11,3)	33 (16,5)	32 (20,9)	23 (13,7)	24 (17,4)	29 (16,7)	35 (22,0)	196 (16,8)	0,059*
Raça/Cor									0,033
Branco	62 (53,9)	89 (63,6)	98 (60,9)	97 (50,5)	79 (49,4)	102 (52,6)	98 (47,8)	625 (53,6)	
Não Brancos	53 (46,1)	51 (36,4)	63 (39,1)	95 (49,5)	81 (50,6)	92 (47,4)	107 (52,2)	542 (46,4)	0,009*
Local de residência¹									0,334
Baixíssima vulnerabilidade	33 (14,9)	52 (21,9)	26 (12,3)	44 (18,6)	26 (13,9)	37 (17,1)	40 (18,8)	258 (17,0)	
Vulnerabilidade muito baixa	26 (11,8)	37 (15,6)	35 (16,5)	28 (11,9)	23 (12,3)	36 (16,7)	23 (10,8)	208 (13,7)	
Vulnerabilidade baixa	47 (21,3)	53 (22,4)	45 (21,2)	39 (16,5)	41 (21,9)	49 (22,7)	44 (20,7)	318 (20,9)	
Vulnerabilidade média	50 (22,6)	38 (16,0)	56 (26,4)	66 (28,0)	43 (23,0)	39 (18,1)	44 (20,7)	336 (22,1)	
Vulnerabilidade alta	61 (27,6)	52 (21,9)	47 (22,2)	56 (23,7)	49 (26,2)	51 (23,6)	60 (28,2)	376 (24,7)	
Vulnerabilidade muito alta	03 (1,4)	03 (1,3)	03 (1,4)	01 (0,4)	04 (2,1)	02 (0,9)	02 (0,9)	18 (1,2)	
Não classificado	01 (0,5)	02 (0,8)	0	02 (0,8)	01 (0,5)	02 (0,9)	0	08 (0,5)	

Tabela 1: Características sociodemográficas e comorbidades da coorte de casos novos de tuberculose pulmonar. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014. **Continuação.**

	Coorte de casos novos							Total n=1603 n (%)	Valor de <i>p</i>
	2008 n=232 n (%)	2009 n=241 n (%)	2010 n=218 n (%)	2011 n=244 n (%)	2012 n=197 n (%)	2013 n=238 n (%)	2014 n=233 n (%)		
Características									
Sem residência fixa²									0,218
Não	225 (97,0)	237 (98,3)	212 (97,2)	236 (96,7)	187 (94,9)	224 (94,1)	225 (96,6)	1546 (96,4)	
Sim	07 (3,0)	04 (1,7)	06 (2,8)	08 (3,3)	10 (5,1)	14 (5,9)	08 (3,4)	57 (3,6)	
Privado de Liberdade									0,181
Não	230 (99,1)	241 (100,0)	218 (100,0)	242 (99,2)	195 (99,0)	235 (98,7)	228 (97,9)	1589 (99,1)	
Sim	02 (0,9)	0	0	02 (0,8)	02 (1,0)	03 (1,3)	05 (2,1)	14 (0,9)	0,026*
Sorologia para HIV									0,015
Negativo	155 (68,3)	164 (68,9)	145 (68,7)	174 (74,7)	127 (70,2)	194 (83,6)	166 (75,1)	1125 (72,9)	
Positivo	30 (13,2)	34 (14,3)	26 (12,3)	27 (11,6)	21 (11,6)	20 (8,6)	19 (8,6)	177 (11,5)	0,018*
Não realizado	42 (18,5)	40 (16,8)	40 (19,0)	32 (13,7)	33 (18,2)	18 (7,8)	36 (16,3)	241 (15,6)	
Diabetes									0,622
Não	209 (90,1)	221 (91,7)	204 (93,6)	229 (93,6)	180 (91,4)	218 (91,6)	219 (94,0)	1480 (92,3)	
Sim	23 (9,9)	20 (8,3)	14 (6,4)	15 (6,1)	17 (8,6)	20 (8,4)	14 (6,0)	123 (7,7)	
Alcoolismo									0,276
Não	213 (91,8)	226 (93,8)	194 (89,0)	222 (91,0)	181 (91,9)	212 (89,1)	204 (87,6)	1452 (90,6)	
Sim	19 (8,2)	15 (6,2)	24 (11,0)	22 (9,0)	16 (8,1)	26 (10,9)	29 (12,4)	151 (9,4)	0,052*
Doença mental									0,145
Não	231 (99,6)	238 (98,8)	211 (96,8)	241 (98,8)	190 (96,4)	231 (97,1)	226 (97,0)	1568 (97,8)	
Sim	01 (0,4)	03 (1,2)	07 (3,2)	03 (1,2)	07 (3,6)	07 (2,9)	07 (3,0)	35 (2,2)	0,027*

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. ¹ Local de residência segundo Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS). ² Residentes em Santos (SP), mas sem domicílio fixo (morador de rua). * Valor de *p* qui-quadrado tendência linear. Quando a soma das categorias de cada variável for menor que o número de casos estudados, a diferença decorre da ausência de informação. Diferença significativa com valor de *p*<0.05.

4.2 Taxas de incidência e mortalidade

Os pacientes incluídos no estudo abrangem o universo de casos de TBP entre maiores de 15 anos ocorridos no município de Santos, no período do estudo e que cumpriram os critérios de inclusão e de exclusão. Portanto, as taxas de mortalidade expressam a carga da TB na população objeto de estudo.

A taxa de incidência anual média de TBP para o período de 2008 a 2014 entre os indivíduos > 15 anos de idade no município de Santos foi de 65,6/100.000 habitantes-ano. Para o período anterior a introdução no novo esquema (2008-2009) e pós-novo esquema (2011-2014) as taxas de incidência anuais médias de TBP, foram de respectivamente, 67,7 e de 65,3/100.000 habitantes-ano (**Figura 8**).

A taxa de incidência anual média de TBP no período do estudo na população feminina foi de 38,9/100.000 habitantes-ano, enquanto que para o sexo masculino foi de 98,7/100.000 habitantes-ano. Observaram-se maiores taxas no sexo feminino no ano de 2013 (45,7/100.000 habitantes) e para o sexo masculino (105,3/100.000 habitantes) no ano de 2011 (**Figura 8**).

O grupo etário que apresentou taxa de incidência anual média mais elevada foi o de 20 a 49 anos de idade com 78,7/100.000 habitantes-ano, atingindo níveis mais elevados no sexo masculino, ou seja, 109,3/100.000 habitantes-ano (**Figura 9**).

Figura 8: Taxa de incidência anual de tuberculose pulmonar (TBP) na população de estudo acima de 15 anos. Município de Santos (SP). 2008-2014.

Figura 9: Taxa de incidência anual de tuberculose pulmonar (TBP) na população de estudo acima de 15 anos, segundo faixa etária e sexo. Município de Santos (SP). 2008-2014.

Segundo a classificação do Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPVS) para a área insular do município de Santos, as taxas anuais médias de incidência para o período do estudo mostraram uma distribuição desigual, variando de 30,5 a 119,3/100.000 habitantes-ano para os grupos de baixíssima vulnerabilidade (Grupo 1) e vulnerabilidade alta (Grupo 5), respectivamente. A taxa de incidência anual média para área continental, predominantemente rural, foi de 48,1/100.000 habitantes, enquanto a taxa da área insular foi de 61,9/100.000 habitantes (**Figura 10**).

Figura 10: Taxa média anual de incidência de TBP na população acima de 15 anos, segundo área geográfica, região de residência, por 100.000 habitantes/ano e Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS) Município de Santos (SP), Brasil. 2008-2014.

As taxas anuais médias de mortalidade por TBP entre maiores de 15 anos para todo o período de estudo (2008-2014) foi de 1,4/100.000 habitantes-ano, com patamares mais elevados no sexo masculino com 2,7 e entre indivíduos com 50 anos ou mais de idade, os quais situaram-se 2,3/100.000 habitantes-ano (**Figura 11 e 12**). Para o período anterior (2008-2009) e posterior (2011-2014) a introdução do RHZE, foi respectivamente de, 2,3 e 1,1/100.000 habitantes- ano.

Figura 11: Taxa de mortalidade por TBP na população de estudo acima de 15 anos de idade, Município de Santos (SP), 2008-2014.

Figura 12: Taxa de mortalidade por TBP na população de estudo entre maiores de 15 anos de idade, por faixa etária. Município de Santos (SP), 2008-2014.

Para os óbitos por outras causas, entre pacientes de TBP, as taxas anuais médias para 2008 a 2014 foram de 2,2/100.000 habitantes-ano; enquanto que, para o sexo masculino foi de 3,6 e sexo feminino de 1,0 (**Figura 13**). Observamos patamares mais elevados na faixa etária com 50 anos ou mais com 3,1/100.000 habitantes-ano (**Figura 14**). Para o período anterior e posterior a introdução do RHZE foi respectivamente, de 3,1 e 1,4/100.000 habitantes.

Figura 13: Taxa de mortalidade por outras causas na população de estudo acima de 15 anos. Município de Santos (SP), 2008-2014.

Figura 14: Taxa de mortalidade por outras causas na população de estudo acima de 15 anos por faixa etária. Município de Santos (SP), 2008-2014.

4.3 Características dos serviços

Para a descoberta do caso, descrita na **Tabela 2**, estava disponível a informação em 98,6% (1580/1603) com tempo médio da demora entre o início dos sintomas e o tratamento foram de 54,2 dias. Em 55,0% (869/1580) dos casos foram diagnosticados em demanda ambulatorial, 30,2% (477/1580) em prontos socorros, 11,6% (184/1580) por elucidação diagnóstica em hospital, 2,0% (31/1580) pela investigação de contato de casos, 1,1% (17/1580) por busca ativa e 0,1% (02/1580) pós-óbito.

Com referência ao serviço de saúde e tratamento, 84,2% (1349/1603) tiveram atendimento na Unidade Básica de Saúde (UBS); 91,9% (1473/1603) foi possível informação sobre tratamento supervisionado com cobertura DOTS em 60,9% (897/1473). Mudaram de esquema 2,5% (40/1603) e 17,8% (286/1603) foram hospitalizados durante ao tratamento. Para os 286/1603 pacientes internados 247 foram internados ao menos uma vez, 34 por duas vezes e 05 por três vezes, totalizando 286 internações. O tempo médio para a primeira internação foi de 42 dias, da segunda e terceira internação de, respectivamente, 79 e 158 dias (**Tabela 2**).

A informação para o número de comunicantes domiciliares foi disponível para 91,6% (1468/1603) dos casos, totalizando 3842 comunicantes. Desses comunicantes para os quais dispúnhamos de informação, foram examinados 1564/3842 (40,7%), com 127/1564 (8,1%) comunicantes doentes. Entre os casos tratados pelo esquema RHZ, 17,5% (672/3842) de seus comunicantes foram examinados com a identificação 16 casos novos. Entre os casos tratados

pelo esquema RHZE, 23,2% (892/3842) de seus comunicantes foram examinados com a identificação 11 casos novos.

Tabela 2: Características do serviço de saúde e tratamento da coorte dos casos novos de tuberculose pulmonar. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.

	Coorte de casos novos							Valor de <i>p</i>
	2008 n=232 n (%)	2009 n=241 n (%)	2010 n=218 n (%)	2011 n=244 n (%)	2012 n=197 n (%)	2013 n=238 n (%)	2014 n=233 n (%)	Total n=1603 n (%)
Características								
Descoberta do caso								0,013
Demanda ambulatorial	134 (58,0)	143 (60,9)	110 (51,2)	137 (57,8)	108 (55,4)	125 (53,0)	112 (48,5)	869 (55,0)
Elucidação diagnóstica	17 (7,4)	23 (9,8)	35 (16,3)	22 (9,3)	22 (11,3)	36 (15,3)	29 (12,6)	184 (11,6)
Pronto socorro	75 (32,5)	63 (26,8)	67 (31,2)	69 (29,1)	60 (30,8)	67 (28,4)	76 (32,9)	477 (30,2)
Investigação de contato	03 (1,3)	05 (2,1)	01 (0,5)	05 (2,1)	02 (1,0)	04 (1,7)	11 (4,8)	31 (2,0)
Pós-óbito	02 (0,9)	0	0	0	0	0	0	02 (0,1)
Busca ativa	0	01 (0,4)	02 (0,9)	04 (1,7)	03 (1,5)	04 (1,7)	03 (1,3)	17 (1,1)
Unidade de Atendimento								0,241
Ambulatorial	10 (4,3)	06 (2,5)	10 (4,6)	05 (2,0)	09 (4,6)	08 (3,4)	05 (2,1)	53 (3,3)
CRT/AIDS	26 (11,2)	33 (13,7)	20 (9,2)	20 (8,2)	15 (7,6)	17 (7,1)	14 (6,0)	145 (9,0)
UBS	184 (79,3)	191 (79,3)	178 (81,7)	214 (87,7)	166 (84,3)	206 (86,6)	210 (90,1)	1349 (84,2)
Hospital Público	06 (2,6)	04 (1,7)	04 (1,8)	01 (0,4)	01 (0,5)	01 (0,4)	02 (0,9)	19 (1,2)
Hospital Privado	03 (1,3)	03 (1,2)	01 (0,5)	01 (0,4)	02 (1,0)	01 (0,4)	0	11 (0,7)
Pronto Socorro	03 (1,3)	04 (1,7)	05 (2,3)	03 (1,2)	04 (2,0)	05 (2,1)	02 (0,9)	26 (1,6)
Esquema do 1º tratamento								<0,0001
RHZ	232 (100,0)	238 (98,8)	01 (0,5)	03 (1,2)	02 (1,0)	01 (0,4)	0	477 (29,8)
RHZE	0	03 (1,2)	217 (99,5)	241 (98,8)	195 (99,0)	237 (99,6)	233 (100,0)	1126 (70,2)
Retratamentos								0,680
1 tratamento	20 (74,1)	14 (73,7)	17 (85,0)	13 (92,9)	11 (91,7)	09 (81,8)	05 (83,3)	89 (81,7)
2 ou mais tratamentos	07 (25,9)	05 (26,3)	03 (15,0)	01 (7,1)	01 (8,3)	02 (18,2)	01 (16,7)	20 (18,3)
Tratamento Supervisionado								<0,0001
Não	55 (29,6)	72 (36,2)	82 (40,4)	117 (48,5)	91 (49,7)	91 (38,9)	68 (30,0)	576 (39,1)
Sim	131 (70,4)	127 (63,8)	121 (59,6)	124 (51,5)	92 (50,3)	143 (61,1)	159 (70,0)	897 (60,9)

Tabela 2: Características do serviço de saúde e tratamento da coorte dos casos novos de tuberculose pulmonar. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014. **Continuação.**

	Coorte de casos novos							Total n=1603 n (%)	Valor de p
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
	n=232 n (%)	n=241 n (%)	n=218 n (%)	n=244 n (%)	n=197 n (%)	n=238 n (%)	n=233 n (%)		
Características									
Mudança de esquema do tratamento atual									0,238
Não	224 (96,6)	233 (96,7)	215 (98,6)	243 (99,6)	192 (97,5)	230 (96,6)	226 (97,0)	1563 (97,5)	
Sim	08 (3,4)	08 (3,3)	03 (1,4)	01 (0,4)	05 (2,5)	08 (3,4)	07 (3,0)	40 (2,5)	
Internação									0,039
Não	182 (78,4)	186 (77,2)	174 (79,8)	203 (83,2)	167 (84,8)	202 (84,9)	203 (87,1)	1317 (82,2)	
Sim	50 (21,6)	55 (22,8)	44 (20,2)	41 (16,8)	30 (15,2)	36 (15,1)	30 (12,9)	286 (17,8)	0,000*
Desfecho do 1º tratamento									0,017
Cura	178 (76,7)	179 (74,3)	166 (76,1)	193 (79,1)	153 (77,7)	189 (79,4)	191 (82,0)	1249 (77,9)	0,055*
Abandono	24 (10,3)	32 (13,3)	30 (13,8)	34 (13,9)	35 (17,8)	33 (13,9)	32 (13,7)	220 (13,7)	
Retratamento pós-cura	11 (4,7)	05 (2,1)	08 (3,7)	04 (1,6)	02 (1,0)	02 (0,8)	0	32 (2,0)	<0,0001*
Falência	03 (1,3)	03 (1,2)	0	03 (1,2)	02 (1,0)	0	03 (1,3)	14 (0,9)	
Óbito TB	08 (3,4)	08 (3,3)	03 (1,4)	04 (1,6)	03 (1,5)	07 (2,9)	02 (0,9)	35 (2,2)	0,090*
Óbito NTB*	08 (3,4)	14 (5,8)	11 (5,0)	06 (2,5)	02 (1,0)	07 (2,9)	05 (2,1)	53 (3,3)	0,028*
Tempo de tratamento até a Cura									
Mediana em semana	27,0	27,0	27,0	27,0	27,0	28,0	28,0	27,0	
Média em semanas	29,2	30,1	30,6	28,6	28,8	30,0	30,8	29,8	
Tempo de tratamento até Abandono									
Mediana em semana	14,0	13,5	8,5	16,5	14,0	16,0	11,0	14,0	
Média em semanas	15,0	14,3	10,7	14,2	14,7	15,2	15,4	14,2	

CRT/AIDS: Centro de Referência Tratamento AIDS. UBS: Unidade Básica de Saúde. RHZ: R: Rifampicina, H: Isoniazida, Z: Pirazinamida. RHZE: R: Rifampicina, H: Isoniazida, Z: Pirazinamida, E: Etambutol. TB: Tuberculose. NTB: Não Tuberculose. * Valor de *p* qui-quadrado tendência linear. Diferença significativa com valor de $p < 0.05$. Quando a soma das categorias de cada variável for menor que o número de casos estudados, a diferença decorre da ausência de informação.

4.4 Análise descritiva por coortes anuais de início de tratamento

Analizando a população de estudo por coortes anuais de ingresso na pesquisa, ou seja, de início do primeiro tratamento, ao compararmos às coortes de 2008 com a de 2014, verifica-se aumento da escolaridade com 12 anos ou mais de estudo (11,3% versus 22,0%; $p=0,008$, X^2 tendência linear), etnia não branca (46,1% versus 52,2%; $p=0,009$, X^2 tendência linear) de casos entre privados de liberdade (0,9% versus 2,1%; $p=0,026$, X^2 tendência linear), casos doença mental (0,4% versus 3,0%; $p=0,027$, X^2 tendência linear), descoberta por elucidação diagnóstica (7,4% versus 12,6%; $p=0,049$, X^2 tendência linear), investigação de contato de casos (1,3% versus 4,8%; $p=0,040$, X^2 tendência linear), e casos atendidos em UBS (79,3% versus 90,1%; $p<0,0001$, X^2 tendência linear). Houve declínio quanto à prevalência da infecção pelo HIV (13,2% versus 8,6%; $p=0,018$, X^2 tendência linear) e das internações durante o tratamento (21,6% versus 12,9%; $p<0,0001$, X^2 tendência linear) (**Tabela 1 e 2**).

4.5 Desfechos de tratamento

Dos 1603 pacientes estudados, 29,8% (477/1603) foram tratados inicialmente com esquema RHZ e 70,2% (1126/1603) tratados com esquema RGZE (**Figura 15**).

Ao analisarmos os desfechos do primeiro tratamento para todo o período do estudo (2008-2014) entre os 1603 casos estudados, a taxa de cura foi de 79,9% (1281/1603), sendo 2,5% (32/1281) submetidos à retratamento pós-cura (**Tabela 2**).

O abandono de tratamento situou-se em 13,7% (220/1603), dos quais 70,0% (154/220) sem retratamento e 30,0% (66/220) fizeram um retratamento pós-abandono e 6,4% (14/220) dois ou mais retratamentos pós-abandono, sendo 36,4% (24/66) submetidos ao primeiro tratamento com RHZ e 63,6% (42/66) ao esquema RHZE. Finalmente a falência foi de 0,9% (14/1603), dos quais 78,6% (11/14) fizeram um retratamento pós-falência e 21,4% (03/14) dois ou mais retratamentos pós-falência, sendo 54,5% (06/11) tratados com RHZ no primeiro tratamento e 45,5% (05/11) tratados com RHZE (**Tabela 2 e Figura 15**).

A proporção de óbitos no primeiro tratamento foi de 5,5% (88/1603) sendo observados 2,2% (35/1603) de óbitos por TB e 3,3% (53/1603) óbitos por outras causas (**Tabela 2**). Os desfechos segundo o esquema de tratamento encontram-se na **Figura 15**.

4.5.1 Análise dos desfechos por coortes anuais

Analisando os desfechos de tratamento das coortes anuais de ingresso na pesquisa, ou seja, de início do primeiro tratamento, ao compararmos a coorte de 2008 com a de 2014, verifica-se oscilação da taxa de cura de 76,7% até 82,0%, porém sem tendência de elevação ($p=0,055$, X^2 de tendência), por

outro lado, houve declínio da proporção de retratamento pós- cura (4,7% versus zero; $p < 0,0001$, X^2 tendência), de óbitos por TB (3,4% versus 0,9%; $p = 0,090$; X^2 tendência), e óbitos por outras causas (3,4% versus 2,1%; $p = 0,028$; X^2 tendência) (**Tabela 2**).

Figura 15: Evolução dos casos tratados com esquema inicial RHZ e RHZE. Município de Santos (SP). 2008-2014.

4.6 Características e desfechos do primeiro tratamento entre pacientes com comorbidades

Analisando os 177 casos TB/HIV, 73,4% (130/177) havia informação quanto à etnia em 73,4% (130/177) e para esses 58,5% (76/130) eram brancos; 11,9% (21/177) faziam uso de álcool e 18,6% (33/177) era drogadictos, **Tabela 3**.

A comparação das coortes de tratamento inicial (2008) e final (2014) dos 177 casos TB/HIV mostrou aumento na proporção dos casos com maior nível de escolaridade (12 anos ou mais) de 4,8% versus 36,4% ($p=0,024$, X^2 tendência linear); para os que tinham informação quanto à etnia, houve aumento da proporção dos não brancos de 25,0% para 52,6% ($p<0,009$, X^2 tendência linear). Nessa mesma análise tiveram aumento os casos de alcoolismo (0,0 versus 47,4%; $p<0,0001$, X^2 tendência linear) e drogadição (3,3% versus 36,8%; $p<0,0001$, X^2 tendência linear) (**Tabela 3**).

Com referência aos desfechos dos casos com infecção HIV (177) nessa população 62,1% (110/177) evoluíram para cura, 19,2%% (34/177) abandonaram o tratamento, 4,0% (07/177) retrataram pós-cura e 14,1% (25/177) foram a óbito por outras causas (**Tabela 3**).

Os desfechos de tratamentos dos 123 casos diabéticos, 79,7% (98/123) tiveram a cura como desfecho, 7,3% (09/123) abandonaram o tratamento, 0,8% (01/123) tiveram retratamento pós-cura, 2,4% (03/23) tiveram falência, 5,7% (07/123) foram a óbito por TB e 4,1% (05/123) óbitos por outra causa. ($p=0,579$).

Para os 151 casos de alcoolismo foram observados 58,3% (88/151) de cura, 25,8% de abandono, 2,6% (04/151) de retratamentos pós-cura, 6,0% (09/151) de óbitos por TB e 7,3% (11/151) óbitos por outras causas ($p=0,580$).

Tabela 3: Coorte dos casos de tuberculose pulmonar HIV positivos, segundo características sociodemográficas, comorbidades e desfecho de tratamento. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.

Coorte de casos TB HIV									Valor de <i>p</i>
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total	
	n=30 n (%)	n=34 n (%)	n=26 n (%)	n=27 n (%)	n=21 n (%)	n=20 n (%)	n=19 n (%)	n=177 n (%)	
Características									
Sexo									0,171
Feminino	18 (60,0)	13 (38,2)	10 (38,5)	07 (25,9)	08 (25,9)	09 (45,0)	05 (26,3)	70 (39,5)	
Masculino	12 (40,0)	21 (61,8)	16 (61,5)	20 (74,1)	13 (61,9)	11 (55,0)	14 (73,7)	107 (60,5)	
Faixa Etária									0,598
Mediana em anos	39,5	41,0	38,0	38,0	38,0	38,5	35,0	39,0	
15-19 anos	0	0	0	0	0	01 (5,0)	0	01 (0,6)	
20-49 anos	23 (76,7)	28 (82,4)	19 (73,1)	21 (77,8)	17 (81,0)	13 (65,0)	17 (89,5)	138 (78,0)	
50-59 anos	04 (13,3)	03 (8,8)	06 (23,1)	04 (14,8)	04 (19,0)	04 (20,0)	02 (10,5)	27 (15,3)	
>=60 anos	03 (10,0)	03 (8,8)	01 (3,8)	02 (7,4)	0	02 (10,0)	0	11 (6,2)	
Escolaridade									0,197
< 8 anos	12 (57,1)	20 (69,0)	10 (55,6)	12 (57,1)	08 (42,1)	07 (43,8)	03 (27,3)	72 (53,3)	
8 – 11 anos	08 (38,1)	08 (27,6)	05 (27,8)	07 (33,3)	07 (36,8)	08 (50,0)	04 (36,4)	47 (34,8)	
> 12 anos ou mais	01 (4,8)	01 (3,4)	03 (16,7)	02 (9,5)	04 (21,1)	01 (6,3)	04 (36,4)	16 (11,9)	0,024*
Raça/Cor									0,006
Branco	12 (75,0)	18 (72,0)	14 (87,5)	06 (31,6)	07 (41,2)	10 (55,6)	09 (47,4)	76 (58,5)	
Não Brancos	04 (25,0)	07 (28,0)	02 (12,5)	13 (68,4)	10 (58,8)	08 (44,4)	10 (52,6)	54 (41,5)	0,009*
Local de residência¹									0,315
Baixíssima vulnerabilidade	07 (24,1)	08 (25,0)	02 (8,3)	07 (29,2)	03 (16,7)	06 (31,6)	04 (26,7)	37 (23,0)	
Vulnerabilidade muito baixa	03 (10,3)	08 (25,0)	04 (16,7)	02 (8,3)	01 (5,6)	04 (21,1)	0	22 (13,7)	
Vulnerabilidade baixa	06 (20,7)	07 (21,9)	07 (29,2)	08 (33,3)	04 (22,2)	04 (21,1)	04 (26,7)	40 (24,8)	
Vulnerabilidade média	06 (20,7)	07 (21,9)	07 (29,2)	04 (16,7)	06 (33,3)	03 (15,8)	01 (6,7)	34 (21,1)	
Vulnerabilidade alta	07 (24,1)	02 (6,3)	04 (16,7)	03 (12,5)	03 (16,7)	02 (10,5)	06 (40,0)	27 (16,8)	
Vulnerabilidade muito alta	0	0	0	0	01 (5,6)	0	0	01 (0,6)	

Tabela 3: Coorte dos casos de tuberculose pulmonar HIV positivos, segundo características sociodemográficas, comorbidades e desfecho de tratamento. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014. **Continuação**

Coorte de casos TB HIV									Valor de <i>p</i>
	2008 n=30 n (%)	2009 n=34 n (%)	2010 n=26 n (%)	2011 n=27 n (%)	2012 n=21 n (%)	2013 n=20 n (%)	2014 n=19 n (%)	Total n=177 n (%)	
Características									
Sem residência fixa²									0,806
Não	29 (96,7)	32 (94,1)	24 (92,3)	24 (88,9)	18 (85,7)	19 (95,0)	17 (89,5)	163 (92,1)	
Sim	01 (3,3)	02 (5,9)	02 (7,7)	03 (11,1)	03 (14,3)	01 (5,0)	02 (10,5)	14 (7,9)	
Diabetes									0,693
Não	30	33 (97,1)	25 (96,2)	27 (100,0)	20 (95,2)	20 (100,0)	19 (100,0)	174 (98,3)	
Sim	0	01 (2,9)	01 (3,8)	0	01 (4,8)	0	0	03 (1,7)	
Alcoolismo									<0,0001
Não	30	33 (97,1)	22 (84,6)	24 (88,9)	19 (90,5)	18 (90,0)	10 (52,6)	156 (88,1)	
Sim	0	01 (2,9)	04 (15,4)	03 (11,1)	02 (9,5)	02 (10,0)	09 (47,4)	21 (11,9)	<0,0001*
Drogadição									<0,0001
Não	29 (96,7)	34 (100,0)	20 (76,9)	23 (85,2)	14 (66,7)	12 (60,0)	12 (63,2)	144 (81,4)	
Sim	01 (3,3)	0	06 (23,1)	04 (14,8)	07 (33,3)	08 (40,0)	07 (36,8)	33 (18,6)	<0,0001*
Desfecho do tratamento atual									0,742
Cura	18 (60,0)	17 (50,0)	15 (57,7)	18 (66,7)	14 (66,7)	15 (75,0)	13 (68,4)	110 (62,1)	
Abandono	06 (20,0)	09 (26,5)	06 (23,1)	02 (7,4)	05 (23,8)	03 (15,0)	03 (15,8)	34 (19,2)	
Retratamento pós-cura	02 (6,7)	02 (5,9)	01 (3,8)	02 (7,4)	0	0	0	07 (4,0)	
Falência	0	0	0	0	0	0	01 (5,3)	01 (0,6)	
Óbito TB	0	0	0	0	0	0	0	0	
Óbito NTB	04 (13,3)	06 (17,6)	04 (15,4)	05 (18,5)	02 (9,5)	02 (10,0)	02 (10,5)	25 (14,1)	

TB: Tuberculose. NTB: Não Tuberculose. HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. ¹ Local de residência segundo classificação Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS). ² Residentes em Santos (SP), mas sem domicílio fixo (morador de rua). *Valor de *p* qui-quadrado tendência linear. Quando a soma das categorias de cada variável for menor que o número de casos estudados, a diferença decorre da ausência de informação. Diferença significativa com valor de *p*<0,05

4.7 Retratamentos

A **Tabela 4** faz referência aos casos de retratamento dentro do período de estudo. Dos 1603 pacientes estudados 109 (6,8%) foram submetidos à retratamentos. Dos 109 pacientes retratados, 81,7% (89/109) tiveram 2 tratamentos e 18,3% (20/109) 3 ou mais tratamentos, totalizando 138 retratamentos. Desse total, 26,0% (36/138) corresponderam a retratamento pós-cura, 63,7% (88/138) corresponderam a pós-abandono, e 10,1% (14/138) foram por retratamento pós-falência (**Tabela 4 e Figura 15**).

Para 57,8% (63/109) o esquema do primeiro retratamento foi RHZ e 42,2% (46/109) RHZE (**Tabela 4**).

No desfecho do primeiro retratamento, 52,3% (57/109) evoluíram para cura, 2,8% (03/109) tiveram retratamentos pós-cura, 32,1% (35/109) abandonaram, 3,7% (04/109) faliram, 3,7% (04/109) morreram por TB e 5,5% (06/109) morreram por outras causas (**Tabela 4**).

Tabela 4: Características do tratamento dos 109 casos que apresentaram dois ou mais tratamentos durante o período do estudo. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.

	Coorte de retratamentos							Total n=109 n (%)	Valor de <i>p</i>
	2008 n=27 n (%)	2009 n=19 n (%)	2010 n=20 n (%)	2011 n=13 n (%)	2012 n=12 n (%)	2013 n=12 n (%)	2014 n=06 n (%)		
Características									
Tratamentos									0,702
2 tratamentos	20 (74,1)	14 (73,7)	17 (85,0)	12 (92,3)	11 (91,7)	10 (83,3)	05 (83,3)	89 (81,7)	
3 ou mais tratamentos	07 (25,9)	05 (26,3)	03 (15,0)	01 (7,7)	01 (8,3)	02 (16,7)	01 (16,7)	20 (18,3)	
Tipo do 1º retratamento									0,494
Pós-cura	11 (40,7)	05 (26,3)	08 (40,0)	03 (23,1)	02 (16,7)	03 (25,0)	0	32 (29,4)	
Pós-abandoo	13 (48,1)	11 (57,9)	12 (60,0)	08 (61,5)	08 (66,7)	09 (75,0)	05 (83,3)	66 (60,6)	
Pós-falência	03 (11,1)	03 (15,8)	0	02 (15,4)	02 (16,7)	0	01 (16,7)	11 (10,1)	
Esquema do 1º tratamento									<0,0001
RHZ	27 (100,0)	19 (100,0)	0	0	0	0	0	46 (42,2)	
RHZE	0	0	20 (100,0)	13 (100,0)	12 (100,0)	12 (100,0)	06 (100,0)	63 (57,8)	
Esquema do 1º retratamento									0,002
RHZ	09 (33,3)	03 (15,8)	0	0	0	0	0	12 (11,0)	
RHZE	13 (48,1)	12 (63,2)	20 (100,0)	11 (84,6)	10 (83,3)	11 (91,7)	04 (66,7)	81 (74,3)	
Outros esquemas	05 (18,5)	04 (21,1)	0	02 (15,4)	02 (16,7)	01 (8,3)	02 (33,3)	16 (14,7)	
Desfecho do 1º retratamento									0,817
Cura	13 (48,1)	09 (47,4)	11 (55,0)	08 (61,5)	07 (58,3)	04 (33,3)	05 (83,3)	57 (52,3)	
Abandono	08 (29,6)	06 (31,6)	07 (35,0)	04 (30,8)	02 (16,7)	07 (58,3)	01 (16,7)	35 (32,1)	
Retratamento pós-cura	01 (3,7)	02 (10,5)	0	0	0	0	0	03 (2,8)	
Falência	02 (7,4)	0	01 (5,0)	0	01 (8,3)	0	0	04 (3,7)	
Óbito TB	02 (7,4)	0	0	01 (7,7)	01 (8,3)	0	0	04 (3,7)	
Óbito NTB	01 (3,7)	02 (10,5)	01 (5,0)	0	01 (8,3)	01 (8,3)	0	06 (5,5)	

RHZ: R: Rifampicina, H: Isoniazida, Z: Pirazinamida. RHZE: R: Rifampicina, H: Isoniazida, Z: Pirazinamida, E: Etambutol. TB: Tuberculose. NTB: Não Tuberculose. Diferença significativa com valor de $p < 0.05$. Quando a soma das categorias de cada variável for menor que o número de casos estudados, a diferença decorre da ausência de informação.

4.8 Características dos pacientes que abandonaram o primeiro tratamento

Para os 220 (13,7%) casos de abandono, observamos 75,5% (166/220) do sexo masculino, a mediana de idade situou em 35 anos e 80,0% (176/220) com idade entre 20-49 anos. Para os 69,5% (153/220) com informação de escolaridade, 54,9% (84/153) tinham menos de 8 anos de estudo. Foi possível informação quanto à etnia em 75,4% (166/220) com 53,6% (89/166) dos casos não brancos. Em 84,5% (186/220) dos casos tinha informação para residência com 30,1% (56/186) residentes em área classificada de vulnerabilidade média, segundo o IPVS e 12,3% (27/220) moradores de rua (**Tabela 5**).

Com referência as comorbidades 4,1% (09/220) eram diabéticos, 17,7% (39/220) faziam uso de álcool e 13,2% (29/220) faziam uso de drogas (**Tabela 5**).

Quanto ao tratamento, 70,0% (154/220) não voltaram aos serviços para retratamento e quando analisado por coortes inicial (2008) e final (2014) observamos aumento de 45,8% versus 84,4%; $p=0,001$, X^2 tendência linear (**Tabela 5**).

Tabela 5: Coorte dos casos de tuberculose pulmonar que tiveram como desfecho de tratamento o abandono, segundo características sociodemográficas e comorbidades. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014.

Coorte dos casos de abandono									Valor de <i>p</i>
	2008 n=24 n (%)	2009 n=32 n (%)	2010 n=30 n (%)	2011 n=34 n (%)	2012 n=35 n (%)	2013 n=33 n (%)	2014 n=32 n (%)	Total n=220 n (%)	
Características									0,476
Sexo									
Feminino	08 (33,3)	09 (28,1)	07 (23,3)	04 (11,8)	07 (20,0)	09 (27,3)	10 (31,3)	54 (24,5)	
Masculino	16 (66,7)	23 (71,9)	23 (76,7)	30 (88,2)	28 (80,0)	24 (72,7)	22 (68,8)	166 (75,5)	
Faixa Etária									0,670
<i>Mediana em anos</i>	33,0	38,0	34,0	30,5	40,0	32,0	34,0	35,0	
15-19 anos	01 (4,2)	01 (3,1)	02 (6,7)	02 (5,9)	01 (2,9)	03 (9,1)	03 (9,4)	13 (5,9)	
20-49 anos	19 (79,2)	26 (81,3)	21 (70,0)	28 (82,4)	28 (80,0)	27 (81,8)	27 (84,4)	176 (80,0)	
50-59 anos	02 (8,3)	02 (6,3)	05 (16,7)	02 (5,9)	06 (17,1)	03 (9,1)	01 (3,1)	21 (9,5)	
>=60 anos	02 (8,3)	03 (9,4)	02 (6,7)	02 (5,9)	0	0	01 (3,1)	10 (4,5)	
Escolaridade									0,757
< 8 anos	10 (55,6)	16 (66,7)	11 (50,0)	15 (65,2)	11 (50,0)	12 (50,0)	09 (45,0)	84 (54,9)	
8 – 11 anos	07 (38,9)	06 (25,0)	09 (40,9)	08 (34,8)	10 (45,5)	12 (50,0)	10 (50,0)	62 (40,5)	
> 12 anos ou mais	01 (5,6)	02 (8,3)	02 (9,1)	0	01 (4,5)	0	01 (5,0)	07 (4,6)	
Raça/Cor									0,361
Branco	07 (43,8)	05 (27,8)	14 (53,8)	11 (44,0)	16 (64,0)	12 (42,9)	12 (42,9)	77 (46,4)	
Não Brancos	09 (56,3)	13 (72,2)	12 (46,2)	14 (56,0)	09 (36,0)	16 (57,1)	16 (57,1)	89 (53,6)	
Residência¹									0,438
Baixíssima vulnerabilidade	03 (16,7)	07 (23,3)	04 (14,8)	03 (9,7)	0	03 (11,1)	02 (8,3)	22 (11,8)	
Vulnerabilidade muito baixa	01 (5,6)	05 (16,7)	01 (3,7)	02 (6,5)	04 (13,8)	02 (7,4)	0	15 (8,1)	
Vulnerabilidade baixa	05 (27,8)	08 (26,7)	04 (14,8)	06 (19,4)	05 (17,2)	09 (33,3)	07 (29,2)	44 (23,7)	
Vulnerabilidade média	05 (27,8)	05 (16,7)	08 (29,6)	14 (45,2)	11 (37,9)	04 (14,8)	09 (37,5)	56 (30,1)	
Vulnerabilidade alta	03 (16,7)	04 (13,3)	09 (33,3)	06 (19,4)	08 (27,6)	08 (29,6)	05 (20,8)	43 (23,1)	
Vulnerabilidade muito alta	01 (5,6)	0	01 (3,7)	0	01 (3,7)	01 (3,7)	01 (4,2)	05 (2,7)	
Não classificado	0	01 (3,3)	0	0	0	0	0	01 (0,5)	

Tabela 5: Coorte dos casos de tuberculose pulmonar que tiveram como desfecho de tratamento o abandono, segundo características sociodemográficas e comorbidades. Município de Santos (SP), Brasil, 2008-2014. ***Continuação***

Coorte dos casos de abandono									
	2008 n=24 n (%)	2009 n=32 n (%)	2010 n=30 n (%)	2011 n=34 n (%)	2012 n=35 n (%)	2013 n=33 n (%)	2014 n=32 n (%)	Total n=220 n (%)	Valor de <i>p</i>
Características									
Sem residência fixa²									0,661
Não	22 (91,7)	30 (93,8)	27 (90,0)	31 (91,2)	29 (82,9)	27 (81,8)	27 (84,4)	193 (87,7)	
Sim	02 (8,3)	02 (6,3)	03 (10,0)	03 (8,8)	06 (17,1)	06 (18,2)	05 (15,6)	27 (12,3)	
Diabetes									0,861
Não	24 (100,0)	30 (93,8)	28 (93,3)	33 (97,1)	34 (97,1)	31 (93,9)	31 (96,9)	211 (95,9)	
Sim	0	02 (6,3)	02 (6,7)	01 (2,9)	01 (2,9)	02 (6,1)	01 (3,1)	09 (4,1)	
Alcoolismo									0,066
Não	22 (91,7)	29 (90,6)	25 (85,3)	29 (85,3)	29 (82,9)	27 (81,8)	20 (62,5)	181 (82,3)	
Sim	02 (8,3)	03 (9,4)	05 (16,7)	05 (14,7)	06 (17,1)	06 (18,2)	12 (37,5)	39 (17,7)	
Drogadição									0,005
Não	24 (100,0)	30 (93,8)	27 (90,0)	31 (91,2)	30 (85,7)	28 (84,8)	21 (65,6)	191 (86,8)	
Sim	0	02 (6,3)	03 (10,0)	03 (8,8)	05 (14,3)	05 (15,2)	11 (34,4)	29 (13,2)	
Retratamento									0,040
Com retratamento	13 (54,2)	11 (34,4)	12 (40,0)	08 (23,5)	08 (22,9)	09 (27,3)	05 (15,6)	66 (30,0)	
Sem retratamento	11 (45,8)	21 (65,6)	18 (60,0)	26 (76,5)	27 (77,1)	24 (72,7)	27 (84,4)	154 (70,0)	0,001*

¹ Local de residência segundo Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS). ² Residentes em Santos (SP), mas sem domicílio fixo (morador de rua). Quando a soma das categorias de cada variável for menor que o número de casos estudados, a diferença decorre da ausência de informação. * Valor de *p* qui-quadrado tendência linear. Diferença significativa com valor de *p*<0.05

5 DISCUSSÃO

Após as recomendações do PCNT em 2009 o tratamento da TB passou por mudanças no Brasil depois de décadas utilizando o esquema padronizado de curta duração com três drogas (RHZ). O processo de mudança foi pautado em desafios sendo viabilizado com apoio político, financeiro e técnico-científico (Zuim et al., 2014). A rápida implementação do novo esquema RHZE levou em consideração as características demográficas dos municípios, heterogeneidade da população e organizações dos serviços de saúde (Braga et al., 2013). O município de Santos (SP) passou por treinamento no segundo semestre de 2009 recebendo a nova formulação da droga no início de Dezembro sendo ofertada aos pacientes a partir de 2010.

Em 2015, o Brasil apresentou um declínio da taxa de incidência, bem como a redução dos coeficientes de prevalência e de mortalidade propostos pela OMS (WHO, 2016; Brasil, 2016). Entretanto, a análise dos indicadores epidemiológicos e operacionais dos casos novos e de retratamento demonstrou que o controle da tuberculose ainda continua sendo um desafio no país. As proporções de cura e de abandono de tratamento estão aquém das metas estabelecidas (Brasil, 2016).

O município de Santos (SP) tem apresentado declínio na taxa de incidência em comparação à última década (Coelho et al., 2009). No entanto, ainda apresenta o dobro da taxa do Estado de São Paulo que possui o maior contingente de casos do país possuindo municípios prioritários para o controle da doença na qual encontra-se o município de Santos. Os dados observados nesse estudo no período pós-novo esquema, quando comparados a outras localidades do estado também consideradas prioritárias no controle da TB reforçam a carga da doença (Campani, 2011; Brasil, 2014). A influência dos

fatores biológicos e ambientais pode estar contribuindo para o caráter hiperendêmico do município de Santos.

As diferentes áreas do município atingidas pela TB, principalmente em regiões que apresentam desigualdade social, reforçam os fatores sociais que contribuem para vulnerabilidade da doença (Bates et al, 2004). Outro destaque são as diferentes taxas de incidência observada nas áreas insular e continental do município, dados geográficos esses já citados anteriormente e que devem ser interpretados com atenção, pois são explicados pela diferença territorial da área continental de característica rural (São Paulo, 2016a).

Características gerais sociodemográficas apresentadas em nosso estudo foram observadas em proporções semelhantes a outros estudos de avaliação de efetividade de esquemas terapêuticos em literatura nacional. Houve um predomínio do sexo masculino, da faixa etária economicamente ativa entre 20-49 anos e que apresentavam elevada escolaridade, o que pode ser explicado pelos indicadores sociais que o município apresenta (São Paulo, 2016a; Ferreira et al., 2013; Braga et al., 2015).

As comorbidades mais frequentes no grupo estudado foram infecção HIV, diabetes e alcoolismo. Esses achados são consistentes com a literatura e contribuem para o agravamento da doença. Historicamente a infecção por HIV e mais recente os moradores de rua e indivíduos que fazem uso de álcool e diabéticos, tem se mostrado como uma das principais comorbidades associadas à TB, e a desfechos desfavoráveis da doença. (Maruza et al., 2008; Ranzani et al., 2016). Podemos observar uma redução na proporção das infecções pelo HIV apresentados por coortes antes e pós-novo esquema, o que poderia ser explicado pelo atendimento em centro especializado que o

município possui para os casos TB/HIV.

Ainda é considerada alta a parcela de testes não realizados para infecção do HIV o que pode ser melhorado, reduzindo a carga da doença, com maior integração e boa articulação entre os dois programas TB e AIDS no nível local para fortalecer a oferta do diagnóstico para população. O papel dos gestores é determinante na superação dos desafios e na consolidação de um sistema de saúde comprometido com as necessidades específicas dessa população (Bates et al., 2004; Bates et al., 2004a).

Outro aspecto relacionado às comorbidades refere-se ao tabagismo com apenas 29,4% de informação dos casos estudados, esse merece atenção visto que sua inclusão na ficha de notificação teve início no ano de 2011.

Existem poucos dados sobre tuberculose na população em situação de rua, mas eles indicam que se trata de um grave problema de Saúde Pública pelos dados encontrados em nosso estudo. Atualmente, a ficha de notificação se não possui uma variável que identifique essa população, e que poderia contribuir com informações epidemiológicas dessa população (Ranzani et al., 2016).

A proporção elevada de casos privados de liberdade reflete do aumento da população carcerária e das condições de vulnerabilidade em que essa população está exposta a doença (Lonnroth et al., 2010).

O aumento da proporção de casos atendidos nas Unidades Básicas de Saúde pode reflexo dos serviços oferecidos, pois sendo a porta de entrada preferencial da Rede de Atenção à Saúde, e uma vez que pressupõe contato próximo e vínculo com a população precisa oferecer serviço com rapidez para que possa identificar o caso assim ofertar o diagnóstico e o tratamento de

forma eficaz contando com apoio da Estratégia de Saúde de Família (ESF). A ESF melhora a interação do indivíduo com serviços de saúde, assim como a utilização da estratégia DOTS, que apesar de caro requer ações de natureza política, administrativa e social que pode levar a melhorias no controle da TB possibilitando a redução da carga da doença (Subramani et al., 2016). Esses fatores contribuem também para a redução das taxas de abandono, porém as ações necessitam ser mais intensificadas às populações que apresentam maior risco. Importante ressaltar a adesão ao esquema terapêutico pelo paciente e o acolhimento pelo profissional de saúde favorecendo melhor compreensão da doença e efeitos colaterais que conseqüentemente traz melhoras no desfecho do tratamento.

Santos é um município que dispõe de serviço de atendimento descentralizado da TB nas UBS e desde 2006, conta com ações cobertas por Equipes de Saúde da Família e Programas de Agentes Comunitários de Saúde que estão divididos em 32 Unidades Básicas, no entanto necessita priorizar mais a estratégia nas populações que apresentam maior risco de adoecimento (Santos, 2017).

A hospitalização é um indicador importante que reflete a qualidade do atendimento capaz de diagnosticar e iniciar o tratamento em momento oportuno, representando um desafio para a saúde pública, pois gera altos custos ao sistema de saúde. A redução da internação observada em nosso estudo pode ser explicada pela melhor aceitação do novo esquema terapêutico e diminuição da prevalência dos coinfectados TB/HIV (Ranzani et al., 2016).

A efetividade dos esquemas terapêuticos RHZ e RHZE tem sido descritas na literatura internacional em estudos de ensaios clínicos que avaliam

frente aos efeitos adversos das drogas, adesão pelo paciente, sucesso no tratamento e negatificação bacteriológica (Mahadeo et al, 2014; Su e Perng, 2002; Bartacek et al 2009). Ainda são poucas as publicações em nosso país e novos estudos devem ser conduzidos para melhores avaliações em nosso país, por sua vez podemos citar o estudo de Braga e Trajman (2015) que avalia a efetividade de ambos esquemas terapêuticos e aponta dados semelhantes aos estudos internacionais.

Analisando os desfechos de tratamento os resultados encontrados em nosso estudo são consistentes aos resultados dos estudos internacionais, comparando o uso do esquema RHZE com RHZ demonstraram taxas de sucesso do tratamento semelhantes entre grupos que varia de 74,5% a 86,7% (Suryanto et al, 2008; Mahadeo, 2014; Machado-Alba et al., 2013). Um estudo conduzido por Assefa et al (2016) em dois países da África considerados de alta carga da doença, em pacientes adultos com cultura positiva para TBP em 2007-2011 obteve taxas de cura semelhantes quando comparados ambos esquemas.

Contudo a similaridade encontrada nas taxas de cura em ambos esquemas não foi observada quando analisada a taxa de abandono (14%) encontrada em nosso estudo. O estudo conduzido por Braga et al. (2015) sobre efetividade comparando os esquemas de tratamento para TB observou um efeito protetor quando utilizado o esquema RHZE. Merece destaque o abandono nas regiões de pobreza do município associada ao alcoolismo mesmo tendo maiores proporções de indivíduos submetidos ao DOTS. Apesar de elevada foi melhor observado quando comparado a outros estudos. Mesmo com taxa de abandono superior a preconizada pela OMS, à proporção de

casos com história de alcoolismo residente em áreas pobres do município que abandonaram o tratamento provavelmente por ser uma população vulnerável.

A recomendação da OMS na utilização de DFC para melhorar a adesão, no entanto não atua no abandono e no uso regular reforçando a importância da estratégia DOTs. Quando comparada as taxas de sucesso de tratamento encontrada em estudos nacionais nosso estudo obteve melhores resultados. A proporção dos pacientes que evoluíram para cura com esquema RHZE apresentava pouco mais de escolaridade o que pode ser explicado por aceitação da droga e os indicadores sociais que apresenta a população com Tb no município (Ferreira et al, 2013).

Merece atenção à melhora significativa no desfecho óbito por TB na utilização do esquema RHZE e negatificação bacteriológica rápida nesta população que apresenta influência de fatores biológicos e socioeconômicos que contribuem para as formas graves da doença (Lindoso et al., 2008).

Os casos de retratamento no presente estudo representaram 6,8%. A análise mostrou que comparando o período anterior e posterior a introdução do novo esquema tivemos menos pacientes submetidos à retratamentos pós-cura, com melhoras nas taxas de desfechos, não sendo avaliada a diferença entre re-infecção e re-ativação. Dados esses que diferem do estudo realizado por Suryanto et al., (2008) em uma província da República da Indonésia que apontou maiores proporções de recidivas entre pacientes tratados com regime FDC quando comparados aos tratados com regime de drogas separadas.

Lonnroth et al. (2008) e Vieira et al (2008) em seus estudos já observara casos de retratamento associados ao abandono, o que em nosso estudo mostrou-se elevada não obtendo também resultados favoráveis no desfecho do

tratamento devido à possibilidade de casos mais graves apresentando resistência e favorecendo a cadeia de transmissão.

Uma limitação do presente estudo foi à utilização de informações conduzida em base de dados secundários que podem ser influenciados pela falta de completude das informações visto que não ocorrem em tempo real e a subnotificação.

O tratamento adequado é considerado uma medida importante na interrupção da transmissão da TB quando adotado de forma criteriosa e conforme as recomendações da OMS. Somando-se a isso os desfechos de tratamentos são indicadores que melhor avaliam o desempenho do programa. Os resultados encontrados em nosso estudo sugerem avanços do programa no município (Coelho et al., 2009), e melhora do óbito por TB no período pós-novo esquema. No entanto não implicou melhora significativa do desfecho favorável sendo semelhantes às taxas históricas do esquema anterior. Por outro lado estratégias adicionais devem ser necessárias para melhorar a adesão ao tratamento da TB proporcionando o contínuo aperfeiçoamento do PNCT no município de Santos (SP).

A apresentação dos resultados apresentados deve levar em consideração algumas limitações do estudo, entre elas, a análise de dados secundários, que podem ter sofrido influência pelo preenchimento incompleto dos dados individuais e de residência, que constam na ficha de notificação e que não ocorrem em tempo real, causando subnotificação de casos. A variação do critério radiológico nas diferentes unidades básicas de saúde do município e a exposição dos indivíduos ao tratamento não sendo avaliada a adesão.

No entanto apesar das limitações, os resultados avaliados são consistentes com a literatura e úteis, podendo assim subsidiar ações no aprimoramento dos indicadores de tratamento do Programa de Controle da TB.

As taxas semelhantes de cura e abandono após a introdução do RHZE, além da elevada proporção de casos que abandonaram o tratamento e não retornam aos serviços de saúde torna relevante a necessidade de estratégia adicionais com vistas a elevar a adesão ao tratamento da TB em grupos que apresentam maior risco para a doença assim como os grupos que abandonam.

Após a introdução do esquema RHZE no município observamos a diminuição da gravidade da doença sugerida pela expressiva diminuição das hospitalizações durante o tratamento e da taxa de mortalidade na população do estudo.

Novos estudos tornam-se necessários para ampliar o conhecimento, permitindo avaliar a efetividade do RHZE nos desfechos de tratamento no município bem como melhoras nos indicadores do programa.

6 CONCLUSÕES

1. O município apresentou taxa de incidência anual média de TBP para o período de 2008 a 2014 entre os indivíduos > 15 anos de idade no município de Santos de 65,6/100.000 habitantes-ano, com pouca variação para o período anterior (2008-2009) e posterior (2011-2014) ao RHZE de, respectivamente, 67,7 e de 65,3/100.000 habitantes-ano.
2. As taxas anuais médias de incidência para o período do estudo (2008-2014), segundo a região de residência, apresentaram distribuição desigual variando de variando de 30,51 a 119,31/100.000 habitantes-ano.
3. As taxas anuais médias de mortalidade por TBP entre maiores de 15 anos para todo o período de estudo (2008-2014) foi de 1,4/100.000 habitantes-ano, mais elevadas no sexo masculino com 2,7 e entre indivíduos com 50 anos ou mais de idade (2,3/100.000 habitantes-ano).
4. Comparando o período anterior (2008-2009) e posterior (2011-2014) a introdução do RHZE, a taxa anual média de mortalidade por TBP declinou de, 2,3 para 1,1/100.000 habitantes- ano.
5. Analisando por coortes anuais de ingresso no estudo, verificamos declínio na da prevalência da infecção pelo HIV (13,2% versus 8,6%; $p=0,011$, X^2 tendência linear) e de internações durante o tratamento (21,6% versus 12,9%; $p<0,0001$, X^2 tendência linear).

7. Os desfechos do primeiro tratamento dos 1603 casos do estudo apontaram taxa de cura foi de 79,1%, (1281/1603), porém com 2,5% (32/1281) retratamentos pós-cura, abandono de tratamento de 13,7% (220/1603), falência foi de 0,9% (14/1603), 2,2% (35/1603) de óbitos por TB e 3,3% (53/1603) óbitos por outras causas.

8. A análise dos desfechos de tratamento comparando as coortes anuais de 2008 com a de 2014, verifica-se oscilação da taxa de cura de 76,7% até 82,0%, porém sem tendência de elevação ($p=0,065$, X^2 de tendência), declínio da proporção de retratamento pós- cura (4,7% versus zero; $p<0,0001$, X^2 tendência), de óbitos por TB (3,4% versus 0,9%; $p=0,090$; X^2 tendência), e óbitos por outras causas (3,4% versus 2,1%; $p=0.028$; X^2 tendência).

9. Os desfechos de tratamentos dos 123 casos diabéticos, 79,7% (98/123) tiveram a cura sem retratamento como desfecho, 7,3% (09/123) abandonaram, 5,7% (07/123) foram a óbito por TB e 2,4% (03/23) tiveram falência ($p=0.579$).

10. Para os 151 casos de alcoolismo foram observado 58,3% (88/151) de cura sem retratamento; 25,8% de abandono (39/151; $p=0.021$, X^2 tendência linear) e 6,0% (09/151) de óbitos por TB ($p=0.580$).

11. Dos 177 casos TB/HIV 62,1% (110/177) evoluíram para cura, 7,9% (14/177) abandonaram o tratamento, 4,0% (07/177) retrataram pós-cura e 14,1% (25/177) foram a óbito por outras causas.

12. Dos 109 pacientes retratados, 81,7% (89/109) tiveram 2 tratamentos e 18,3% (20/109) 3 ou mais tratamentos, totalizando 138 retratamentos; correspondendo a 26,0% (36/138) de retratamento pós-cura, 63,7% (88/138) pós-abandono, e 10,1% (14/138) retratamento pós-falência.

7 REFERÊNCIAS

-Addington WW. The Treatment of Pulmonary Tuberculosis: Current Options. *Arch Intern Med.* 1979;139(12):1391-1395.

-Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:721-732.

-Albuquerque MFM, Leitão CCS, Campelo ARL, Souza WV, Salustiano A. Prognostic factors for pulmonary tuberculosis outcome in Recife, Pernambuco, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica* 2001;9(6):368-74.

-Aseffa A, Chukwu JN, Vahedi M, Aguwa, EN, Bedru A, Mebrahtu T, et al. Efficacy and Safety of 'Fixed Dose' versus 'Loose' Drug Regimens for Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Two High TB-Burden African Countries: A Randomized Controlled Trial. 2016. *PLoS ONE* 11(6):e0157434.doi:10.1371/journal.pone.0157434.

-Bandera A, Gori A, Catozzi L, Esposti AD, Marchetti G, Molteni C, Ferrario G, Codecasa L, Penati V, Matteelli A, Franzetti F. Molecular Epidemiology Study of Exogenous Reinfection in an Area with a Low Incidence of Tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39(6): 2213-2218.

-Barreira D, Grangeiro A. Avaliação das estratégias de controle da Tuberculose no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(Supl 1):4-8.

-Barroso EC, Mota RMS, Santos ROP, Sousa ALO, Barroso, JBB, Rodrigues JLN. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. *J Pneumol* 2003; 29(2):89-97.

-Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M; Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(6):760-6. PMID:19460254.

- Bates I, Fenton C, Gruber J, Lalloo D, Lara AM, Squire SB, Theobald S, Thomson R, Tolhurst R. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part I: determinants operating at individual and household level. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(5):267-277.
- Bates I, Fenton C, Gruber J, Lalloo D, Lara AM, Squire SB, Theobald S, Thomson R, Tolhurst R. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part II: determinants operating at environmental and institutional level. *Lancet Infect Dis*. 2004a; 4(6):368-375.
- Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistências às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. *Bol Pneumol Sanit* 2003; 11(1): 76-81.
- Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. *Bol Pneumol Sanit* 2003;11(1):76-81.
- Braga JU. Vigilância Epidemiológica e o sistema de informação da tuberculose no Brasil, 2001-2003. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(01):77-88.
- Braga JU. Resultados preliminares do II Inquérito Nacional de resistência. III Encontro Nacional de Tuberculose. Simpósio: Tratamento da Tuberculose. 2008.
- Braga JU, Trajman A. Effectiveness of RHZE-FDC (fixed-dose combination) compared to RH-FDC + Z for tuberculosis treatment in Brazil: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:81.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2011.

-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. 2012. [citado mai. 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf.

-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2014. Panorama da Tuberculose no Brasil. Indicadores Epidemiológicos e Operacionais. 2014 [citado jun 16]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama%20tuberculose%20brasil_2014.pdf.

-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Avaliação da Gestão do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2015.[citado mar 16]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_gestao_programa_nacional_controle_tuberculose.pdf

-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. 2016;47(13).[citado nov 16]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>.

-Brólio R. Quimeoterapia da tuberculose. Rev. Saúde Pública [Internet]. 1975 Mar [cited 2017 Feb 12];9(1):71-85.Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101975000100011&lng=en.<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101975000100011>.

- Campani STA, Moreira JS, Tietbohel CN. Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre (RS). J Bras Pneumol.2001;37(6):775-782.
- Castelo-Filho A, et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J. Bras. Pneumol.[online].2004;30(1):S57-S86. ISSN 1806-3756. [citado jan. 2015]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000700002>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR 2003;52 (RR11);1-77
- Chimara E, Ferrazoli L, Ueky SYM, Martins MC, Durham AM, Arbeit RD, Leão SC. Reliable identification of mycobacterial species by PCR-restriction enzyme analysis (PRA)-hsp65 in a reference laboratory and elaboration of a sequence-based extended algorithm of PRA-hsp65 patterns. BMC Microbiology. 2008;8:48. Doi:10.1186/1471-2180-8-48
- Citron KM. Tuberculosis—chemotherapy. Br Med J. 1972 Feb 12;1(5797):426-428.
- Citron KM. Short Course Chemotherapy In Tuberculosis. J. Post Med Instit. 1986 [citado Mar 2017]. Disponível em: <http://www.jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/328>.
- Coelho AGV, Zamarioli LA, Reis CMPV, Duca BFL. Avaliação do crescimento em cordas na identificação presuntiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. J.bras.pneumol.[Internet].2007 [citado Mar 2016]; 33(6):707-711. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000600015&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000600015>.

- Coelho AGV, Zamarioli LA, Perandones CA, Cuntiere I, Waldman EA. Característica da tuberculose pulmonar em área hiperendêmica – Município de Santos (SP). J Bras Pneumol. 2009;35(10):998-1007.
- Coelho AGV, Zamarioli LA, Telles MA, Ferrazoli L, Waldman EA. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2012;107(6):760-766.
- Crofton J. Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis. British Medical Journal. 1959;1(5138):1610-1614.
- Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax. 2006;61;158-163.
- Ferreira ACG, Junior JLR, Conde MB, Rabahi MF. Desfechos clínicos do tratamento de tuberculose utilizando o esquema básico recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil com comprimidos em dose fixa combinada na região metropolitana de Goiânia. J Bras Pneumol.2013;39(1):76-83
- Figueiredo FP, Alvesbrito A, LaborneValle J. Short duration chemotherapy of pulmonary tuberculosis – a pilot trial. Bull Int Union Tuberc.1974;49:382.
- Fox W, Ellard GA, Michisont D.A. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10):S231–S279.
- Fraga H, Magarão MF, Almeida AP. A resistência do bacilo de Koch aos agentes antimicrobianos e suas repercussões na profilaxia da tuberculose. Rev Serv Nac Tuberc.1958;3(12):459-66.
- Fraga H. Contribuição ao estudo da quimioterapia da tuberculose pulmonar. Rio de Janeiro: Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade do Brasil; 1961.

- Fraga H, Gerhardt G. Two 6-month regimens containing Pyrazinamide and two 6-month regimens without Pyrazinamide. In: *Le Pyrazinamide 25 ans après*. Alger: 1979.
- Frieden TR, Driver CR. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. *Tuberculosis*.2003;83:82-85.
- Guimarães, CA; Bethlem, NM. Tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar e suas seqüelas.1985. *J. pneumol*, 11(3), 162-8.
- Gravendeel JM, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. *Tuberculosis (Edinb)*.2003;83(1-3):183-186.
- Hijjar MA, Procópio MJ. Tuberculose- epidemiologia e controle no Brasil. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*.2006;5(2):15-23.
- Hijjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, Procópio MJ. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(Supl. 1):50-58.
- Janssen S, Jayachandran R, Khathi L, Zinsstag J, Grobusch MP, Pieters J. *Drug Des Devel Ther*. 2012; 6: 217–224.
- Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, Khan A, Burman WJ, Tuberculosis Trial Consortium. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada. Relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 1360–6.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998.*Thorax* 1998; 53: 536-548.

- Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, Kim SJ, Jindani A, Enarson DA, Nunn AJ, for the Study C Trial Group. Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis The Study C Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011; 305(14):1415-1423.

- Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Needs, Challenges, Promise, and Prospects for the Future. JID. 2012; 23.

- Lindoso AABP, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Perfil de pacientes que evoluem para óbito por tuberculose no município de São Paulo. Rev Saúde Pública. 2008; 42(5):805-12.

- Lönnroth K, Castro KG, Chakaya MJ, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, Raviglione MC. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. Lancet 2010; 375:1814–29.

- Machado-Alba JE, Cantor AM, Montes A, Quintero CA. Efectividad del tratamiento antituberculoso em 3 ciudades de Colombia. Elsevier Infectio. 2013; 17(2):73-79.

- Mahadeo R, Gounder S, Graham SM. Changing from single-drug to fixed-dose combinations: experience from Fiji. Int Union Against Tuberc Lung Dis. 2014; 4(3).

- Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR. Desfecho do tratamento e confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil. J Bras Pneumol. 2008; 34(6):394-403.

- Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:10-5.

- Mitchison DA. Drug Resistance in tuberculosis. *Eur Respir J*.2005;25(2):376-9).
- Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review.*Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(4):433–9.
- Muñoz A, Gange S, SJ, Jacobson LP. Distinguishing efficacy, individual effectiveness and population effectiveness of therapies. *AIDS*.2000;14(6): 754-756.
- Nunn P, Felten M. Surveillance of resistance to antituberculosis drugs in developing countries. *Tuber Lung Dis*.1994;75:163-7.
- Pasipanodya JG, Gumbo T. A new evolutionary and pharmacokinetic–pharmacodynamic scenario for rapid emergence of resistance to single and multiple anti-tuberculosis drugs.*Curr Opin Pharmacol*.2011(5):457–463.
- Paz LNF, Ohnishi MDO, Barbagelata CM, Bastos FA, Oliveira III JAF, Parente IC. Efetividade do tratamento da tuberculose. *J. bras. pneumol*. [Internet]. 2012 Aug [citado Mar 12];38(4):503-510. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000400013&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400013>.
- Picon PD, Bussanesi SL, Caramori MLA, Ferreira RLT, Jarczewski CA, Vieira PRB. Fatores de risco para a recidiva da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):572-578.
- Poppe de Figueiredo F, Alvesbrito A, LaborneValle J. Short duration chemotherapy of pulmonary tuberculosis – a pilot trial. *Bull Int Union Tuberc*. 1974;49:382.

- Porta M, editor. A dictionary of epidemiology. 5th Ed. New York: Oxford University Press; 2008.
- Ranzani O, Carvalho C, Waldman E, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in São Paulo State, Brazil. BMC Med. [2016 Mar 23]; doi: 10.1186/s12916-016-0584-8.
- Rao SN, Mookerjee AL, Obasanjoo OO, Chaisson RE. Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore. Chest.2000;117:734-7.
- Ribeiro L. Fundação Ataulfo de Paiva. Liga Brasileira Contra a Tuberculose: notas e documentos para sua história.Rio de Janeiro;1985.
- Ribeiro AS, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MMA, Schenkman S. Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. J Pneumol.2000;26(6):291-96.
- Rosemberg J. Tuberculose - Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. Bol. Pneumol. Sanit.1999;7(2);5-29.
- Ruffino Netto A. Impacto da reforma do setor saúde sobre os serviços de tuberculose no Brasil.Bol. Pneumol. Sanit.1999; 7(1): 7-18.
- Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada.Rev Soc Bras Med Trop.2002;35(1):51-58.
- Sánchez F, Colomésa JLL, Villarinob E, Grosset J. New drugs for tuberculosis treatment. Enferm Infecc Microbiol Clin.2011;29(Supl 1):47-56.
- Santos LAR, Galesi VMN. Mudanças no esquema de tratamento da tuberculose. Informe Técnico. Boletim Epidemiológico Paulista.2010;7(73):28-32.

-Santos. Prefeitura Municipal de Santos. Secretaria Municipal de Saúde. Unidade Básicas de Saúde. 2016. [citado jul.2016]. Disponível em: <http://www.santos.sp.gov.br/?q=tags/ubs>

-São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Sala de situação de Tuberculose - Estado de São Paulo. Mortalidade e Incidência. 2016. [citado jul. 2016]. Disponível em: <http://tuberculosesp.cealag.com.br/>.

-São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados-SEAD. Portal de Estatística do Estado de São Paulo. Índice Paulista de Vulnerabilidade Social. Município de Santos. 2016a. [citado fev. 2016]. Disponível em: <http://www.iprsipvs.seade.gov.br/view/index.php>.

-São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados-SEAD. Portal de Estatística do Estado de São Paulo. 2016b. [citado fev. 2016] Disponível em: <http://www.iprsipvs.seade.gov.br/view/index.php>.

-São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Sala de situação de Tuberculose – Município de Santos. Mortalidade e Incidência. 2017. [citado jan. 2017]. Disponível em: <http://tuberculosesp.cealag.com.br/>.

-Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*.2001;358(9294):1687-93.

-Subramani R, Gomathy S, Lakshmi M, Swaminathan S. Trend in the incidence of smear-positive tuberculosis in a district in South India after DOTS implementation. *Int J Tuberc Lung Dis*.2016;20(8): 1022-1026

- Su W-J, Perng R-P. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater®/Rifinah®) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis.*2002; 6(11):1029–1032.

- Suryanto AA, van den Broek J, Hatta M, Soldenhoff R, van den Werf M. Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonesia? *Int J Tuberc Lung Dis.*2008;12(2):174-179.

- Telles MAS, Ferrazoli L, Waldman EA, Giampaglia CMS, Martins MC, Ueki SYM, Chimara E, Silva CA, Cruz V, Walkman CCS, Heyn I, Uehara Hirono I, - Riley LW. A population – based study of drug resistance and transmission of tuberculosis in an urban community. *Int J Tuberc Lung Dis.*2005; 9(9): 1-7.

- Vieira AA, Ribeiro SA. Abandono do tratamento de tuberculose utilizando-se as estratégias tratamento auto-administrado ou tratamento supervisionado no Programa Municipal de Carapicuíba, São Paulo, Brasil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(3):159-166.

- Villemagne B, Crauste C, Flipo M, Baulard AR, Déprez B, Willand N. Tuberculosis: The drug development pipeline at a glance. *Eur J Med Chem.* 2012(51):1-16.

- Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.*2011;15(7):871–885.

- Warner, DF, Mizrahi, V. Shortening Treatment for Tuberculosis — Back to Basics. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1642-1643.

- World Health Organization. Managing Tuberculosis at National Level. Plan Supplies (WHO training modules for TB managers). Global Tuberculosis Programme (GTB). Geneva: World Health Organization, 1996. (pp.24-25).

-World Health Organization (WHO). Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva Tuesday, 27 April 1999, WHO/CDS/CPC/TB/99.267.

-World Health Organization (WHO). The Global Plan to Stop Tuberculosis. 2001. Geneva. WHO/CDS/STB/2001.16.

-World Health Organization (WHO). Informal consultation on 4-drug Fixed-Dose Combinations (4FDCs) compliant with the WHO Model List of Essential Drugs. Meeting Report. August, 15-17 2001a. Geneva, Switzerland. TDR/TB/4FDC/02.1. WHO/CDS/TB/2002.299.

-World Health Organization (WHO). Operacional Guide for National Tuberculosis Control Programmes on the Introduction and Use of Fixed-Dose Combinations Drugs. 2002. WHO/CDS/TB/2002.308-WHO/EDM/PAR/2002.6

-World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines For National Programmes. Third edition. 2003 WHO/CDS/TB/2003.313.

-World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Tuberculosis. WHO, 2003a;123-30.

-World Health Organization (WHO). Stop TB Partnership. The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. 2006. WHO/HTM/TB/2006.368.

-World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2015. WHO report 2015.

-World Health Organization (WHO). The Global Plan to Stop Tuberculosis 2011-2015a. Transforming the Fight Towards Elimination of Tuberculosis, WHO/CDS/STB/2010.

-World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. WHO report 2016.

-World Health Organization (WHO). Global Plan to End TB. The Paradigm 2016-2020. 2016a.

-Zuim R, Menezes A, Trajman A. A experiência brasileira com a implantação do 4:1 dose fix combinada para o tratamento da tuberculose. Epidemiol Serv Saúde.2014;23(3):537-540.

ANEXO A- Aprovação Comitê ética em Pesquisa- FMUSP **CIÊNCIA**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **08.10.13** tomou ciência do Projeto nº **408/13** intitulado **“IMPACTO DO NOVO ESQUEMA TERAPÊUTICO NO CONTROLE DA TUBERCULOSE. MUNICÍPIO DE SANTOS(SP)”**, vinculado à pós-graduação do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz.

Pesquisador(a) Responsável: Eliseu Alves Waldman

Pesquisador(a) Executante : Ana Carolina Chiou Nascimento

CEP-FMUSP, 10 de Outubro de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa IAL

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS INSTITUTO ADOLFO LUTZ CONSELHO TÉCNICO CIENTÍFICO – CTC / IAL
São Paulo, 17 de junho de 2013.		
Projeto: CTC- 08 E/2013 Impacto-do novo esquema terapêutico no controle da Tuberculose. Município de Santos/SP.		
Coordenação: Dra. Andréa Gobetti Coelho Bemboatte		
Prezado(s) Coordenador(es),		
<p>Comunicamos que o projeto foi aprovado quanto ao Mérito Científico pelo Conselho Técnico Científico do IAL em 14.06.2013. Salientamos que o cadastro final do projeto será emitido pelo CTC após o envio, pelo coordenador, do parecer dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPIAL ou CEUA), quando pertinente.</p> <p style="text-align: center;">Cadastro provisório no CTC-IAL 08 E /2013</p>		
Atenciosamente,

MARIA DO CARMO SAMPAIO TAVARES TIMENETSKY PRESIDENTE DO CTC/IAL		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>1ª Via: Coordenador ✓ 2ª Via: Diretor de Centro 3ª Via: CTC</div><div></div></div>		