

Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose*

Predictors of tuberculosis treatment outcomes

Renata de Lima Orofino, Pedro Emmanuel Americano do Brasil, Anete Trajman,
Carolina Arana Stanis Schmaltz, Margareth Dalcolmo, Valéria Cavalcanti Rolla

Resumo

Objetivo: Analisar os desfechos do tratamento da tuberculose e seus preditores. **Métodos:** Estudo longitudinal de coorte de pacientes com tuberculose tratados entre 2004 e 2006 no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, na cidade do Rio de Janeiro. As razões de risco ajustadas (RRA) dos preditores foram estimadas. **Resultados:** Foram incluídos 311 pacientes. As taxas de cura, de abandono, de mortalidade e de falha terapêutica foram, respectivamente, 72%, 19%, 6% e 2%. A troca de regime terapêutico por eventos adversos foi necessária em 8%. O alcoolismo (RRA, 0,30), uso do regime estreptomicina+etambutol+ofloxacina (SEO; RRA, 0,32), infecção por HIV sem tratamento antirretroviral (TARV; RRA, 0,36) e o uso do regime rifampicina+isoniazida+pirazinamida+etambutol (RRA, 0,58) reduziram a probabilidade de cura. A faixa etária mais jovem (RRA, 3,84) e o alcoolismo (RRA, 1,76) aumentaram a probabilidade do abandono. Não foi possível determinar as RRA para os demais desfechos devido a suas baixas prevalências. Entretanto, medidas do risco relativo (RR) identificaram os seguintes potenciais preditores do óbito: uso de esquema SEO (RR, 11,43), infecção pelo HIV sem TARV (RR, 9,64), forma clínica disseminada (RR, 9,09), ausência de confirmação bacteriológica (RR, 4,00), diabetes mellitus (RR, 3,94) e comportamento homo/bissexual (RR, 2,97). A baixa renda (RR, 11,70) foi potencial preditor para falha terapêutica, ao passo que infecção pelo HIV com uso de TARV (RR, 2,46) e forma clínica disseminada (RR, 3,57) foram potenciais preditores para troca do esquema por evento adverso. **Conclusões:** O esquema SEO deve ser utilizado transitoriamente quando possível. Os dados confirmam a importância de TARV e sugerem a necessidade de seu início precoce.

Descritores: Tuberculose; HIV; Rifampicina; Fatores de risco; Toxicidade de drogas; Adesão à medicação.

Abstract

Objective: To analyze tuberculosis treatment outcomes and their predictors. **Methods:** This was a retrospective longitudinal cohort study involving tuberculosis patients treated between 2004 and 2006 at the *Instituto de Pesquisa Evandro Chagas*, in the city of Rio de Janeiro. We estimated adjusted risk ratios (ARRs) for the predictors of treatment outcomes. **Results:** Among 311 patients evaluated, the rates of cure, treatment abandonment, treatment failure, and mortality were 72%, 19%, 2%, and 6%, respectively. Changes in the treatment regimen due to adverse events occurred in 8%. The factors found to reduce the probability of cure were alcoholism (ARR, 0.30), use of the streptomycin+ethambutol+ofloxacin (SEO) regimen (ARR, 0.32), HIV infection without the use of antiretroviral therapy (ART; ARR, 0.36), and use of the rifampin+isoniazid+pyrazinamide+ethambutol regimen (ARR, 0.58). Being younger and being alcoholic both increased the probability of abandonment (ARR, 3.84 and 1.76, respectively). It was impossible to determine the ARR for the remaining outcomes due to their low prevalence. However, using the relative risk (RR), we identified the following potential predictors of mortality: use of the SEO regimen (RR, 11.43); HIV infection without ART (RR, 9.64); disseminated tuberculosis (RR, 9.09); lack of bacteriological confirmation (RR, 4.00); diabetes mellitus (RR, 3.94); and homosexual/bisexual behavior (RR, 2.97). Low income was a potential predictor of treatment failure (RR, 11.70), whereas disseminated tuberculosis and HIV infection with ART were potential predictors of changes in the regimen due to adverse events (RR, 3.57 and 2.46, respectively). **Conclusions:** The SEO regimen should not be used for extended periods. The data confirm the importance of ART and suggest the need to use it early.

Keywords: Tuberculosis; HIV; Rifampin; Drug toxicity; Risk factors; Medication adherence.

* Trabalho realizado no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Endereço para correspondência: Renata de Lima Orofino. Rua J G de Araujo Jorge, 36, Casa 2, Condomínio Giardini di Milano, Recreio dos Bandeirantes, CEP 22790-689, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel. 55 21 3865-9601. E-mail: renataorofino@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 30/6/2011. Aprovado, após revisão, em 5/12/2011.

Introdução

Os desfechos do tratamento da tuberculose no Brasil ainda estão muito aquém das metas estabelecidas pelo Ministério da Saúde. Em 2009, as taxas de óbito e de abandono nacionais foram, respectivamente, de 2,5/100.000 habitantes (3,5/100.000 nas capitais) e de 9,1%.⁽¹⁾ Entre 1979 e 2009, o Ministério da Saúde recomendava, para o tratamento de tuberculose, a utilização do regime composto de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (denominado regime 1 ou regime RHZ), indicado para os casos novos.⁽²⁾ A recomendação prioritária do regime RHZ deve-se à sua maior eficácia e efetividade; porém, nos dias atuais, a necessidade de uso de regimes alternativos sem essas drogas tem sido cada vez maior, principalmente nos casos da associação tuberculose/HIV. Nos casos de intolerância à rifampicina e à isoniazida por hepatotoxicidade ou doença hepática prévia, está indicado o uso do regime composto de estreptomina, etambutol e ofloxacina (denominado regime SEO).⁽³⁾ Em pessoas vivendo com HIV/AIDS, a gravidade clínica da doença⁽⁴⁾ e a necessidade mais frequente de regimes sem rifampicina por interação com o tratamento antirretroviral (TARV)^(5,6) tornam o tratamento mais complexo. Como a rifampicina é o fármaco de maior potência tuberculostática, esses regimes podem apresentar desfechos desfavoráveis. O objetivo do presente estudo foi analisar os desfechos do tratamento da tuberculose, incluindo a troca de regime por evento adverso, e os preditores desses desfechos, dentre eles, o uso de diferentes regimes terapêuticos.

Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal de uma coorte de pacientes que receberam tratamento para tuberculose no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz, localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), no período entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006.

Os dados foram coletados de acordo com protocolos clínicos previamente estabelecidos e registrados nos prontuários, de forma sistematizada, durante as consultas, desde o diagnóstico até o final do tratamento. Esses protocolos continham informações detalhadas sobre sinais e sintomas, exames complementares

simples, poder aquisitivo, anos de instrução, hábito de fumar e ingestão de bebidas alcoólicas (questionário CAGE), presença de comorbidades (entre elas, HIV e hepatites B e C), formas clínicas, diagnóstico da tuberculose, tratamento, efeitos adversos e desfechos. Os dados foram coletados na consulta de início do tratamento, assim como em 15, 30, 60, 120 e 180 dias após o início do tratamento (para aqueles que utilizaram rifampicina) ou a partir de 180 dias, a cada dois meses, até um ano (para aqueles que não a utilizaram). Ao final do tratamento, os pacientes foram acompanhados anualmente nos dois anos subsequentes.

Para a investigação diagnóstica da tuberculose, foram realizadas baciloscopia, cultura em todas as amostras clínicas (escarro, fragmentos de biópsia e hemocultura para micobactérias), identificação de micobactérias e teste de sensibilidade a antimicrobianos nas culturas positivas, radiografia de tórax, ultrassonografia para casos de tuberculose pleural ou abdominal e biópsia pleural ou ganglionar, quando indicado. As formas clínicas de tuberculose foram classificadas em pleuropulmonares (quando havia acometimento restrito a pulmão ou pleura), extrapulmonares (quando apenas um sítio extrapulmonar era acometido) e disseminada (nos casos de tuberculose com disseminação hematogênica ou acometimento de pelo menos dois sítios não contíguos).^(4,5)

Foram incluídos todos os pacientes que iniciaram o tratamento no IPEC, consentiram por escrito em participar do estudo e tiveram o diagnóstico de tuberculose confirmado por baciloscopia ou cultura positiva em algum espécime clínico. Nos casos sem confirmação bacteriológica, o diagnóstico foi estabelecido por meio de exame histopatológico, associado a achados clínicos sugestivos ou a sinais e sintomas compatíveis com tuberculose e com resposta terapêutica. Foram excluídos aqueles que interromperam o acompanhamento durante os 15 dias iniciais do tratamento por qualquer motivo, incluindo o óbito, e aqueles que apresentaram outros diagnósticos diferenciais que pudessem explicar o quadro clínico.

Foi considerado abandono a interrupção voluntária do tratamento pelo paciente durante 30 dias consecutivos.⁽²⁾ Foram considerados curados os casos que, ao final do tratamento,

tinham cultura de escarro negativa ou duas baciloscopias negativas. Na ausência de expectoração, a melhora clínico-radiológica foi a definidora de cura. Nos casos de tuberculose extrapulmonar ou pleuropulmonar com baciloscopia inicialmente negativa, foram considerados curados os que completaram o tratamento e apresentaram melhora clínico-radiológica e resultados satisfatórios em outros exames complementares.⁽⁷⁾ Foi considerado óbito por tuberculose aqueles casos em que a tuberculose constava como uma das causas diretamente relacionadas à morte no atestado de óbito. A tuberculose multirresistente foi definida como a resistência conjunta a rifampicina e isoniazida.⁽²⁾ O regime terapêutico que o paciente utilizou pelo maior tempo durante o tratamento foi considerado como o regime responsável pelo desfecho.

Todos os pacientes incluídos receberam tratamento autoadministrado e iniciaram a terapia com o regime RHZ, salvo aqueles que apresentavam contraindicações formais para o seu uso. Nas pessoas vivendo com HIV/AIDS, virgens de TARV, o regime zidovudina, lamivudina e efavirenz era prescrito, salvo contraindicações, e iniciado preferencialmente após os primeiros 30 dias do tratamento antituberculose. Para pacientes em uso prévio de TARV, regimes contendo ritonavir e saquinavir foram prescritos, associados a dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, selecionados segundo o histórico de TARV já utilizado ou por genotipagem.⁽⁷⁾

As medianas e as amplitudes interquartis das variáveis contínuas foram comparadas por *rank sum test*. Foram estimados riscos brutos e riscos relativos (RR) das variáveis categóricas e testes de hipótese para os RR (hipótese nula, $RR = 1$) utilizando mid-P via simulação de Monte Carlo. Foi realizada análise multivariada para o ajuste das OR utilizando-se um modelo de regressão logística. As variáveis foram selecionadas para o modelo final através de comparações de modelos aninhados pelo teste de Wald. Cada modelo sofreu penalização no intercepto e inclinação a partir de penalidade estimada por 100 reamostragens (*bootstrap*). A partir das OR dos modelos finais, as razões de risco ajustadas (RRa) foram estimadas através de transformação por logit-log. Todas as análises foram conduzidas com o programa R, versão 2.12 (The

R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC, protocolo nº 0025.0.009.000-09.

Resultados

Segundo os critérios de inclusão do estudo, 356 pacientes eram elegíveis; desses, 45 pacientes foram excluídos: 23 (51,1%) por mudança de diagnóstico ao longo do tratamento, 11 (24,4%) por óbito nos 15 primeiros dias de tratamento, 8 (17,8%) por falta de retorno após o início do tratamento e 3 (6,7%) por transferência para outras instituições nos 15 primeiros dias de tratamento. As causas de mudança de diagnóstico foram micobacterioses atípicas, em 11 pacientes; criptococose, em 2; histoplasmose, em 2; linfoma, em 2; colagenose, em 2; uveíte não tuberculosa, em 2; hanseníase, em 1; e alveolite extrínseca, em 1. Assim, 311 pacientes foram incluídos nas análises. Dentre eles, 131 eram pessoas vivendo com HIV/AIDS, dos quais 105 estavam em uso de TARV.

A idade média dos 311 participantes do estudo foi de 39 anos, 193 (62,1%) tinham renda inferior a três salários-mínimos, 197 (63,4%) utilizaram o regime RHZ, 56 (18,0%) utilizaram o regime RHZ+etambutol, e 13 (4,2%) receberam regimes com rifampicina e outras medicações associadas (isoniazida, pirazinamida, estreptomicina, etambutol, ofloxacina, levofloxacina e/ou terizidona). Os regimes sem rifampicina foram utilizados por 42 pacientes (13,5%), sendo que 14 (4,5%) receberam o regime SEO, e 28 (9,0%) utilizaram regimes variados (diversas combinações entre isoniazida, pirazinamida, ofloxacina, etambutol, estreptomicina, etionamida, levofloxacina e amicacina). Não houve pacientes com doenças hepáticas primárias; todos os pacientes que fizeram uso do regime SEO apresentavam intolerância hepática relacionada ao uso do regime RHZ e não toleraram a sua reintrodução. Finalizaram o acompanhamento com o mesmo tratamento inicial 260 pacientes (83,6%).

A taxa de cura foi de 72,0%. Entre os 224 casos considerados curados, ocorreram 7 recidivas, das quais 6 no primeiro semestre e 1 no segundo. Os riscos brutos e RR dos preditores de cura estão apresentados nas Tabelas 1 a 4. No modelo final, quatro variáveis reduziram a

Tabela 1 – Riscos brutos e relativos dos dados demográficos e socioeconômicos dos 311 pacientes incluídos no estudo em relação aos desfechos.^a

Desfechos	Pacientes n	Sexo		Cor		Estado civil			Tipo de habitação			Renda familiar			Escolaridade		
		M	F	Branca	Não branca	Solteiro	Casado	Outro	Alvenaria	Madeira	0-3 SM	3-5 SM	>5 SM	Até EF	Até EM	Até ES	
Cura	224																
R		0,72	0,73	0,74	0,70	0,69	0,74	1,00	0,73	0,86	0,72	0,70	0,88	0,71	0,71	0,78	
RR		1,00	1,02	1,00	0,94	1,00	1,08	1,45	1,00	1,18	1,00	0,97	1,23	0,91	0,91	1,00	
p			0,80		0,37		0,29	0,08		0,50		0,71	0,04	0,42	0,46		
Abandono	58																
R		0,19	0,19	0,17	0,20	0,21	0,17	0,00	0,18	0,00	0,21	0,15	0,03	0,22	0,16	0,06	
RR		1,00	1,00	1,00	1,24	1,00	0,80	0,00	1,00	0,00	1,00	0,71	0,14	3,58	2,64	1,00	
p			1,00		0,38		0,36	0,20		0,25		0,29	0,01	0,03	0,15		
Óbito	19																
R		0,07	0,04	0,06	0,07	0,06	0,07	0,00	0,06	0,14	0,05	0,08	0,06	0,05	0,07	0,09	
RR		1,00	0,58	1,00	1,20	1,00	1,10	0,00	1,00	2,35	1,00	1,62	1,26	0,54	0,77	1,00	
p			0,29		0,70		0,84	0,66		0,43		0,38	0,73	0,36	0,68		
Falha	6																
R		0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,01	0,00	0,02	0,00	0,01	0,06	0,03	0,01	0,03	0,06	
RR		1,00	1,64	1,00	0,87	1,00	0,24	0,00	1,00	0,00	1,00	11,70	5,68	0,09	0,49	1,00	
p			0,56		0,87		0,19	0,81		0,89		0,02	0,30	0,06	0,46		
Evento adverso	26																
R		0,06	0,12	0,06	0,10	0,07	0,10	0,00	0,08	0,00	0,07	0,15	0,06	0,07	0,09	0,12	
RR		1,00	1,91	1,00	1,65	1,00	1,42	0,00	1,00	0,00	1,00	2,09	0,81	0,58	0,74	1,00	
p			0,09		0,21		0,36	0,60		0,54		0,07	0,83	0,34	0,60		

SM: salário-mínimo; EF: ensino fundamental; EM: ensino médio; ES: ensino superior; R: risco bruto; e RR: risco relativo. ^aPacientes por variável (n) – os totais variam devido à falta de alguns dados: sexo masculino (193); sexo feminino (118); cor branca (145); cor não branca (166); solteiros (167); casados (137); outro estado civil (7); habitação de alvenaria (296); habitação de madeira (7); renda familiar até 3 SM (193); entre 3 e 5 SM (66); mais que 5 SM (34); escolaridade até EF (179); até EM (97); e até ES (32).

Tabela 2 – Riscos brutos e relativos das comorbidades, de história prévia de internação e de tratamento para tuberculose dos 311 pacientes incluídos no estudo em relação aos desfechos.^a

Desfechos	HAS		DM		HBC		HCV		HIV		DPOC		Alcoolismo		Fumo		Internação prévia		TB prévia				
	n	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	sem TARV	com TARV	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não		
Cura	224																						
R		0,70	0,92	0,73	0,64	0,74	0,60	0,75	0,64	0,75	0,38	0,75	0,73	0,67	0,76	0,58	0,74	0,72	0,73	0,72	0,78	0,57	
RR		1,00	1,31	1,00	0,88	1,00	0,81	1,00	0,86	1,00	0,51	1,01	1,00	0,92	1,00	0,77	1,00	0,97	1,00	0,98	1,00	0,73	
p		≤0,01	≤0,01	0,48	0,14	0,24	0,14	0,24	0,24	≤0,01	0,95	0,95	0,73	0,73	0,01	0,68	0,68	0,68	0,82	0,82	0,82	≤0,01	≤0,01
Abandono	58																						
R		0,20	<0,01	0,18	0,07	0,18	0,20	0,17	0,18	0,31	0,16	0,18	<0,01	0,15	0,32	0,17	0,19	0,18	0,18	0,17	0,17	0,15	0,29
RR		1,00	<0,01	1,00	0,39	1,00	1,14	1,00	1,03	1,67	0,88	1,00	<0,01	1,00	2,13	1,00	1,09	1,00	1,00	0,96	1,00	1,00	1,93
p		≤0,01	≤0,01	0,31	0,31	0,74	0,74	0,91	0,91	0,16	0,64	0,30	0,30	≤0,01	≤0,01	0,72	0,72	0,72	0,90	0,90	0,90	0,90	0,01
Óbito	19																						
R		0,06	0,05	0,05	0,21	0,05	0,12	0,05	0,14	0,27	0,07	0,06	0,17	0,06	0,05	0,05	0,07	0,05	0,05	0,09	0,09	0,05	0,07
RR		1,00	0,86	1,00	3,94	1,00	2,34	1,00	2,92	1,00	9,64	2,39	1,00	2,80	1,00	0,81	1,00	1,43	1,00	1,97	1,00	1,37	1,37
p		0,90	0,90	0,05	0,05	0,20	0,20	0,08	0,08	≤0,01	0,14	0,14	0,37	0,37	0,77	0,77	0,45	0,45	0,16	0,16	0,16	0,16	0,52
Falha	6																						
R		0,02	<0,01	0,02	0,07	0,01	0,08	0,02	<0,01	0,03	0,04	<0,01	0,02	0,17	0,02	<0,01	0,03	0,01	0,03	<0,01	0,01	0,01	0,04
RR		1,00	<0,01	1,00	4,20	1,00	5,46	1,00	<0,01	1,00	1,38	<0,01	1,00	10,07	1,00	<0,01	1,00	0,18	1,00	<0,01	1,00	<0,01	2,73
p		0,46	0,46	0,27	0,27	0,09	0,09	0,60	0,60	0,73	0,10	0,12	0,12	0,26	0,26	0,10	0,10	0,10	0,18	0,18	0,18	0,18	0,24
Evento adverso	26																						
R		1,00	<0,01	1,00	4,20	1,00	5,46	1,00	<0,01	1,00	1,38	0,12	0,08	0,17	0,10	<0,01	0,10	0,07	0,08	0,11	0,09	0,09	0,06
RR		1,00	0,46	0,27	0,27	0,09	0,09	0,60	0,60	0,73	2,46	1,00	2,01	1,00	<0,01	1,00	0,67	1,00	1,37	1,00	1,00	0,65	
p		0,57	0,57	0,13	0,13	0,54	0,54	0,39	0,39	0,08	0,03	0,50	0,50	≤0,01	≤0,01	0,30	0,30	0,44	0,44	0,44	0,44	0,38	

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; TB: tuberculose; TARV: terapia antirretroviral; R: risco bruto; e RR: risco relativo. *Pacientes por variável não/sim (n/n) – os totais variam devido à falta de alguns dados: HAS (271/37); DM (294/14); HBV (273/25); HCV (266/28); HIV (179/131); HIV+TARV (26/105); DPOC (302/6); alcoolismo (242/60); fumo (146/160); internação prévia (232/75); e TB prévia (227/83).

Tabela 3 – Riscos brutos e relativos das características comportamentais/hábitos dos 311 pacientes incluídos no estudo em relação aos desfechos.^a

Desfechos	Pacientes	Drogas não injetáveis		Drogas injetáveis		Transfusão sanguínea		Sexo sem preservativo		Homo/bissexual		Heterossexual	
		n	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Cura	224												
R		0,75	0,67	0,74	0,25	0,74	0,66	0,73	0,74	0,73	0,73	0,71	0,79
RR		1,00	0,89	1,00	0,34	1,00	0,89	1,00	1,01	1,00	1,00	1,00	1,12
p			0,20		<u>0,01</u>		0,29		0,89		0,98		0,14
Abandono	58												
R		0,16	0,26	0,17	0,38	0,18	0,18	0,19	0,17	0,20	0,09	0,20	0,12
RR		1,00	1,67	1,00	2,15	1,00	1,03	1,00	0,87	1,00	0,47	1,00	0,60
p			0,06		0,20		0,91		0,61		0,09		0,10
Óbito	19												
R		0,06	0,06	0,05	0,25	0,05	0,11	0,06	0,06	0,05	0,14	0,06	0,04
RR		1,00	0,98	1,00	4,66	1,00	2,13	1,00	1,02	1,00	2,97	1,00	0,58
p			0,99		0,08		0,20		1,00		<u>0,04</u>		0,40
Falha	6												
R		0,03	0,00	0,02	0,00	0,02	0,03	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
RR		1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,38	1,00	2,12	1,00	1,19	1,00	1,35
p			0,21		0,85		0,73		0,54		0,82		0,71
Evento adverso	26												
R		0,09	0,07	0,08	0,25	0,08	0,11	0,09	0,08	0,07	0,16	0,09	0,06
RR		1,00	0,82	1,00	3,10	1,00	1,26	1,00	0,96	1,00	2,19	1,00	0,64
p			0,70		0,16		0,64		0,89		0,08		0,37

R: risco bruto; e RR: risco relativo. ^aPacientes por variável não/sim (n/n) – os totais variam devido à falta de alguns dados: Drogas não injetáveis (237/69); drogas injetáveis (298/8); transfusão sanguínea (263/38); sexo sem preservativo (90/212); homo/bissexual (261/44); e heterossexual (222/82).

probabilidade de cura: alcoolismo (RRa = 0,30), uso do regime SEO (RRa = 0,32), infecção por HIV sem TARV (RRa = 0,36), e uso do regime RHZ+etambutol (RRa = 0,58). A faixa etária mais jovem (RRa = 3,85) – o abandono incrementa à medida que a idade diminui – e o alcoolismo (RRa = 1,76) aumentaram a probabilidade do abandono (Tabela 5).

A taxa de óbito por tuberculose foi de 6,1%. Não foi possível estimar medidas de RRa para o óbito, dada a sua baixa frequência. No entanto, os RR indicam os seguintes potenciais preditores para o óbito: regime SEO (RR = 11,43), forma clínica disseminada (RR = 8,71), infecção por HIV sem TARV (RR = 9,64), ausência de confirmação bacteriológica (RR = 4,00), diabetes mellitus (RR = 3,94) e comportamento homo ou bissexual (RR = 2,97).

A taxa de falha terapêutica foi de 1,9%. À semelhança do óbito, não foi possível proceder com a análise para a estimativa de medidas ajustadas dos preditores. Apenas a baixa renda indicou ser um potencial preditor de falha terapêutica.

Houve necessidade de troca de regime por efeito adverso em 26 pacientes (8,4%), e essa foi a principal justificativa de interrupção do tratamento. As queixas mais frequentes de efeitos adversos foram toxicidade hepática, em 5,8%; e *rash* cutâneo e prurido, em 1,9%. A resistência bacteriana justificou a troca de regime terapêutico em 4,5% dos casos, sendo que 2,3% dos pacientes apresentaram resistência isolada à isoniazida, 1,0% apresentou resistência isolada à rifampicina, e 1,3% apresentou formas multirresistentes. Em relação aos preditores de necessidade de troca de regime por efeito adverso, destacam-se a forma clínica disseminada (RR = 3,56); infecção por HIV com TARV (RR = 2,46); diagnóstico confirmado bacteriologicamente (RR = 0,40) ou diagnóstico confirmado por exame histopatológico (RR = 0,16).

Discussão

Nesta coorte de 311 pacientes acompanhados por dois anos após o desfecho do tratamento

Tabela 4 – Riscos brutos e relativos dos métodos de confirmação diagnóstica, forma de apresentação clínica e tratamento efetivo da tuberculose nos 311 pacientes incluídos no estudo em relação aos desfechos.^a

Desfechos	Pacientes n	Tipo de diagnóstico					Forma clínica			Tratamento efetivo ^b				
		Clínico	Baciloscopia sem cultura ^c	Cultura	Histopatológico	Pleuropulmonar	Extrapulmonar	Disseminada	RHZ	RHZE	Com R ^d	SEO	Sem R ^e	
Cura	224													
RB		0,68	0,86	0,71	0,71	0,72	0,78	0,62	0,78	0,61	0,77	0,40	0,67	
RR		1,00	1,25	1,04	1,04	1,15	1,25	1,00	1,00	0,78	0,99	0,51	0,85	
p			0,16	0,70	0,79	0,20	0,07			0,01	0,89	<0,01	0,21	
Abandono	58													
RB		0,13	0,10	0,20	0,23	0,22	0,14	0,12	0,16	0,29	0,15	0,07	0,22	
RR		1,00	0,72	1,51	1,74	1,77	1,10	1,00	1,00	1,73	0,93	0,40	1,35	
p			0,72	0,35	0,30	0,14	0,86			0,05	0,97	0,35	0,46	
Óbito	19													
RB		0,18	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,23	0,04	0,05	<0,01	0,40	0,11	
RR		1,00	0,26	0,25	0,16	0,11	0,18	1,00	1,00	1,53	<0,01	11,43	3,17	
p			0,16	0,01	0,04	<0,01	<0,01			0,53	0,64	<0,01	0,12	
Falha	6													
RB		<0,01	<0,01	0,03	<0,01	0,02	0,03	0,02	0,02	0,05	<0,01	<0,01	<0,01	
RR		1,00	N	N	N	0,76	1,32	1,00	1,00	3,57	<0,01	<0,01	<0,01	
p			1,00	0,38	1,00	0,78	0,87			0,14	0,83	0,80	0,68	
Evento adverso	26													
RB		0,18	0,10	0,07	0,03	0,05	0,10	0,19	0,01	<0,01	0,31	0,67	0,37	
RR		1,00	0,52	0,40	0,16	0,28	0,51	1,00	1,00	<0,01	30,77	66,67	37,04	
p			0,40	0,05	0,04	0,01	0,16			0,61	<0,01	<0,01	<0,01	

R: rifampicina; Hi: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S:estreptomicina; O: ofloxacina; RB: risco bruto; e RR: risco relativo. ^aPacientes por variável (n) – os totais variam devido à falta de alguns dados: diagnóstico clínico (38); baciloscopia sem cultura (21); cultura (217); histopatológico (35); forma clínica pleuropulmonar (190); extrapulmonar (73); disseminada (48); tratamento efetivo RHZ (200); RHZE (56); outros regimes com R (13); SEO (15); e outros regimes sem R (28). ^bO tratamento efetivo foi considerado como o regime terapêutico utilizado pelo maior período durante o tratamento. ^cBaciloscopia positiva sem confirmação por cultura. ^dOutros regimes terapêuticos com rifampicina. ^eOutros regimes terapêuticos sem rifampicina.

Tabela 5 – Razões de risco e OR ajustadas, estimadas para os desfechos cura e abandono.

Desfecho	Variáveis	RRa (IC95%)	ORa (IC95%)
Cura	Alcoolismo	0,30 (0,19-0,44)	0,43 (0,23-0,8)
	HIV ^a		
	Sim s/ TARV	0,36 (0,13-0,80)	0,28 (0,11-0,69)
	Sim c/ TARV	1,14 (0,70-1,44)	1,21 (0,66-2,22)
	Regime de tratamento ^b		
	RHZE	0,58 (0,29-0,98)	0,49 (0,25-0,96)
	Outros com R	0,88 (0,25-1,64)	0,84 (0,21-3,33)
	Outros sem R	0,56 (0,21-1,10)	0,47 (0,18-1,19)
Abandono	SEO	0,32 (0,10-0,88)	0,25 (0,08-0,81)
	Idade	3,84 (2,17-8,33)	2,85 (1,26-7,14)
	Alcoolismo	1,76 (1,13-1,75)	2,39 (1,15-4,95)
	Regime de tratamento ^b		
	RHZE	1,40 (0,79-1,62)	1,63 (0,77-3,46)
	Outros com R	1,19 (0,28-1,84)	1,28 (0,25-6,53)
	Outros sem R	1,65 (0,74-1,83)	2,14 (0,71-6,42)
	SEO	0,71 (0,90-1,78)	0,65 (0,08-5,36)

RRa: razão de risco ajustada; ORa: OR ajustada; TARV: terapia antirretroviral; R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; e O: ofloxacina. ^aReferência: HIV negativo. ^bReferência: regime RHZ.

da tuberculose, encontramos elevadas taxas de óbito e de abandono, que comprometeram a taxa de cura. Esses dados contrastam com os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação de 2004,⁽⁶⁾ que relatou uma taxa de cura de 70,4%, e essa foi comprometida muito mais pelo abandono do que pela mortalidade, que atingiu a taxa de 3,7%. Esses achados possivelmente se explicam pela elevada proporção de pessoas vivendo com HIV/AIDS em nossa casuística.

Dentre os fatores que aumentaram a probabilidade de desfecho favorável e reduziram a de desfechos desfavoráveis, destacam-se claramente o regime terapêutico utilizado e a ausência de TARV. A maior taxa de cura dos regimes com rifampicina já está bem documentada,⁽⁹⁾ inclusive em estudos no Brasil.⁽¹⁰⁾ Apesar de a rifampicina apresentar o maior poder bactericida dentre os fármacos utilizados, a inclusão dessa no regime permite encurtar o tempo de tratamento para seis meses, acelerando a negatificação da baciloscopia, e está associada a menores taxas de falência, de mortalidade e de recidiva.⁽¹¹⁻¹³⁾ Por outro lado, o uso do regime RHZ+etambutol foi preditor de menor probabilidade de cura, de maior risco de abandono e de mudança de regime por evento adverso. No período estudado, esses eram pacientes em retratamento para tuberculose, muitas vezes por abandono prévio e, portanto,

com maior risco de novo abandono, conforme já bem descrito na literatura.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Nesse caso, o regime é consequência do abandono e não preditor. O uso de regime SEO também reduziu a probabilidade de cura devido ao aumento da taxa de óbito e de abandono, o que contrasta com os bons resultados encontrados por outros autores, que avaliaram a cura entre pacientes com hepatopatia tratados com o regime SEO (85,0% de cura, 7,5% de abandono e 7,5% de óbito). A diferença entre os resultados pode ser devida às amostras estudadas. Nossa amostra teve alta prevalência de infectados por HIV, e a intolerância foi o principal motivo do uso do regime SEO, possivelmente por interação medicamentosa, e não devido a hepatopatia prévia, diferentemente dos demais estudos.

Além do regime terapêutico, o alcoolismo também reduziu a probabilidade de cura por aumento do abandono. Esse achado corrobora os de um estudo realizado no estado de Pernambuco, que apontou a ingestão excessiva de álcool, a coinfeção pelo HIV e o retratamento da tuberculose como fatores de risco para o insucesso do tratamento.⁽¹⁴⁾ O alcoolismo é um conhecido fator de risco para os desfechos desfavoráveis da tuberculose, e esforços para uma abordagem multidisciplinar nesses casos devem ser empreendidos para contornar as dificuldades de adesão e tolerância desses pacientes.^(17,18)

A infecção pelo HIV isoladamente não foi um fator de risco nem para a cura nem para a falha terapêutica, embora tenha sido associada à mudança de regime por evento adverso. Os demais fatores associados à intolerância podem todos estar associados à infecção pelo HIV: doença disseminada, baciloscopia negativa e confirmação diagnóstica por exame histopatológico. Como não foi possível ajustar o modelo, não é possível saber se esses são fatores independentes. Entretanto, o uso de TARV aumentou a probabilidade de cura e teve efeito protetor contra o óbito, mas provavelmente foi o responsável em parte pelas intolerâncias ao regime RHZ.⁽¹⁹⁾ O início de TARV ainda durante o tratamento da tuberculose aumenta a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV/AIDS.⁽¹⁾ Persiste, entretanto, a controvérsia sobre o melhor momento para se iniciar o TARV. Há um benefício em se iniciá-lo precocemente (15 vs. 45 dias)⁽²⁰⁾ naqueles pacientes com CD4 < 50 células/mm³. Outro problema relevante é a toxicidade de medicamentos concomitantes que impede a utilização de TARV. Embora a imunodepressão pelo HIV isoladamente não tenha modificado as probabilidades de desfecho, o diabetes mellitus aumentou o risco de óbito. Além de incrementar a mortalidade, está descrito que o diabetes está relacionado com o aumento do tempo de negatificação do escarro, da chance de recidiva e da chance de desenvolver tuberculose multirresistente.⁽²¹⁾

Fatores socioeconômicos também aumentaram as probabilidades de desfechos desfavoráveis. Os pacientes com menor renda e menor grau de escolaridade abandonaram mais frequentemente o tratamento e apresentaram maior taxa de falha terapêutica, a qual pode estar associada à baixa adesão mesmo sem abandono. Esses fatores podem estar relacionados ao conhecimento ou compreensão sobre a doença, seu tratamento e a importância da adesão, bem como aos custos do tratamento para o paciente e seus familiares.⁽²¹⁾

O presente estudo apresenta algumas limitações. O reduzido número de algumas exposições e de alguns desfechos não permitiu a avaliação dos fatores independentemente preditores dos desfechos. Ademais, a ausência de informações sobre a contagem de linfócitos CD4 em pessoas vivendo com HIV/AIDS não permitiu a avaliação do estado de imunodepressão como

uma das variáveis preditoras. Entretanto, o estudo confirma, em uma população carente, a relevância do regime terapêutico para a tuberculose e para a AIDS, assim como a relevância dos determinantes sociais nos desfechos no tratamento da tuberculose no Brasil.

Em resumo, os dados apresentados sugerem que o esquema SEO deve ser utilizado transitoriamente nos casos de toxicidade e, logo que possível, um esquema mais potente deverá ser priorizado. Também confirmamos a importância de TARV durante o tratamento da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV, mesmo que isso aumente a probabilidade de efeitos adversos em virtude do seu impacto na mortalidade.

Referências

1. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2011 Jun 1]. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil. [Adobe Acrobat document, 33p.] Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apres_padrao_pnct_2011.pdf
2. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose - guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde; 2002.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose - Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J Bras Pneumol. 2004;30(1):S4-S56.
4. Nunn P, Brindle R, Carpenter L, Odhiambo J, Wasunna K, Newnham R, et al. Cohort study of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. Analysis of early (6-month) mortality. Am Rev Respir Dis. 1992;146(4):849-54.
5. Schmaltz CA, Sant'Anna FM, Neves SC, Velasque Lde S, Lourenço MC, Morgado MG, et al. Influence of HIV infection on mortality in a cohort of patients treated for tuberculosis in the context of wide access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52(5):623-8.
6. Updated Guidelines for the Use of Rifamycins for the Treatment of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. JAMA. 2004;291(8):238.
7. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Brasília: Programa Nacional de DST e AIDS; 2008.
8. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2011 Jun 1]. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde - Relatório de Situação - Rio de Janeiro. [Adobe Acrobat document, 25p.] Available from: http://bvsvms.saude.gov.br/bvsv/publicacoes/caderno_rj_2007.pdf
9. Campos HS, Melo FA. Efetividade do esquema 3 (3SZEET/9EEt) no retratamento da tuberculose na

- rotina das unidades de saúde. *Bol Pneum Sanit.* 2000;8:7-14.
10. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS.* 1999;13(4):435-45.
 11. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603-62.
 12. Albuquerque MF, Leitão CC, Campelo AR, de 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.
 13. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2011 Jun]. Brasil. Ministério da Saúde. [cited 2011 May 16]. Boletim Eletrônico Epidemiológico. [Adobe Acrobat document, 10p.] Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epi_n11_tb_dez2010_atual2.pdf
 14. Szklo A, Mello FC, Guerra RL, Dorman SE, Muzy-de-Souza GR, Conde MB. Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(7):775-80.
 15. Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MM, Schenkman S. Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneumol.* 2000;26(6):291-6.
 16. Natal S, Valente J, Gerhardt G, Penna ML. Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. *Bol Pneumol Sanit.* 1999;7(1):65-78.
 17. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2006;61(9):791-4.
 18. National Aids Treatment Advocacy Project [homepage on the Internet]. New York: National Aids Treatment Advocacy Project. [cited 2011 May 16]. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: "34% Reduction in Mortality in Early Arm". Available from: http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm
 19. Leite AA, Barros RA, Branco BP, Carneiro SD, Andrade Filho AT, Facundo MK. Tuberculose e diabetes melito: 40 casos observados no Hospital Universitário Lauro Wanderley. *Pulmão RJ.* 1999;8(4):365-7.
 20. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):634-9.
 21. Steffen R, Menzies D, Oxlade O, Pinto M, de Castro AZ, Monteiro P, et al. Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in DOTS and non-DOTS facilities in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One.* 2010;5(11):e14014.

Sobre os autores

Renata de Lima Orofino

Médica. Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacteriose, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Pedro Emmanuel Americano do Brasil

Médico Infectologista. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Anete Trajman

Coordenadora do Mestrado Profissional em Ensino na Saúde. Universidade Gama Filho (RJ) Brasil; e Professora Adjunta. McGill University, Montreal (QC), Canadá.

Carolina Arana Stanis Schmaltz

Médica do Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacteriose, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Margareth Dalcolmo

Médica. Ambulatório do Centro de Referência em Tuberculose Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Valéria Cavalcanti Rolla

Chefe. Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacteriose, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.