

# **Fatores de risco para desfechos desfavoráveis de tratamento em pacientes diagnosticados com tuberculose drogarresistente em hospital de referência no Estado do Rio de Janeiro**

**Risk factors to unfavorable treatment outcomes in patients with drug resistance tuberculosis admitted at a tertiary referral hospital in Rio de Janeiro State**

**Factores de riesgo para resultados de tratamiento desfavorables en pacientes con tuberculosis droga resistente ingresados en un hospital de referencia en el Estado de Río de Janeiro**

Recebido: 03/11/2022 | Revisado: 17/11/2022 | Aceitado: 18/11/2022 | Publicado: 25/11/2022

## **Marcia Maria Freire**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7735-6783>  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: [marcia.freire@terra.com.br](mailto:marcia.freire@terra.com.br)

## **Marcela Bhering**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1568-026X>  
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil  
E-mail: [marbhering@gmail.com](mailto:marbhering@gmail.com)

## **Antônio Ruffino Netto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-4896>  
Universidade de São Paulo, Brasil  
E-mail: [aruffino@fmrp.usp.br](mailto:aruffino@fmrp.usp.br)

## **Afrânio Linei Kritski**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5900-6007>  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: [kritskia@gmail.com](mailto:kritskia@gmail.com)

## **Resumo**

O objetivo desse estudo foi analisar fatores associados à tuberculose drogarresistente (TB-DR) e desfechos desfavoráveis do tratamento, em pacientes internados em um hospital de referência no Estado do Rio de Janeiro, de 2011 a 2014. Para isso foi realizado um estudo caso-controle retrospectivo. Pacientes TB-DR e droga sensível (DS) formaram os grupos caso e controle, respectivamente. Regressões logísticas analisaram fatores associados à TB-DR, ao insucesso e óbito. Entre 135 pacientes, TB-DR foi detectada em 41,5%. Uso de drogas ilícitas e tratamento prévio para TB estiveram associados à TB-DR. Ser afrodescendente, homem e ter menos de 40 anos esteve associado ao insucesso do tratamento. Baixa escolaridade e sexo masculino estiveram associados ao óbito. Pacientes com resistência à rifampicina e isoniazida tiveram 9,7 vezes mais chances de óbito. Concluímos que a alta proporção de pacientes com resistência detectada em unidade terciária e o mau estado geral aponta para falhas na rede primária que contribuem para elevada proporção de desfechos desfavoráveis.

**Palavras-chave:** Tuberculose; Resultado do tratamento; Fatores de risco; Resistência a medicamentos; Estudos de casos e controles.

## **Abstract**

This study aims at identifying clinical and demographic factors associated with DR-TB and unfavorable outcomes in a reference TB hospital in Rio de Janeiro State. We performed a retrospective case-control study with presumed DR-TB inpatients hospitalized from 2011 to 2014. DR-TB patients were the case group, and drug-sensitive (DS)-TB, the control group. Logistic regressions were performed to analyze the risk factors associated with DR-TB and the outcomes. Among 135 patients, DR was detected in 41.5%. Being an illegal drug user and having previous TB treatment were associated with DR-TB. Being Afro-Brazilian, male, and under 40 years old were associated with unfavorable outcomes. Patients with rifampicin and isoniazid resistance had 9.7-fold higher odds to death. In conclusion, the high proportion of patients with resistance detected in a tertiary hospital and the poor general condition point to failures in the primary health care that contribute to the proportion of unfavorable outcome.

**Keywords:** Tuberculosis; Treatment outcomes; Risk factors; Drug resistance; Case-control studies.

## Resumen

El objetivo de este estudio fue identificar factores asociados a la tuberculosis resistente (TB-DR) y desenlaces terapéuticos desfavorables en pacientes en un hospital de referencia en el estado de Rio de Janeiro, de 2011 a 2014. Pacientes con TB-DR y droga sensible (DS)-TB formaron los grupos de casos y controles, respectivamente. Los factores de riesgo asociados con la TB-DR, falla y muerte fueron analizados con regresiones logísticas. Entre 135 pacientes se detectó TB-DR en 41,5%. Consumo de drogas ilícitas y tratamiento previo para TB se asociaron con la TB-DR. Afrodescendientes, del sexo masculino y menor de 40 años se asoció con la falla. Los pacientes con resistencia a la rifampicina y la isoniazida tenían 9,7 veces más probabilidades de morir. La alta proporción de pacientes con resistencias detectadas en una unidad terciaria y el mal estado general apuntan a fallas en la red primaria que contribuyen a una alta proporción de desenlaces desfavorables.

**Palabras clave:** Tuberculosis; Resultado del tratamiento; Factores de riesgo; Resistencia a medicamentos; Estudios de casos y controles.

## 1. Introdução

A tuberculose (TB) continua sendo um problema de saúde pública no mundo. Juntamente com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, mais recentemente, com a pandemia de Corona Vírus 19 (COVID-19), a TB permanece como um dos maiores e mais persistentes desafios globais de saúde do século XXI (Tamuzi et al, 2020).

O Brasil está entre os 30 países com alta carga de TB e coinfeção com HIV, considerados prioritários pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a eliminação global da TB. Em 2019, no Brasil, estimou-se a ocorrência de 96.000 casos, 4.900 óbitos entre todas as formas e 2.600 novos casos de TB drogarresistente (DR) resistentes a pelo menos um medicamento anti-TB de primeira linha (WHO, 2020). A situação é agravada pela tuberculose multidroga resistente (TB-MDR), definida como TB com resistência a, pelo menos, rifampicina e isoniazida. O tratamento é mais prolongado, requer medicamentos mais caros e tóxicos do que a TB com bacilos da SD (WHO, 2015).

A resistência aos fármacos situa-se como a maior ameaça ao controle da doença no mundo, em sua maioria decorrente de resistência adquirida, seja porque o paciente fez uso irregular do tratamento, não completou o tratamento ou porque a abordagem diagnóstica e terapêutica foi inadequada.

Recentes publicações nacionais e internacionais vêm destacando a importância de detectar fatores de risco associados à TB-DR e aos desfechos desfavoráveis do tratamento da TB, principalmente o abandono e o óbito. História de tratamento prévio, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, baixa escolaridade e pessoas vivendo com HIV parecem apresentar maior probabilidade de resistência às drogas e levar à desfechos desfavoráveis (Fregona et al., 2017; Micheletti et al., 2016; Gayoso et al., 2018; Ullah et al., 2016; Günther et al., 2015).

Nos hospitais especializados no tratamento da TB, principalmente em países de alta carga da doença, como o Brasil, conhecimentos obtidos na rotina sobre desfechos de tratamento e variáveis associadas ao processo da abordagem diagnóstica e terapêutica da TB sensível ou resistente tornam-se de elevada relevância. Além disso, o Estado do Rio de Janeiro (RJ) se destaca por ter um desempenho do Programa de Controle da TB inferior à média nacional. Em 2018, a incidência e a taxa de mortalidade no Brasil foram de 34,8 e 2,2/100.000 habitantes, respectivamente, enquanto no RJ foram de 66,3 e 4,2/100.000 habitantes (Brasil, 2021).

Diante disso, o presente estudo tem objetivo conhecer a proporção de casos de TB-DR entre pacientes com fatores de alerta para desenvolvimento de resistência, além de identificar fatores clínicos e demográficos associados à TB-DR e ao insucesso de tratamento, em pacientes internados e diagnosticados em um hospital de referência no RJ, de 2011 a 2014.

## 2. Metodologia

### Desenho de pesquisa e coleta de dados

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo/analítico, do tipo caso-controle (Medronho et al., 2008), em pacientes com tuberculose pulmonar (TBP) realizado no Hospital Santa Maria (HESM), referência para pacientes de TB no RJ.

Avaliamos os prontuários de pacientes internados no HESM de dezembro de 2011 a dezembro de 2014, sendo selecionados aqueles com um ou mais fatores de alerta para TB-DR definido pelo Ministério da Saúde (MS): (a) falência presumida de retratamento ou abandono de tratamento padrão anterior (RHZE), (b) HIV positivo, (c) contato próximo com casos de TB-DR com baciloscopia positiva, (d) população de rua ou (e) hospitalização anterior em Centros de referência em TB (Brasil, 2019; Caminero et al., 2013).

Foram incluídos no estudo pacientes com os seguintes critérios: ter TBP; idade  $\geq 18$  anos; teste de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) positivo na admissão ou até 10 dias antes; resultado de cultura positiva para *Micobacterium tuberculosis* (MTB); e resultado do teste de suscetibilidade a medicamentos (TSA) para fármacos anti-TB de primeira linha (estreptomina, etambutol, rifampicina, isoniazida). Foram excluídos casos com diagnóstico prévio de TB-DR no momento da internação e casos duplicados. Não houve pareamento de variáveis. Os casos foram definidos como aqueles com TSA resistentes a um ou mais medicamentos de primeira linha (TB-DR) e os controles foram definidos como aqueles com TSA suscetíveis aos medicamentos anti-TB de primeira linha (TB-DS). Como o Xpert MTB/RIF teve seu uso inicial na rotina apenas em junho de 2015, não foram incluídos resultados referentes a este teste.

O teste do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) foi realizado pelo método de Ziehl-Neelsen. A cultura e o TSA foram realizados pelo método do sistema de detecção de micobactérias (BACTEC MGIT 960).

Como os pacientes podem receber alta hospitalar antes do término do tratamento, foram realizadas buscas em dois sistemas eletrônicos de informação do MS (Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN e Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose - SITETB) para identificar a evolução do paciente com TB no período de dezembro de 2010 a dezembro 2014, até 2 anos após o término do tratamento.

### Definição de Termos

Os resultados do tratamento foram classificados de acordo com as definições da OMS (WHO, 2014). Foi considerado desfecho desfavorável a soma dos pacientes classificados como óbito, perda de seguimento ou falência. Perda de seguimento ocorreu se o tratamento foi descontinuado por 2 meses ou mais, óbito quando o paciente faleceu por qualquer motivo durante o tratamento e falência quando o paciente tinha duas ou mais culturas positivas após o 6º ou 12º mês de tratamento. A falência também pode ser considerada de acordo com a avaliação médica e a decisão de mudar o tratamento precocemente devido à piora clínica e radiológica.

O estado geral foi caracterizado pela observação de enfermagem e classificado em: bom (boa hidratação, peso normal, lúcido e orientado); regular (desidratado e/ou anêmico, abaixo do peso, lúcido e orientado) e ruim (desidratado e/ou anêmico, muito abaixo do peso e/ou desorientado).

### Análise Estatística

De acordo com a natureza de cada variável, número (frequência) e mediana (intervalo) foram utilizados para descrever as características dos pacientes com TB-DR (casos) e TB-DS (controles). As características demográficas e clínicas foram analisadas com estatística descritiva. O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para a comparação das variáveis categóricas.

Regressões logísticas bivariadas foram realizadas para avaliar as variáveis associadas à TB-DR, desfecho desfavorável e óbito. Variáveis com nível de significância  $\leq 0,20$  na análise bivariadas foram incluídas nos modelos de regressão logística multivariada. O teste de ajuste de Hosmer-Lemeshow foi usado para calibração. Variáveis associadas a desfechos com nível de significância  $\leq 0,05$  no modelo ajustado foram relatadas. As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS (Statistical Package for the Social. Science) versão 21.

As variáveis independentes estudadas foram: sexo (feminino ou masculino), idade ( $<40$  ou  $\geq 40$  anos), etnia (afro-brasileiro ou branco), escolaridade ( $\leq 8$  ou  $> 8$  anos), BAAR ( $\geq ++$  ou  $\leq +$ ), IMC (abaixo do peso ou normal/excesso de peso), padrão de respiração (Taquipneia/Dispneia ou Eupneia), condição física (precisa de ajuda para se mover/acamado ou move-se sem ajuda), condição geral (ruim ou regular/boa), doença pulmonar (bilateral ou unilateral). Variáveis com resposta sim ou não: Cavidade pulmonar, população de rua, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, abandono anterior de tratamento, HIV positivo, diabetes, outras comorbidades e tratamento prévio.

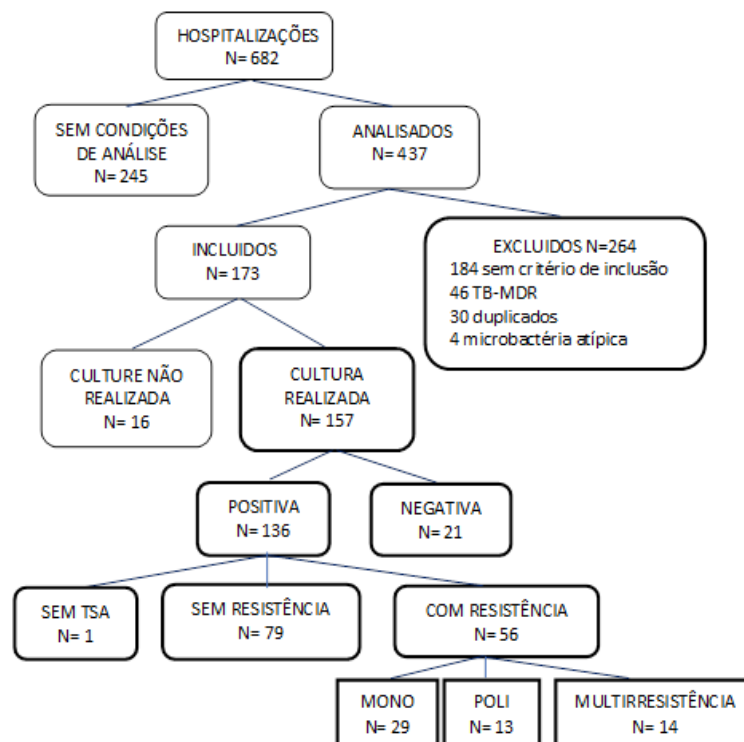
Como o número de resultados relatados para o teste de suscetibilidade a medicamentos de primeira linha foi relativamente pequeno, o padrão de resistência aos medicamentos foi apenas descrito.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (CAAE 62595416.3.0000.5257).

### 3. Resultados

Entre dezembro de 2011 e dezembro de 2014, 682 pacientes foram admitidos no HESM. Um total de 245 (35,9%) casos foram excluídos devido às más condições de conservação dos prontuários após um evento de chuva forte ocorrido na área do hospital (210 casos de 2013 e 35 casos de 2014). O diagrama do estudo é apresentado na figura 1.

Figura 1 - Diagrama do estudo.



Fonte: Autores (2022).

Foram analisados 437 prontuários elegíveis. Destes, 280 foram excluídos por: 184 não preencherem os critérios de resistência presumida ou não apresentarem BAAR positivo na admissão; 46 tinham diagnóstico prévio de TB-DR; 30 eram duplicatas, 4 tinham TB extrapulmonar ou micobactéria não tuberculosa e 16 não realizaram cultura para MTB. Dos 157 pacientes restantes, 136 (86,6%) tiveram cultura positiva e, entre estes, o TSA para os medicamentos de primeira linha não foi realizado em apenas um paciente. Entre os 135 pacientes, TB-DR foi detectada em 56 (41,5%). Monorresistência ocorreu em 29 (51,8%) pacientes, polirresistência em 13 (23,2%) e multidroga resistência em 14 (25%).

Em nosso estudo, o tratamento para TB-DR só foi iniciado após o resultado do TSA. O perfil de resistência aos medicamentos de primeira linha é apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Resistência aos medicamentos anti-TB de primeira linha de 56 pacientes internados em hospital de referência, com cultura positiva e teste de suscetibilidade antimicrobiana, no estado do Rio de Janeiro, 2011 a 2014.

Drogas	Monorresistência n (%)	TB-MDR n (%)	Polirresistência n (%)
Isoniazida	6 (10,7)		
Rifampicina	1 (1,8)		
Etambutol	5 (8,9)		
Pirazinamida	4 (7,1)		
Estreptomicina	13 (23,2)		
<b>TB-MDR</b>			
R+H		3 (21,4)	
R+H+E		5 (35,7)	
R+H+Z+E		1 (7,2)	
R+H+Z+E+S		5 (35,7)	
<b>Polirresistência</b>			
S+E+Z			1 (1,8)
S+Z			2 (3,6)
S+H			5 (9,0)
S+E			2 (3,6)
H+E			1 (1,8)
S+R+E			1 (1,8)
S+H+E			1 (1,8)

Legenda: R- Rifampicina; H – Isoniazida; E- Etambutol; Z- Pirazinamida; S- Estreptomicina; TB-MDR – Tuberculose multidroga resistente.  
 Fonte: Autores (2022).

Nos resultados acima, importante destacar que 25% dos pacientes testados eram casos de TB-MDR. Além disso, dentre os medicamentos testados, a estreptomicina e a isoniazida apresentaram maior percentual de resistência, respectivamente, 58,9% e 48,2%.

Os dados sociodemográficos e clínicos dos 56 pacientes com TB-DR e dos 79 com TB-DS são mostrados na tabela 2.

**Tabela 2** - Características clínicas e sociodemográficas de 135 pacientes TB-DR e TB-DS internados em hospital de referência no estado do Rio de Janeiro, 2011 a 2014.

Características	TB -DR Casos (%) N=56	TB-DS Controles (%) N=79	p-valor
<b>Sexo</b>			
Masculino	39 (69,6)	65 (82,3)	0,085
Feminino	17 (30,4)	14 (17,7)	
<b>Faixa Etária (anos)</b>			
18 - 25	4 (7,1)	10 (12,7)	0,269
26 - 45	25 (44,6)	41 (51,9)	
≥ 46	27 (48,3)	28 (35,4)	
<b>Estado civil</b>			
Solteiro	38 (67,8)	68 (86,1)	0,008
Casado	6 (10,7)	6 (7,6)	
Viúvo/Separado	12 (21,5)	5 (6,3)	
<b>Etnia</b>			
Afro-brasileiro	47 (83,9)	61 (77,2)	0,337
Branco	9 (16,1)	18 (22,8)	
<b>Escolaridade (anos)</b>			
≤ 8	37 (88,1)	49 (80,3)	0,297
≥ 8	5 (11,9)	12 (19,7)	
<b>Domicílio com saneamento básico</b>			
Sim	37 (66,1)	52 (65,8)	0,470
Não	19 (33,9)	27 (34,2)	
<b>Fatores de Risco</b>			
População de rua	13 (23,2)	24 (30,4)	0,358
Tabagismo	42 (75)	58 (73,4)	0,836
Alcoolismo	36 (64,3)	60 (75,9)	0,141
Uso Drogas ilícitas	30 (53,6)	25 (31,6)	0,011
HIV positivo	12 (21,4)	13 (16,5)	0,464
Diabetes	10 (17,9)	10 (12,7)	0,402
Outras comorbidades	14 (25)	21 (26,6)	0,836
Tratamento prévio	32 (58,2)	34 (43,6)	0,097
Abandono anterior	26 (47,3)	30 (38,9)	0,341
<b>Tipo TB</b>			
Pulmonar	26 (47,3)	31 (39,2)	0,341
Pulmonar + Extrapulmonar	29 (52,7)	48 (60,8)	
<b>BAAR</b>			
≥++	23 (41,1)	43 (54,4)	0,126
≤ +	33 (58,9)	36 (45,6)	
<b>Índice Massa Corporal</b> <sup>(n=126)</sup>			
Abaixo do peso	33 (62,3)	40 (54,8)	0,140
Normal	20 (37,7)	28 (38,4)	
Sobrepeso	0 (0,0)	5 (6,8)	
<b>Padrão de respiração</b>			
Taquipneia/Dispneia	29 (51,8)	28 (35,4)	0,058
Eupnéia	27 (48,2)	51 (64,6)	
<b>Acamado</b>	27 (48,2)	24 (30,4)	0,035
<b>Doença pulmonar bilateral</b>	38 (67,9)	53 (67,1)	0,925
<b>Cavidade Pulmonar</b>	43 (76,8)	57 (72,2)	0,545
<b>Condição geral</b>			
Ruim	29 (51,8)	28 (35,4)	0,058
Bom/Regular	27 (48,2)	51 (64,6)	

Legenda: TB-DR: Tuberculose resistente a medicamentos; DS-TB: Tuberculose sensível a medicamentos; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; BAAR: Teste de bacilos ácido-resistentes. Fonte: Autores (2022).

Houve predomínio do sexo masculino (77%), solteiros (78,5%), negros (80%) e pessoas de idade média entre 26 e 45 anos (48,8%) em ambos os grupos. A escolaridade foi predominantemente inferior a 8 anos de estudo em ambos os grupos, com 88,1% entre os casos e 80,3% entre os controles. A proporção de tabagismo foi de 75% entre pacientes TB-DR e de 73,4% entre os TB-DS. O uso de álcool foi mais frequente no grupo controle, 60 (75,9%), do que no grupo caso, 36 (64,3%). Por outro lado, o uso de drogas ilícitas foi significativamente mais frequente no grupo caso, 30 (56,6%), do que no grupo controle, 25 (31,6%).

Do total de pacientes incluídos, infecção pelo HIV e diabetes mellitus foram identificadas respectivamente em 18,5% e 14,8%, sem diferença significativa entre os grupos. Relato de abandono e tratamentos anteriores foram maiores no grupo caso (47,3% e 58,2%) do que no controle (38,9% e 43,6%).

Quanto ao estado clínico do paciente, ter taquipneia/dispneia (51,8%), precisar de ajuda para se locomover ou estar acamado (48,2%) e pacientes com estado geral ruim (51,8%) foram mais frequentes no grupo TB-DR. Quanto ao IMC, 62% dos casos e 54,8% dos controles estavam abaixo do peso. A mediana do IMC foi de 17% (9,4% - 29,9%). Apenas cinco (6,8%) pacientes se enquadraram na categoria de sobrepeso. O padrão radiológico predominante em ambos os grupos foi o bilateral e a presença de cavidade.

Entre os 135 pacientes incluídos, ao final do tratamento, 42 casos e 55 controles tiveram seus desfechos registrados no SINAN ou SITETB. Entre os 38 pacientes, 23 tinham desfecho registrado como “transferência” para outra unidade de saúde e 15 não tiveram o registro encontrado nesses bancos de dados. A cura ou tratamento completo foi encontrado em 15 (35,7%) dos pacientes com TB-DR e 23 (42%) dos pacientes com TB-DS. A perda de seguimento foi encontrada em 11 (26,2%) pacientes no grupo caso e 17 (30,9%) no grupo controle. Óbitos ocorreram em 13 (31%) casos e em 15 (27,1%) controles. A falência terapêutica ocorreu apenas em 3 (7,1%) casos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,540$ ).

Houve 17 mortes antes que o TSA fosse liberado pelo laboratório. Onze pacientes eram TB-DS e 6 TB-DR, sendo 3 monorresistentes e 3 TB-MDR.

As análises bivariadas e multivariadas dos fatores associados à TB-DR são apresentadas na Tabela 3.

**Tabela 3** - Análise de regressão logística bivariada e multivariada para fatores associados à TB-DR em pacientes internados em hospital de referência no Estado do Rio de Janeiro, 2011 a 2014.

Variáveis	cOR (95% CI) <i>p</i> -valor Bruto	aOR (95% CI) <i>p</i> -valor Ajustado
<b>Sexo</b>		
Feminino	0,49 (0,21-1,11) 0,088	
Masculino	1,0	
<b>Idade (anos)</b>		
<40	0,89 (0,44-1,78) 0,755	
≥40	1,0	
<b>Etnia</b>		
Afro-brasileiro	1,54 (0,63-3,73) 0,339	
Branco	1,0	
<b>Escolaridade (anos)</b>		
≤ 8	1,81 (0,58-5,59) 0,301	
> 8	1,0	
<b>Fatores de risco</b>		
Morador de rua	0,63 (0,31-1,51) 0,359	
Tabagismo	1,08 (0,49-2,38) 0,836	
Alcoolismo	0,57 (0,26-1,20) 0,143	
Uso de drogas ilícitas	2,49 (1,22-5,05) 0,011	2,50 (1,09-5,73) 0,030
Abandono anterior	1,40 (0,69-2,82) 0,341	
HIV positivo	1,38 (0,57-3,31) 0,465	
Diabetes	1,50 (0,57-3,88) 0,404	
Outras comorbidades	0,92 (0,42-2,01) 0,836	
Tratamento prévio	1,80 (0,89-3,61) 0,098	2,35 (1,09-5,05) 0,028
<b>BAAR</b>		
≥ ++	1,71 (0,85-3,42) 0,127	
≤ +	1,0	
<b>IMC</b>		
Abaixo do peso	1,60 (0,77-3,33) 0,206	
Normal/Excesso de peso	1,0	
<b>Padrão de respiração</b>		
Taquipneia/Dispneia	1,95 (0,97-3,93) 0,060	
Eupneia	1,0	
<b>Acamado</b>		
	2,13 (1,04-4,34) 0,037	
<b>Condição geral</b>		
Ruim	1,95 (0,97-3,93) 0,060	
Bom/Regular	1,0	
<b>Doença pulmonar bilateral</b>		
	1,03 (0,49-2,15) 0,925	
<b>Cavidade pulmonar</b>		
	1,27 (0,57-2,81) 0,543	

Legenda: cOR: odds ratio bruto; aOR: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confiança; HIV: vírus da imunodeficiência humana; MDR-TB: TB multidroga resistente; BAAR: Teste de bacilos álcool-ácido resistentes; IMC: índice de massa corporal. Fonte: Autores (2022).

Nas análises bivariadas destaca-se que ser usuário de drogas ilícitas, ter feito tratamentos anteriores, ter taquipneia ou dispneia, estar acamado e ter estado geral ruim foram associados com TB-DR. Na análise multivariada, ser usuário de drogas ilícitas e ter realizado tratamento prévio para TB mantiveram-se como preditores com 2 vezes mais chances para TB-DR.

As análises bivariadas e multivariadas dos fatores associados a desfechos desfavoráveis e óbito foram descritas na Tabela 4.



**Tabela 4** - Análise bivariada e multivariada para preditores de desfechos desfavoráveis e óbito entre pacientes internados em um hospital de referência no Estado do Rio de Janeiro, 2011 a 2014.

Preditores	Desfecho Desfavorável		Óbito	
	cOR (95% IC) <i>p</i> -valor	aOR (95% IC) <i>p</i> -valor	cOR (95% IC) <i>p</i> -valor	aOR (95% IC) <i>p</i> -valor
<b>Sexo</b>				
Masculino	1,63 (0,14-0,95) 0,039	1,67 (0,12-0,90) 0,031	1,53 (0,21-1,03) 0,062	1,77 (0,07-0,78) 0,019
Feminino	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Idade (anos)</b>				
<40	2,52 (1,21-5,27) 0,013	2,52 (1,17-5,39) 0,017	0,92 (0,45-1,86) 0,826	
≥40	1,0	1,0	1,0	
<b>Etnia</b>				
Afro-brasileiro	2,43 (0,86-6,90) 0,093	3,14 (1,00-9,80) 0,049	3,08 (0,88-10,84) 0,087	
Branco	1,0	1,0	1,0	
<b>Escolaridade (anos)</b>				
≤ 8	2,41 (0,70-8,25) 0,160		3,13 (1,05-9,28) 0,039	6,10 (1,56-23,91) 0,009
> 8	1,0		1,0	1,0
<b>Fatores de risco</b>				
Morador de rua	1,34 (0,62-2,92) 0,451		0,74 (0,33-1,66) 0,471	
Tabagismo	1,36 (0,59-3,14) 0,466		1,81 (0,84-3,91) 0,129	
Alcoolismo	1,75 (0,78-3,90) 0,167		1,61 (0,76-3,41) 0,209	
Uso de drogas ilícitas	0,86 (0,41-1,77) 0,690		2,90 (1,41-5,96) 0,004	
Abandono prévio	1,35 (0,65-2,78) 0,410		0,98 (0,47-2,03) 0,964	
HIV	2,63 (0,97-7,10) 0,056		1,79 (0,81-3,94) 0,146	
Hepatite C	1,37 (0,39-4,82) 0,621		1,09 (0,32-3,63) 0,887	
Diabetes	0,71 (0,25-1,98) 0,515		1,36 (0,51-3,58) 0,530	
Outras comorbidades	1,09 (0,53-2,22) 0,802		1,36 (0,67-2,75) 0,387	
Tratamento anterior	0,73 (0,36-1,51) 0,407		0,86 (0,42-1,75) 0,684	
<b>BAAR</b>				
≥ ++	1,40 (0,68-2,89) 0,358		1,08 (0,53-2,19) 0,818	
≤ +	1,0			
<b>IMC</b>				
Abaixo do peso	1,78 (0,83-3,83) 0,137		1,94 (0,80-4,68) 0,138	
Normal/Excesso de peso	1,0		1,0	
<b>Padrão de respiração</b>				
Taquipneia/Dispneia	1,52 (0,73-3,16) 0,254		1,60 (0,79-3,24) 0,188	
Eupneia	1,0		1,0	
<b>Acamado</b>	1,78 (0,86-3,69) 0,118		3,95 (1,88-8,29) <0,001	
<b>Condição geral</b>				
Ruim	1,55 (0,75-3,20) 0,229		2,35 (1,15-4,81) 0,018	
Bom/Regular	1,0		1,0	
<b>Doença pulmonar bilateral</b>	1,31 (0,62-2,76) 0,476		2,36 (1,04-5,36) 0,040	
<b>Cavidade pulmonar</b>	1,04 (0,47-2,27) 0,918		1,27 (0,58-2,80) 0,540	
<b>TB-MDR</b>	1,77 (0,44-7,18) 0,419		4,31 (1,27-14,66) 0,019	9,59 (1,80-50,92) 0,008

Legenda: cOR: odds ratio bruto; aOR: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confiança; HIV: vírus da imunodeficiência humana; MDR-TB: TB multidroga resistente; BAAR: Teste de bacilos álcool-ácido resistentes; IMC: índice de massa corporal. Fonte: Autores (2022).

Na regressão logística bivariada, desfechos desfavoráveis foram associados a idade inferior a 40 anos, sexo masculino, afro-brasileiro e HIV positivo. Já o óbito esteve associado ao sexo masculino, afro-brasileiro, com menos de 8 anos de escolaridade, usuário de drogas ilícitas, necessitar de ajuda para se locomover/acamado, estado geral ruim, doença bilateral e TB-MDR.

Na análise multivariada, afro-brasileiros tiveram 3 vezes mais chances para desfechos desfavoráveis do que brancos. Ter menos de 40 anos (OR 2,52; IC 95% 1,17-5,39) também foi fator preditor para desfechos desfavoráveis. Pacientes com TB-MDR tiveram 9,6 vezes mais chances de óbito, enquanto aqueles com menos de 8 anos de escolaridade tiveram 6,1 vezes mais chances. Ser do sexo masculino esteve associado a ambos os desfechos.

#### 4. Discussão

Neste estudo a TB-DR foi detectada em 41,5% dos pacientes. Uso de drogas ilícitas e tratamento prévio para TB estiveram associados à resistência. Ser afro-brasileiro, homem e ter menos de 40 anos esteve associado ao desfecho desfavorável do tratamento. Baixa escolaridade e sexo masculino estiveram associados ao óbito. Pacientes TB-MDR tiveram 9,7 vezes mais chances de óbito.

O estudo mostrou alta proporção de desfechos desfavoráveis em ambos os grupos, sendo 64,3% entre TB-DR e 58% entre TB-DS. Esses resultados diferem da literatura nacional e internacional sobre pacientes ambulatoriais e são semelhantes aos relatados em casos de falência terapêutica da TB-MDR. Dados do MS do Brasil de 2018 mostraram um desfecho desfavorável de quase 20% entre os casos novos de TB e de 40,4% entre os casos de TB-MDR (Brasil, 2021). Estudo realizado em hospital de referência em Pequim, relatou evolução desfavorável em 9,1% dos pacientes com TB não MDR e de 46,6% entre TB-MDR (Liu et al., 2011). Outro estudo que analisou dados de pacientes com TB-MDR no Rio de Janeiro entre 2000-2016 observou uma proporção de desfechos desfavoráveis de 41,9% (Bhering et al., 2019a).

No geral, o óbito ocorreu em 28,9% do grupo caso e em 27,1% do grupo controle, sem diferença entre os grupos. Neste ponto é importante destacar que o HESM, apesar de receber pacientes graves e complexos com múltiplas comorbidades, não possui unidade de terapia intensiva. Esse fato pode ter corroborado com desfechos desfavoráveis (Oliveira et al., 2009).

Os pacientes incluídos no estudo apresentaram problemas clínicos e sociais peculiares que diferem dos pacientes de TB atendidos na atenção primária ou secundária e em hospital geral do RJ. Os pacientes são encaminhados ao HESM chegam com condições clínicas ou sociais que inviabilizam o tratamento ambulatorial. Entre os pacientes de TB avaliados, 73 (57,9%) estavam abaixo do peso, enquanto 57 (42,2%) apresentavam condição geral ruim e 91 (67,4%) apresentavam cavidade bilateral, destacando a gravidade da doença. Outros fatores de risco para desfecho desfavorável do tratamento foram: tabagismo (74%), alcoolismo (71%) e uso de drogas ilícitas (40,7%). Além disso, cerca de um terço dos pacientes (34,1%) viviam sem saneamento básico e 56 (41,5%) já havia abandonado tratamento anterior para TB. Alguns estudos anteriores sobre TB e hospitais diferem deste ao incluíram pacientes atendidos em diferentes níveis de atenção à saúde, desde o nível terciário até o ambulatório (Ramalho et al., 2017; Nair et al., 2017).

Entre os fatores analisados, ser usuário de drogas ilícitas (OR 2,50, IC 95% 1,09-5,73,  $p = 0,030$ ) e ter realizado tratamento prévio para TB (OR 2,35, IC 95% 1,09-5,05,  $p = 0,028$ ) apresentaram associação com resistência a drogas. O uso de drogas é um grave problema de saúde pública e aumentou globalmente desde a década de 90 (UNODC, 2020). Nos centros urbanos a OMS estima que cerca de 10% da população consuma substâncias psicoativas (Brasil, 2003). Mesmo quando os problemas de acesso aos serviços de saúde são superados, o uso de drogas dificulta a adesão à tratamentos de longo prazo, evidenciando a necessidade de estratégias de tratamento direcionadas para usuários de drogas (Silva et al., 2018; Sá et al., 2017).

É consenso na literatura que o tratamento prévio para TB está associado com a resistência ou multirresistência (Pradipta et al., 2018; Faustini et al., 2006). O presente estudo não investigou o desfecho do tratamento prévio, porém, é possível que uma parte dos pacientes tenha interrompido ou realizado o tratamento de forma irregular favorecendo as cepas resistentes em relação às sensíveis. Podem também estar relacionado com uso de regimes de medicamentos inadequados, atraso no diagnóstico e início de tratamento e infecção primária com cepas de TB resistentes (Polu et al., 2019).

Em relação ao desfecho desfavorável de tratamento, ter menos de 40 anos e ser afro-brasileiro (3 vezes mais chances do que pacientes brancos) foram fatores de risco. Em um estudo anterior, onde foram analisados os resultados do tratamento em pacientes com TB-MDR no RJ, os afro-brasileiros e pacientes com idade inferior a 40 anos estiveram associados a resultados desfavoráveis do tratamento (Bhering et al., 2019a).

O óbito esteve associado a escolaridade igual ou inferior a 8 anos e com TB-MDR. Resultados similares foram descritos em estudo realizado em Lima, Peru, mostrando forte associação entre pacientes com TB-MDR (OR 11,7, IC 95% 6,7-20,5), com

menos de seis anos de escolaridade e o óbito (Chung-Delgado et al., 2015). A baixa escolaridade pode comprometer o entendimento da doença, causando erros relacionados principalmente ao uso inadequado de medicamentos. Isso dificulta o cumprimento de rotinas e pode contribuir para desfechos desfavoráveis (Paula et al, 2013). O tratamento de um paciente com TB-MDR é mais longo e com medicamentos que causam efeitos colaterais graves. A agilidade do diagnóstico e início do tratamento correto é fundamental para um desfecho favorável. No entanto, estudos mostram que há uma subnotificação de cerca de 40% nos casos de TB-DR e de 25% nos casos de TB-MDR no RJ (Bartholomay et al., 2020; Silva et al., 2021). Além disso, o tempo entre a solicitação do exame e o início do tratamento foi de 169 dias, mostrando a demora no início do tratamento adequado. (Silva et al., 2021).

Entre os pacientes que apresentaram isolados de MTB resistente à rifampicina em nosso estudo, grande porcentagem também foi resistente à isoniazida (87,5%). Dados semelhantes foram encontrados em outros estudos, incluindo uma análise feita em cinco hospitais de referência em nosso país (Ramalho et al., 2017). No RJ, esse fato corrobora o tratamento da TB resistente a rifampicina como TB-MDR na presença de teste Xpert MTB/RIF positivo e resistente até que tenhamos o resultado do DST.

O sexo masculino esteve associado tanto ao desfecho desfavorável quanto ao óbito. Esse fato pode ser explicado devido a componentes comportamentais como o uso de álcool e drogas, mais frequente entre os homens e, geralmente, está associado a resultados desfavoráveis do tratamento (Bhering et al, 2019b).

Destacamos que o estudo tem algumas limitações. Uma foi devida as perdas inesperadas de prontuários, que não estavam em condições de análise. Além disso, como os dados foram coletados retrospectivamente, houve muitas observações ausentes sobre baciloscopia não sendo possível determinar o tempo de conversão da baciloscopia de escarro. De todo modo, os achados estatísticos relatados aqui podem ser considerados relevantes devido à especificidade da amostra estudada.

## 5. Considerações Finais

O presente estudo detectou uma alta proporção de casos com resistência, além de identificar fatores associados à TB-DR e ao insucesso do tratamento. Apesar de ser uma unidade terciária, o hospital foi o responsável pela identificação da resistência que deveria ter sido realizada na atenção primária. Isso reflete o atraso na identificação da resistência e início do tratamento adequado e se reflete no mau estado geral dos pacientes e na alta proporção de desfecho desfavorável. Diante disso, a identificação precoce de tais fatores e a maior agilidade na detecção da resistência devem ser priorizadas para aumentar o sucesso do tratamento. Estudos futuros para compreender os entraves no diagnóstico são de suma importância.

Por fim, os pacientes estudados apresentam características clínicas e sociodemográficas peculiares que devem ser consideradas. Identificar os fatores de risco associados à TB resistente a medicamentos e seus desfechos desfavoráveis pode ajudar a melhorar o manejo clínico desses pacientes. Políticas públicas que promovam a melhoria das condições de vida da população, que proporcionem a detecção precoce da TB resistente e maior adesão são o caminho para melhores resultados ativos no tratamento e menor transmissão da TB.

## Referências

- Bartholomay, P., Pinheiro, R. S., Johansen, F. D. C., De Oliveira, S. B., Rocha, M. S., Pelissari, D. M., et al. (2020) Gaps in drug-resistant tuberculosis surveillance: Probabilistic database linkage in Brazil. *Cad Saúde Pública*,36(5):1–13.
- Bhering, M., Duarte, R., & Kritski, A. (2019a). Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000-2016. *Plos One*.14(11): e0218299.
- Bhering, M., Kritski, A., Nunes, C., & Duarte, R. (2019b). Multidrug-resistant tuberculosis in Lisbon: unfavourable treatment and associated factors, 2000-2014. *Int J Tuberc Lung Dis*,23(10):1075-1081.

- Brasil (2003). Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Coordenação Nacional de DST/Aids.(2003). A Política do Ministério da Saúde para atenção integral a usuários de álcool e outras drogas. Secretaria Executiva, Coordenação Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil (2019). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde –(2ª Edição) Atualizada. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil (2021). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica (2021). Boletim Epidemiológico Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde, 43p.
- Caminero, J. A., Van Deum, A., & Fujiwara, P. I. (2013). Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*.
- Chung-Delgado, K., Guillern-Bravo, S., Revilla-Montag, A., & Bernabe-Ortiz, A. (2015). Mortality among MDR-TB cases: comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors. *Plos One*,10(3): e0119332.
- Faustini A., Hall, A. J., & Perucci, C. A. (2006). Risk Factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*;61(2):158-63.
- Fregona, G., Cosme, L. B., Moreira, C. M. M., Bussular, J. L., Dettoni, V. V., Dalcolmo, M. P., et al. (2017). Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saúde Pública*, 51:41.
- Gayoso, R., Dalcolmo, M., Braga, J. U., & Barreira, D. (2018) Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005-2012. *Braz J Infect Dis.*,22(4):305-10.
- Günther, G., Van Leth, F., Alexandru, S., Altet, N., Avsar, K., Bang, D., et al. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerging Infectious Disease*, 21(3):409-16.
- Liu, C. H., Li, L., Chen, Z., Wang, Q., Hu, Y. L., Zhu, B., & Woo, P. C. Y. (2011). Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with MDR and XDR Tuberculosis in a TB Referral Hospital in Beijing: A 13-Year Experience. *Plos One*,6(4)e19399.
- Medronho, R., Carvalho, D. M., Bloch, K. V., Luiz, R. R., & Werneck, G. L. (2008). Epidemiologia. Atheneu.
- Micheletti, V. C. D., Kritski, A. L., & Braga, J. U. (2016). Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant and Drug-Sensitive Tuberculosis: A Historical Cohort Study in Porto Alegre, Brazil. *Plos One*,11(8):e0160109.
- Nair, D., Velayutham, B., Kannan, T., Tripathy, J. P., Harries, A. D., Natrajan, M., et al. (2017). Predictors of unfavourable treatment outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India. *PHA*;7(1):32-38.
- Oliveira, H. M. M. G., Brito, R. C., Kritski, A. L., & Ruffino Netto, A. (2009). Epidemiological profile of hospitalized patients with TB at referral hospital in the city of Rio de Janeiro, Brasil. *J Bras Pneumol*,35(8):780-787.
- Paula, H. C., & Aguiar, A. C. de (2013) O abandono do tratamento da tuberculose na estratégia saúde da família: estudo qualitativo em uma área programática do Rio de Janeiro. *Rev Baiana Saude Publica*,192–204.
- Polu, G. P., Mohammad Shaik, J., Kota, N. M. K., Karumanchi, D., & Allam, U. S. (2019). Analysis of drug resistance mutations in pulmonary Mycobacterium tuberculosis isolates in the Southern coastal region of Andhra Pradesh, India. *Braz J Infect Dis*,23(5):281-290.
- Pradipta, I. S., Forsman, L. D., Bruchfeld, J., Hak, E., & Alffenaar, J. W. (2018). Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*,77:469-478.
- Ramvalho, D. M. P., Miranda, P. F. C., Andrade, M. K., Dalcolmo, M. P., Mesquita, E., Dias, C. F., et al (2017). Outcomes from patients with presumed drug resistant tuberculosis in five reference centers in Brazil. *BMC Infect Dis*,17(1):571-584.
- Sá, A. M. M., Santiago, L. A., Santos, N. V., Monteiro, N. P., Pinto, P. H. A., Lima, A. M., & Iwasaka-Neder, P. L. (2017). Causas de abandono do tratamento entre portadores de tuberculose. *Rev Soc Bras Clin Med*,15(3):155-60.
- Silva, D. R., Muñoz-Torrico, M., Duarte, R., Galvão, T., Bonini, E. H., & Arbex, F. F. (2018). Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. *J Bras Pneumol*. 44(2):145–52.
- Silva, M. L. B., Durovini, P., Mota, P., & Kritsk, A. L. (2021). Fatores associados à subnotificação de casos de tuberculose multirresistente no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: relacionamento probabilístico entre sistemas de informação. *Cad Saúde Pública*,37(10):e00293920.
- Tamuzi, J. L., Ayele, B. T., Shumba, C. S., Adetokunboh, O. O., Uwimana-Nicol, J., Haile, Z. T., et al. (2020). Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis*,20:744.
- Ullah, I., Javaid, A., Zarfshan, T., Ullah, O., Shah, A. A., Hasan, F., & Ayub, N. (2016). Pattern of Drug Resistance and Risk factors Associated with Development of Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis in Pakistan. *Plos One*;11(1):e0147529.
- UNODC (2020). United Nations Office on Drug and Crime. World Drug Report 2020. Vienna – Austria: United Nations Office on Drug and Crime.
- WHO (2014). World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. The end TB Strategy. Geneva: World Health Organization
- WHO (2015). World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization.
- WHO (2020). World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization.