

Insucesso terapêutico em doentes com tuberculose pulmonar em Portugal Continental: um modelo preditivo de risco!

Ana Costa-Veiga,^{*†} Teodoro Briz,^{*} Carla Nunes,^{*‡}

^{*}Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa

Morada: Av. Padre Cruz 1600-560 Lisboa, Portugal

[†]Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa

Morada: Av. D. João II, Lote 4.69.01, Parque das Nações 1990-096 Lisboa Portugal

[‡]Centro de Investigação em Saúde Pública, Public Health Research Center

Morada: Av. Padre Cruz 1600-560 Lisboa, Portugal

RESUMO

Introdução: A Tuberculose (TB) continua a constituir um importante problema de Saúde Pública ao nível global, permanecendo uma das mais graves doenças infecciosas a par da infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sendo causa de pesadas disfunções familiares, sociais e económicas. Adicionalmente, os países de baixa a moderada incidência enfrentam o desafio da reemergência da doença em subgrupos populacionais específicos, onde o grau de controlo é menor, aumentando o risco contágio, de surgirem casos resistentes aos medicamentos antituberculosos e consequentemente aumentando as taxas de insucesso terapêutico.

Em Portugal, à semelhança de outros países de baixa incidência, a TB concentra-se nos grandes centros urbanos, em particular, nos grupos tradicionais de risco acrescido de adoecer, como os portadores de VIH, os sem-abrigo e os dependentes de drogas, entre outros. O controlo da TB nestes grupos é fundamental para proteger toda a população. Conseguir a cura é particularmente importante nos casos pulmonares (TBP), nos quais taxas elevadas de insucesso terapêutico constituem um risco para os próprios e para os seus contactos vulneráveis, pela infecciosidade associada, de onde a importância do fenómeno em Saúde Pública.

Importa assim aprofundar o conhecimento e, se necessário, intervir neste pilar do controlo da doença, o insucesso terapêutico. Foram objectivos deste estudo: (i) caracterizar o insucesso terapêutico em casos de TBP em Portugal Continental, de 2000 a 2012, de forma a identificar a sua distribuição e os factores de risco individuais que

contribuem para este resultado terapêutico; (ii) desenvolver e validar um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico, com vista a auxiliar os decisores clínicos na gestão destes casos.

Material e métodos: Este estudo consistiu num estudo de coortes retrospectivo. Incluiu ainda uma análise de clusters espaço-temporais de insucesso, para avaliar a necessidade de um modelo geograficamente referido.

A principal fonte de informação foi a base de dados SVIG-TB, o sistema de vigilância epidemiológica da TB em Portugal. Foram focados os casos notificados, de 2000 a 2012, que apresentavam tuberculose-doença com localização pulmonar, com idade superior a 15 anos, em Portugal Continental.

A definição de insucesso terapêutico utilizada neste estudo é concordante com as categorias da WHO, considerando falha terapêutica, interrompido ou abandono, morte e transferência ou emigração. Os preditores estudados incluíram os factores sociodemográficos e económicos, comportamentais, relacionados com a doença e com o tratamento entendidos como pertinentes para o presente estudo com base no SVIG-TB.

Para a caracterização do insucesso (objectivo i) foram determinadas medidas básicas de estatística descritiva, bem como o cálculo das taxas de insucesso terapêutico para Portugal Continental por distrito e por município. Foi ainda avaliada a existência de associação estatística entre as variáveis explicativas e a variável resposta (teste de independência do Qui-quadrado), determinadas as OR, brutas e ajustadas à idade e ao sexo (regressão logística binária).

Para o desenvolvimento e validação do modelo de risco de insucesso terapêutico (objectivo ii), recorreu-se igualmente à regressão logística binária, utilizando como classes de referência as categorias reconhecidas como protectoras do insucesso. A avaliação da performance do modelo incluiu o *Omnibus tests of model coefficients*, o *Hosmer and Lemeshow test*, a sensibilidade, a especificidade, o Valor Preditivo Positivo e Negativo e a determinação da curva ROC.

Na determinação da necessidade de um modelo geograficamente referido foram identificadas zonas geográficas críticas de insucesso através de processo de clustering espaço-temporal (de 2000 a 2011).

Foram consideradas todas as questões éticas e legais associadas à presente investigação, nomeadamente, pela anonimização dos dados relativos à identificação dos doentes.

Resultados: Em Portugal Continental, a taxa de insucesso terapêutico em doentes com TBP correspondeu a um resultado global de 11,8% (sucesso terapêutico: 88,2%), tendo a análise por ano de notificação evidenciado valores de insucesso muito próximos entre si. As taxas mais elevadas de insucesso terapêutico foram observadas para casos de TBP residentes nos distritos de Lisboa (13,4%) e Porto (12,0%), em casos com idade igual ou superior a 65 anos (19,7%), pertencentes ao sexo masculino (13,3%), de nacionalidade estrangeira (13,3%), em trabalhadores em residências comunitárias (25,5%) e em prisões (20,7%) - sendo os trabalhadores do Serviço Nacional de Saúde (5,5%) os que apresentavam o valor mais baixo de insucesso - em casos dependentes de álcool (15,6%), de drogas IV (30,4%) ou de outras drogas (23,2%), em reclusos (24,8%), sem-abrigo (33,6%) ou que viviam em residências comunitárias (27,8%), com patologias relacionadas com o pulmão (23,9%), ou com co-infecção TB/VIH (29,7%) e em doentes com história de tratamento anterior (19,1%), ou que no decurso do tratamento revelaram toxicidade aos fármacos (17,3%).

O modelo preditivo de insucesso terapêutico identificou os seguintes preditores: a co-infecção TB/VIH (OR=4,93; IC95%: 3,50-6,96), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=4,37; IC95%: 2,64-7,22), o uso de drogas IV (OR=2,29; IC95%: 1,50-3,50), outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,09; IC95%: 1,63-2,68) e a história de tratamento anterior (OR=1,44; IC95%: 1,06-1,95).

A análise espaço-temporal permitiu identificar os *clusters* de Lisboa e Porto, de 2000 a 2011 e, no período de 2000 a 2003, foi identificado um terceiro cluster com 16 municípios no sul de Portugal (Albufeira, Silves, Loulé, Lagoa, Faro, Portimão, São Brás de Alportel, Monchique, Olhão, Almodôvar, Lagos, Tavira, Aljezur, Ourique, Vila do Bispo e Alcoutim). Foram assim testados os modelos preditivos considerando duas áreas distintas (áreas críticas: Lisboa/Porto e áreas não críticas: restantes municípios) mas dado que estes apresentaram piores resultados de performance foi considerado o modelo global inicialmente desenvolvido (sem referência geográfica).

O estudo desenvolvido revela, para Portugal Continental, um cenário bastante favorável. Tal êxito é evidenciado pelo facto de os piores resultados terapêuticos se concentrarem em grupos mais vulneráveis de doentes, expostos a factores de insucesso

conhecidos, quase sempre pouco numerosos e concentrados nos grandes centros urbanos – desta forma preveníveis e identificáveis para discriminação positiva. O modelo preditivo construído evidenciou um bom potencial na aplicação a que se destina.

Conclusões e perspectivas futuras: O resultado global de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental evidenciou cumprimento do indicador de desempenho do Programa Nacional, o sucesso terapêutico. Mostrando-se inclusive que os valores segundo os anos em estudo se mantêm nesta ordem de grandeza, consistentemente superior à meta da WHO de 85%. No entanto, contrariamente ao observado para a taxa de incidência da TB em Portugal Continental nas últimas décadas, não é ainda observada uma desejável tendência decrescente do insucesso.

A tendência de estagnação nos valores de insucesso terapêutico e a heterogeneidade das taxas - mais elevada nos grandes centros urbanos e em determinados sub-grupos da população - revelam a necessidade de uma aposta forte do Programa Nacional para contrariar estes resultados, perspectivando-se novas investigações de âmbito mais restrito, por exemplo, focando a segunda categoria mais prevalente em Portugal Continental, o abandono.

A análise espaço-temporal permitiu desenvolver modelos com diferenciação geográfica, revelando interesse na aplicação contínua desta metodologia tanto na vigilância da TB como do seu insucesso terapêutico, constituindo mais um instrumento de auxílio à decisão do gestor do Programa para a alocação de recursos.

O modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico foi ainda traduzido para nomograma, o que permitirá a sua utilização corrente na consulta de diagnóstico, com bastante facilidade e sem necessidade de recursos sofisticados, permitindo, identificar precocemente doentes em risco que necessitem de acompanhamento diferenciado pelos profissionais de saúde.

Em países de baixa incidência como Portugal, explorar melhor os contornos e os factores do sucesso ou insucesso terapêutico contribui para um verdadeiro progresso do programa de controlo. Ao observar-se que os piores resultados estão fortemente associados a grupos de risco acrescido e a locais específicos, obtém-se fundamento para garantir que os recursos são alocados de forma lógica, coerente, eficiente e sustentável.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB), uma das doenças mais antigas a assolar a Humanidade, constitui ainda um problema de saúde não controlado na população. Os progressos na área do diagnóstico e tratamento estão longe de assegurar a eliminação da doença. Os países mais pobres são os mais afectados, e em todos os países os mais pobres e mais desfavorecidos contribuem para o aumento do peso da doença.

Em 2015, ainda, podiam observar-se 10,4 milhões de casos novos de TB e 1,4 milhões de mortes devido a esta doença, em que 1,2 milhões de casos são co-infectados com o VIH (WHO, 2016).

A TB é causada pela *Mycobacterium tuberculosis*, uma bactéria aeróbica que se desenvolve com maior facilidade no tecido pulmonar (TB pulmonar), podendo também desenvolver-se em qualquer outra parte do corpo (TB extra-pulmonar) (WHO, 2016; CDC, 2011).

Sendo o *M. tuberculosis* o agente etiológico necessário, não é suficiente para o desenvolvimento da doença (Rieder, 2001). A doença é disseminada por via aérea quando doentes com TB pulmonar expõem a bactéria. A maioria das pessoas portadoras da bactéria não desenvolve a doença, sendo maior a probabilidade de desenvolver TB nos doentes com o sistema imunitário comprometido como é o caso dos portadores do VIH, por exemplo. É igualmente mais frequente entre os homens e na classe etária entre os 15–59 anos (WHO, 2016).

Os factores de risco de adoecer estão relacionados com factores genéticos (sexo, constituição física), ambientais (abuso de substâncias, hábitos tabágicos, alcoolismo) e relacionados com o agente etiológico. As patologias associadas representam outro importante factor, assim como o tempo decorrido após a infecção, a co-infecção com o VIH/Sida, a idade e a reinfecção.

Couceiro, Santana e Nunes (2011) destacam ainda determinantes contextuais que apresentam um papel fundamental na etiologia e história natural da doença como a reclusão, a habitação sobrelotada, o desemprego, pessoas com baixo nível de escolaridade, os sem-abrigo e imigrantes de países com elevada prevalência de TB.

As patologias como a Diabetes mellitus, a silicose, a insuficiência renal e história anterior de TB com tratamento incompleto ou inadequado, são factores que potenciam igualmente o desenvolvimento de TB activa a partir de TB latente (Hornick, 2008).

A imigração, como factor de risco, apresenta na União Europeia um peso de 23,6%, havendo vários países desenvolvidos com mais de 70% de casos importados. A prevalência da multirresistência é baixa, ou muito baixa, excepto nos países do Báltico, na Bulgária, no Chipre e na Roménia onde variam entre 8 e 22% nos casos novos (WHO, 2016).

Em Portugal (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011), a análise do peso dos factores de risco associados à TB, para além da infecção VIH e de se ser originário de país de alta prevalência, revela que estes têm muito pouca expressão no conjunto do total de doentes detectados na última década (mais de 65% dos casos novos não têm nenhum factor de risco conhecido), o que indicia um elevado potencial de transmissão na comunidade nacional.

No contexto da crise económica como a que Portugal tem vindo a atravessar, o controlo da TB apresenta uma importância acrescida, sendo necessário actuar nos dois pilares que permitem a sua contenção: aumentar o diagnóstico precoce e o sucesso do tratamento. O presente projecto pretende contribuir para promover este sucesso.

Na perspectiva da Saúde Pública, o objectivo do tratamento é a cura do doente pulmonar, tornando-o rapidamente não contagioso. A *World Health Organization* na sua estratégia global de controlo da TB estabeleceu uma meta para o sucesso terapêutico (85%) em doentes com baciloscopia positiva, valor que Portugal ao nível nacional atingiu em 2005. Porém, verifica-se uma acentuada heterogeneidade da incidência de TB no País (Nunes *et al.*, 2008), assimetria na distribuição dos factores de risco da doença (Couceiro, Santana e Nunes, 2011) e uma elevada heterogeneidade no nível de insucesso por distrito em Portugal Continental (Mendes, 2010).

O presente trabalho de investigação tem, assim, como finalidade contribuir para a optimização do desempenho do Programa Nacional da Tuberculose, focando-se na minimização do insucesso terapêutico nos casos pulmonares, e pretende desenvolver e validar um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico em casos de Tuberculose Pulmonar, com vista a auxiliar o decisor clínico na gestão dos casos em Portugal Continental.

Este projecto insere-se numa das linhas de investigação da Escola Nacional de Saúde Pública, que investiga o Controlo da Tuberculose Pulmonar em Portugal, nas suas diferentes vertentes, em colaboração com a Direcção Geral da Saúde. Dá continuidade a

trabalhos já realizados em anos anteriores ao nível de Mestrado e contribui para a identificação e caracterização dos factores de insucesso terapêutico, informação que virá a incorporar no referido modelo ao serviço dos profissionais de saúde, complementando a abordagem da vertente de detecção.

O carácter inovador deste projecto está intimamente relacionado com a aplicação de métodos epidemiológicos consolidados, bem como de ferramentas estatísticas recentes no campo da Saúde Pública, contribuindo para um conhecimento georreferenciado dos factores de insucesso terapêutico, com aplicação promissora no apoio aos decisores em Saúde Pública na afectação efectiva de recursos.

Por fim, importa salientar que a presente proposta também se enquadra na componente da Estratégia Stop TB da WHO que promove a Investigação Operacional no controlo da TB. Apesar do elevado número de projectos de investigação operacional nesta área, pouco se conhece dos resultados desses estudos no controlo da TB. Esta investigação contribui para dois dos objectivos da investigação operacional nesta área, a saber: 1) melhoria do desempenho do programa de controlo em Portugal; 2) Recolha de evidência para recomendações locais ou internacionais em intervenções específicas (Lienhardt e Cobelens, 2011).

A revisão da literatura efectuada identificou determinantes que condicionam o resultado terapêutico, que podem estar relacionados com diferentes dimensões, nomeadamente: ao nível do doente, dos serviços e da medicação. As combinações destes determinantes estarão a originar diferentes resultados (*outcomes*), implicando uma abordagem específica inicial no seguimento de cada caso de TBP, consoante a sua combinação própria de factores. Portanto, a disponibilidade de um modelo com capacidade preditiva para o resultado de cada doente, logo no momento do diagnóstico da doença e da admissão no sistema de vigilância, constituirá um importante progresso.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo do tipo analítico em casos notificados de TBP entre 2000 e 2012, permitindo a identificação dos factores de risco de insucesso terapêutico em Portugal Continental e a consequente criação de um modelo preditivo.

O estudo tem natureza retrospectiva porque a ocorrência dos factos deu-se antes da observação, tendo sido analisados dados correspondentes a 12 anos de notificações de casos de TBP, em dois períodos distintos de 2000-2009, para desenvolvimento do modelo preditivo e de 2010-2012, para a sua validação.

Foram utilizados, como fonte de informação, os dados anonimizados do SVIG-TB (Sistema de Vigilância da TB em Portugal).

No tratamento estatístico para a identificação dos factores de risco foram realizadas análises bivariadas e múltiplas, do tipo caso-controlo, de forma a identificar, retrospectivamente, as variáveis explicativas que podem estar associadas à diferenciação dos grupos de resultado, estimando a OR correspondente a cada factor de risco (Aguiar e Nunes, 2013). Foram considerados dois grupos: os casos, doentes com TBP com resultado de insucesso, e os controlos, doentes com TBP com resultado terapêutico de sucesso.

Para avaliar a existência de associação estatística entre as variáveis explicativas e insucesso foi aplicado o teste de independência do Qui-quadrado (χ^2), tendo os resultados com níveis de significância inferiores ou iguais a 5% sido aceites como significativos. Foram analisados dois períodos, 2000-2004 e 2005-2009, com base nos resultados de investigação anterior recentemente publicada (Areias, Briz e Nunes, 2015), que observaram para o ano de 2004, o valor de incidência mais elevado no período de 2000 a 2010, a partir do qual se observou uma diminuição progressiva.

Foi utilizada a regressão logística binária para determinar as OR, brutas e ajustadas à idade e ao sexo, para as variáveis nas quais se verificou associação estatística em relação à variável dependente. A variável binária de insucesso terapêutico incluiu os doentes com resultado de tratamento completado (0-não) e os doentes com resultado de interrompido ou abandono, insucesso, crónico, morte, transferência ou emigração (1-sim) (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2000).

A regressão logística binária foi ainda utilizada para o desenvolvimento e validação do modelo de risco. Nesta fase, os dados foram utilizados tendo em conta dois períodos de tempo de acordo com a seguinte abordagem: na identificação das variáveis que deviam compor o modelo utilizaram-se os casos de TBP ocorridos entre 2000 e 2009 e, na sua validação, os casos entre 2010 e 2012. Foram desenvolvidos diferentes modelos: modelo global e separando nos dois períodos de tempo (2000-2004, 2005-2009).

Para a selecção das variáveis aplicou-se o método *forward stepwise* (Likelihood Ratio), entre a variável insucesso terapêutico e as variáveis explicativas que apresentaram significância estatística na análise bivariada. A definição das classes de referência foi baseada na revisão de literatura (maioritariamente no sentido de protectoras do insucesso) e com base nos próprios dados em análise (dimensão de cada classe e sentido da relação) (Hosmer, Lemeshow e Sturdivant, 2013).

Na avaliação da performance do modelo analisou-se o *Omnibus tests of model coefficients* (valor $p < 0,05$ indica um bom ajustamento do modelo) e o *Hosmer and Lemeshow test* (valor $p > 0,05$ indica um bom ajustamento do modelo) e outros parâmetros de desempenho como a sensibilidade e a especificidade do modelo, a curva ROC, assim como o Valor Preditivo Positivo (VPP) e o Valor Preditivo Negativo (VPN) (Florkowski, 2008).

A representação gráfica do modelo foi feita recorrendo a um nomograma, que, neste estudo, constitui uma ferramenta para posterior utilização pelos clínicos aquando da admissão de um caso de TBP, permitindo calcular a probabilidade de insucesso terapêutico de acordo com alguns dos preditores identificados antes.

O *clustering* espaço-temporal permitiu analisar a necessidade de um modelo geograficamente referido pela identificação de zonas geográficas críticas de insucesso. A análise foi baseada na metodologia de Kulldorf (1997) e utilizando o *software* SaTScan™.

RESULTADOS

Caracterização geral dos casos de tuberculose pulmonar notificados de 2000 a 2010

De janeiro de 2000 a Dezembro de 2010, em Portugal Continental, foram incluídas no SVIG-TB 54136 notificações (TB-doença e TB-infecção), das quais 28615 correspondiam a casos de TBP. Verificou-se um decréscimo do número de notificações ao longo dos anos, de 11,2% para 6,4%, respectivamente nos anos de 2000 e 2010.

Destes casos de TBP, 26518 (93%) tiveram resultado terapêutico definido, sendo o ano de 2010 o que apresentava, à data da análise, o maior número de doentes ainda em tratamento (n=836).

Ao longo do período em estudo foram os distritos de Porto e Lisboa os que tiveram um número de casos mais elevado (n=14470, 54,6%). Já o distrito de Évora apresentou globalmente o menor número (n=156, 0,59%).

Quanto ao perfil sociodemográfico dos casos de TBP, este mostra uma predominância do sexo masculino (70,8%), uma idade média de $43,56 \pm 17,67$ anos e uma idade mediana de 41 anos, sendo a classe etária dos 15 aos 44 anos a que inclui o maior número de casos (56,9%).

A maioria dos casos de TBP (93,9%) não pertencia às profissões de risco identificadas no formulário, e de entre as profissões de risco, os trabalhadores do Serviço Nacional de Saúde (SNS) foram os notificados em maior número (4,4%).

Quanto ao local de nascimento, a maioria eram nativos (88,4%). No que diz respeito aos grupos de risco (conforme identificados no formulário de notificação do SVIG-TB), uma minoria era sem-abrigo (2,0%), encontrava-se a residir em residência comunitária (3,7%) ou era recluso (1,5%).

Quanto aos factores relacionados com a doença, a maioria não tinha patologias concomitantes. Dos que tinham, estas patologias eram principalmente VIH-positivos (17,7%) e DM (4,8%).

O meio de detecção primordial foi através do rastreio passivo (sintomas - 90,4%, iniciativa do doente e exame radiológico).

Uma minoria (5%) apresentava resultado “normal” no exame radiológico.

No que diz respeito os factores comportamentais estudados, observou-se que a minoria da população em estudo tinha dependência alcoólica (18,3%), dependência de drogas IV (11,3%) e de outras drogas (9,8%).

Os factores estudados que se relacionam com o tratamento incluem o número de tratamentos anteriores (correspondendo 88,5% a casos novos e 11,5% a retratamentos) e a toxicidade relevante dos fármacos (6,7% apresentaram toxicidade).

Quanto ao resultado obtido no final do tratamento, 11,8% apresentaram insucesso terapêutico (ou seja, falha terapêutica, abandono, morte e transferência ou emigração).

Associação entre o insucesso terapêutico e os seus factores

Todos os factores em estudo apresentaram associação estatisticamente significativa com o insucesso terapêutico, à excepção da patologia associada DM e de resultados radiológicos de ausência de cavitação (em comparação com o resultado radiológico normal).

No que se refere aos factores sociodemográficos e económicos, e focando valores de OR não ajustados, o insucesso terapêutico mostrou-se forte ou moderadamente associado de modo positivo em casos de TBP: sem-abrigo (OR=4,29; IC95%: 3,52-5,24), que trabalham em residência comunitária (OR=3,82; IC95%: 2,44-5,98) ou estabelecimento prisional (OR=2,55; IC95%: 1,61-4,05), com idade \geq 65 anos (OR=3,44; IC95%: 2,88-4,11), 25-44 anos (OR=1,92; IC95%: 1,63-2,27) ou 45-64 anos (OR=1,56; IC95%: 1,31-1,87), que vivem em residência comunitária (OR=3,30; IC95%: 2,82-3,87), reclusos (OR=2,72; IC95%: 2,14-3,46), do sexo masculino (OR=1,71; IC95%: 1,56-1,88) e que nasceram fora de Portugal (OR=1,15; IC95%: 1,03-1,30).

Quanto aos factores comportamentais, a dependência de drogas IV (OR=4,48; IC95%: 4,07-4,93), a dependência de outras drogas (OR=2,88; IC95%: 2,58-3,22) e a dependência alcoólica (OR=1,69; IC95%: 1,53-1,86) encontravam-se associados a resultados terapêuticos de insucesso.

O insucesso surgiu igualmente associado a outros factores relacionados com o risco de adquirir ou desenvolver TB, nomeadamente, à co-infecção TB/VIH (OR=6,08; IC95%: 5,49-6,74) e à existência de outras patologias (OR=1,93; IC95%: 1,74-2,14, VIH e DM excluídas).

Como protectoras do insucesso, evidenciaram-se: as profissões do SNS (OR=0,53; IC95%: 0,38-0,72) e a presença de cavitações (OR=0,67; IC95%: 0,56-0,80, quando comparada com o resultado radiológico normal). O efeito protector da DM não se mostrou estatisticamente significativo (OR=0,88; IC95%: 0,73-1,06).

Nas variáveis relacionadas com o tratamento, o insucesso encontra-se associado a casos que apresentaram toxicidade relevante (OR=2,17; IC95%: 1,87-2,52) e a casos de retratamento (OR=1,98; IC95%: 1,79-2,19).

Ajustando a análise ao sexo e à idade, os factores e OR calculadas não apresentaram grandes diferenças por comparação com a análise sem ajustamento, verificando-se um aumento destacado para a co-infecção TB/VIH (OR=7,27; IC95%: 6,48-8,15), a

utilização de drogas IV (OR=5,96; IC95%: 5,33-6,66) e a dependência de outras drogas (OR=3,25; IC95%: 2,89-3,66).

Assim, na análise não ajustada, foi possível observar que o insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental associa-se a doentes do sexo masculino, com idade ≥ 65 anos, que nasceram fora de Portugal, que trabalham em residência comunitária ou prisional, co-infectados TB/VIH e outras co-morbilidades (excepção feita para a DM), dependentes de drogas IV, álcool e outras drogas, reclusos, sem-abrigo, residentes em residência comunitária, retratamentos e que apresentaram toxicidade relevante aos fármacos.

Modelo de previsão de risco de insucesso

Para a estimação do modelo final foram desenvolvidos diferentes modelos de forma a encontrar aquele que apresentasse o melhor desempenho explicativo e, posteriormente, preditivo.

O modelo preditivo de risco estimado identificou os seguintes factores de insucesso terapêutico, por ordem decrescente de OR totalmente ajustada (análise múltipla): a co-infecção TB/VIH (OR=4,93; IC95%: 3,50-6,96), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=4,37; IC95%: 2,64-7,22), o uso de drogas IV (OR=2,29; IC95%: 1,50-3,50), outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,09; IC95%: 1,63-2,68) e os retratamentos (OR=1,44; IC95%: 1,06-1,95).

Para contextualização importa ainda salientar que, à semelhança do período global, no período de 2005-2009 e sem ajustamento, todos os factores em estudo (com excepção das categorias das variáveis local de nascimento: fora de Portugal, Diabetes mellitus: sim e resultados radiológicos: cavitações sim) apresentaram associação estatisticamente significativa com o insucesso.

Quando se ajustou para o sexo e a idade, de uma forma geral os factores associados mantiveram-se os mesmos, havendo um incremento na OR bruta das variáveis como a co-infecção TB/VIH (OR=7,55; IC95%: 6,35-8,96), o uso de drogas IV (OR=5,70; IC95%: 4,75-6,84) e de outras drogas (OR=3,64; IC95%: 3,04-4,36).

A Figura n.º 1 representa graficamente o modelo preditivo gerado, através de um nomograma, constituindo uma forma mais clara, intuitiva e útil de o apresentar. Esta

evidencia a importância das variáveis e pode auxiliar o decisor clínico na consulta, ao facilitar o cálculo da probabilidade de insucesso terapêutico logo aquando da admissão de um doente.

O modelo estimado identificou os seguintes factores de risco de insucesso terapêutico, por ordem decrescente de OR totalmente ajustada (análise múltipla): a co-infecção TB/VIH (OR=4,93; IC95%: 3,50-6,96), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=4,37; IC95%: 2,64-7,22), o uso de drogas IV (OR=2,29; IC95%: 1,50-3,50), outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,09; IC95%: 1,63-2,68) e os retratamentos (OR=1,44; IC95%: 1,06-1,95).

Para contextualização importa ainda salientar que, à semelhança do período global, no período de 2005-2009 e sem ajustamento, todos os factores em estudo (com excepção das categorias das variáveis local de nascimento: fora de Portugal, Diabetes mellitus: sim e resultados radiológicos: cavitações sim) apresentaram associação estatisticamente significativa com o insucesso.

Quando se ajustou para o sexo e a idade, de uma forma geral os factores associados mantiveram-se os mesmos, havendo um incremento na OR bruta das variáveis como a co-infecção TB/VIH (OR=7,55; IC95%: 6,35-8,96), o uso de drogas IV (OR=5,70; IC95%: 4,75-6,84) e de outras drogas (OR=3,64; IC95%: 3,04-4,36).

A Figura n.º 1 representa graficamente o modelo preditivo gerado, através de um nomograma, constituindo uma forma mais clara, intuitiva e útil de o apresentar. Esta evidencia a importância das variáveis e pode auxiliar o decisor clínico na consulta, ao facilitar o cálculo da probabilidade de insucesso terapêutico logo aquando da admissão de um doente.

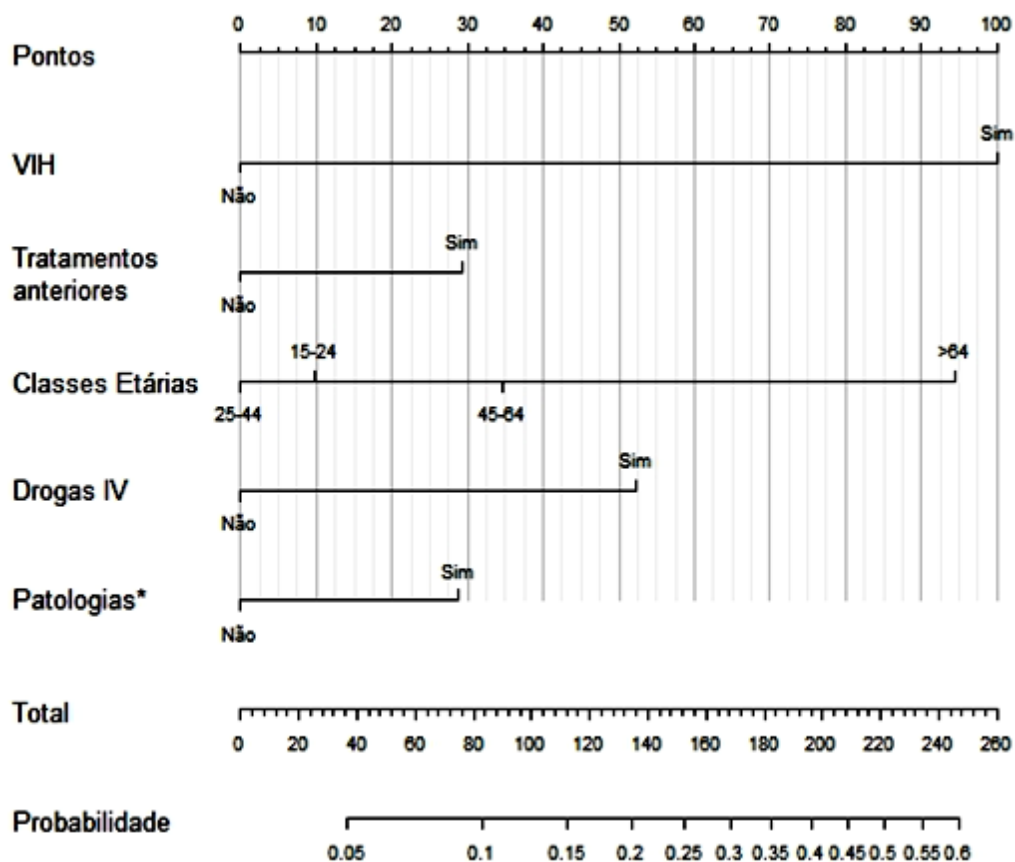


Figura n.º 1 – Nomograma para a identificação de doentes de tuberculose pulmonar em risco de insucesso terapêutico, em função dos factores indicados, Portugal Continental

Instruções:

- 1 - Localizar a posição do novo doente em cada eixo horizontal de acordo com a informação individual;
- 2 - Desenhar uma linha vertical até ao eixo PONTOS, de forma a determinar quantos pontos o doente obtém de acordo com o seu status;
- 3 - Somar os pontos de cada FACTOR DE RISCO e localizar a soma no eixo TOTAL;
- 4 - Desenhar uma linha vertical para baixo do eixo TOTAL até intersectar a linha horizontal PROBABILIDADE, que corresponderá à Probabilidade de resultado de insucesso terapêutico (valor de corte 0,07 estimado pela ROC).

A análise espaço-temporal permitiu analisar a necessidade de adequar geograficamente o modelo. Esta permitiu identificar dois municípios (Lisboa e Porto) na totalidade do período em estudo e 16 municípios (Albufeira, Silves, Loulé, Lagoa, Faro, Portimão, São Brás de Alportel, Monchique, Olhão, Almodôvar, Lagos, Tavira, Aljezur, Ourique, Vila do Bispo, Alcoutim) só no período de 2000-2003.

Com base nos *clusters* identificados, foram gerados modelos geograficamente adaptados: Lisboa e Porto (municípios que na análise espaço-temporal foram identificados em clusters de risco acrescido durante todo o período de estudo) versus restantes municípios (o *cluster* do sul não foi aqui valorizado dado que manifestara-se apenas em 2000-2003), utilizando os dados segundo os dois períodos de tempo já referidos nos métodos.

Foram incluídas na análise de regressão múltipla todas as variáveis independentes que anteriormente se destacaram. Os modelos finais evidenciaram as seguintes variáveis explicativas do insucesso terapêutico:

- Lisboa e Porto: a co-infecção TB/VIH (OR=4,74; IC95%: 3,06-7,34), o estado de sem-abrigo (OR=3,48; IC95%: 1,27-9,52), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=2,32; IC95%: 1,22-4,44), a existência de outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,27; IC95%: 1,48-3,47), o uso de drogas IV (OR=2,11; IC95%: 1,26-3,53), a dependência alcoólica (OR=1,95; IC95%: 1,29-2,95), apresentando-se a DM como factor protector (OR=0,21; IC95%: 0,07-0,70);

- restantes municípios: a co-infecção TB/VIH (OR=4,79; IC95%: 3,79-6,06), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=3,95; IC95%: 2,72-5,74), o uso de drogas IV (OR=2,44; IC95%: 1,81-3,30), existência de outras patologias (excluindo VIH e Diabetes; OR=1,99, IC95%: 1,63-2,44), os tratamentos (OR=1,80; IC95%: 1,44-2,24), viver em residência comunitária (OR=1,74; IC95%: 1,14-2,66), sexo masculino (OR=1,52; IC95%: 1,24-1,88) e os imigrantes (OR=1,43; IC95%: 1,12-1,83).

Face aos maus resultados obtidos na caracterização da *performance* dos modelos preditivos com esta abordagem, não houve evidência de referi-los geograficamente, mantendo-se o interesse no modelo global anterior.

DISCUSSÃO

A população em estudo apresenta um perfil sociodemográfico consistente com outros estudos nesta área, com predominância do sexo masculino (Berhe, Enquesselassie e Aseffa, 2012; Bloss et al., 2012; Garrido et al., 2012; Mukherjee et al., 2012; Alobu et al., 2014; Lackey et al., 2015;), uma idade média de $43,56 \pm 17,67$ anos e uma idade mediana de 41 anos, em que a classe etária dos 15 aos 44 anos é maioritária (Orofino et al., 2012; Kulkarni et al., 2013; Choi et al., 2014; Moreno-Gómez et al., 2014; Belayneh, Giday e Lemma, 2015; Gadoev et al., 2015), evidenciando o estado de endemia da TB no país.

É nos distritos urbanos que se concentram os casos de TB, associados à convergência de condições de pobreza (Ait-Khaled e Enarson, 2005), à sobrelotação e a higiene inadequada (Morens, Folkers e Fauci, 2004), bem como os principais grupos de risco associados à doença, como os sem-abrigo, dependentes de drogas IV e outras drogas. Também o presente estudo verificou no período em estudo o maior número de casos nos distritos de Porto e Lisboa, correspondendo a distritos urbanos com um elevado número dos factores referidos, corroborado por estudos de outros investigadores (Kliiman e Altraja, 2010; Aktar et al., 2011; Nik Nor et al., 2011; Antoine e Che, 2013; Cavallazzi et al., 2014; Lackey et al., 2015).

A população em estudo apresentava na generalidade o perfil descrito na literatura dos casos de TB: a maioria dos casos de TBP não pertencia às profissões de risco identificadas no formulário, destacando-se nas profissões de risco os trabalhadores do SNS; a maioria não tinha patologias concomitantes, e nas patologias co-existentes pode destacar-se o VIH e a DM; a maioria era nativa, sendo uma minoria sem-abrigo, a residir em residência comunitária ou reclusa.

De facto o perfil dos doentes com TB incluem factores já estabelecidos como o VIH e a idade jovem, mas também variáveis emergentes como a diabetes, a poluição do ar interior, dependência de álcool e outras drogas, medicamentos imunossuppressores que desempenham um papel significativo tanto ao nível individual como populacional. Destacando-se ainda outros grupos com maior susceptibilidade à infecção, como os profissionais de saúde e a população indígena (Narasimhan et al., 2013).

O valor global de insucesso terapêutico em doentes com TBP observado na presente investigação foi de 11,8%, cumprindo a meta da WHO no pilar do tratamento, mas correspondendo a 10,9% para casos novos e 19,1% para retratamentos, demonstrando, no segundo caso, que o tratamento completado com sucesso em pelo menos 85% dos casos infecciosos não foi cumprido (Styblo e Bumgarner, 1991 citados por Dowdy e Chaisson, 2009; WHO, 2014).

Neste período, quando se observa Portugal Continental globalmente, os resultados são bastante favoráveis, atingindo-se a meta estabelecida pela WHO para o sucesso terapêutico (WHO, 2014), nos anos e distritos estudados, para ambos os sexos, nos locais de nascimento, para doentes que apresentam DM e profissionais de saúde do SNS.

Por outro lado, em grupos ditos de risco essas diferenças apresentam-se significativas ($p < 0,001$), apresentando-se longe da meta dos 85%: os doentes sem-abrigo (66,4%), doentes dependentes de drogas IV (69,6%) e outras drogas (76,8%), os co-infectados TB/VIH (70,3%), doentes que vivem em residências comunitárias (72,2%), profissionais de residência comunitária (74,5%) e prisões (79,3%), os reclusos (75,2%), os retratamentos (80,9%), e ainda os doentes que apresentaram toxicidade relevante no decurso do tratamento (82,7%).

Os resultados deste estudo corroboram os de Gadoev e colegas (2015), reforçando a necessidade de existência de melhoria nos serviços para a TB prestados a grupos vulneráveis, em áreas específicas do país, assim como melhorar a monitorização e coordenação com países de fronteira, recomendações aplicáveis no presente estudo.

A regressão logística binária permitiu observar de entre as variáveis em estudo as que revelaram associação com o insucesso, tendo o resultado sido consistente com estudos realizados em outros países. Assim, em Portugal Continental, o insucesso terapêutico apresentou associação com a quase totalidade dos diferentes factores de risco estudados, apresentados por ordem decrescente de OR: a co-infecção TB/VIH (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Chengsorn et al., 2009; Nik Nor et al., 2011; Garrido et al., 2012; Belayneh, Giday e Lemma, 2015; Lackey et al., 2015); a dependência de drogas IV (Diel e Niemann, 2003; Caylà et al., 2009; Gelmanova et al., 2007; Rodrigo et al., 2012; Lackey et al., 2015); o estado de sem-abrigo (Pablos-Méndez et al., 1997; Borgdorff et al., 2000; Farah et al., 2005; Bumburidi et al., 2006; Jakubowiak et al., 2007); trabalhadores de residências comunitárias (Antoine e Che, 2013); com idade ≥ 65 anos

(Berhe, Enquesslassie e Aseffa, 2012; Choi et al., 2014; Gadoev et al., 2015); que vivem em residência comunitária; dependência de outras drogas (Diel e Niemann, 2003); os reclusos e os trabalhadores de estabelecimentos prisionais (Ferreira, Ferreira e Cravo-Roxo, 2015); os retratamentos (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Caylà et al., 2009; Finlay et al., 2012; Peltzer e Louw, 2014; Gadoev et al., 2015); a existência de outras patologias (Lee et al., 2007; Moreno-Gómez et al., 2014); do sexo masculino (Antoine e Che, 2013; Kulkarni et al., 2013; Gadoev et al., 2015); com dependência alcoólica (Burman et al., 1997; Kliiman e Altraja, 2010; Orofino et al., 2012) e a casos que nasceram fora de Portugal (Faustini et al., 2008; Caylà et al., 2009; Chengsorn et al., 2009; Rodrigo et al., 2012).

Do nosso conhecimento, não existia um modelo preditivo de insucesso terapêutico para doentes com TBP em Portugal Continental, tendo sido identificados como factores de risco independentemente associados a insucesso terapêutico (inclui os resultados terapêuticos de interrompido ou abandono, insucesso, crónico, morte, transferência ou emigração): a co-infecção TB/VIH, a idade igual ou superior a 65 anos, o uso de drogas IV, outras patologias e os retratamentos.

Outros autores identificaram esses mesmos factores. Em Portugal Continental, a co-infecção TB/VIH apresenta-se como o factor mais fortemente associado a resultados desfavoráveis no desfecho do tratamento. Resultados similares foram reportados por outros investigadores, nomeadamente, para a associação a maior probabilidade de morrer (El-Sony et al., 2002; Gadoev et al., 2015), quantificado em 25% de mortes extra em doentes infectados pelo VIH (WHO, 2009 e Mahajan, 2009 citados por Shaweno e Worku, 2012; Alobu et al., 2014).

Adicionalmente à morte como único resultado terapêutico, a co-infecção TB/VIH associa-se ao resultado de interrupção/abandono do tratamento (Connolly, Davies e Wilkinson, 1999; Garrido et al., 2012; Lackey et al., 2015) ou ao conjunto de resultados como a falha terapêutica, interrupção/abandono e morte (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Chengsorn et al., 2009; Nik Nor et al., 2011; Belayneh, Giday e Lemma, 2015).

A associação da idade igual ou superior a 65 anos a resultados desfavoráveis de tratamento (como a morte, falha terapêutica e interrupção/abandono) foi igualmente observada por diversos investigadores em estudos em diferentes regiões (Anunnatsiri, Chetchotisakd, Wanke, 2005; Farah et al., 2005; Chung, Chang, Yang, 2007; Vasankari

et al., 2007; Wang et al., 2008; Chiang et al., 2009; Berhe, Enqueslassie e Aseffa, 2012; Choi et al., 2014; Gadoev et al., 2015).

Na presente investigação, se se analisar somente o resultado terapêutico de morte, observa-se a maior proporção (17,4%) para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, o que pode estar relacionado com elevados níveis de comorbilidades como a DM, hipertensão e doenças cardiovasculares, corroborando outros estudos (Bao et al., 2007), que reforçam que a idade avançada, por si só, contribui para uma mortalidade mais elevada devido às morbilidades associadas.

No presente estudo, os idosos são a faixa etária com a menor proporção de doentes (2,0%) para a categoria de abandono. Outros investigadores associaram aos idosos um maior risco de abandono (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Antoine e Che, 2013; Abuaku et al., 2010 citado por Alobu et al., 2014), alegando também o aumento das co-morbilidades e estado físico geral debilitado.

Contrariamente a estes resultados, outros investigadores identificaram os mais idosos como factor protector da interrupção do tratamento (Garrido et al., 2012), ou sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos relativamente a resultados terapêuticos desfavoráveis (Kwon et al., 2013).

Por outro lado, neste estudo, na classe etária dos 15 aos 44 anos, que contempla o maior número de casos (n=15020), observou-se uma taxa de abandono (6,6%) superior à da morte (3,9%). Resultados no mesmo sentido foram observados para os doentes dependentes de drogas IV (15,6% abandono versus 14,5% morte) e para os doentes com dependência alcoólica (8,6% abandono versus 6,7% morte) e de outras drogas (13,3% abandono versus 9,6% morte). Tal é reconhecido na literatura como associado a grupos urbanos de risco (De Vries, 2014; Van Hest et al., 2014).

Também a revisão de literatura elaborada por Deiss e colegas (2009), reforça o facto de em países desenvolvidos e em desenvolvimento os doentes dependentes de drogas funcionarem como subgrupos da população, impulsionando a epidemia da TB em diferentes países, dadas as dificuldades demonstradas em completarem a avaliação médica, a maior demora na instituição do tratamento e a manutenção na adesão ao mesmo (Deiss et al., 2009). Este resultado é consistente com o presente estudo, em que também o uso de drogas IV se apresentou fortemente associado a resultados de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental, assim como com outros

autores (Lackey et al., 2015; Diel e Niemann, 2003; Gelmanova et al., 2007; Rodrigo et al., 2012).

Hinkin e colegas (2007) analisaram a adesão ao tratamento em doentes infectados pelo VIH, e testados positivamente para o uso de drogas ilícitas, tendo os doentes VIH-positivos demonstrado significativamente piores resultados na adesão ao tratamento do que os VIH-negativos (63% versus 79%, respectivamente), e tendo a análise múltipla revelado que o uso de drogas se encontra associado a um risco quatro vezes superior de falha na adesão ao tratamento.

Os doentes TBP dependentes de drogas IV, e tendo em conta a relevância das duas epidemias (VIH e TB) que coexistem em muitos doentes, apresentam um risco acrescido, sendo fundamental o seu acompanhamento. Os possíveis mecanismos pelos quais a substância aditiva pode afectar o comportamento de adesão estão descritos e podem incluir deficiências cognitivas, comprometimento psicossocial e exacerbação da disfunção psiquiátrica (Chang et al., 2002 e Volkow et al., 2001 citados por Hinkin et al., 2007).

A TB e a dependência de drogas constituem dois desafios em Saúde Pública mundo. Assim, existe uma necessidade de melhorar não só as taxas de detecção mas também de cura neste grupo. O envolvimento da comunidade com a criação de redes multi-institucionais, estratégia implementada pelos investigadores, revelou-se uma alternativa melhorando significativamente a adesão ao tratamento da TB activa neste grupo de risco (Duarte et al., 2011).

Como em outros países, também em Portugal as outras drogas foram identificadas como determinantes comportamentais para a interrupção ou abandono do tratamento, nomeadamente, a dependência alcoólica que foi associada a resultados terapêuticos de insucesso terapêutico na TB em diferentes estudos (Burman et al., 1997; Diel e Niemann, 2003; Bumburidi et al., 2006; Gelmanova et al., 2007; Jakubowiak et al., 2007; Kliiman e Altraja, 2010; Garrido et al., 2012; Rodrigo et al., 2012; Orofino et al., 2012; Lackey et al., 2015). Contrariamente, no nosso modelo, considerando o insucesso na totalidade das suas categorias, tal efeito não foi observado, apesar da sua identificação na análise bivariada (OR=1,69; IC95%: 1,53-1,86).

No presente estudo, também a existência de outras comorbilidades (com excepção do VIH e Diabetes) mostrou ser um factor relacionado com o insucesso. De facto, outras

comorbilidades (Lee et al., 2007; Moreno-Gómez et al., 2014) são reconhecidas como associadas a resultados de insucesso na TB, nomeadamente, a anemia, a dispneia, a doença coronária crónica (Kwon et al., 2014), a insuficiência renal (Oursler et al., 2002; Chiang et al., 2009), outras doenças infecciosas (Chiang et al., 2009), a imunossupressão (Vasankari et al., 2007) e as neoplasias (Chiang et al., 2009; Kwon et al., 2014).

Outro importante factor é a história de tratamento anterior. Alguns estudos sugerem que o tratamento prévio apresenta-se fortemente associado ao insucesso, pois estes doentes requerem tratamentos mais longos e no mínimo cinco medicamentos de primeira-linha (WHO, 2003; Ottmani et al., 2006; Rusen, 2009), o que se mostrou consistente com os resultados da presente investigação e corroborado ainda por diversos outros estudos (Santha et al., 2002; Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Kliiman e Altraja 2010; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Finlay et al., 2012; Garrido et al., 2012; Rodrigo et al., 2012; Antoine e Che, 2013; Peltzer e Louw, 2014; Gadoev et al., 2015).

Quanto à análise espaço-temporal em 2000-2011 permitiu identificar dois municípios na totalidade do período em estudo (grandes centros urbanos) e 16 municípios no período de 2000-2003 (sul de Portugal Continental). Um outro estudo desenvolvido recentemente em Portugal, focado especificamente no resultado terapêutico interrupção ou abandono em casos novos de TBP em Portugal Continental, também identificou o sul de Portugal (Algarve), na totalidade do período em estudo 2000 a 2013. Esta área sendo uma região turística recebe pessoas de outras partes do país e de outros países de forma sazonal, o que poderá, em parte, explicar esse resultado (Nunes et al., 2016 *accepted*).

Estes resultados não surpreendem na medida em que Portugal, ainda que tenha sido quase sempre considerado um dos países de mais elevada incidência da União Europeia, apresenta, para o período estudado, um quadro estabilizado de endemia moderada a baixa. Revela ainda um perfil da TB associada aos grandes centros urbanos, apresentando valores mais elevados de incidência para as regiões de Lisboa e Porto e respectiva concentração nos grupos de risco e por outro lado, favoravelmente, perto da eliminação na restante parte da população (Areias, Briz e Nunes, 2015; Nunes e Taylor, 2016).

Com base nestes resultados foram gerados dois modelos explicativos de insucesso geograficamente adaptados: Lisboa e Porto versus restantes municípios, dado que o *cluster* do sul neste estudo se identificou apenas numa parte do período em estudo. O modelo de Lisboa e Porto evidenciou as variáveis explicativas de insucesso terapêutico consistentes com os grandes centros urbanos, como a co-infecção TB/VIH, o estado de

sem-abrigo, o uso de drogas IV, a dependência alcoólica, a idade igual ou superior a 65 anos e a existência de outras patologias (Van Hest et al., 2013, 2014), sendo ainda interessante de notificar a DM como factor protector (contrário à maioria dos estudos).

Nos restantes municípios, foram igualmente identificadas a co-infecção TB/VIH, o uso de drogas IV e a idade igual ou superior a 65 anos que parecem explicar o insucesso em Portugal Continental. Mas ao contrário do modelo anterior, foram ainda identificados significativamente: os retratamentos, viver em residência comunitária, o sexo masculino e os imigrantes, ainda que não ultrapassando o valor de OR de 2.

Estes factores foram identificados em outros estudos como já foi referido anteriormente (Santha et al., 2002; Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Kliiman e Altraja 2010; Caylà e Orcau, 2011; Berhe, Enquesslassie e Aseffa, 2012; Finlay et al., 2012; Garrido et al., 2012; Rodrigo et al., 2012; Antoine e Che, 2013; Peltzer e Louw, 2014; Gadoev et al., 2015). A performance destes dois modelos foi avaliada, com resultados não satisfatórios, mantendo-se o valor do modelo Global anteriormente referido.

A detecção de clusters de insucesso terapêutico na TB constituiu uma ferramenta útil para a identificação de zonas de elevado risco, e consequente apoio na decisão das autoridades de Saúde Pública relativamente às intervenções. Esta metodologia poderá ser utilizada nos sistemas de vigilância nacionais de forma contínua para detecção de áreas de risco de TB (Touray et al., 2010) ou para vigilância dos factores de risco para a doença, sua detecção e tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em países de baixa incidência como Portugal, a TB continua a constituir um problema grave de Saúde Pública em subgrupos populacionais específicos associados aos grandes centros urbanos. Explorar melhor os contornos do sucesso/insucesso terapêutico, um dos pilares do controlo da doença, constitui um verdadeiro progresso para os programas nacionais.

Como os resultados demonstraram, foi possível desenvolver e validar um modelo de risco de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental. Este, na sua representação em nomograma, poderá ser utilizado facilmente na consulta de

diagnóstico para cálculo do risco de insucesso terapêutico, dado que depende de características clínicas e epidemiológicas, não sendo necessários testes complementares.

Ao nível nacional, a inexistência deste modelo constituiu um importante impulsionador na realização da presente investigação. Ao nível internacional, a abordagem utilizada poderá constituir um *upgrade* para a investigação em factores de risco na TBP, com possível replicação do método e adequação à realidade em diferentes contextos.

Representa, assim, um importante contributo na investigação dos factores de risco do insucesso em doentes com TBP, mais especificamente na sua relação e na sua influência no resultado terapêutico final, o que poderá permitir a antecipação desse resultado com vista à realização de uma intervenção preventiva.

O resultado global de insucesso terapêutico foi de 11,8%, tendo a análise por ano de notificação evidenciado valores de insucesso muito próximos entre si, situados entre 14,8% (valor mais elevado, ano de 2010) e 9,8% (valor mais baixo, ano de 2008).

A manutenção dos valores nesta ordem de grandeza, consistentemente superior à Meta da WHO de 85% para o sucesso terapêutico) ao longo do tempo terá contribuído decididamente para a comprovada sustentação da regular tendência decrescente da taxa de incidência em Portugal Continental.

O modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico desenvolvido e validado de acordo com os pressupostos e limitações apresentadas, revelou excelentes características de performance. Identificou com bastante segurança, os seguintes preditores de insucesso terapêutico: a co-infecção TB/VIH, a idade igual ou superior a 65 anos, o uso de drogas IV, outras patologias (excluindo VIH e Diabetes) e os retratamentos. Assim, o modelo a que se chegou foi ainda traduzido para a forma e a funcionalidade de nomograma, o que permite a sua utilização na consulta de diagnóstico ou de estabelecimento da terapêutica, com bastante facilidade e sem necessidade de recursos sofisticados, apesar de a concomitância de várias exposições acarretar complexidade acrescida ao modelo.

Em suma, o estudo desenvolvido revela, para Portugal Continental, êxito num dos pilares de controlo da TB, o sucesso no tratamento, com cumprimento da meta estabelecida pela WHO (tratamento completado em pelo menos 85% dos casos infecciosos). No entanto, e contrariamente ao observado para a taxa de incidência da TB em Portugal Continental nas últimas décadas, não é ainda observada uma desejável

tendência decrescente do insucesso. Tal estagnação nos valores de insucesso terapêutico, bem como a heterogeneidade da taxa nos grandes centros urbanos e em determinados subgrupos da população revelam a necessidade de uma aposta forte do Programa Nacional para contrariar estes resultados.

Em consequência, intervenções que incluam um cuidado especial com doentes co-infectados TB/VIH ou com outras comorbilidades, dependentes de drogas IV, idosos ou com história de tratamento anterior poderão ajudar a reduzir, por exemplo, as taxas de abandono (pelo seu carácter prevenível) e morte em Portugal Continental e em contextos similares.

Finalmente é esperado que o conhecimento gerado pelo presente estudo possa ser utilizado pelos gestores do Programa Nacional para a TB e no seguimento dos doentes de TBP em Portugal Continental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, P.; NUNES, B. - Odds ratio: reflexão sobre a validade de uma medida de referência em epidemiologia. *Acta Medica Portuguesa*. 26:5 (2013) 505-510.
- AIT-KHALED, N.; ENARSON, D. A. - Tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2005.
- AKHTAR, S. et al. - Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 15:1 (2011) 90-96.
- ALOBU, I. et al. - Risk factors of treatment default and death among tuberculosis patients in a resource-limited setting. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. (2014) 977-984. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60172-3.
- ANTOINE, D.; CHE, D. - Treatment outcome monitoring of pulmonary tuberculosis cases notified in France in 2009. *Eurosurveillance*. 18:12 (2013) pii: 20434.
- ANUNNATSIRI, S.; CHETCHOTISAKD, P.; WANKE, C. - Factors associated with treatment outcomes in pulmonary tuberculosis in northeastern Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 36:2 (2005) 324-330.
- AREIAS, C.; BRIZ, T.; NUNES, C. - Pulmonary tuberculosis space-time clustering and spatial variation in temporal trends in Portugal, 2000–2010: an updated analysis. *Epidemiology and Infection*. 143:15 (2015) 3211-3219. doi: 10.1017/S0950268815001089.
- BAO, Q. S.; DU, Y.; LU, C. - Treatment outcome of new pulmonary tuberculosis in Guangzhou, China 1993-2002: a register-based cohort study. *BMC Public Health*. 7:344 (2007). doi: 10.1186/1471-2458-7-344.
- BELAYNEH, M.; GIDAY, K.; LEMMA, H. - Treatment outcome of human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infected patients in public hospitals of eastern and southern zone of Tigray region, Ethiopia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 19:1 (2015) 47-51. doi: 10.1016/j.bjid.2014.09.002.
- BERHE, G.; ENQUSELASSIE, F.; ASEFFA, A. - Treatment outcome of smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Tigray Region, Northern Ethiopia. *BMC Public Health*. 12:537 (2012). doi: 10.1186/1471-2458-12-537.
- BLOSS, E. et al. - Increasing directly observed therapy related to improved tuberculosis treatment outcomes in Taiwan. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 16:4 (2012) 462-467. doi: 10.5588/ijtld.11.0121.
- BORGDORFF, M. W. et al. - Defaulting from tuberculosis treatment in the Netherlands: rates, risk factors and trend in the period 1993–1997. *European Respiratory Journal*. 16:2 (2000) 209. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16b05.x.
- BUMBURIDI, E. et al. - Progress toward tuberculosis control and determinants of treatment outcomes-Kazakhstan, 2000-2002. *MMWR*. 55:Suppl (2006) 11-16.
- BURMAN, W. J. et al. - Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest*. 111:5 (1997) 1168-1173.
- CAVALLAZZI, R. et al. - Predicting mycobacterium tuberculosis in patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 43:1 (2014) 178-184. doi: 10.1183/09031936.00017813.
- CAYLÀ, J. A.; ORCAU, A. - Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Medicine*. 9:127 (2011). doi: 10.1186/1741-7015-9-127.
- CAYLÀ, J. et al. - Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research*. 10:121 (2009). doi: 10.1186/1465-9921-10-121.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - Questions and answers about TB. [Em linha]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2011. [Consult. 27 dez. 2014]. Disponível em http://www.cdc.gov/tb/publications/faqs/qa_introduction.htm#Intro1.
- CHENGSONN, N. et al. - Tuberculosis services and treatment outcomes in private and public health care facilities in Thailand, 2004-2006. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 13:7 (2009) 888-894.
- CHIANG, C. Y. et al. - Tuberculosis outcomes in Taipei: factors associated with treatment interruption for 2 months and death. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 13:1 (2009) 105-111.
- CHOI, H. et al. - Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: a prospective cohort study, 2005-2012. *BMC Infectious Diseases*. 14:360 (2014). doi: 10.1186/1471-2334-14-360.
- CHUNG, W.; CHANG, Y.; YANG, M. - Factors influencing the successful treatment of infectious pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 11:1 (2007) 59-64.
- CONNOLLY, C.; DAVIES, G. R.; WILKINSON, D. - Who fails to complete tuberculosis treatment? Temporal trends and risk factors for treatment interruption in a community-based directly observed therapy programme in a rural district of South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 3:12 (1999) 1081-1087.
- COUCEIRO, L.; SANTANA, P.; NUNES, C. - Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: A spatial analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 15:11 (2011) 1445-1454.
- DE VRIES, G. et al. - Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. *Eurosurveillance*. 19:9 (2014). doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20726
- DEISS, R. G.; RODWELL, T. C.; GARFEIN, R. S. - Tuberculosis and drug use : review and update. *Clinical Infectious Diseases*. 48:1 (2009) 545-550. doi: 10.1086/594126.
- DIEL, R.; NIEMANN, S. - Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 7:2 (2003) 124-131.
- DOWDY, D.; CHAISSON, R. - The persistence of tuberculosis in the age of DOTS: reassessing the effect of case detection. *Bulletin of the World Health Organization*. 87:4 (2009) 296-304.
- DUARTE, R. et al. - Involving community partners in the management of tuberculosis among drug users. *Public Health*. 125:1 (2011) 60-62.
- EL-SONY, A. I. et al. - Treatment results of DOTS in 1797 sudanese tuberculosis patients with or without HIV co-infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 6: 12 (2002) 1058-1066.
- FARAH, M. G. et al. - Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. *BMC Public Health*. 5:14 (2005). doi: 10.1186/1471-2458-5-14.
- FAUSTINI, A. et al. - Treatment outcomes and relapses of pulmonary tuberculosis in Lazio, Italy, 1999-2001: a six-year follow-up study. *International Journal of Infectious Diseases*. 12: (2008) 611-621. doi: 10.1016/j.ijid.2007.12.012.
- FERREIRA, P. G.; FERREIRA, A. J.; CRAVO-ROXO, P. - Constrangimentos ao controlo da tuberculose no sistema prisional. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 33:1 (2015) 71-83. doi: 10.1016/j.rpsp.2014.11.003.
- FINLAY, A. et al. - Patient and provider level risk factors associated with default from tuberculosis treatment, South Africa, 2002: a case-control study. *BMC Public Health*. 12:56 (2012). doi: 10.1186/1471-2458-12-56.

- FLORKOWSKI, C. M. - Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (roc) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. *The Clinical Biochemical Reviews*. 29 : Suppl 1 (2008) S83-S85.
- GADDOEV, J. et al. - Factors associated with unfavorable treatment outcomes in new and previously treated TB patients in Uzbekistan: a five year countrywide study. *PLoS ONE*. 10:6 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0128907.
- GARRIDO, M. et al. - Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon: a case control-study. *PLoS ONE*. 7:6 (2012). doi: 10.1371/journal.pone.0039134.
- GELMANOVA, I. Y. et al. - Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation : non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bulletin of the World Health Organization*. 85:9 (2007) 703-711. doi: 10.2471/BLT.06.038331.
- HINKIN, C. H. et al. - Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS and Behaviour*. 11:2 (2007) 185-194.
- HORNICK, D. B. - Tuberculosis. In: Em WALLACE, R.B.; KOHATSU, N.; LAST, J. M., ed. lit. - Maxey-Rosenau-Last public health and preventive medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008. ISBN 9780071593182. p. 248-257.
- HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. - Applied logistic regression. 3rd ed. New York: John Wiley and Sons, 2013. ISBN 978-0-470-58247-3.
- KLIIMAN, K.; ALTRAJA, A. - Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 14:4 (2010) 454-463.
- KULKARNI, P. et al. - Non-adherence of new pulmonary tuberculosis patients to anti-tuberculosis treatment. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 3:1 (2013) 67-74. doi: 10.4103/2141-9248.109507.
- KWON, Y. S. et al. - Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study. *BMC Infectious Diseases*. 13:121 (2013). doi: 10.1186/1471-2334-13-121.
- LACKEY, B. et al. - Patient characteristics associated with tuberculosis treatment default: a cohort study in a high-incidence area of Lima, Peru. *PLoS ONE*. 10:6 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0128541.
- LEE, J. J. et al. - Treatment outcome of pulmonary tuberculosis in eastern Taiwan - Experience at a medical center. *Journal of the Formosan Medical Association*. 106:1 (2007) 25-30.
- LIENHARDT, C.; COBELENS, F. - Operational research for improved tuberculosis control : the scope, the needs and the way forward. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 15:1 (2011) 6-13.
- MENDES, I. P. - Sucesso terapêutico no controlo da tuberculose em Portugal: determinantes do resultado de tratamento e sua capacidade preditiva. [Em linha]. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa, 2010. Dissertação de Mestrado. [Consult. 17 jan. 2012]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10362/5627>.
- MORENO-GOMEZ, M. et al. - Seguimiento prospectivo de los resultados del tratamiento antituberculoso. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 27:4 (2014) 244-251.
- MORENS, D. M.; FOLKERS, G. K.; FAUCI, A. S. - The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 430:6996 (2004) 242-249. doi: 10.1038/nature02759.
- MUKHERJEE, A. et al. - Gender differences in notification rates, clinical forms and treatment outcome of tuberculosis patients under the RNTCP. *Lung India*. 29:2 (2012) 120-122. doi: 10.4103/0970-2113.95302.

- NARASIMHAN, P. et al. - Risk factors for tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. 2013: (2013). doi: 10.1155/2013/828939.
- NIK NOR RONAI, N. M. et al. - Factors associated with unsuccessful treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Kota Bharu, Kelantan. *Malaysian Journal of Public Health Medicine*. 11:1 (2011) 6-15.
- NUNES, C.; TAYLOR, B. M. - Modelling the time to detection of urban tuberculosis in two big cities in Portugal: a spatial survival analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 20:9 (2016) 1219-1225.
- NUNES, C. et al. - A dimensão espaço-temporal em saúde pública : da descrição clássica à análise de clustering. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 26:1 (2008) 5-14.
- OROFINO, R. et al. - Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 38:1 (2012) 88-97.
- OTTMANI, S. E. et al. - Results of cohort analysis by category of tuberculosis retreatment cases in Morocco from 1996 to 2003. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 10:12 (2006) 1367-1372.
- OURSLER, K. K. et al. - Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clinical Infectious Diseases*. 34:6 (2002) 752-759. doi: 10.1086/338784.
- PABLOS-MÉNDEZ, A. et al. - Nonadherence in tuberculosis treatment: Predictors and consequences in New York City. *The American Journal of Medicine*. 102:2 (1997) 164-170.
- PELTZER, K.; LOUW, J. S. - Prevalence and associated factors of tuberculosis treatment outcome among hazardous or harmful alcohol users in public primary health care in South Africa. *African Health Sciences*. 14:1 (2014) 157-166.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Sistema de informação intrínseco ao programa de tuberculose: registo dos casos e monitorização dos resultados. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2000. (Circular Normativa; 8/DT).
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose: ponto da situação epidemiológica e de desempenho: relatório para o Dia Mundial da Tuberculose. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2011.
- RIEDER, H. L. - Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2001. ISBN 972-675-085-7.
- RODRIGO, T. et al. - A predictive scoring instrument for tuberculosis lost to follow-up outcome. *Respiratory Research*. 13:75 (2012). doi: 10.1186/1465-9921-13-75.
- RUSEN, I. D. - Tuberculosis retreatment: a topic whose time has come. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 13:10 (2009) 1192.
- SANTHA, T. et al. - Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 6:9 (2002) 780-788.
- SHAWENO, D.; WORKU, A. - Tuberculosis treatment survival of HIV positive TB patients on directly observed treatment short-course in Southern Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Research Notes*. 5:682 (2012). doi: 10.1186/1756-0500-5-682.
- TOURAY, K. et al. - Spatial analysis of tuberculosis in an Urban West African setting: Is there evidence of clustering? *Tropical Medicine and International Health*. 15:6 (2010) 664-672. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02533.x.
- VAN HEST, N. A. et al. - Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: A consensus statement. *Eurosurveillance*. 19:9 (2014). doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20728.

- VAN HEST, R. et al. - Tuberculosis treatment outcome monitoring in European Union countries: systematic review. *European Respiratory Journal*. 41: (2013) 635-643. doi: 10.1183/09031936.00030612.
- VASANKARI, T. et al. - Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland: a cohort study. *BMC Public Health*. 7 : 291 (2007). doi: 10.1186/1471-2458-7-291.
- WANG, C. S. et al. - The impact of age on the demographic, clinical, radiographic characteristics and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *Infection*. 36:4 (2008) 335-340. doi: 10.1007/s15010-008-7199-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. ISBN 92-4-154599-2.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Standards and benchmarks for tuberculosis surveillance and vital registration systems. Geneva: World Health Organization, 2014. ISBN 978-92-4-150672-4.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Global tuberculosis report 2016. 21th ed. Geneva: World Health Organization, 2016.