

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS**

**Impacto das novas estratégias para o tratamento de tuberculose no
Brasil nos desfechos terapêuticos**

Orientador: Dr^a. Valeria Cavalcanti Rolla

Co-orientador: Dr. Pedro Emmanuel Americano do Brasil

Rio de Janeiro

Janeiro 2017

**Impacto das novas estratégias para o tratamento de tuberculose no
Brasil nos desfechos terapêuticos**

MAYARA ALEXANDRE CARDOSO

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Pesquisa Clínica em doenças infecciosas e parasitológicas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para a obtenção do grau de mestre em Ciência.

Rio de Janeiro

2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C268

Cardoso, Mayara Alexandre

Impacto das novas estratégias para o tratamento de tuberculose no Brasil nos desfechos terapêuticos / Mayara Alexandre Cardoso. – Rio de Janeiro, 2017. x, 52 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2017.

Bibliografia: f. 41-44.

1. Desfechos terapêuticos. 2. Terapia antirretroviral. 3. HIV. 4. Dose fixa combinada. 5. Rifamicina. I. Título.

CDD 614.542

Aos meus pais que me ensinaram a ser o que sou, que acreditaram comigo, e me apoiaram sempre. Amo vocês! Ao Deus do universo, que me deu forças e me sustenta nos momentos certos.

Agradecimentos

São muitos os agradecimentos, mas gostaria de começar a agradecer a Dr^a. Valeria Cavalcanti Rolla, que acreditou em mim desde o primeiro momento, me incentivando, orientando e me compreendendo tantas vezes. Isso é algo que ficará marcado e carregarei para mim sempre, gratidão!

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas pela oportunidade oferecida através do curso de pós-graduação em Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas.

Ao Dr. Pedro Emmanuel Americano do Brasil, por compartilhar seus conhecimentos que foram essenciais para a conclusão desse trabalho.

Ao Ivan, que além de monitor, foi um amigo que levarei comigo.

Ao corpo docente do curso de pós-graduação em Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas, que nos trouxeram muitos conhecimentos. E a todos os profissionais envolvidos diretamente com o meu trabalho. Muito obrigada!

A plataforma, que me cedeu tantas vezes um espaço para a coleta dos dados, em especial a Vania, sempre preocupada comigo e com o andamento do projeto, e ao Marcel que me deu dicas preciosas nos programas utilizados para análise.

Aos meus poucos amigos que estiveram comigo nessa caminhada, que tiveram paciência pelas minhas ausências e me ajudaram em algum momento nessa trajetória, sem vocês seria muito mais difícil.

A minha família, minha base, fizeram parte do início ao fim, ouviram tantos choros misturados com a distância, e mesmo assim, só me incentivaram e me ajudaram, amo vocês.

A Joanna que está sempre ao meu lado, me dando suporte nos momentos difíceis e que foram cruciais para mim. Obrigada!

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
E	Etambutol
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
H	Isoniazida
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (terapia anti-retroviral de alta potência)
HAS	Hipertensão Arterial
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INI	Instituto Nacional de Infectologia
IP	Inibidores de protease
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não análogos do nucleosídeo
MDR	Multidroga resistente (resistência conjunta a rifampicina e isoniazida)
MS	Ministério da Saúde
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
WHO	World Health Organization
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em cadeia de polimerase)
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	Purified Protein Derivative (derivado proteico purificado do <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
R	Rifampicina
S	Estreptomicina
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SM	Salário mínimo
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TB	Tuberculose
Z	Pirazinamida

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1 - Reasons for the exclusion of suspected cases of tuberculosis among patients selected from 2012 to 2014 for the INI study.

Figura 2 – Adjusted odds ratios for tuberculosis cure of patients treated at INI from 2012 to 2014.

Figura 3 - Adjusted odds ratios for tuberculosis treatment default of patients treated at INI from 2012 to 2014.

Figura 4 - Adjusted odds ratios for treatment failure of patients treated at INI from 2012 to 2014.

Tabela 1 - Baseline characteristics of patients with tuberculosis treated at INI in Rio de Janeiro from 2012 to 2016.

Tabela 2 - Sociodemographic and economic characteristics by outcome of patients with tuberculosis treated at INI between 2012 to 2014.

Tabela 3 - Clinical forms of tuberculosis and comorbidities by outcome of patients with tuberculosis treated at INI between 2012 to 2014.

Cardoso, MA. **Impacto das novas estratégias para o tratamento de tuberculose no Brasil nos desfechos terapêuticos.** Rio de Janeiro, 2015. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

O sistema de tratamento da tuberculose sofreu mudanças recentes no Brasil. O uso de rifabutina para substituir a rifampicina, o uso de combinação de dose fixa (FDC) para tuberculose e HAART precoce para HIV+ com baixa contagem de CD4. O objetivo do estudo foi avaliar se a terapia para tuberculose após adoção das novas estratégias de tratamento melhorou os desfechos favoráveis. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, baseado em dados primários de pacientes com tuberculose diagnosticada e tratada no INI - FIOCRUZ, de janeiro / 2012 a dezembro / 2014. Os desfechos observados neste período foram: cura (80%), abandono (14%), falência do tratamento (5%) e morte (1%). Preditores de abandono de tratamento foram Infecção pelo HIV sem terapia antirretroviral [OR 0,34 (0,15 - 0,79)], diagnóstico de tuberculose somente por esfregaço [OR 0,22 (0,07-0,74)], uso de drogas [OR 0,22 (0,11-0,46)] e/ou interrupção do tratamento devido a efeitos adversos [OR 0,23 (0,08-0,67)] diminuíram a chance de cura. Preditores que reduziram a chance de abandono foram: maior idade 0,44 (0,23-0,82) e sexo feminino 0,28 (0,11-0,71). Preditores de abandono de tratamento foram: uso de drogas não-injetáveis [OR 3,00 (95% CL 1,31-6,88)], interrupção do tratamento devido a reações adversas [OR 6,30 (1,81-21,95)] e baixo nível de instrução [OR 2,59 (2,15- 5,82)]. As características demográficas que reduziram a chance de abandono foram: maior idade [OR 0,44 (0,23-0,82)] e sexo feminino [OR 0,28 (0,11-0,71)]. A taxa de incidência de morte foi muito pequena para ser analisada. Pacientes jovens, sexo masculino, baixo nível de escolaridade, uso de drogas, diagnóstico de TB não feito por cultura e hipertensão arterial sistêmica foram associados a maior chance de desfechos desfavoráveis

Palavras-chave: desfechos terapêuticos; terapia antirretroviral; HIV; dose fixa combinada; rifamicina.

Cardoso, MA Impacto das novas estratégias para o tratamento de tuberculose no Brasil nos desfechos terapêuticos. Rio de Janeiro, 2015. Dissertation [Clinical Research MSc in Infectious Diseases] - Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) treatment system has undergone recent changes in Brazil. The objective of the study is to assess whether favorable outcomes of tuberculosis improved after adopting new therapeutic strategies. This is a retrospective observational study, based on primary data of tuberculosis patients, diagnosed and treated at INI - FIOCRUZ, from January/2012 to December/2014. The outcomes observed in this period were: cure (80%), default (14%), treatment failure (5%) and death (1%). HIV infection without antiretroviral therapy [OR 0.34 (0.15 – 0.79)], TB diagnosis only by sputum smear [OR 0.22 (0.07-0.74)], drug use [OR 0.22 (0.11-0.46)] and/or treatment interruption due to adverse events [OR 0.23 (0.08-0.67)] decreased the chance of cure. Predictors of treatment default were: use of non-injecting drugs [OR 3.00 (95% CL 1.31-6.88)], treatment interruption due to adverse reactions [OR 6.30 (1.81–21.95)] and low education level [OR 2.59 (2.15–5.82)]. Demographic characteristics that reduced the chance of default were: higher age [OR 0.44 (0.23-0.82)] and female gender [OR 0.28 (0.11-0.71)]. TB diagnosis based only in sputum smear [OR 7.77 (1.94–31.09)] and/or arterial hypertension [OR 4.07(1.25-13.18)] were associated with treatment failure. Death incidence rate was too small to be analyzed. Young patients, male gender, low educational level, drug use, TB diagnosis not made by culture and systemic hypertension were associated with a greater chance of unfavorable outcomes. Systemic hypertension and non-injectable drug users are new categories that were not associated with unfavorable outcomes before.

Keyword: therapeutic outcomes; antiretroviral therapy, HIV; fixed dose combination; rifamycin

Sumário

INTRODUÇÃO	1
1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	2
1.2 DIAGNÓSTICO	3
1.2.2 Exame radiológico	4
1.2.3 Teste rápido	4
1.3 HIV.....	5
1.4 TRATAMENTO	6
2. JUSTIFICATIVA.....	8
3. OBJETIVOS	9
3.1 OBJETIVO GERAL	9
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
4. MATERIAIS E MÉTODOS	9
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	9
4.1.2 Local do estudo	9
4.2 CASUÍSTICA DO ESTUDO.....	10
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	10
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	10
5. ASPECTOS ÉTICOS	11
6. EQUIPE.....	12
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
8. ANEXO.....	19
8.1 Ficha de coleta de dados.....	19
8.2 Consulta de acompanhamento no protocolo de tuberculose	26

8.3 Artigo	28
------------------	----

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa causada pelo *M. tuberculosis* ou bacilo de Koch. A principal maneira de transmissão da doença dá-se através de partículas infectantes provenientes da árvore respiratória lançados no ambiente através da tosse, espirros ou perdigotos de pacientes com tuberculose ativa na forma pulmonar. A transmissão ocorre quando o bacilo é inalado e a doença pode se desenvolver ou não, sendo influenciado por alguns fatores como: virulência e carga infectante do agente agressor e a imunidade do hospedeiro (Dooley et al. 1990).

A tuberculose pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, que podem estar relacionadas com o órgão acometido, o que exige investigação diagnóstica individualizada (Sia and Wieland 2011a).

O diagnóstico oportuno e o tratamento efetivo são fundamentais para o controle da doença (Paz et al. 2012), uma vez que os sintomas podem durar meses e até anos, levando o atraso da identificação da doença (Storla et al. 2008).

A forma pulmonar, além de ser a mais frequente, é também a forma de grande interesse para a saúde pública, visto que é responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença, podendo infectar de 10 a 15 pessoas no fim de um ano. Por esse motivo, se faz necessário a busca ativa dos sintomáticos respiratórios, permitindo a detecção precoce das formas pulmonares e evitando uma maior disseminação da doença, além da progressão das lesões pulmonares (World Health Organization 2015a).

Outra apresentação da tuberculose é na forma extrapulmonar, que têm sinais e sintomas dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos, sua ocorrência aumenta entre pacientes imunodeprimidos (Sia and Wieland 2011b).

Estudos apontam que a cada dez pessoas que entram em contato com o bacilo da tuberculose, pelo menos um desenvolve a doença. No entanto, pessoas com o sistema imune comprometido, tal como pacientes soropositivos, desnutridos, alcoolatras, diabéticos, ou pessoas que usam tabaco, o risco aumenta de vinte a quarenta vezes (WHO 2015a; WHO 2009).

A tuberculose é uma importante causa de morbimortalidade em países em desenvolvimento, por diversos fatores, tais como a dificuldade de acesso, as reações adversas e o não cumprimento da terapia adequada. As implicações sociais e epidemiológicas do descontrole dessa doença são de grande relevância para os países

com poucos recursos financeiros. A não adesão ao tratamento, constitui também uma importante causa de desenvolvimento de cepas resistentes (Addington 1979; Chadha 2009).

Estratégias específicas precisam ser desenvolvidas para melhorar o controle da tuberculose nos locais de moradias precárias, sem ventilação ou mesmo entre pessoas com sistema imune deficiente, com o objetivo de estreitar o acesso a saúde. Os atrasos nos diagnósticos têm importância na dinâmica de transmissão e nas estratégias de prevenção (WHO 2002a).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PCNT) definiu, entre suas populações prioritárias: a população em situação de rua, pessoas que vivem com HIV/Aids, a população privada de liberdade, e a população indígena (Ministério da Saúde 2012b).

Segundo a Dra. Margaret Chan, diretora geral da OMS, cada homem, mulher ou criança com tuberculose deve ter acesso igualitário às ferramentas inovadoras e serviços de que necessitam para o diagnóstico rápido, o tratamento eficaz, é uma questão de justiça social e fundamental para atingir a meta de cobertura de saúde universal publicada no documento da OMS em 2015 (World Health Organization 2015b).

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estima-se que em 2013, 9,6 milhões de pessoas adoeceram no mundo, quase meio milhão com tuberculose multirresistente (TBMR), que implica tratamentos mais longos e mais complexos (World Health Organization 2015a).

No Brasil, a tuberculose representa a quarta causa de morte por doenças infecciosas e a primeira causa de morte por doença identificada entre pessoas infectadas por HIV (Ministério da Saúde 2013).

No país, concentram 80% dos casos de tuberculose, e está entre os 22 países de alta carga, sendo prioridade da Organização Mundial da Saúde, ocupando a 16^a posição em número absoluto de casos. Em 2014, foram diagnosticados 67.966 novos casos de tuberculose no Brasil, e em 2013 ocorreram 4.577 óbitos (Ministério da Saúde 2015).

No estado do Rio de Janeiro em 2014, foram registrados 68,1 casos novos por 100 mil habitantes, o que corresponde a 13.419 casos novos e 841 óbitos, se comparado

a 2013, quando foram registrados 14.151 casos da doença e 820 óbitos. O Rio de Janeiro está concentrando a maior parte dos casos de multirresistência (MDR –TB), uma situação preocupante para o estado, e particularmente mais difícil de tratar (Ministério da Saúde 2015).

1.2 DIAGNÓSTICO

Para se realizar o diagnóstico o paciente deve ser submetido a uma avaliação clínica, exame radiológico e histopatológico caso indicado. Alguns procedimentos fundamentais tais como: exame bacteriológico (exame microscópico direto do escarro, cultura para micobactéria, identificação e Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (Ministério da Saúde 2011) são fundamentais para o diagnóstico definitivo e a sensibilidade às drogas anti-tuberculose de primeira linha.

1.2.1 BAAR - Cultura

A baciloscopia direta do escarro permite diagnosticar os casos bacilíferos, ainda é o método mais utilizado na maioria dos países em desenvolvimento para o diagnóstico da tuberculose (World Health Organization 2016).

Tanto a baciloscopia, quanto a cultura para micobactérias, podem ser feitas no aspirado gástrico, lavado broncoalveolar, escarro induzido, urina, sangue, líquido pleural, peritoneal, além de espécimes obtidos através de biópsia (Procópio 2014).

A cultura é um método mais sensível que a baciloscopia, e a partir dela, é possível fazer os testes de identificação da micobactéria isolada e os testes para detectar resistência as drogas antituberculosas. Na rede pública do Brasil, é indicada para os suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopias persistentemente negativas, indivíduos soropositivos, e para o diagnóstico de formas extrapulmonares como meningoencefálica, renal, pleural, óssea ou ganglionar. A cultura também está indicada nos casos de suspeita de resistência bacteriana às drogas e deve ser seguida do teste de sensibilidade, podendo levar até sessenta dias para liberação de um resultado negativo (Ferreira et al. 2005).

1.2.2 Exame radiológico

A radiografia de tórax é uma ferramenta de grande importância na investigação da tuberculose, pois ela permite avaliar tanto a doença em atividade ou doença prévia, além da extensão das lesões pulmonares (Sia and Wieland 2011c).

Por sua vez, o exame histopatológico se faz necessário na investigação das formas extrapulmonares. A presença de um granuloma, com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de tuberculose. Os pacientes imunossuprimidos, apresentam com menos frequência lesões granulomatosas com necrose caseosa exuberantes (Silva Miranda et al. 2012) por não serem capazes de montar uma resposta imune adequada ao *Mycobacterium*.

1.2.3 Teste rápido

O Brasil iniciou a implantação de novo método diagnóstico conhecido como Xpert® MTB/RIF (teste rápido molecular). Uma tecnologia inovadora para o controle da doença que tornou-se a principal ferramenta para o diagnóstico da tuberculose pulmonar (e em alguns casos, da extrapulmonar) substituindo a baciloscopia nos 11 municípios prioritários do Brasil. Esse teste rápido utiliza técnicas de biologia molecular (PCR em tempo real) para identificar o DNA do *Mycobacterium tuberculosis*, permitindo seu diagnóstico em apenas duas horas. Essa tecnologia mudou dramaticamente o tempo necessário para um diagnóstico de certeza. Nos casos do teste positivo, recomenda-se realizar a baciloscopia para avaliar a carga bacilar e assim acompanhar a efetividade do tratamento (Ministério da Saúde 2011; Steingart et al. 2014).

1.3 HIV

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) significou um grande problema para a epidemia da tuberculose. A mortalidade das pessoas que vivem com TB-HIV, aumenta em 20 a 35%, havendo pequenas diferenças entre as prevalências de países industrializados e os dos países em desenvolvimento (WHO 2002b).

A principal estratégia de profilaxia é por meio da utilização de isoniazida (acompanhada de TARV), diminuindo a ocorrência de tuberculose e a mortalidade relacionada à infecção por HIV (World Health Organization 2010).

Em áreas de alta prevalência de HIV, a tuberculose não pode ser prevenida e efetivamente tratada sem que se enfrente os dois problemas juntamente. O HIV tem contribuído para um crescente aumento de casos de tuberculose, sendo de interesse para os programas de HIV/AIDS e tuberculose, unir esforços e desenvolver ações nacionais conjuntas para combater a doença (Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo 2005).

O Ministério da Saúde recomenda para controle da morbimortalidade de pacientes com tuberculose, a testagem para HIV em todos os pacientes com tuberculose, priorizando o teste rápido. Essa estratégia se deve ao fato de que as pessoas com HIV tem uma propensão de desenvolver a tuberculose ativa em comparação à população geral, frequentemente, o diagnóstico da infecção por HIV ocorre durante o curso da tuberculose (Ministério da Saúde 2013). Vale salientar que atualmente já estão disponíveis os testes realizados na mucosa oral para a detecção do HIV. Esse teste permite detectar a infecção em apenas 20 minutos. Esse método de diagnóstico é inovador e proporciona uma busca estantânea. Permite assim que o indivíduo infectado busque por acompanhamento médico e início da terapia (Fiocruz 2015). Os resultados da testagem para HIV entre os casos novos de tuberculose apontaram para a existência de 10,4% de pessoas vivendo com TB-HIV no Brasil, em 2014 (Ministério da Saúde 2015). Para as pessoas que vivem com HIV/AIDS recomenda-se: identificação precoce da tuberculose, tratamento da doença ativa, da infecção latente e o início oportuno da terapia antirretroviral.

O diagnóstico de tuberculose em pessoas soropositivas para o HIV é semelhante ao diagnóstico na população geral, porém, a apresentação clínica da tuberculose, se distingue devido à maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas. Necessitando portanto, de uma investigação adequada, que requer estrutura diagnóstica, muitas vezes, procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos como líquido pleural, líquor, linfonodos ou biópsia de pleura, linfonodos e órgãos sólidos (Ministério da Saúde 2011).

1.4 TRATAMENTO

A tuberculose é uma doença tratável e curável, o tratamento é feito com 4 drogas que são fornecidas com a informação, supervisão e apoio ao paciente por um profissional de saúde por um período de seis meses, podendo ser prolongado a critério médico. O apoio ao paciente e o acompanhamento são fundamentais para a realização do tratamento. A grande maioria dos casos de tuberculose pode ser curada quando os medicamentos são fornecidos e tomados corretamente (World Health Organization 2015a). A não adesão ao tratamento, constitui uma importante causa de desenvolvimento de cepas resistentes (Addington 1979; Chadha 2009).

Entre 1979 e 2009 o Ministério da Saúde recomendava para o tratamento de tuberculose o esquema I composto por rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) nos dois primeiros meses (fase intensiva), seguido de isoniazida e rifampicina (fase de manutenção) por quatro meses (2RHZ/4RH), indicado para os casos novos. Após esse período, o Ministério da Saúde (2009), divulgou modificações no sistema de tratamento para a tuberculose. A primeira mudança consiste na introdução do etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento do esquema básico, passando a ser 2RHZE/4RH. Esta alteração tem como justificativa a constatação do aumento à resistência primária à isoniazida, aumentando significativamente a proteção contra a expressão fenotípica de possíveis mutações genéticas do *M. tuberculosis*, especialmente a multirresistência (Ministério da Saúde 2011). A segunda mudança recomendada pelo Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PCNT) consistiu em introduzir os comprimidos com dose fixa combinada (FDC) dos 4 fármacos

(4 em 1) para a fase intensiva do tratamento com adequação das doses de isoniazida e pirazinamida para 300 mg/dia e 1.600 mg/dia, respectivamente. Essa apresentação parece favorecer a adesão ao tratamento, pois propicia um maior conforto ao paciente pela redução do número de comprimidos a serem ingeridos, além de reduzir os erros de prescrição e compreensão (Dalcolmo 2012).

A rifampicina deve preferencialmente fazer parte do esquema de tratamento da tuberculose, já que propicia a redução da duração da terapia, negatização mais rápida da baciloscopia, menores taxas de falha terapêutica e de letalidade, comparado à esquemas alternativos, além de não necessitar administração injetável (2011).

Visando oferecer novas opções terapêuticas às pessoas com TB-HIV que necessitam de terapia antirretroviral, o Ministério da Saúde (2012a), disponibilizou a rifabutina, que tem um papel inibidor do sistema microssomal muito inferior ao da rifampicina, e permite com doses ajustadas, ser associada a maioria dos Inibidores da Protease (IP). A interação entre esses fármacos ocorre no sistema microssomal hepático e da parede intestinal.

A rifabutina tem seus níveis séricos aumentados quando utilizada concomitantemente com IP, sendo necessário reduzir a dose de Rifabutina para metade durante a co-administração. É necessário também que o paciente tenha adesão ao tratamento antirretroviral para que a meia dose de Rifabutina seja eficaz caso contrário haverá subdose de Rifabutina. A Rifabutina está recomendada quando é necessário associar ou manter IP no esquema antiretroviral, o que geralmente ocorre nas situações de resistência, intolerância ou contraindicação aos ITRNN. A desvantagem, é a necessidade de desconstruir o 4X1, aumentando significativamente a quantidade de comprimidos do esquema terapêutico (Ministério da Saúde 2012a). É frequente o abandono do tratamento em pessoas que vivem com HIV/AIDS e tuberculose, devido à quantidade de medicamentos, aos vários efeitos adversos, sendo necessário maior atenção para manejar as duas doenças simultaneamente (Ministério da Saúde 2009, 2013).

2. JUSTIFICATIVA

As mudanças no sistema de tratamento da tuberculose preconizado pelo PNCT aconteceram no Brasil no fim de 2009. A primeira mudança foi a inclusão do fármaco 4 (etambutol) na fase intensiva da terapia. A segunda mudança foi a adoção de comprimidos com dose fixa combinada (FDC) com rifampicina 600mg, 300mg isoniazida, 1,600mg pirazinamida e 1100mg etambutol por dois meses, seguido de rifampicina e isoniazida por 4 meses para pessoas com mais de 50 kg. O novo regime alterou as doses anteriormente utilizadas no Brasil, que eram maiores do que no FDC. Outra melhoria foi a disponibilidade da rede pública de rifabutina, para permitir que a combinação de inibidores da protease (PI) para o tratamento de tuberculose em pacientes infectados por HIV. Todas as alterações que visam tornar a terapia mais fácil para os pacientes (e potencialmente melhorar a adesão), melhorar a logística farmacêutica, e qualidade dos medicamentos (Ministério da Saúde 2009). No entanto, todas as alterações foram implementadas recentemente e não foram realizados estudos para avaliar o impacto de tais estratégias nos desfechos terapêuticos.

Desde essas mudanças, existe um interesse na equipe clínica em avaliar o efeito dessas estratégias principalmente no abandono de tratamento e na letalidade. Seguiu-se a esse estudo algumas análises de sobrevida que também abordavam a população infectada por HIV e mostrava um alto índice de óbitos (Schmaltz et al. 2012).

Desde o ano de 2012, 279 casos de tuberculose foram diagnosticados tratados e acompanhados no LAPCLIN-TB, permitindo uma comparação dos dois períodos para identificar se houve realmente alguma melhora dos desfechos terapêuticos ou não. Essa é uma oportunidade de realizar uma avaliação da efetividade dessas estratégias e seus impactos na população de pacientes tratados no LAPCLIN-TB que foi o mesmo local do estudo anterior, usando o mesmo template de consulta para avaliarmos os desfechos após as mudanças das recomendações vigentes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do estudo foi avaliar se a terapia para tuberculose após adoção das novas estratégias de tratamento melhorou os desfechos favoráveis

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os desfechos e a letalidade dos esquemas com e sem a rifamicinas nos dois períodos.
- Verificar se os dados sociodemográficos, econômicos, clínicos, comorbidades e terapêuticos impactaram os desfechos no período 2012-2014

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional retrospectivo, baseado em dados primários (análise de prontuários).

4.1.2 Local do estudo

O Laboratório de Pesquisa em Micobacterioses do INI, mantém uma coorte aberta de pacientes em tratamento de tuberculose com informações demográficas, sócio-econômicas, clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e desfechos terapêuticos de todos os pacientes. O banco de dados é alimentado com informações proveniente da ficha de inclusão (ANEXO 8.1) e acompanhamento (ANEXO 8.2), elaboradas para esta finalidade e preenchidas pelos médicos durante as consultas.

4.2 CASUÍSTICA DO ESTUDO

O estudo foi realizado em pacientes que foram diagnosticados, tratados e acompanhados até o final do tratamento no Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ, Rio de Janeiro, no período de janeiro/2012 até dezembro/2014.

4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados no Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ desde a consulta de investigação diagnóstica até o final do tratamento. Foram preenchidos fichas clínicas pela equipe médica contendo informações detalhadas sobre a dados sociodemográficos econômicos clínicos, terapêuticos e evolução clínica pós tratamento, incluindo-se adesão e desfechos clínicos, os quais são capturados nas consultas de diagnóstico D0, 15, 30, 60, 120 e 180 dias de tratamento para tuberculose para os pacientes que usaram rifamicina e mensalmente até 1 ano para os que não utilizaram. Os pacientes que tiveram diagnóstico de TBMR foram tratados no INI e os desfechos anotados.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Ter diagnóstico de tuberculose confirmado
2. Ser tratados no INI / FIOCRUZ em 2012-2014
3. Ter 18 anos ou mais
4. Termo de consentimento informado e assinado.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Pacientes que vieram a óbito antes dos primeiros 15 dias de tratamento
2. Abandono de tratamento nos primeiros 30 dias após o início da terapia.
3. Mudança de diagnóstico de tuberculose durante o tratamento.

4. Pacientes que foram transferidos para outras instituições ou outros casos de desfechos que não foram possíveis definir.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INI/Fiocruz, sob o número 37966114.5.0000.5262. Este é um estudo de revisão de dados já coletados em prontuários e banco de dados já constituídos. Todos os esforços foram feitos para que não ocorresse exposição dos prontuários, exames e todo tipo de informação obtida dos prontuários médicos. As fichas completadas pela aluna foram guardadas em armários trancados à chave na sala do LAPCLIN TB. O banco de dados identifica os pacientes por iniciais e número de prontuário evitando que o sujeito possa ser identificado após entrada dos seus dados no banco de dados.

O estudo foi realizado de acordo com o protocolo, as diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para Boas Práticas Clínicas (BPC), Documento das Américas e a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

6. EQUIPE

Valéria Cavalcanti Rolla - Médica – Doutora em Biologia Parasitária - Chefe do Laboratório de pesquisa clínica em Micobacterioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz e médica infectologista/pesquisadora – Orientadora do projeto de mestrado, coleta e análise dos dados. Link do Currículum Lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4791461T6>

Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil – Médico - Doutor em Saúde Coletiva. Co-orientador do projeto de mestrado. Plano de análise dos dados. Link do Currículum Lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4131804Y8>

Mayara Alexandre Cardoso – Farmacêutica - Candidata ao Mestrado de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do INI/FIOCRUZ. Levantamento e análise dos prontuários. Link do Currículum Lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4333402Z3>

Carolina Arana S Schmaltz – Médica do Laboratório de pesquisa clínica em Micobacterioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz.

Flavia Marinho Sant’Anna – Médica do Laboratório de pesquisa clínica em Micobacterioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2016 Apr 29];365(16):1492–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014181>
- Addington WW. Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States. *Chest*. 1979 Dec;76(6 Suppl):741–3.
- Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2013a Sep 1 [cited 2017 Feb 13];42(3):721–32. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/42/3/721>
- Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2013b Sep 1 [cited 2017 Mar 6];42(3):721–32. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/42/3/721>
- Bastos, Bertoni. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack [Internet]. ICICT/FIOCRUZ; 2014 [cited 2016 Apr 26]. Available from: <http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Pesquisa%20Nacional%20sobre%20o%20Uso%20de%20Crack.pdf>
- Bigna JJR, Noubiap JJN, Agbor AA, Plottel CS, Billong SC, Ayong APR, et al. Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006-2013). *PLOS ONE* [Internet]. 2015 Jul 27 [cited 2016 Apr 11];10(7):e0132394. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132394>
- Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2016 Apr 29];365(16):1471–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013911>
- Braga JU, Trajman A. Effectiveness of RHZE-FDC (fixed-dose combination) compared to RH-FDC + Z for tuberculosis treatment in Brazil: a cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 3];15:81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0820-4>
- Brasil. Bolsa Família diminui a mortalidade infantil e o déficit de estatura [Internet]. Portal Brasil. 2015 [cited 2017 Mar 6]. Available from:

<http://www.brasil.gov.br/cidadania-e-justica/2015/11/programa-reduz-mortalidade-e-aumenta-estatura-das-criancas>

- Brazil, Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica: programa saúde da família. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2000.
- Chadha VK. Progress towards millennium development goals for TB control in seven Asian countries. *Indian J Tuberc*. 2009 Jan;56(1):30–43.
- Couto DS de, Carvalho RN, Azevedo EB de, Moraes MN de, Pinheiro PGOD, Faustino EB. Fatores determinantes para o abandono do tratamento da tuberculose: representações dos usuários de um hospital público. *Saúde Em Debate* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 2];38(102). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-1104.20140053>
- Dalcolmo MP. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. *Pulmão RJ* [Internet]. 2012 [cited 2016 Mar 4];21(1):55–9. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=661995&indexSearch=ID>
- Dooley SW, Castro KG, Hutton MD, Mullan RJ, Polder JA, Snider DE. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 1990 Dec 7;39(RR-17):1–29.
- Durovni B, Saraceni V, Hof S van den, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Correction: Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. *PLOS Med* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2017 Mar 6];12(12):e1001928. Available from: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001928>
- Felten MK. Importance of rifampicin in combined daily/intermittent chemotherapy for tuberculosis. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 1989 Jun 3;75(11):524–6.
- Ferreira AA de A, Queiroz KC de S, Torres KP, Ferreira MÂF, Accioly H, Alves M do SCF. Associated factors to pulmonary tuberculosis and sputum smear results in Natal/RN. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2016 Feb 29];8(2):142–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-790X2005000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
- Fiocruz. DPP® HIV/Sífilis Combo [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 29]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/reativos/testes-rapidos/dpp-hiv-sifilis-combo>
- Ghate M, Deshpande S, Tripathy S, Godbole S, Nene M, Thakar M, et al. Mortality in HIV infected individuals in Pune, India. *Indian J Med Res* [Internet]. 2011 Apr

[cited 2016 Apr 11];133(4):414–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103175/>

Havir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2016 Apr 29];365(16):1482–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013607>

Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. Effect of Duration and Intermittency of Rifampin on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2009 Sep 15 [cited 2016 May 6];6(9):e1000146. Available from: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000146>

Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. 2009.

Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília/DF: Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2011. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Ministério da Saúde. Disponibilização de rifabutina para pacientes coinfectados com TB-HIV nos Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/Aids. 2012a.

Ministério da Saúde. Nota Técnica N° 421/2012 | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [Internet]. Disponibilização de rifabutina para pacientes coinfectados com TB-HIV nos Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/Aids. 2012b [cited 2016 Feb 26]. Available from: <http://www.aids.gov.br/legislacao/2012/52499>

Ministerio da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS [Internet]. 2013. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf

Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [Internet]. 2013a [cited 2016 Feb 26]. Available from: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adul>

Ministério da Saúde. Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS. Brasília: Secretaria-Executiva; 2013b.

Ministério da Saúde. Taxa de mortalidade por tuberculose cai 20,7% em 10 anos [Internet]. Portal da Saúde. 2015 [cited 2016 Feb 26]. Available from:

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17141-taxa-de-mortalidade-por-tuberculose-cai-20-7-em-10-anos>

- MMWR. Notice to Readers: Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors [Internet]. 2000 [cited 2017 Feb 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4909a4.htm>
- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Detectar e Tratar e Curar Desafios e Estratégias Brasileiras Frente à Tuberculose. 2015;46:19.
- Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2011 Apr;15(4):433–9.
- Mutere BN, Keraka MN, Kimuu PK, Kabiru EW, Ombeka VO, Oguya F. Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in Nairobi province, Kenya: a case control study. *BMC Public Health*. 2011;11:696.
- Nunn AJ, Cook SV, Burgos M, Rigouts L, Yorke-Edwards V, Anyo G, et al. Results at 30 months of a randomised trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct;18(10):1252–4.
- Orofino R de L, Brasil PEA do, Trajman A, Schmaltz CAS, Dalcolmo M, Rolla VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J Bras Pneumol [Internet]*. 2012 Feb [cited 2016 Mar 4];38(1):88–97. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132012000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis [Internet]*. 2004 Jun [cited 2016 Dec 13];8(3):211–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1413-86702004000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Prefeitura do Rio de Janeiro. Plano estratégico da prefeitura do rio de janeiro 2013 - 2016 [Internet]. 2013 [cited 2017 Jun 3]. Available from: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/2116763/4104304/planejamento_estrategico_1316.pdf
- Procópio MJ. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço [Internet]. FIOCRUZ/ENSP/EAD; 2014 [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=736590&indexSearch=ID>

- Schmaltz CAS, Santoro-Lopes G, Lourenço MC, Morgado MG, Velasque L de S, Rolla VC. Factors Impacting Early Mortality in Tuberculosis/HIV Patients: Differences between Subjects Naïve to and Previously Started on HAART. PLOS ONE [Internet]. 2012 Sep 25 [cited 2016 Jun 1];7(9):e45704. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045704>
- Schmaltz, Sant'Anna, Flávia Marinho, Neves, Simone Carvalho, Valéria Cavalcanti, Lopes, et al. Influence of HIV Infection on Mortality in a Cohort of Patients Treated for Tuberculosis in the Context of Wide Access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil [Internet]. JAIDS. 2009 [cited 2017 Mar 6]. Available from: http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2009/12150/Influence_of_HIV_Infection_on_Mortality_in_a.14.aspx
- Sia IG, Wieland ML. Current Concepts in the Management of Tuberculosis. Mayo Clin Proc [Internet]. 2011a Apr [cited 2016 Feb 26];86(4):348–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068897/>
- Sia IG, Wieland ML. Current Concepts in the Management of Tuberculosis. Mayo Clin Proc [Internet]. 2011b Apr [cited 2016 Feb 29];86(4):348–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068897/>
- Sia IG, Wieland ML. Current Concepts in the Management of Tuberculosis. Mayo Clin Proc [Internet]. 2011c Apr [cited 2016 Feb 29];86(4):348–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068897/>
- Silva Miranda M, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F, Silva Miranda M, et al. The Tuberculous Granuloma: An Unsuccessful Host Defence Mechanism Providing a Safety Shelter for the Bacteria?, The Tuberculous Granuloma: An Unsuccessful Host Defence Mechanism Providing a Safety Shelter for the Bacteria? J Immunol Res J Immunol Res [Internet]. 2012 Jul 3 [cited 2016 Mar 2];2012, 2012:e139127. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/139127/abs/>, <http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/139127/abs/>
- Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD009593.
- Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health [Internet]. 2008 [cited 2016 Feb 26];8:15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-15>
- Velasco et al. Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral T... : JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes [Internet]. LWW. 2009 [cited 2016 Dec 13]. Available from: http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2009/02010/Effect_of_Simultaneous_Use_of_Highly_Active.4.aspx
- WHO. Active ageing: a policy framework [Internet]. WHO; 2002a [cited 2016 May 9]. Available from: http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/

- WHO. Tuberculosis [Internet]. 2002b [cited 2016 Mar 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/who104/en/print.html>
- World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva: World Health Organization; 2009.
- World Health Organization. New WHO guidelines: TB prevention for people with HIV [Internet]. Media centre. 2010 [cited 2016 Mar 3]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/wad_20101201/en/
- World Health Organization, editor. Bugs, drugs, & smoke: stories from public health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
- World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. Tuberculosis. 2015a [cited 2016 Mar 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- World Health Organization. WHO calls on the world to “Gear up to End TB” [Internet]. Media centre. 2015b [cited 2016 Feb 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/end-tb/en/>
- World Health Organization. WHO | Global tuberculosis report 2016 [Internet]. WHO. 2016 [cited 2017 Jan 31]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- World Health Organization. New WHO policy and retooling activities for liquid culture systems [Internet]. [cited 2016 Feb 29]. Available from: <http://www.who.int/tb/research/retooling/en/>

8. ANEXO

8.1 Ficha de coleta de dados

Ficha de Coleta de Dados – Tuberculose – INI

Atualizada em 20/06/2014

A. Identificação, dados socioeconômicos e demográficos, fatores de risco

1. **Inclusão:** ____/____/____
2. **Número do Prontuário:** _____
3. **Nome:** _____
—
4. **Data de Nascimento:** ____/____/____
5. **Sexo:** [] (0= Feminino, 1= Masculino)
6. **Cor autorreferida:** [] (1=Branco, 2=Negro, 3=Pardo, 4-Outros, 999=SD)
7. **Nível de escolaridade:** [] (1=1º.Grau Incompleto, 2=1º.Grau Completo, 3=2º.Grau Incompleto, 4= 2º.Grau Completo, 5=3º.Grau Incompleto, 6= 3º.Grau completo, 7=Analfabeto, 999=SD)
8. **Estado Civil Legal:** [] (1=Solteiro, 2=Casada, 3=Divorciada/desquitada, 4=Viúva, 5=Outros, 999=SD)
9. **Renda Familiar em salários mínimos (SM):** [] (0=sem renda, 1=1-2 SM, 2=3-5 SM., 3= >5 SM, 999=SD)
10. **Cidade:** [] (1= Rio de Janeiro - consultar listagem para os demais –pág:1 a 3, 99 = Outros estados, 999 = SD)
11. **Situação Habitacional:** [] (1=Alvenaria, 2=Madeira, 3=Outros, 999=SD)
12. **Nºde Cômodos:** []
13. **Nºde Moradores:** []

14. **Morador de rua:** [] (0=Não, 1=Sim, 999 = SD)
15. **Encarceramento:**[] (0=Não, 1=Sim, 999 = SD)
16. **Vocêfuma atualmente?** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
17. **Vocêjáfumou?** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
18. **Uso de drogas:** [] (0=Não usa, 1=Usa drogas não injetáveis, 2=Usa drogas injetáveis, 3=Usa drogas injetáveis e não injetáveis, 999=SD)
19. **Alcool:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
20. **Comportamento sexual** [] (1=Heterossexual, 2=Homossexual ou Bissexual, 999=SD)
21. **Transfusão sanguínea:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
22. **História Psiquiátrica:** [] (0=Não tem, 1=Tem, 999=SD)

B. Dados clínicos, diagnóstico e tratamento

23. **Tempo de início do primeiro sintoma clássico relacionado à tuberculose em dias:** _____

24. **Emagrecimento > 10% do peso usual:** [] (0= Não, 1= Sim, 999=SD)

Ficha de Coleta de Dados – Tuberculose – INI

Identificador _____ Data da coleta: ____ / ____ / ____

25. **Albumina inicial (até30 dias antes ou 15 dias depois do início da tuberculose):** _____

26. **Hemoglobina inicial (até30 dias antes ou 15 dias depois do início da tuberculose) :** _____

27. **Número de linfócitos iniciais (até30 dias antes ou 15 dias depois do início da tuberculose) :** _____

28. **Hemocultura para investigação da Tuberculose:**[] (0=Negativa, 1=Positiva, 2= Não

29. realizada,999 = SD)

30. **História patológica atual (tem comorbidade):** [](0= Não, 1=Sim, 999=SD)

31. **Hipertensão arterial sistêmica:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
32. **DM:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
33. **HEP_B:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
34. **HEP_C:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
35. **DPOC:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
36. **Outras Comorbidades associadas:** [] (consultar listagem –pág 3 a 6, 888= Não se aplica, 999=SD)
- 0Tuberculose prévia:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
37. **Pacientes virgens de tratamento de TB:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
38. **Ano do tratamento tb previa:** _____
39. **Esquema de tratamento prévio utilizado:** [] (1=RHZ, 2=RHZE, 3=SEO, 4=HZEET, 5=SEETZ, 6=HZES, 8=HZEO, 10=OUTROS, 888 = Não se aplica, 999=SD)
40. **Completo tratamento prévio:** [] (0=Não (Abandono), 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
41. **Internação prévia (menor ou igual a 24 meses):** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
42. **Internação no IPEC:** [] (0=Não, 1=Sim, 888= não se aplica, 999=SD)
43. **Causa da internação:** [] (consultar listagem –pág 7 e 8, 888= Não se aplica, 999=SD)
44. **Data da internação:** ___/___/_____
45. **Forma Clínica:** _____
46. **PPD:** [] (0=Não realizado, 1=Realizado, 999=SD)
47. **Resultado do PPD naqueles que realizaram:** _____
48. **Diagnostico BAAR:** [] (0= Negativo, 1= Positivo, 888 = Não se aplica, 999=SD)
49. **Diagnostico por cultura:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
50. **Data da coleta de material para a cultura:** ___/___/_____
- Ficha de Coleta de Dados – Tuberculose – INI**
 Identificador _____ Data da coleta: ___/___/_____

- 51. Confirmação diagnóstica- critério novo:** [] Padrão de escolha por prioridade segundo a ordem numérica.
- 1 Cultura com identificação
 - 2 PCR/GENE X PERT
 - 3 Baciloscopia sem confirmação por cultura
 - 4 histopatológico
 - 5 Clínico – radiológico com prova terapêutica positiva
- 52.**
- 6 cultura sem identificação
 - 999 = SD
- 53. ESQUEMA1:** [] (1=RHZ, 2=RHZE, 3=SEO, 4=HZEET, 5=SEETZ, 6=HZES, 8=HZEO, 10=OUTROS, 999=SD)
- 54. Data do início do tratamento de TB:** ___ / ___ / _____
- 55. Data do término do tratamento de TB:** ___ / ___ / _____
- 56. Interrupção do tratamento da TB causada por efeito adverso:** [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
- 57. Modificou o esquema TB:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
- 58. Motivos de modificação:** [] (consultar listagem pág 8, 888 = Não se aplica, 999 = SD)
- 59. ESQUEMA2:** [] (1=RHZ, 2=RHZE, 3=SEO, 4=HZEET, 5=SEETZ, 6=HZES, 8=HZEO, 10=OUTROS, 999=SD)
- 60. Data do início do tratamento de TB 2:** ___ / ___ / _____
- 61. Data do término do tratamento de TB 2:** ___ / ___ / _____
- 62. Tomou remédio todos os dias?** [] (0=Não, 1=Sim, , 999=SD)
- 63. Falha terapêutica:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
- 64. Usou rifampicina:** [] (0=Não, 1=Sim, 999=SD)
- 65. Usou isoniazida:** [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica)
- 66. Continuou com rifampicina:** [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
- 67. Resistência a alguma droga (resultado do TSA):** [] (0=Não, 1=Sim, 3=Não realizada, 999=SD)

68. **Rifampicina - resultado do TSA:** [] (1=Sensível, 2=Resistente, 3=Não realizada, 999=SD)
69. **Isoniazida - resultado do TSA:** [] (1=Sensível, 2=Resistente, 3=Não realizada, , 999=SD)
70. **Estreptomicina - resultado do TSA:** [] (1=Sensível, 2=Resistente, 3=Não realizada, , 999=SD)
71. **Etambutol - resultado do TSA:** [] (1=Sensível, 2=Resistente, 3=Não realizada, , 999=SD)
72. **Etionamida - resultado do TSA:** [] (1=Sensível, 2=Resistente, 3=Não realizada, , 999=SD)
73. **Pirazinamida - resultado do TSA:** [] (1=Sensível, 2=Resistente, 3=Não realizada, , 999=SD)

Ficha de Coleta de Dados – Tuberculose – INI

Identificador _____ Data da coleta: ____ / ____ / ____

74. **Reclassificacao de recidiva:** [] (0=Não, 1=recidiva, 2=Retratamento após abandono, 3=retratamento após falha terapêutica, 5= transferência, 888 = Não se aplica , 999=SD)
75. **Tempo de recidiva da doença:** [] (1 = Até6 meses, 2 = De 6 meses a 1 ano, 3 = De 1 ano até2 anos, 4 = 2 anos ou mais, 888 = Não se aplica, 999 SD)

c. HIV/AIDS

1. **HIV:** [] (0=Negativo, 1=Positivo, 3= Exame não realizado, 999=SD)
2. **Data da sorologia anti HIV:** ____/____/____ (dd/mm/aaaa)
3. **Já tinha aids no momento da TB:** [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
4. **Usou HAART durante o tratamento da TB:** [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
5. **Data início de HAART:** ____/____/____
6. **Pacientes HIV virgens de tratamento antirretroviral:** [] (0=Não, HIV+ previamente tratado; 1= Sim; 2 = HIV+ sem indicação de tratamento; 888 = Não se aplica, 999 = SD)
7. **Falha ou indetectável “no momento do diagnóstico de TB”:** [] (0= Virgem de tratamento, 1=Falha, 2=Indetectável, 888 = Não se aplica, 999=SD)

8. Tem valor de cd4 inicial: [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
9. Contagem de CD4 próximo ao diagnóstico de TB _____
10. Data de Exame de CD4 próxima ao diagnóstico de TB: ___/___/_____
11. CD4 após a introdução do ARV pos TB: _____
12. Data do CD4 pos tratamento de TB: ___/___/_____
13. Carga viral próxima ao tratamento ARV concomitante ao diagnóstico de TB: _____
14. Data da primeira carga viral: ___/___/_____
15. Carga viral após início do tto ARV (pós TB): _____
16. Data da carga viral 2: ___/___/_____
17. Primeiro tratamento antirretroviral: [] (completar listagem da pag 9)
18. Data do primeiro tratamento: ___/___/_____
19. Segundo tratamento antirretroviral: _____
20. Data do segundo tratamento antirretroviral: ___/___/_____
21. Terceiro tratamento antirretroviral: _____
- Ficha de Coleta de Dados – Tuberculose – INI**
 Identificador _____ Data da coleta: ___/___/_____
22. Data do terceiro tratamento antirretroviral: ___/___/_____
23. Quarto tratamento antirretroviral: _____
24. Data do quarto tratamento antirretroviral ___/___/_____
25. Quinto tratamento antirretroviral: _____
26. Data do quinto tratamento antirretroviral ___/___/_____
27. Tratamento ARV usado no momento do diag de TB: _____
28. Tratamento antiretroviral após o diagnóstico de TB: _____

29. Data do tratamento ARV iniciado após o diag deTB: ___/___/_____
30. Teve doença oportunista após diagnóstico de TB: [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
31. Data da doença oportunista relacionada a AIDS: ___/___/_____
32. Primeira Doença Oportunista Relacionada a AIDS: [] (Consultar listagem pág10, 888 = Não se aplica, 999= SD)
33. Data da Primeira Doença Oportunista Relacionada a AIDS: ___/___/_____
34. Segunda Doença Oportunista Relacionada a AIDS: [] (Consultar listagem pág11, 888 = Não se aplica, 999= SD)
35. Data da Segunda Doença Oportunista Relacionada a AIDS: ___/___/_____
36. Terceira Doença Oportunista Relacionada a AIDS: [] (Consultar listagem pág11, 888 = Não se aplica, 999= SD)
37. Data da Terceira Doença Oportunista Relacionada a AIDS: ___/___/_____
38. Uso de Inibidor da protease durante o tratamento da TB: [] (0=Não usou, 1=Usou, 2=Usou EFV, 4=começou com 1 esquema depois mudou, 5=terapia dupla, 6=usou 3 NRTI, 888 = Não se aplica, 999=SD)
39. Data do diagnóstico de Aids: ___/___/_____
40. Critério diagnóstico de Aids: [] (1=doença oportunista, 2=CD4, 3 = Não tem critério de Aids, 888 = Não se aplica, 999=SD)
41. TB como diagnóstico de aids: [] (0= Não; 1=Sim, atual ; 2=Sim, prévia; 888 = Não se aplica; 999=SD)
42. Mudança de tratamento ARV por efeito adverso: [] (0=Não, 1=Sim, 2 = Não estava usando , 888 = Não se aplica, 999=SD)
43. Apresentou reação paradoxal durante o tratamento da TB: [] (0=Não, 1= Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)
44. Carga viral (do mês 4 ao mês 10 apos início tratamento TB): _____

Ficha de Coleta de Dados – Tuberculose – INI

Identificador _____ Data da coleta: ___/___/_____

45. da carga viral(do mês 4 ao mês 10 apos início tratamento TB) : ___/___/_____

46. CD4 final (do mês 4 ao mês 10 apos início tratamento TB _____)

47. Data do CD4 final: ___ / ___ / _____

48. Diagnóstico de aids por Doença Oportunista: [] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)

49. Aids por Doença Oportunista que não TB:[] (0=Não, 1=Sim, 888 = Não se aplica, 999=SD)

D. Fechamento

1. Finalização: [] (1=Curado, 2=Falência terapêutica, 3=Abandono, 4=Mudança de diagnóstico, 5=Óbito por TB, 6=Óbito por HIV, 7=Óbito por outra causa, 8=Transferência, 12 = internado, 15 = Abandonou e retornou, 16 = Abandonou e retornou e voltou a abandonar, 999 = SD)

2. Data final do tratamento: ___ / ___ / _____

3. Sem contato após abandono [] (0 = Não, 1 = Sim, 888 = Não se aplica, 999 = SD)

4. Data do óbito: ___ / ___ / _____

5. Observação:

6. Profissional responsável pela coleta dos dados:

8.2 Consulta de acompanhamento no protocolo de tuberculose

Tipo de diagnóstico: (micobacteriológico, histopatológico, clínico-radiológico):

Forma clinica:

Tratamento proposto, doses e data de inicio:

Sorologia anti-HIV:

Tratamento antirretroviral em uso: (posologia e data de inicio):

Resultado de exames micobacteriológicos:

Resultados de exames clinicamente significativos:

PPD:

Sinais e sintomas: 0 = NÃO e 1 = SIM (colocar data de inicio e término)

Insônia []

Cefaléia []
Convulsões []
Parestesia []
Tremores []
Redução da acuidade visual []
Dor ocular []
Odinofagia []
Rouquidão []
Emagrecimento []
> 10% do peso habitual []
Febre []
Calafrios []
Sudorese noturna []
Fraqueza []
Anorexia []
Dispnéia [] Dispnéia aos esforços []
Dispnéia de repouso []
Tosse []
Escarro purulento []
Hemoptóicos/ Hemoptise []
Dor torácica []
Náusea []
Vômitos []
Dor abdominal []
Constipação []
Diarréia []
Alterações genitourinário []
Disúria []
Polaciúria []
Noctúria []
Artralgia []
Mialgia []
Rash []
Linfadenomegalia []
Outros sintomas [0] Quais? (especificar e registrar data de início e término)

Medicações concomitantes: (datas de início e fim, posologia e indicação):

Alergias:

Adesão:

Conduta:

Data de retorno:

8.3 Artigo

IMPACT OF NEW STRATEGIES FOR TUBERCULOSIS TREATMENT IN BRAZIL ON THERAPEUTIC ENDPOINTS

Mayara A. Cardoso^a, Pedro Emmanuel A. A. do Brasil^b, Carolina Arana S. Schmaltz^c, Flavia M. Sant'Anna^c, Valeria C. Rolla^c

^aPostgraduate Program Clinical Research in Infectious Diseases^b, Clinical Research Laboratory on Intensive Care^b, Clinical Research Laboratory on Mycobacteria - National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas- Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author

Mayara A Cardoso
R. Alberto Folloni 359 Ap 401^a
CEP 80530-300, Curitiba, PR, Brazil.
Phone. +55 41 9710-7080
Email: mayara.ipec@gmail.com

The main contributions to knowledge of this study are

- a) A relevant decrease in mortality observed in the period of 2010-2014. This reduction coincided with a change in Brazilian guidelines for tuberculosis therapy during 2009-2010. These included the adoption of RHZE in fixed dose combination (FDC), Rifabutin to allow concomitant antiretroviral therapy with different Protease Inhibitors and latter, the recommendation of early highly active antiretroviral therapy (HAART) for HIV infected people with advanced immunosuppression (in Brazil were considered patients with $CD4 \leq 200$ cells/mm³).
- b) Nevertheless, the death rates and treatment default decrease were followed by an increase in treatment failure. The higher risk of failure was observed in patients who had systemic hypertension and those who had TB diagnosis based only in acid fast smear (without culture results).
- c) Non-injectable drug users became an important risk group for treatment default, not observed in the previous period.

ABSTRACT

Setting: Tuberculosis treatment has undergone recent changes in Brazil. **Objective:** to assess whether favorable outcomes improved after adopting new therapeutic strategies.

Design: retrospective observational study, based on primary data of tuberculosis patients, followed at INI-FIOCRUZ, from January/2012 to December/2014. **Results:** The outcomes observed were: cure (80%), default (14%), treatment failure (5%) and death (1%). HIV-infection without antiretroviral therapy [OR 0.34 (0.15 – 0.79)], TB diagnosis by sputum smear [OR 0.22 (0.07-0.74)], drug use [OR 0.22 (0.11-0.46)] and/or treatment interruption due to adverse events [OR 0.23 (0.08-0.67)] decreased the chance of cure. Predictors of default were: use of non-injecting drugs [OR 3.00 (95% CL 1.31-6.88)], treatment interruption due to adverse reactions [OR 6.30 (1.81–21.95)] and low schooling [OR 2.59 (2.15–5.82)]. Reduced the chance of default: higher age [OR 0.44 (0.23-0.82)] and female gender [OR 0.28 (0.11-0.71)]. TB diagnosis based on sputum smear [OR 7.77 (1.94–31.09)] and/or arterial hypertension [OR 4.07(1.25-13.18)] were associated with treatment failure.

Conclusion: hiv infected drug users, with TB confirmed by smear only, and with treatment interrupted by side effects were more likely to have unfavorable outcomes.

Keywords: therapeutic outcomes; antiretroviral therapy, HIV; fixed dose combination; rifamycin

Introduction

Tuberculosis (TB) is still a challenge in developing countries. Brazil is one of the top 22 countries with the highest number of TB cases and the 16th in absolute number of cases (1). In 2014, 67,966 new cases were diagnosed and 4,577 persons died of TB in Brazil (2).

Between 1979 and 2009 the Brazilian Ministry of Health recommended for TB treatment the “I” regimen, which included rifampicin 600 mg, isoniazid 400 mg and pyrazinamide 2,000 mg. At that time, Brazil was among the five countries in the world still using a 3 drug regimen for TB, based in the fact that primary resistance to rifampicin and isoniazid in Brazil was low (1%) (3).

After 2009, the Brazilian Ministry of Health released an update changing the TB treatment system (4). The first change was the inclusion of the 4th drug (ethambutol) in the intensive phase of therapy. The change was justified by an increase in the primary resistance to rifampicin and isoniazid detected during the preliminary analysis of the 2nd Brazilian resistance survey. The second change was the adoption of fixed dose combination (FDC) regimen, with rifampicin 600 mg, isoniazid 300 mg, pirazynamide 1,600mg and ethambutol 1,100mg for two months (for people with more than 50kg), followed by rifampicin and isoniazid for 4 months, thus reducing drugs dosages previously used. World Health Organization (WHO) had for long recommended the FDC regimen as evidences pointed to a similar efficacy, sputum conversion, cure and relapse rates (4,5). Other updates in Brazilian TB treatment policy were the availability of Rifabutin in the public network, to allow the combination of Protease Inhibitors (PI) for TB/HIV patients.

However, these policy updates were implemented recently and studies regarding the impact of such strategies in therapeutic outcomes are scarce, do not address all the outcomes, or were conducted with secondary data (6). The aim of this study was to estimate TB treatment outcomes (cure, treatment default, treatment failure and death) incidence and identify their predictors in a cohort of patients receiving FDC regimen.

Methods

Inclusion criteria- (a) TB diagnosis (see below), (b) TB treatment fully conducted at INI/ FIOCRUZ in 2012-2014, (c) 18 years old or more and (d) a written informed consent form.

Exclusion criteria – (a) death before the first 15 days of treatment, (b) treatment default during the first 30 days after treatment initiation, (c) change of TB diagnosis during treatment, (d) transfer to other institutions while treating or (e) in case the endpoint was not possible to define.

Design -This is a retrospective observational study, based on primary data (analysis of medical records).

Definition of Terms

Tuberculosis (TB): suggestive clinical signs and symptoms and a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*.

Treatment failure:

- Microbiologic: a positive smear or sputum culture at 5th months or later after the initiation of anti TB treatment.
- Clinical: symptoms and signs of TB present at the 5th month of TB treatment and radiologic evidence of TB activity.

Cure: the presence of a negative sputum culture or two negative sputum smears after treatment introduction. In the absence of expectoration, cure was defined as clinical and radiological improvement. In cases of extrapulmonary or pleuropulmonary TB with initially negative smears, was defined as treatment completion with clinical, radiological and other laboratory tests improvement.

Default of treatment: discontinuation of treatment for TB for more than 30 days after the expected date of return. At INI, therapy was self-administered.

Death: death related to TB of TB therapy. Death after at least 15 days were included

Relapse/recurrence: patients who were considered cured or treatment completed, but who were back to the health service with a positive sputum smear.

Effective treatment: the regimen used for the longest period during treatment, with or without rifampicin.

Monoresistance: resistance to one first-line anti-TB drug.

Multidrug resistance (MDR): resistance to at least isoniazid and rifampicin.

Adverse reactions: Only patients who had to suspend TB therapy because of adverse reactions grade 3 or 4 were considered in the analysis.

Data sources/ measurements

The Clinical Research Laboratory on Mycobacteria, maintains an open cohort of patients receiving diagnosis and treatment for TB since the year 2000. There is a well-defined service protocol including structured reviews and systematic collection of demographic, socioeconomic, clinical, epidemiological, laboratory and therapeutic outcomes data of all patients during the visits, which are typed in a dataset. Visits take place at 0, 15, 30, 60, 120, 150 and 180 days after the initiation of TB treatment. In cases that needed a longer treatment, visits after 180 days were scheduled monthly up to one year.

Analysis plan

The analysis plan was conducted with R-project software. Data was described with fractions, medians and interquartile range (if not Gaussian) or means and standard deviation (if Gaussian). Logistic regression was fit for each one of the outcomes of interest (cure, treatment default and treatment failure). The selection of predictors was performed as a backwards removal from a full model, with the AIC criteria less than 0.05. Performance measures such as Brier score, area under the ROC curve and R² were estimated to allow goodness of fit interpretations.

Results

From the 305-screened subjects, 26 were excluded, and, at the end, 279 patients were analyzed. (Figure 1). The mean (standard deviation) age was 40.32 (15.19) years. There were slightly more men than women. The majority of patients had monthly income below tree minimum wages. The predominant clinical form of TB was pulmonary (Table 1). HIV infection was diagnosed in 68 (24%) patients (Table 2) and most of TB cases were confirmed by culture (Table 2).

Cure

Cure was observed in 80% of patients. The following predictors reduced the chance of cure: (a) TB diagnosis only by smear (b), drug use (non-injecting), (c) TB treatment interrupted by adverse reactions and (d) HIV+ patients without ARV therapy. A higher decrease on TB cure chance occurred when (a) and (b) predictors were present.

Treatment default

Treatment default rate was 14%. Figure 3 shows that a low education level, use of non-injecting drugs and treatment interrupted by adverse reactions increased the chance of treatment default and that older age and female sex reduced this chance. A greater chance of treatment default was seen when treatment was interrupted by adverse reactions. Women had a lower chance of treatment default. Adverse reactions that needed drug interruption also were associated with a higher chance of default.

Treatment failure

The rate of treatment failure was 5%. Patients with TB confirmed only by smear and/or with systemic hypertension had an increased chance of treatment failure (Figure 4).

Death

Mortality was 1%, but it was not possible to explore potential death predictors due to the very low number of deaths.

Discussion

The main results to be discussed are: a) a relevant decrease in mortality and treatment default observed in the studied period b) non-injectable drug users as an important risk group for therapy default and c) an increase in treatment failure and possible factors related to it.

Mortality

Our study showed a substantial reduction in TB mortality from 6% [in a study conducted in the same site from 2004-2006 (7)] to 1%. This reduction was also observed in a recent study performed in basic health units in Rio de Janeiro and Manaus, when the performance of Xpert MTB/RIF was rolling out. Results of the follow up of this randomized clinical trial showed a lower TB attributable mortality when TB diagnosis was done by Xpert MTB/RIF if compared to sputum smear, but with a similar cure percentage (8). A suggested explanation was that patients diagnosed with Xpert MTB/RIF were less serious TB cases, with possible negative sputum smear, and therefore with a lower chance of death. Since, in the present study, Xpert MTB-RIF was used only in a few patients, it was not the main factor implicated on TB mortality reduction. This reduction could be explained by many different and concomitant factors, among which the new Brazilian policy to provide Rifabutin in the public network, a drug that could be associated with many different protease inhibitors allowing a better concomitant treatment of TB-HIV patients. Mortality among TB/HIV patients, mainly those without ARVs use, is high if compared with TB/HIV negative patients (9). The availability of Rifabutin could have contributed to a more effective therapy for HIV patients who failed previous ARV regimens. In the last decade, physicians had to make a choice between a good TB regimen or the best ARV regimen, due to rifampicin interactions with Protease Inhibitors and other classes of antiretrovirals (10). Different classes of antiretrovirals that were not available in the last decade became routinely used in the public network as well as more potent and well tolerated new PIs, like Darunavir (11).

Other studies in high burden TB regions in developing countries showed a high mortality in ARV naive patients due to late or no initiation of highly active antiretrovirals (ARV) during the period of TB treatment (12,13). Evidence shows that

early ARV initiation reduces mortality of TB/HIV patients (14–16). Some studies suggested that both TB and HIV therapy could be started simultaneously, (17) but a study conducted in Brazil showed a risk of interrupting both therapies due to adverse reactions using this strategy (18), raising the issue for when is the best moment to initiate ARV in TB/HIV patients. Current Brazilian guidelines, since 2013 (11), recommend to initiate ARV in the first 15 days after TB therapy start if patients have severe immunosuppression ($CD4 \leq 200 \text{ cells/mm}^3$). If this is not the case, ARV should be started only after the end of intensive phase of TB therapy. The hardest issue of this strategy in clinical routine is to have CD4 cell count available at the beginning of TB therapy to decide about HIV treatment start. As CD4 cell count as a point of care is often not available in Brazilian public network, clinicians have to estimate CD4 counts based on clinical examination and lymphocyte counts. This is a challenge because most of physicians are extremely attached to CD4 counts result and may wait for months, delaying ARV initiation and increasing the chance of death. In this study, physicians who attend at Mycobacteria laboratory of INI/Fiocruz readily followed up the guideline recommendation, what probably lead to a better outcome.

Cure

Favorable outcomes like cure and therapy finalization increased when compared with a study in a previous period at the same site. Rifampicin has been identified as the most important anti-TB agent due to its excellent sterilizing capacity (19), with importance in the combined therapy already described in 1989 (20). The extensive use of rifamycins in our study could have contributed to a favorable outcome. When a TB treatment without rifampicin was offered because of resistance or adverse reactions related to this drug, we observed unfavorable outcomes.

TB diagnosis only by a positive smear was associated with a decreased chance of cure. These patients could have a disease caused by other non-TB mycobacteria or resistant MTB, thus leading to an inadequate treatment. Non-injecting drug users and patients with adverse reactions also had a lower chance of TB cure, probably because of a high default rate. HIV patients without ARV use during TB treatment have a higher mortality, therefore a worst cure rate.

Default

Drug abuse is a problem in our society. Recently crack entered in Brazilian states. As it is not very expensive and a highly addictive drug, it is widespread throughout the biggest cities (21,22). In our study, non-injectable drug users were associated with therapy default. However, it was classified as a group, without the information of what type of drug was used. In the previous period, when crack was less available in Brazil, non-injectable drug users were not associated with treatment default. Male gender and younger age were also predictors of low adherence. This was also found in a study of factors influencing TB treatment default conducted in a province of South Africa (23). Therefore, efforts should be concentrated in men and young patients to achieve a better treatment adherence.

Treatment failure

Evidence regarding the impact of FDC on treatment failure is scarce. The a meta-analysys pointed out that FDC is not superior to separate-drug formulations for preventing treatment failure or disease relapse (24). Another study published after this meta-analysys also suggested that the FDC regimen may have performed slightly less well than the separate drugs (25). This It is possible that FDC and failure are not directly related, as, in Brazil, the motivation for FDC adoption as a policy was the inclusion of the 4th drug (ethambutol) due to the raise of MTB primary resistance to rifampicin and (26). On the other hand, FDC adopts lower dosages of drugs when compared to the previous Brazilian guidelines which recommended a regimen with separate drugs. Another explanation already pointed out (27), could be a reduced bioavailability of FDC component drugs when compared to separate-drug formulations.

Few patients failed TB treatment and most of them had TB diagnosis based on smear results (no culture available). Those findings were interpreted as cases that did not achieve the identification of *M.tuberculosis* in culture as well as a sensitivity test (TST). At least, potentially represented undiagnosed other mycobacteria or resistance cases. Those cases could have been diagnosed by rapid tests that could identify *M.tuberculosis* and give rifampicin resistance results allowing a more effective TB therapy.

Systemic hypertension was another factor associated with treatment failure and can't be explained by the condition, itself. Nevertheless, this is the first study to our knowledge

that reports systemic hypertension as a risk factor for failure and further studies have to be done to better understand this result.

In conclusion, favorable outcomes improved after the adoption of new TB therapy system in the public network. Females, older people, with non-drug addiction, those with TB diagnosed by culture and without hypertension are the ones we can expect to have better outcomes

Limitations of the study

The number of deaths was too low to analyze data presented here, however, this death decrease is an important information to be considered along with recent studies performed in Rio de Janeiro that reported a decrease in mortality in the public network. Along the last 10 years many other factors could have contributed to a mortality decrease observed in the present study, including social programs like “bolsa família” (28) and an increase in the number of “family clinics” in Rio de Janeiro (29).

Another important point that should be considered is that INI is a peculiar health unit with several characteristics, which are not representative of the Unified Brazilian Health System in terms of HIV prevalence, diagnostic resources, and standardized care protocol and data collection. As a reference hospital for infectious diseases the team is always a leader in adopting Ministry of Health recommendations and implement new strategies.

Actions directly to improve treatment default have to be addressed including programs to non-injecting drug users and young men. The hypertension programs could check for TB failure on network database to investigate possible drug interactions in patients treating both diseases and validate this finding.

Acknowledgements

The authors thank Ivan Maia, Vania Girianelli and the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas/Fiocruz team for the support for the student involved in this work.

Funding

The study was financed by National Program of DST-AIDS and viral hepatitis in partnership with the UNODC (edital modalidade pesquisas nº 01/2013) and the Clinical Research Laboratory on Mycobacteria of the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas - Fiocruz, Brazil.

Competing interests

The authors do not have any competing interest to declare

References

1. World Health Organization. WHO | Global tuberculosis report 2016 [Internet]. WHO. 2016 [cited 2017 Jan 31]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Ministério da Saúde. Taxa de mortalidade por tuberculose cai 20,7% em 10 anos [Internet]. Portal da Saúde. 2015 [cited 2016 Feb 26]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17141-taxa-de-mortalidade-por-tuberculose-cai-20-7-em-10-anos>
3. Brazil, Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica: programa saúde da família. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2000.
4. Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. 2009.
5. Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2011 Apr;15(4):433–9.
6. Braga JU, Trajman A. Effectiveness of RHZE-FDC (fixed-dose combination) compared to RH-FDC + Z for tuberculosis treatment in Brazil: a cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 3];15:81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0820-4>
7. Orofino R de L, Brasil PEA do, Trajman A, Schmaltz CAS, Dalcolmo M, Rolla VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2016 Mar 4];38(1):88–97. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-37132012000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Durovni B, Saraceni V, Hof S van den, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Correction: Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. *PLOS Med* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2017 Mar 6];12(12):e1001928. Available from: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001928>
9. Schmaltz, Sant'Anna, Flávia Marinho, Neves, Simone Carvalho, Valéria Cavalcanti, Lopes, et al. Influence of HIV Infection on Mortality in a Cohort of Patients Treated for Tuberculosis in the Context of Wide Access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil [Internet]. *JAIDS*. 2009 [cited 2017 Mar 6]. Available from: http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2009/12150/Influence_of_HIV_Infection_on_Mortality_in_a.14.aspx

10. MMWR. Notice to Readers: Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors [Internet]. 2000 [cited 2017 Feb 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4909a4.htm>
11. Ministério da Saúde. Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS. Brasília: Secretaria-Executiva; 2013. 28 p.
12. Ghate M, Deshpande S, Tripathy S, Godbole S, Nene M, Thakar M, et al. Mortality in HIV infected individuals in Pune, India. *Indian J Med Res* [Internet]. 2011 Apr [cited 2016 Apr 11];133(4):414–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103175/>
13. Bigna JJR, Noubiap JJN, Agbor AA, Plottel CS, Billong SC, Ayong APR, et al. Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006-2013). *PLOS ONE* [Internet]. 2015 Jul 27 [cited 2016 Apr 11];10(7):e0132394. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132394>
14. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2016 Apr 29];365(16):1492–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014181>
15. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2016 Apr 29];365(16):1471–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013911>
16. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 20 [cited 2016 Apr 29];365(16):1482–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013607>
17. Velasco et al. Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral T... : *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* [Internet]. LWW. 2009 [cited 2016 Dec 13]. Available from: http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2009/02010/Effect_of_Simultaneous_Use_of_Highly_Active.4.aspx
18. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2004 Jun [cited 2016 Dec 13];8(3):211–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1413-86702004000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en

19. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. Effect of Duration and Intermittency of Rifampin on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2009 Sep 15 [cited 2016 May 6];6(9):e1000146. Available from: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000146>
20. Felten MK. Importance of rifampicin in combined daily/intermittent chemotherapy for tuberculosis. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd*. 1989 Jun 3;75(11):524–6.
21. Bastos, Berton. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack [Internet]. ICICT/FIOCRUZ; 2014 [cited 2016 Apr 26]. 224 p. Available from: <http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Pesquisa%20Nacional%20sobre%20o%20Uso%20de%20Crack.pdf>
22. Couto DS de, Carvalho RN, Azevedo EB de, Moraes MN de, Pinheiro PGOD, Faustino EB. Fatores determinantes para o abandono do tratamento da tuberculose: representações dos usuários de um hospital público. *Saúde Em Debate* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 2];38(102). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-1104.20140053>
23. Muture BN, Keraka MN, Kimuu PK, Kabiru EW, Ombeka VO, Oguya F. Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in Nairobi province, Kenya: a case control study. *BMC Public Health*. 2011;11:696.
24. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2017 Feb 13];42(3):721–32. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/42/3/721>
25. Nunn A, Tweed C. Treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: highlighting a research gap. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Oct 1;20(10):1418–9.
26. Ministerio da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS [Internet]. 2013. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf
27. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2017 Mar 6];42(3):721–32. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/42/3/721>
28. Brasil. Bolsa Família diminui a mortalidade infantil e o déficit de estatura [Internet]. Portal Brasil. 2015 [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/cidadania-e-justica/2015/11/programa-reduz-mortalidade-e-aumenta-estatura-das-criancas>

29. Prefeitura do Rio de Janeiro. Plano estratégico da prefeitura do rio de janeiro 2013 - 2016 [Internet]. 2013 [cited 2017 Jun 3]. Available from: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/2116763/4104304/planejamento_estrategico_1316.pdf

Figure 1: Reasons for the exclusion of suspected cases of tuberculosis among patients screened from 2012 to 2014.

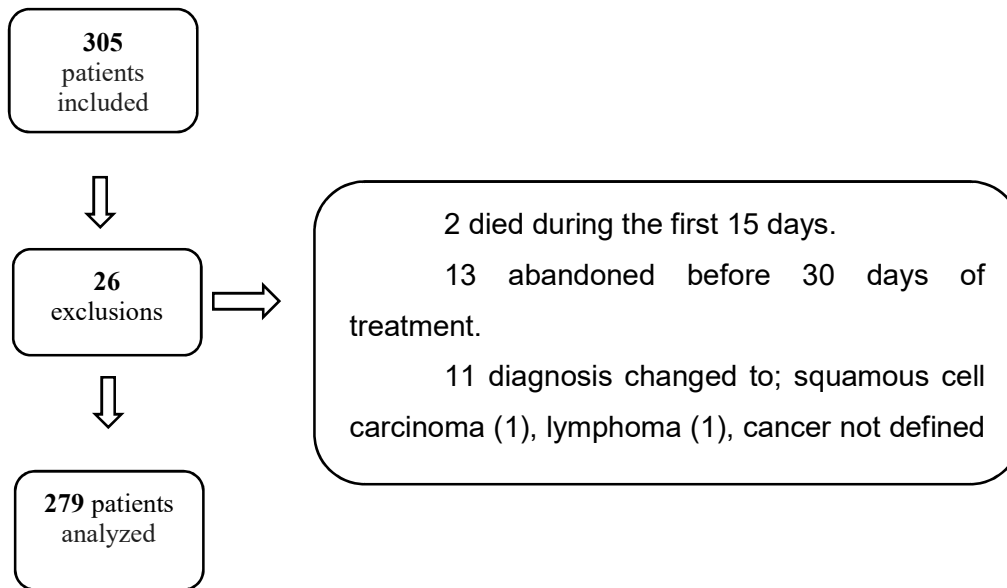


Table 1– Sociodemographic and economic characteristics by outcome of patients with tuberculosis treated from 2012 to 2014.

Variables	Cure	Treatment failure	Default	Dead	Total
Total	222 (80)	14 (5)	40 (14)	3 (1)	279
Age					
Median (IQR)	38 (28,50)	48 (42,62)	32 (25.8,45)	30 (25.5,33)	38 (28,49.8)
Sex					
Female	108 (88)	7 (5)	7 (5)	1 (0.8)	123 (100)
Male	114 (73)	7 (5)	33 (21)	2 (1)	156 (100)
Race					
White	131 (86.2)	7 (4.6)	13 (8.6)	1 (0.7)	152 (100)
Nonwhite	91 (71)	7 (5)	27 (21)	2 (2)	127 (100)
Schooling					
Primary	82 (72)	6 (5)	25 (22)	1 (1)	114 (100)
Secondary school	98 (84)	5 (4)	13 (11)	1 (1)	117 (100)
University	39 (91)	3 (7)	1 (2)	0 (0)	43 (100)
Marital status					
Single	105 (77.2)	8 (42.10)	24 (17.6)	2 (1.5)	136 (100)
Married	108 (81.2)	11 (57.90)	15 (11.3)	1 (0.8)	133 (100)
Widow	5 (2.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (1.80)	10 (100)
Income^b					
0 a 2	150 (76)	12 (6)	32 (16)	3 (2)	197 (100)
3 a 5	35 (82)	1 (2)	7 (16)	0 (0)	43 (100)
> 5	20 (95)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	21 (100)
Ignored	17 (95)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	18 (100)
Number of rooms					
Median (IQR)	4 (3,5)	4 (3,4.8)	4 (3,5)	3 (3,3.5)	4 (3,5)

Variables	Cure	Treatment failure	Default	Dead	Total
Number of residents					
Median (IQR)	2.5 (1,3)	1 (0.2,3)	3 (2,4)	3 (2,4)	3 (1,4)
Homeless					
No	218 (81)	14 (5)	34 (13)	3 (1)	269 (100)
Yes	3 (33)	0 (0)	6 (67)	0 (0)	9 (100)
Smoker					
No	183 (84)	8 (4)	24 (11)	2 (1)	217 (100)
Yes	38 (62)	6 (10)	16 (26)	1 (2)	61 (100)
Smoked					
No	141 (85)	6 (4)	19 (11)	0 (0)	166 (100)
Yes	80 (71)	8 (7)	21 (19)	3 (3)	112 (100)
Alcohol use					
No	178 (82)	12 (6)	24 (11)	2 (1)	216 (100)
Yes	42 (69)	2 (3)	16 (26)	1 (2)	61 (100)
Sexual behavior					
Heterosexual	203 (81)	12 (5)	34 (13)	2 (1)	251 (100)
Homosexual/bisexual	19 (70)	2 (7)	5 (19)	1 (4)	27 (100)
Drug use					
No	195 (85)	13 (6)	21 (9)	0 (0)	229 (100)
Yes, non injecting	27 (54)	1 (2)	19 (38)	3 (6)	50 (100)

^a interquartile range;

^b values expressed in Brazilian minimum wage.

Table 2: Clinical forms of tuberculosis and comorbidities by outcome of patients with tuberculosis treated at INI between 2012 to 2014.

Variables	Cure	Treatment failure	Default	Dead	Total
Total	222	14	40	3	279
Comorbidity					
No	144 (76)	9 (5)	34 (18)	2 (1)	189 (100)
Yes	76 (86)	5 (6)	6 (7)	1 (1)	88 (100)
Arterial hypertension					
No	187 (80)	8 (3)	37 (16)	3 (1)	235 (100)
Yes	32 (80)	6 (15)	2 (5)	0 (0)	40 (100)
Diabetes					
No	198 (79)	14 (6)	37 (15)	3 (1)	252 (100)
Yes	20 (87)	0 (0)	3 (13)	0 (0)	23 (100)
COPD^a					
No	216 (79)	14 (5)	40 (15)	3 (1)	273 (100)
Yes	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Hepatitis B					
No	217 (79)	14 (5)	40 (15)	3 (1)	274 (100)
Yes	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Hepatitis C					
No	218 (79)	13 (5)	40 (15)	3 (1)	274 (100)
Yes	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
HIV					
No	171 (85)	10 (5)	21 (10)	0 (0)	202 (100)
Yes without ARV ^b	19 (66)	2 (7)	7 (24)	1 (3)	29 (100)
Yes with ARV	28 (72)	2 (5)	7 (18)	2 (5)	39 (100)
Clinical form					

Variables	Cure	Treatment failure	Default	Dead	Total
Disseminated	30 (73)	3 (7)	7 (17)	1 (3)	41 (100)
Extra-pulmonary	78 (87)	5 (5)	6 (7)	1 (1)	90 (100)
Pleuropulmonary	114 (77)	6 (4)	27 (18)	1 (1)	148 (100)
Smear diagnosis					
Negative	106 (85)	7 (6)	11 (9)	0 (0)	124 (100)
Positive	96 (72)	7 (5)	27 (20)	3 (2)	133 (100)
Mtb^c culture diagnosis					
No	86 (81)	10 (9)	10 (9.4)	0 (0)	106 (100)
Yes	122 (78)	4 (2)	28 (18)	3 (2)	157 (100)

^achronic obstructive pulmonary disease

^b antiretroviral, ^cpositive culture for *Mycobacterium tuberculosis*

Figure 2: Adjusted odds ratios for tuberculosis cure of patients treated at INI from 2012 to 2014.

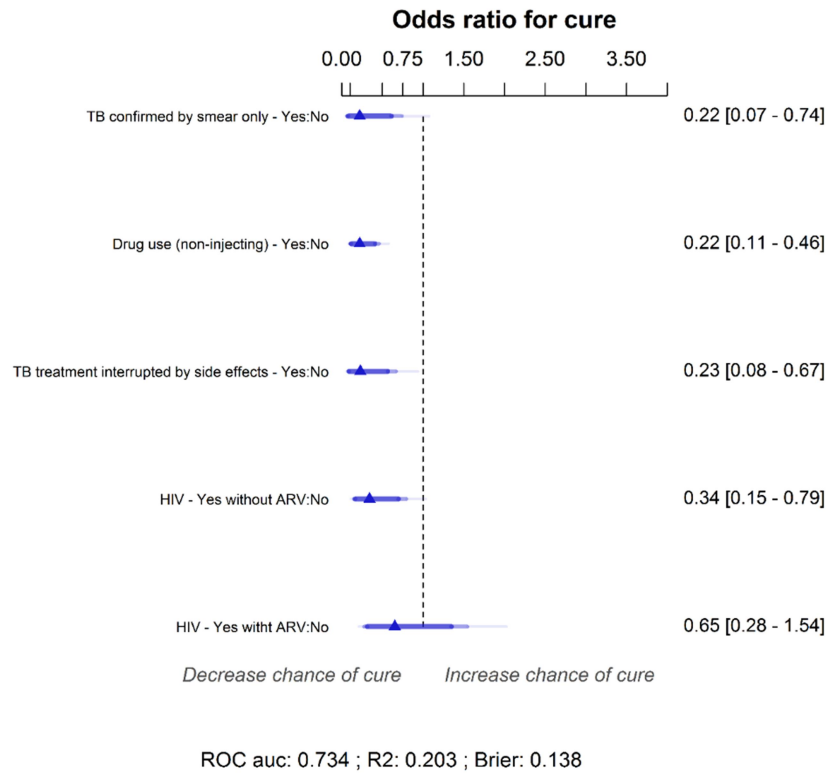
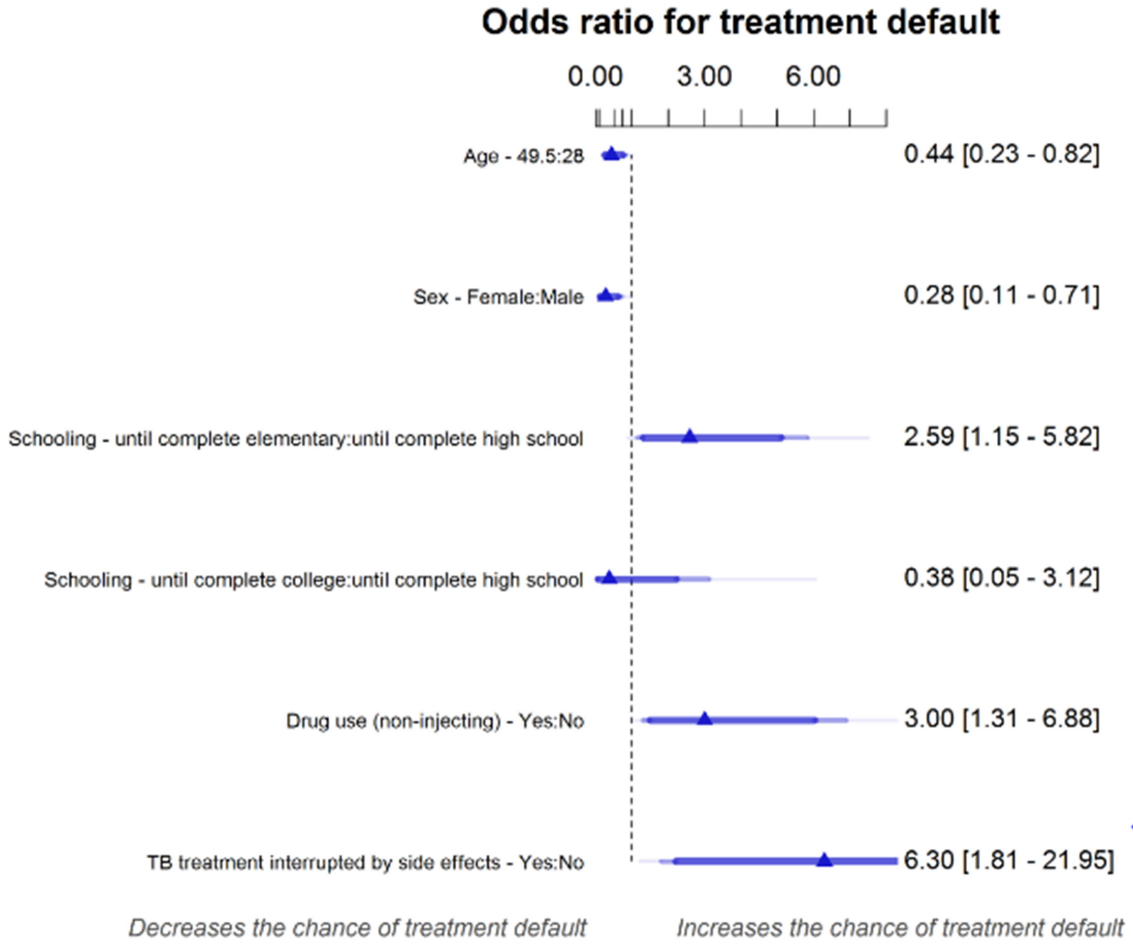


Figure 3: Adjusted odds ratios for tuberculosis treatment default of patients treated for tuberculosis from 2012 to 2014.



ROC auc: 0.81 ; R2: 0.291 ; Brier: 0.096

Figure 4: Adjusted odds ratios for treatment failure of patients treated at INI from 2012 to 2014.

