

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**INTERVENÇÃO NO MANEJO PÓS-ALTA DA TUBERCULOSE HOSPITALAR  
ATRAVÉS DE ESTRATÉGIA EDUCATIVA E DE SUPERVISÃO À  
DISTÂNCIA EM REGIÃO DE ALTA PREVALÊNCIA DA DOENÇA: ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

**TESE DE DOUTORADO**

**ALICE MÂNICA MÜLLER**

**PORTO ALEGRE**

**2016**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**INTERVENÇÃO NO MANEJO PÓS-ALTA DA TUBERCULOSE HOSPITALAR**  
**ATRAVÉS DE ESTRATÉGIA EDUCATIVA E DE SUPERVISÃO À**  
**DISTÂNCIA EM REGIÃO DE ALTA PREVALÊNCIA DA DOENÇA: ENSAIO**  
**CLÍNICO RANDOMIZADO**

**ALICE MÂNICA MÜLLER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Co-orientadora: Profa. Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre

2016

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais e às minhas irmãs, meus maiores exemplos de dedicação e persistência.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, meu orientador, pela oportunidade do trabalho, pelo incentivo constante e pelo apoio.

À Profa. Dra. Denise Rossato Silva, minha co-orientadora e amiga, pelos conselhos, ensinamentos e amizade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, por todo o suporte.

Ao International Clinical, Operational, and Health Services Research and Training Award AIDS/TB pela excelente oportunidade.

Aos pacientes, pela disponibilidade, colaboração e empatia.

Ao Centro Estadual de Vigilância em Saúde e Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre, pelo auxílio.

Às minhas duas bolsistas de Iniciação Científica – Raíssa Velasquez e Cecília Susin Osório – pela dedicação e ajuda, que foram essenciais e fizeram toda a diferença neste trabalho.

Às minhas queridas amigas Gabriele Carra Forte, Karina da Silva Tomasini, Vânia Celina Dezoti Micheletti pelo incentivo e carinho sempre.

Ao meu sobrinho Gabriel Müller Braga, que foi um motivador imensurável com todo o amor e alegria que alguém poderia me dar durante todo este período e que foi imprescindível.

Às minhas irmãs Juliana Thais Müller e Betânia Müller, pelo cuidado, compreensão, paciência, conselhos e críticas indispensáveis e sempre no momento certo.

Aos meus pais, pela minha formação e valores, por me fazerem acreditar que a realização deste sonho seria possível e pelo amor incondicional.

A Deus, por me permitir escolher este caminho e continuar até o fim.

A todos que colaboraram, a minha gratidão.

*“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”.*

*Albert Einstein*

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2. 1 TUBERCULOSE .....	19
2. 1. 1 EPIDEMIOLOGIA .....	19
2. 1. 1. 1 Tuberculose no Brasil e no Rio Grande do Sul.....	19
2. 1. 1. 2 Tuberculose em Porto Alegre .....	20
2. 1. 2 ETIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	20
2. 1. 3 FATORES DE RISCO.....	22
2. 1. 4 DIAGNÓSTICO.....	22
2. 1. 4. 1 Diagnóstico Bacteriológico .....	23
2. 1. 4. 2 Diagnóstico Radiológico .....	24
2. 1. 4. 3 Teste Tuberculínico .....	25
2. 1. 4. 4 Estudo Anatomopatológico .....	25
2. 1. 4. 5 Marcadores biológicos .....	26
2. 1. 4. 6 Técnicas de biologia molecular.....	26
2. 1. 4. 7 Dosagem de citocinas.....	26
2. 2 TB pulmonar.....	27
2. 3 TB extrapulmonar.....	27
2. 4 TRATAMENTO .....	28
2. 5 ADESÃO AO TRATAMENTO .....	29
2. 6 ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ADESÃO.....	33
2. 6. 1 Tratamento Diretamente Observado.....	34
2. 6. 2 ESTUDOS DE INTERVENÇÕES.....	36
2. 6. 2. 1 ESTUDOS COM TDO.....	36
2. 6. 2. 2 ESTUDOS DE ACONSELHAMENTO E EDUCAÇÃO .....	40
2. 6. 2. 3 ESTUDOS COM INCENTIVOS .....	42
2. 6. 2. 4 ESTUDOS COM MEIOS ELETRÔNICOS .....	424
2. 6. 2. 5 OUTROS .....	45
3 JUSTIFICATIVA .....	47
4 OBJETIVOS.....	48
4. 1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	48

4. 2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	48
5 MÉTODOS.....	49
5. 1 Ensaio Clínico Randomizado.....	49
5. 1. 1 Delineamento do Estudo.....	49
5. 1. 2 População.....	49
5. 1. 3 Critérios de Exclusão.....	50
5. 1. 4 Medidas e Procedimentos .....	50
5. 1. 5 Intervenção.....	52
5. 1. 6 Medidas de Desfechos do estudo.....	53
5. 1. 7 Análise Estatística.....	54
5. 1. 8 Cálculo do Tamanho da Amostra.....	55
5. 1. 9 Aspectos Éticos .....	55
5. 2 Revisão Sistemática e Metanálise .....	56
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	56
7 ARTIGO 1 – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.....	64
8 ARTIGO 2 – METANÁLISE.....	64
9 CONCLUSÕES.....	120
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	121
ANEXOS.....	122
APÊNDICES .....	130

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADA – adenosina desaminase

AIDS– Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

BAAR – bacilo álcool-ácido resistente

DOTS – *Directly Observed Therapy, Short-course*

E – etambutol

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

H – isoniazida

HIV –Human Immunodeficiency Virus

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

O – ofloxacina

PACS – Programa de Agentes Comunitários de Saúde

PNCT – Programa Nacional de Controle da Tuberculose

PSF – Programa de Saúde da Família

R – rifampicina

S – estreptomicina

SMS – Secretaria Municipal de Saúde

TB – tuberculose

T – terizodona

TAA – tratamento autoadministrado

TBMR – tuberculose multirresistente

TDO Tratamento Diretamente Observado

UBS – Unidade Básica de Saúde

WHO–*World Health Organization*



## **LISTA DE TABELAS**

---

### **ARTIGO ORIGINAL**

Table 1 – Baseline characteristics of patients .....	77
Table 2 – Treatment outcomes for control and intervention groups.....	78
Table 3 – Multivariate binary logistic regression model to evaluate the effect of the intervention controlled by baseline characteristics on the outcome cure....	78

### **METANÁLISE**

Table 1 – The search strategy in PubMed.....	94
Table 2 – Summary of included studies.....	98
Table 2 – Risk of bias of included studies.....	104
Table 3 – Grade.....	106

### **SUPLEMENT**

Table 2 – The search strategy in EMBASE.....	131
Table 3 – The search strategy in Lilacs.....	131
Table 4 – The search strategy in Cochrane.....	132

## **LISTA DE FIGURAS**

---

### **ARTIGO ORIGINAL**

Figure 1 – Randomized Controlled Trial Flow Diagram.....76

### **METANÁLISE**

Figure 1 –Flow diagram of study selection.....97

Figure 2 –Cure rate.....115

Figure 3 –Defaulted rate.....117

Figure 4 –Mortality rate.....118

## **LISTA DE QUADROS**

---

### **TESE**

Quadro 1 – Definições do Desfecho do Tratamento.....	53
------------------------------------------------------	----

## RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que pode acometer vários órgãos e/ou sistemas e é transmitida por via aérea em praticamente todos os casos. A doença é curável através de um esquema de tratamento que dura, no mínimo, seis meses. Porém, um dos problemas mais sérios no controle da TB é a não adesão ao tratamento, levando à resistência medicamentosa ao bacilo, disseminação da doença e até morte. Muitos fatores são associados com a não adesão ao tratamento da TB: financeiros, sociais, pessoais, familiares e psicológicos. A adesão ao tratamento é estimulada através de estratégias combinadas desenvolvidas pelos profissionais da saúde e adaptadas de acordo com as condições locais e com os suportes sociais, nutritivos e financeiros. O presente estudo teve como objetivo: (i) avaliar uma estratégia educativa e de supervisão remota sobre os desfechos do tratamento da TB e (ii) avaliar intervenções para melhorar a adesão ao tratamento da TB através de uma revisão sistemática da literatura e de metanálise. Este trabalho consistiu de dois estudos: um artigo original e uma metanálise. O artigo original corresponde a um ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliou o impacto de uma intervenção baseada em estratégia educativa e supervisão à distância no manejo pós-alta hospitalar de casos novos de TB diagnosticados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, secundariamente, avaliou o impacto da intervenção na taxa de abandono. A revisão sistemática e metanálise foram constituídas de ECRs que compararam estratégias *Directly Observed Treatment Strategy* (DOTS), incentivos financeiros e alimentícios, abordagem educacional/aconselhamentos versus controles para melhorar a adesão e avaliaram qualquer um dos seguintes desfechos: taxa de cura, taxa de abandono e taxa de mortalidade. Revisou-se sistematicamente os artigos publicados nas bases de dados indexadas MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS e EMBASE referentes às intervenções para melhorar a adesão ao tratamento da TB. A presente tese mostrou que uma intervenção baseada em estratégia educativa e supervisão à distância pós alta hospitalar teve impacto de pequena magnitude na taxa de cura; já a taxa de abandono diminuiu significativamente

com a intervenção. Em relação às intervenções para melhorar a adesão e desfechos do tratamento, as evidências demonstram que muitas estratégias têm benefícios aos desfechos do tratamento. Estratégias como DOTS e educação/aconselhamento estão relacionadas a uma melhor taxa de cura, assim como DOTS, educação/aconselhamento e incentivos financeiros estão associadas à redução na taxa de abandono.

Palavras-chaves: Tuberculose, Adesão, Intervenção.

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, which can affect many organs and / or systems, transmitted by air in nearly all cases. The disease is curable through a treatment regimen that lasts at least 6 months. However one of the most serious problems in TB control is the non-adherence to treatment, leading to drug resistance to the bacillus, spread of disease and even death. Many factors are associated with non-adherence to TB treatment: financial, social, personal, family and psychological. Adherence to treatment is encouraged through combined strategies developed by health professionals and adapted according to local conditions and social support, nutritional and financial incentives. This study aimed to evaluate an educational strategy and remote supervision on TB treatment outcomes and (ii) evaluate interventions to improve adherence to TB treatment through a systematic review and meta-analysis. This work consisted of two studies: one original article and a meta-analysis. The original article corresponds to a randomized controlled trial (RCT), which evaluated the impact of an educational strategy based intervention and supervision at a distance in the post-discharge management of new cases of TB diagnosed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre and secondarily, evaluate the impact of the intervention on default rates. A systematic review and meta-analysis were composed of RCTs comparing *Directly Observed Treatment Strategy - DOTS*, financial incentives and food, educational/counseling versus controls to improve compliance, evaluating any of the following outcomes: cure rate, default rate and mortality rate. They reviewed systematically the published articles indexed in MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE and LILACS regarding interventions to improve adherence to TB treatment. This thesis showed that an intervention based on educational strategy and supervision on the post-discharge had a positive effect of small magnitude on cure rate and the treatment default rate has been significantly decreased with the intervention. With respect to interventions to improve adherence and treatment outcomes, evidence shows that many strategies have benefits to treatment outcomes. Strategies such as DOTS and education / counseling are related to a better

cure rate, as well as DOTS, education / counseling and financial incentives are associated with reduction in default rate.

Keywords: Tuberculosis, Adherence, Intervention.

## RESUMO PARA LEIGOS

A tuberculose (TB) é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que pode atacar vários órgãos do corpo e é transmitida pelo ar em praticamente todos os casos. A doença tem cura através da realização de um tratamento que dura, pelo menos, seis meses, mas um dos principais problemas no controle da doença é o não tratamento, fazendo com que a medicação não faça efeito, transmitindo a doença e podendo levar à morte. Muitas são as causas da não aceitação ao tratamento da TB: financeiras, sociais, pessoais, familiares e psicológicas. A realização do tratamento é estimulada através de um conjunto de estratégias criadas pelos profissionais da saúde e adaptadas de acordo com as condições locais e com apoio social, alimentício e financeiro. Este estudo teve como objetivo: (i) avaliar uma estratégia educativa e de supervisão à distância sobre os resultados do tratamento da TB e (ii) avaliar estratégias para melhorar a aceitação ao tratamento da TB através de uma revisão da literatura. Este trabalho consistiu de dois estudos: um artigo original e uma revisão da literatura. O artigo original corresponde a um estudo clínico aleatório que avaliou o impacto de uma estratégia educativa e de supervisão à distância após a alta hospitalar de casos novos de TB diagnosticados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e também avaliou o impacto da intervenção na taxa de desistência do tratamento. A revisão da literatura foi constituída de estudos clínicos aleatórios que compararam estratégias de tratamento observado, incentivos financeiros e alimentícios, abordagem educacional/aconselhamentos para melhorar na realização do tratamento e avaliaram qualquer um dos seguintes resultados: taxas de cura, desistência e morte. Revisou-se os artigos divulgados nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS e EMBASE referentes às estratégias para melhorar a aceitação ao tratamento da TB. O presente estudo mostrou que uma estratégia educativa e de acompanhamento à distância após a alta hospitalar teve um pequeno resultado na taxa de cura e que a taxa de desistência diminuiu expressivamente com a intervenção. Em relação às estratégias para melhorar a aceitação ao tratamento, estudos mostram que muitas estratégias têm melhorado os resultados do tratamento. Estratégias como tratamento



observado e de educação/aconselhamento estão relacionadas a uma melhor taxa de cura; estratégias de tratamento observado, educação/aconselhamento e estímulos financeiros estão associadas à diminuição na taxa de desistência do tratamento.

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento(1). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), um terço da população mundial está infectada e está em risco de desenvolver a doença(2).

Anualmente são notificados cerca de seis milhões de novos casos da doença em todo o mundo, sendo que 51% dos pacientes são positivos para o vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus* - HIV). Mais de 1,5 milhão de pessoas morrem de TB ao ano, sendo que 0,4 milhão delas é HIV positivo. Estima-se que outros 3 milhões de casos não são notificados. A TB se associa com o HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome* - AIDS) como uma das principais causas de morte no mundo(1,3). O número de mortes por TB é inaceitavelmente alto, considerando que, se o diagnóstico ocorrer em tempo adequado e se o tratamento for correto, quase todas os casos de TB podem ser curados(1).

Em 2014, o maior número de casos novos de TB ocorreu no sudeste da Ásia e em regiões do Pacífico Ocidental, respondendo por 58% dos casos novos no mundo. No entanto, a África teve a maior proporção de casos novos por população, com 281 casos por 100.000 habitantes/ano. Entre 2000 e 2014, um número estimado de 43 milhões de vidas foram salvas através do diagnóstico e tratamento da TB(1).

Em 1993, a OMS declarou a TB como emergência mundial, devido ao recrudescimento da doença. Em 2003, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro elegeu a tuberculose como problema prioritário de saúde pública a ser combatido(2,4). O surgimento da epidemia da AIDS e o aparecimento da TB multirresistente agravaram ainda mais o problema da doença no mundo(2).

Um dos problemas mais sérios no controle da TB é a não adesão do paciente ao tratamento, acarretando em resistência à medicação e falência do tratamento. Muitos são os fatores relacionados à má adesão: financeiros, sociais, familiares, psicológicos e efeitos colaterais. Assim, o desafio para traçar estratégias com o objetivo de melhorar a adesão, diminuir a taxa de abandono e, conseqüentemente, ter sucesso no tratamento é constante e depende também de uma série de fatores.

A efetividade das ações de controle da TB é diretamente proporcional à participação de todos, desde profissionais de saúde até governos e comunidades. É fundamental que os profissionais de saúde tenham participação ativa, não apenas na busca ativa de doentes tuberculosos em suas unidades de saúde, mas também capacitando membros das comunidades de forma a torná-los capazes de identificar os suspeitos e encaminhá-los para exame, pois quanto mais precoce o diagnóstico menor a chance de disseminação da doença(5).

O controle do tratamento consiste na execução de atividades programáticas que permitem o acompanhamento da evolução da doença, na utilização correta dos medicamentos e no sucesso terapêutico(6). Muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de implantar estratégias para auxiliar os pacientes na realização efetiva do tratamento e, assim, ter melhores resultados.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2. 1 TUBERCULOSE**

#### **2. 1. 1 EPIDEMIOLOGIA**

##### **2. 1. 1. 1 Tuberculose no Brasil e no Rio Grande do Sul**

O Brasil ocupa o 18º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de TB no mundo. A cada ano, são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem 4,6 mil mortes em decorrência da doença. Em 2015, o número de casos novos de TB no Brasil foi de 63.189, com um coeficiente de incidência de 30,9/100 mil habitantes/ano(3,7).

Em 2014, a taxa de cura de casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial foi de 74,2%. Por outro lado, a proporção de abandono de tratamento de TB ainda é alta (11%)(7).

Nas capitais brasileiras, em 2015, foram notificados 23.161 casos novos de TB, o que corresponde a 36,6% do total do país. As capitais Manaus-AM (98,3/100 mil hab.), Porto Alegre-RS (88,8/100 mil hab.), Recife-PE (78,3/100 mil hab.) e Rio de Janeiro-RJ (66,8/100 mil hab.) destacaram-se por apresentarem coeficientes de incidência que excederam o valor nacional (30,9/100 mil hab.) em mais de 100%. O coeficiente de mortalidade por TB, no Brasil, foi 2,2/100 mil habitantes em 2014, com 4.374 óbitos em que a TB aparece como causa básica(7).

No Brasil, em 2015, 9,7% dos casos novos de tuberculose apresentavam coinfeção TB-HIV. A Região Sul destacou-se por apresentar maior percentual de coinfectados (17,3%)(7).

O Rio Grande do Sul manteve, nos últimos cinco anos, um coeficiente de incidência de todas as formas de tuberculose próximo a 45 casos por 100 mil habitantes/ano. É o 7º estado brasileiro, dentre as 26 unidades federativas e Distrito Federal, em coeficiente de incidência. A taxa de cura de TB pulmonar bacilífera (aquela que é contagiosa, causando a disseminação da doença na população) está entre as menores do Brasil: 63,7%, em 2014. Além disso, a taxa de abandono do tratamento de pacientes com a forma pulmonar bacilífera está entre as maiores do Brasil: em 2014, 15,1% em todo o RS(8).

### 2. 1. 1. 2 Tuberculose em Porto Alegre

Porto Alegre ocupa o 2º lugar dentre as capitais do Brasil com maior incidência de TB, com 88,8/100 mil habitantes/ano. Apresenta coeficiente de mortalidade de 4,5/100 mil habitantes/ano e taxa de coinfeção TB/HIV de 25,2% (uma das mais altas do país). A taxa de cura dos casos novos de TB pulmonar bacilífera é de 58,2%. Ressalta-se que a capital possui a maior taxa de abandono de pacientes bacilíferos dentre as capitais do Brasil: 25,4% em 2013, 25,9% em 2014 e 27,9% em 2015(7–9).

Esse elevado número de casos no município poderia ser explicado por fatores como as más condições de vida de moradores pertencentes aos bolsões de pobreza situados às margens do município, a coinfeção TB/HIV e, também, o sistema prisional, que é fortemente concentrado no município e em seus arredores(10).

### 2. 1. 2 ETIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A TB é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ou bacilo de Koch (BK) e pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas. A apresentação da TB na forma pulmonar, além de ser a forma mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é a forma responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença(1,4).

Micobactérias são bactérias intracelulares facultativas que se multiplicam dentro das células fagocíticas, principalmente macrófagos e monócitos. Embora muitas espécies de micobactérias sejam ambientais, a *M. tuberculosis* é estritamente parasitária. A *M. tuberculosis* é um membro do Complexo *M. tuberculosis*, que é definido como agentes etiológicos da TB em diferentes hospedeiros, que inclui *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti* e *M. pinnipedii*(11).

A tuberculose é transmitida por via aérea em praticamente todos os casos. A infecção de um humano por *M. tuberculosis* começa, geralmente, pela inalação de gotículas de aerossol contendo bacilos da TB diretamente expectorados por um indivíduo com TB pulmonar ativa. Os bacilos chegam aos alvéolos, onde são rapidamente fagocitados pelos macrófagos alveolares. A

dose infecciosa é considerada quando há a presença de 1 e 200 bacilos; no entanto, como uma gotícula de aerossol pode conter de 1 a 400 bacilos, não é claro qual é considerada a dose biologicamente relevante(11). Os doentes bacilíferos, ou seja, aqueles cuja baciloscopia de escarro é positiva, são a principal fonte de infecção. Cerca de 90% dos casos de TB são da forma pulmonar e, destes, 60% são bacilíferos. As formas exclusivamente extrapulmonares não transmitem a doença(4).

A infecção pelo *M. tuberculosis* pode ter três desfechos: controle na porta de entrada (devido à imunidade inata), doença ativa ou TB latente(12). A progressão da doença é determinada pela resposta do sistema imunológico do hospedeiro, que é afetada tanto por fatores intrínsecos, como a genética do sistema imunológico, quanto por fatores extrínsecos, como insultos ao sistema imune, estado fisiológico e nutricional do hospedeiro. Além disso, o patógeno pode determinar a resposta, uma vez que algumas cepas de *M. tuberculosis* são mais virulentas do que outras, o que define maior transmissibilidade, bem como maior morbidade e mortalidade nos indivíduos infectados(13).

Os sintomas podem ser leves por muitos meses, o que pode levar a atrasos na procura por cuidados médicos, resultando na transmissão do bacilo a outros indivíduos. Doentes com TB podem infectar de dez a quinze pessoas através do contato próximo ao longo de um ano(14). A transmissibilidade está presente desde os primeiros sintomas respiratórios, caindo rapidamente após o início do tratamento efetivo. O paciente pode ser considerado não infectante após a melhora clínica e negatificação da baciloscopia(6).

A TB pulmonar pode se apresentar sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar. A TB pulmonar primária é mais comum em crianças e clinicamente apresenta-se de forma insidiosa; já a TB pulmonar pós-primária pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum no adulto jovem. A TB miliar, cuja denominação é vinculada ao aspecto radiológico pulmonar, é uma forma grave da doença e ocorre em 1% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos, em fase avançada de imunossupressão(4).

Os sintomas clássicos da TB pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento. As apresentações extrapulmonares da TB têm seus

sinais e sintomas dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos. Sua ocorrência aumenta entre pacientes com AIDS, especialmente entre aqueles com imunocomprometimento grave. As principais formas diagnosticadas são: TB pleural, empiema pleural tuberculoso, TB ganglionar periférica, TB meningoencefálica, TB pericárdica e TB óssea(4).

### **2. 1. 3 FATORES DE RISCO**

A TB tem profundas raízes sociais. Está intimamente ligada à pobreza e ao cuidado inadequado de saúde(15). A doença está associada à exclusão social, à marginalização da população, às condições precárias de vida e moradia, à desnutrição e ao acesso limitado aos serviços públicos(16,17).

Indivíduos com sistema imunológico comprometido, como aqueles com HIV, desnutrição, diabetes ou usuários de tabaco, têm um risco muito maior de adoecer(14).A alta prevalência de HIV, a persistência da pobreza global e a emergência de formas altamente resistentes aos medicamentos disponíveis dificultam o controle da doença no mundo(18).

### **2. 1. 4 DIAGNÓSTICO**

Diagnosticar e tratar correta e prontamente os casos de TB pulmonar são as principais medidas para o controle da doença. Esforços devem ser realizados no sentido de encontrar precocemente o paciente e oferecer o tratamento adequado, interrompendo a cadeia de transmissão da doença(4).

Diagnosticar um doente tuberculoso, particularmente o bacilífero, e tratá-lo corretamente, curando-o, é a meta para eliminar a fonte de infecção. A redução das fontes de infecção quebra a cadeia de transmissão da doença e diminui o problema da TB na comunidade(5).

Por ser uma doença infecciosa, a confirmação diagnóstica é dada pela identificação do BK em material da lesão. Os métodos diagnósticos dividem-se em clínico-epidemiológico, bacteriológicos (baciloscopia direta, cultura para micobactéria, identificação e teste de sensibilidade), prova tuberculínica, histopatológicos, imunológicos, radiológicos e outras formas(4,5).

## 2. 1. 4. 1 Diagnóstico Bacteriológico

### a) Baciloscopia

O método mais comum para o diagnóstico de TB em todo o mundo continua sendo a baciloscopia, desenvolvido há mais de cem anos. A pesquisa bacteriológica é o método prioritário tanto na detecção quanto no monitoramento e evolução do tratamento(6).

No exame direto, o material da lesão é corado com uma técnica específica (coloração de Ziehl-Neelsen) que permite identificar o bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). No entanto, a pesquisa do BAAR no escarro somente é positiva quando houver grande número de bactérias no material examinado (pelo menos 5.000 bacilos por mililitro). Por isso, apenas de 50% a 70% dos doentes com doença pulmonar apresentam baciloscopia positiva(5,19).

Todos os pacientes com suspeita de TB pulmonar capazes de produzir escarro devem ter pelo menos duas ou, de preferência, três amostras de escarro, sendo pelo menos uma das amostras obtida pela manhã. O resultado da baciloscopia geralmente é informado utilizando-se cruces de acordo com o número de bacilos encontrados por campo: dez ou mais bacilos por campo em vinte campos examinados, +++ (três cruces); de um a dez bacilos por campo em cinquenta campos examinados, ++ (duas cruces); menos de um bacilo por campo em cem campos examinados, + (uma cruz)(20).

Casos inicialmente positivos (++ ou +++) que mantêm essa situação após o segundo mês, ou aqueles com positividade inicial seguida de negatificação e de nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento, são de potencial risco de falência do tratamento. Pacientes com extenso dano pulmonar, especialmente nos casos de TB resistente a múltiplos fármacos, podem continuar a excretar bacilos no escarro. Nesses casos, a cultura negativa e não a baciloscopia de escarro devem ser consideradas como indicativas de cura(20).

Se um paciente com suspeita de TB pulmonar apresenta baciloscopia negativa ou é incapaz de produzir escarro (até 30% dos pacientes), outras técnicas diagnósticas podem ser usadas, como escarro induzido, broncoscopia e lavado gástrico(20).



#### b) Cultura para micobactéria

A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença(4). Este método diagnóstico requer menor quantidade de bacilos no material examinado para se obter um diagnóstico positivo e, além de identificar a espécie da micobactéria, permite testar sua sensibilidade aos quimioterápicos e aumentar o rendimento diagnóstico em 20-40%(5,19).

O diagnóstico laboratorial definitivo de TB somente é possível pela cultura de espécime clínico, acompanhada de testes adicionais que permitam a identificação da espécie isolada. Os meios utilizados são o de Löwenstein-Jensen (tradicional), o de Ogawa-Kudoh e o de Middlebrook, sendo que o crescimento da micobactéria é mais rápido no meio líquido(20).

#### **2. 1. 4. 2 Diagnóstico Radiológico**

A radiografia de tórax é um importante meio de diagnóstico da TB, embora alterações pulmonares não sejam demonstradas em até 15% dos casos, principalmente em pacientes imunodeprimidos(6,19). Qualquer alteração radiológica, ou mesmo uma radiografia aparentemente normal, pode corresponder a uma TB. Classicamente, a TB pulmonar apresenta-se como um infiltrado focal dos lobos superiores, geralmente dos segmentos apical e posterior ou do segmento apical do lobo inferior. As cavitações, o padrão miliar, as linfonomegalias, o derrame pleural e as atelectasias são outras possíveis alterações radiológicas(5,19)

O método radiológico passou a ter ainda mais valor com o advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)(5). A TCAR pode ser indicada em casos sintomáticos respiratórios com BAAR negativo no escarro ou incapazes de fornecer material para exames bacteriológicos quando a radiografia é insuficiente para o diagnóstico. As principais alterações são nódulos do espaço aéreo ou nódulos acinares associados a ramificações lineares, configurando o padrão de árvore em brotamento(19).

### **2. 1. 4. 3 Teste Tuberculínico**

O Teste Tuberculínico (TT), também conhecido como Mantoux, indica se o organismo foi infectado pelo BK, embora não permita distinguir entre infecção e doença tuberculosa(5,6). Após um período de duas a dez semanas da infecção pelo *M. tuberculosis*, os linfócitos T tornam-se sensibilizados aos componentes do bacilo, e a injeção de um antígeno tuberculínico desencadeia uma reação de hipersensibilidade tardia(20).

A tuberculina utilizada no Brasil (PPD-Rt23) é aplicada por via intradérmica, na parte anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mL, equivalente a 2 UT (unidade tuberculínica). A leitura do TT é realizada de 72 a 96 horas após a aplicação, devendo-se medir o diâmetro transverso da área endurecida em milímetros, desprezando-se o eritema circundante. Com base nessa medida, o indivíduo é classificado como não reator, ou seja, não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida, se o tamanho da área endurecida estiver entre 0 e 4 mm; como reator fraco (indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias), se estiver entre 5 e 9 mm; e reator forte (infectado pelo *M. tuberculosis*, que pode estar doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos), se o diâmetro for igual ou superior a 10 mm(21).

### **2. 1. 4. 4 Estudo Anatomopatológico**

Estudo anatomopatológico é realizado através de biópsia e de cultura do fragmento ou do aspirado(22). O exame histopatológico permite identificar a lesão granulomatosa, a necrose de caseificação e outras apresentações da lesão tecidual causada pelo BK. Porém, para assegurar que determinada lesão granulomatosa é realmente tuberculose, é necessário identificar o BK em seu interior(5,21). Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido usualmente é negativa e a presença de um granuloma, com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de TB. Nos pacientes imunossuprimidos é menos frequente a presença de granuloma com necrose caseosa, mas é mais frequente a positividade da baciloscopia no material de biópsia(6).

#### 2. 1. 4. 5 Marcadores biológicos

##### a) Adenosina Deaminase (ADA)

É uma técnica diagnóstica não microbiológica que auxilia no diagnóstico da tuberculose. Método que tem particular importância na investigação do derrame pleural(5,23). A ADA é uma enzima presente em várias células, particularmente no linfócito ativado, como observado na TB. A determinação do aumento da atividade da ADA no líquido pleural, sobretudo se associado a alguns parâmetros como idade (< 45 anos), predomínio de linfócitos (acima de 80%) e proteína alta (exsudato), é indicadora de pleurite tuberculosa(21).

##### b) Ácido tubérculo-esteárico

É um metabólito de bacilo, cuja taxa aumentada, no líquido, indica a presença de meningoencefalite por TB. Sua importância em outros fluidos ainda está sendo estudada(21).

#### 2. 1. 4. 6 Técnicas de biologia molecular

Os métodos mais conhecidos de diagnóstico baseados em amplificação do alvo são: reação em cadeia da polimerase (PCR), amplificação mediada por transcrição (TMA), amplificação baseada na sequência de ácidos nucleicos (NASBA) e amplificação por transferência de fita (SDA)(21).

O teste Xpert® MTB/RIF é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de *M. tuberculosis* e para a triagem de cepas resistentes à rifampicina. O teste consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos por PCR em tempo real e na identificação de sequências de ácidos nucleicos no genoma do *M. tuberculosis*, especificamente do gene *rpoβ*(20).

#### 2. 1. 4. 7 Dosagem de citocinas

Mais recentemente, algumas técnicas diagnósticas que detectam a produção do interferon- $\gamma$ , oriundos dos linfócitos T do sangue periférico ativados por antígenos específicos (testes IGRA – *Interferon-Gamma Release*

Assay), têm demonstrado resultados promissores para o diagnóstico da TB latente. Atualmente há dois *kits* comerciais disponíveis: QuantiFERON-TB Gold (QFT-G), baseado em método ELISA, e o T-SPOT.TB, sendo o primeiro já validado para uso no Brasil. Assim como o TT, os testes IGRA são designados para detectar infecção pelo *M. tuberculosis*, sendo incapazes de distinguir entre TB latente e ativa(20).

## 2. 2 TB pulmonar

A TB pulmonar poderá ser diagnosticada por: baciloscopia direta, com duas amostras de escarro positivas; por baciloscopia direta, com uma amostra positiva e uma cultura de escarro positiva para *M. tuberculosis*; detecção por baciloscopia direta, com uma amostra positiva e com achados radiológicos do tórax compatíveis com TB; somente cultura positiva para *M. tuberculosis* ou presença de achados clínicos, epidemiológicos e radiológicos compatíveis com TB, associados à resposta favorável aos medicamentos anti-TB(22).

## 2. 3 TB extrapulmonar

Embora a TB extrapulmonar seja paucibacilar, o diagnóstico bacteriológico (assim como o diagnóstico histopatológico) deve ser buscado(19).

A TB pleural é definida pela presença de derrame pleural no exame radiológico do tórax, acompanhado ou não de lesões parenquimatosas pulmonares. O líquido pleural deve ser caracterizado como exsudato □ pelo menos um dos seguintes critérios: relação proteína líquido pleural/proteína sérica > 0,5; relação desidrogenase láctica (DHL) líquido pleural/DHL sérica > 0,6; DHL > 2/3 do limite superior do normal sérico □ e predomínio linfocítico (maior que 50%). Embora o padrão-ouro para o diagnóstico seja a cultura positiva para *M. tuberculosis*, um diagnóstico de alta probabilidade pode ser estabelecido quando se identifica granuloma com necrose caseosa (com ou sem pesquisa de BAAR positiva) em biópsia de pleura parietal por agulha de Cope. Também é aceitável o diagnóstico presuntivo quando o derrame pleural

apresentar presença de um exsudato, predomínio de linfócitos, presença de células mesoteliais < 5% e ADA > 40 UI/L(22).

O diagnóstico de TB Meningoencefálica compreende o conjunto de achados no exame do líquido: presença de pleocitose, predomínio de linfomononucleares, proteína elevada e glicose baixa (<50% do plasma). A bacterioscopia geralmente é negativa e a cultura permite o isolamento do bacilo em apenas 15%. A Tomografia Computadorizada compatível com TB meníngea apresenta: hidrocefalia, edema cerebral, espessamento da meninge basal e início de pequenos infartos parenquimatosos(22). Na TB ganglionar periférica, o diagnóstico é obtido por meio de aspirado por agulha e/ou biópsia ganglionar para realização de exames bacteriológicos e histopatológicos(4).

## **2. 4 TRATAMENTO**

A associação medicamentosa adequada, as doses corretas e o uso por tempo suficiente são os princípios básicos para o tratamento da TB, evitando a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos, assegurando, assim, a cura do paciente, que pode ocorrer em 100% dos casos(4).

O esquema básico para tratamento da TB (idade ≥ 10 anos) é com quatro medicamentos nos dois primeiros meses: Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E), e com dois medicamentos nos quatro meses subsequentes (RH). Este esquema básico (2RHZE/4RH) é indicado para todos os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar, bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono(24).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) propõe que os pacientes que apresentarem pesquisa direta de BAAR positiva no final do segundo mês de tratamento realizem cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade, dada a possibilidade de TB resistente(19).

O esquema para TB multirresistente (TB-MR) é padronizado e composto de cinco medicamentos na fase intensiva: Estreptomicina (S), Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Levofloxacina (O) e Terizidona (T), e três medicamentos na fase de manutenção (EOT). O regime tem duração de 18 meses e é indicado em

casos de falência do esquema básico, com resistência a R + H ou R + H + outro fármaco de primeira linha, ou impossibilidade de uso do esquema básico por intolerância a dois ou mais medicamentos(24).

A maioria dos pacientes completa o tratamento sem qualquer efeito adverso significativo das drogas; assim, não há a necessidade de interrupção ou substituição do esquema básico. Os principais efeitos colaterais são: erupção cutânea com ou sem prurido, surdez, vertigem, icterícia, hepatite, confusão mental, deficiência visual, choque, púrpura, insuficiência renal aguda, disúria. Outros efeitos podem surgir, como anorexia, náusea, dor abdominal, dor nas articulações, formigamento, dor ou dormência nas mãos ou nos pés, sonolência, urina vermelha/laranja e síndrome gripal (febre, arrepios, mal-estar, cefaleia, dor no corpo)(25).

As principais reações adversas, que determinam alteração definitiva no esquema terapêutico, ocorrem em uma taxa que varia entre 3% a 8% dos casos. Os fatores relacionados a estas reações são: dose e horário da administração do medicamento, idade (a partir da quarta década), dependência química ao álcool (ingestão diária de álcool > 80 g), desnutrição (perda de mais de 15% do peso corporal), gravidez, história de doença hepática prévia e coinfeção pelo HIV, em fase avançada de imunossupressão(6,26).

O acompanhamento da evolução da doença em adultos é feito através da realização mensal de baciloscopia de controle, nos casos de TB pulmonar, e acompanhamento clínico mensal, visando à identificação de queixas e de sinais clínicos que possam avaliar a evolução da doença após a introdução dos medicamentos e à detecção de manifestações adversas com seu uso. Para comprovar cura em bacilíferos, o paciente terá que apresentar, durante o tratamento, pelo menos duas baciloscopias negativas: uma na fase de acompanhamento e outra no final do tratamento(6).

## **2. 5 ADESÃO AO TRATAMENTO**

Má adesão aos medicamentos é um problema de longa data, e é especialmente pertinente para as pessoas com doenças crônicas. A adesão à medicação pode melhorar o desfecho do tratamento dos pacientes e reduzir muito o custo de saúde(27).

Em países desenvolvidos, apenas 50% dos pacientes que sofrem de doenças crônicas aderem ao tratamento recomendado. Em países em desenvolvimento, o problema da baixa adesão ao tratamento é agravado pelo acesso limitado ao sistema de saúde e pela falta de diagnóstico adequado(28). É relatado que 30% de todos os pacientes que estão em uso de tratamento auto administrado para TB não aderem ao tratamento nos primeiros dois ou três meses(29).

A melhor estratégia para evitar novos casos de TB é investir no diagnóstico precoce e no tratamento efetivo dos casos existentes da doença. Como o tratamento da doença requer o uso diário das medicações por um período prolongado de tempo (pelo menos seis meses), a adesão passa a ser o principal determinante da taxa de cura da doença(30).

Normalmente, tratamentos desse tipo são incompatíveis com a prática cultural do paciente, crenças e circunstâncias de vida. Conseqüentemente, sem o suporte adequado ao tratamento, uma proporção significativa de pacientes com tuberculose interrompe o tratamento antes de terminar o período previsto ou toma a medicação de forma irregular(31).

O tratamento irregular e o abandono são considerados os maiores obstáculos para o controle e eliminação da doença(32). A não adesão ao tratamento é o principal contribuinte para a transmissão da doença, pois o portador de TB continua doente e permanece como fonte de contágio(33,34). A incapacidade de completar o tratamento para a TB pode levar à infecção prolongada, a piores desfechos do tratamento, à resistência aos medicamentos e, conseqüentemente, à falência do tratamento, impondo dificuldades ao processo de cura e aumentando o tempo e o custo do tratamento(15,31).

O tratamento intermitente ou incompleto tem sido associado a desfechos adversos para pacientes (doença grave e incapacidade a longo prazo, baixa taxa de cura, recidiva da doença ou até morte) e para a saúde pública, facilitando a transmissão, infecção prolongada e o desenvolvimento de resistência aos medicamentos(35).

Muitos fatores estão associados com a baixa adesão e ao abandono do tratamento da TB: financeiros, sociais, familiares, pessoais e psicológicos.

- Fatores estruturais e econômicos: a TB afeta, usualmente, pessoas de difícil acesso, como moradores de rua, desempregados, pessoas com baixa

escolaridade, baixa renda e que moram longe do local de tratamento. A falta de suporte social eficaz e condições de vida precárias são fatores adicionais que criam um ambiente desfavorável para garantir a adesão ao tratamento(33,36–42).

- Fatores relacionados ao paciente: raça, gênero e idade têm sido associados à adesão em vários contextos. O conhecimento sobre TB e a crença na eficácia da medicação vai influenciar um paciente a escolher seguir o tratamento ou não. Além disso, o sistema de crenças culturais pode apoiar o uso de curandeiros tradicionais em conflito com a medicina alopática. O diagnóstico de TB aumenta os riscos de comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, e pode também desempenhar um papel no comportamento da adesão dos pacientes. Estudos também revelam que o alcoolismo, o uso de drogas ilícitas e a infecção pelo HIV, assim como viver longe da família e a falta de suporte familiar, contribuem para o tratamento irregular(29,33,40,42–44).

- Fatores relacionados à complexidade do regime: o número de comprimidos que precisam ser tomados, bem como a sua toxicidade e os efeitos adversos da medicação podem agir como um elemento impedor na continuação do tratamento, assim como o tempo prolongado do tratamento e o alívio dos sintomas do paciente após o início do tratamento(15,36–38,40–42).

- Fatores referentes à relação entre profissional da saúde e paciente: a satisfação do paciente com o profissional de saúde é considerada um determinante importante na adesão, mas as relações empáticas são difíceis de forjar em situações em que os profissionais possuem pouco treinamento, excesso de trabalho, supervisão inadequada ou não possuem suporte em suas tarefas, como ocorre em países com elevada carga de TB(42,45).

- Fatores relacionados ao modelo de saúde: a organização dos serviços de saúde, incluindo disponibilidade de conhecimentos especializados, vínculo com sistemas de suporte aos pacientes e flexibilidade no horário de atendimento, também afetam a adesão ao tratamento(42).

Estudo realizado em Porto Alegre (2011) apontou o alcoolismo, a coinfeção TB/HIV, o fato de o paciente não residir com familiares e a baixa escolaridade como fatores preditores de abandono. A taxa de abandono na



população geral de pacientes bacilíferos foi de 10,7% (8,0% - 17,0%). O abandono ocorreu mais frequentemente dentro dos primeiros três meses(46).

Em Porto Alegre, 32,5% dos casos novos de TB são diagnosticados em hospitais. Vinte por cento destes pacientes não se vinculam, após a alta hospitalar, ao Programa de Controle da Tuberculose (PCT), ou seja, o paciente egresso da unidade hospitalar não chega à unidade básica de saúde (UBS) de referência para prosseguir o acompanhamento e o tratamento, o que é considerado uma falha grave no processo de controle da doença(30,47).

A elevada busca por assistência nos serviços de emergência pode refletir a tentativa dos usuários em conseguir agilidade no atendimento e diagnóstico. Embora se tenha observado que o fluxo para atendimento de pacientes com suspeita de TB nas unidades básicas apresenta tempo médio adequado, em geral o esperado pelo usuário é uma demora no agendamento de consultas e na realização de exames complementares. Além disso, a limitação do horário de funcionamento das UBSs pode contribuir para a menor procura nesse tipo de serviço(48).

Um estudo realizado por Silva et al.(49)mostrou que a taxa de mortalidade, internação em UTI e uso de ventilação mecânica são elevadas em pacientes com TB hospitalizados com início do tratamento nas primeiras 24 horas, considerando que pacientes atendidos em hospitais chegam muito tardiamente e com doença avançada. Outro estudo mostrou que 37,3% dos pacientes procuraram a emergência de hospital público para primeiro atendimento, e tiveram uma mediana de vinte dias de atraso diagnóstico(50).

Segundo recomendações do MS, a equipe de vigilância das doenças transmissíveis deveria abordar o paciente ainda no leito hospitalar, fornecendo informações sobre a doença e promovendo a adesão ao tratamento. O paciente deveria ser orientado e encaminhado para a UBS de referência mais próxima de sua casa, onde prosseguiria o acompanhamento da doença(2). Entretanto, existem falhas neste processo.

Não havendo perspectiva, em curto prazo, de melhoria nas condições de vida da população, a política de combate à doença depende do diagnóstico precoce e do tratamento bem-sucedido como estratégias para controlar a endemia(51).

## 2. 6 ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ADESÃO

A adesão ao tratamento da TB ocorre por meio da utilização de um conjunto de estratégias combinadas e não excludentes, e o profissional de saúde tem total autonomia para desenvolver e adaptar estratégias de acordo com as especialidades locais(52).

No entanto, apesar de novas intervenções e investimentos em programas de controle da doença, a erradicação somente será possível através de reduções substanciais na pobreza e superlotação habitacional, estabilidade e vontade política, e controle de fatores de risco, como o HIV, tabagismo e diabetes(18).

A OMS classifica as intervenções para melhorar as taxas de adesão ao tratamento da TB nas categorias citadas a seguir(28):

- Supervisão e motivação da equipe: inclui treinamento e capacitação dos profissionais da saúde com o objetivo de melhorar o manejo com os pacientes;
- Ação para abandonos: a ação a ser tomada quando um paciente não comparece às consultas pré-agendadas;
- Avisos: lembretes para os pacientes comparecerem às consultas;
- Educação em saúde: fornecer informações sobre a tuberculose e sobre a importância de realizar o tratamento;
- Incentivos e reembolsos: dinheiro para reembolsar as despesas do paciente à visita ou algum outro tipo de incentivo para estimular o comparecimento do paciente ao centro de tratamento;
- Acordos: pactos (escritos ou verbais) para certificar o retorno do paciente às consultas durante o tratamento;
- Assistência por pares: um membro do mesmo grupo social de um paciente o assiste nas consultas no centro de saúde;
- Tratamento diretamente observado (TDO): um agente supervisionado, treinado e identificado (profissional da saúde, voluntário da comunidade ou membro da família) monitora diretamente a tomada do medicamento.

### 2. 6. 1 Tratamento Diretamente Observado

Em 1993, a OMS declarou a TB uma emergência mundial e passou a recomendar a estratégia *Directly Observed Treatment Strategy* (DOTS) como resposta global para o controle da doença. Em 2006, a estratégia Stop-TB/OMS é lançada, visando alcançar as metas globais(53).

Entre os anos de 1996 e 1997, o MS lançou o Plano Emergencial para o Controle da Tuberculose, selecionando 230 municípios prioritários para implementar as atividades de controle da doença. Em 1998, dada a permanência do problema, com altas taxas de abandono do tratamento, com baixo percentual de cura e detecção dos casos, foi lançado o Plano Nacional de Controle da Tuberculose(54).

As metas internacionais estabelecidas pela OMS e pactuadas pelo governo brasileiro são: detectar 70% dos casos de TB estimados e curá-los em 85%. Isto levou a OMS a recomendar ao MS brasileiro a adoção da estratégia DOTS, mais recentemente denominada de TDO. Esta estratégia foi formalizada, no Brasil, em 1999(55,56).

A base para implantação da estratégia TDO utiliza a força de recursos humanos das UBSs, do Programa de Saúde da Família (PSF) e do Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS). Caracteriza-se por visar o fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento e por facilitar a identificação de maior número de fontes de infecção, reduzindo os casos de abandono, aumentando a probabilidade de cura e reduzindo o risco de transmissão da doença na comunidade(56,57).

O TDO requer a supervisão da ingestão dos medicamentos na unidade de saúde ou na residência, assegurando a adesão. A ingestão dos medicamentos deve ser presenciada pelo profissional da saúde e/ou membro da família devidamente orientado para essa atividade, no local de escolha do doente. É desejável que a tomada observada seja diária, de segunda a sexta-feira. No entanto, a supervisão da tomada da medicação poderá ser feita com pelo menos três observações semanais, nos primeiros dois meses, e uma observação por semana até o seu final(4,57,58). O doente deverá ter tido no mínimo 24 tomadas observadas na fase de ataque e 48 tomadas observadas

na fase de manutenção para considerar que o tratamento foi diretamente observado(4).

A principal vantagem do TDO é que o tratamento é realizado inteiramente sob supervisão direta, o que proporciona uma avaliação precisa do grau de adesão e maior garantia de que os medicamentos serão ingeridos. Além disso, há um contato mais próximo entre o paciente e o suporte, permitindo que efeitos adversos das drogas e outras complicações possam ser reconhecidos rapidamente e manejados de forma adequada, identificando prontamente a necessidade de suporte social adicional. O manejo dos casos também pode servir para identificar e ajudar a resolver outros problemas, como condições precárias de alimentação e moradia(31).

O facilitador/suporte (profissional da saúde) do tratamento deve dividir as responsabilidades para a conclusão do tratamento e deve supervisionar o tratamento, que pode incluir TDO como suporte social e psicológico. Os incentivos para suporte do tratamento, tais como alimentação e custos com viagens para consultas, são recomendados para aprimorar o suporte no tratamento de um paciente(4,59).

No Brasil, a estratégia TDO tem sido implantada em vários serviços nos últimos anos. Entretanto, devido a problemas inerentes ao atual sistema público de saúde, como a escassez de recursos humanos e financeiros, há uma dificuldade operacional em empregar este modelo para a maioria dos pacientes que fazem tratamento de TB(60).

Apesar de o Brasil ter sido o primeiro país do mundo a implantar esta estratégia e, atualmente, pertencer ao grupo de países que possuem entre 50% e 90% dos serviços com a estratégia já implantada, existem dificuldades na sua execução, o que pode estar contribuindo para as altas taxas de abandono e baixas taxas de cura da doença, mantendo a disseminação da TB. Uma das dificuldades de efetivar a estratégia TDO é que a TB se concentra em grandes centros urbanos, onde existe baixa cobertura do PACS e do PSF(10,55,56).

No momento, o percentual de municípios que faz o TDO no RS é de 21,1%(8), enquanto em Porto Alegre é utilizada em 7% (47).

Outro problema são as taxas de coinfeção TB/HIV-AIDS, que estão em cerca de 20%, equivalendo o dobro da média nacional. Por essa razão, a

importância da testagem HIV para casos novos de TB, a fim de identificar precocemente a coinfeção (a taxa de testagem de 2014 é de 83,3%, sendo a meta 85%). As baixas taxas de cura, contudo, levam à permanência da doença em níveis elevados de incidência, bem como às altas taxas de abandono, pois estes pacientes voltam a necessitar de tratamento; além disso, pacientes que abandonam o tratamento ou que não possuem comprovação de cura transmitem a doença para pessoas próximas, especialmente para crianças e idosos(8).

Frente a toda esta problemática de má adesão ao tratamento da TB, torna-se necessário optar por um modelo de assistência voltado a uma prática de saúde participativa, coletiva e, ao mesmo tempo, integral, permanentemente vinculada à realidade da comunidade. Esta prática deveria ser assistida por uma equipe multiprofissional, cujos objetivos de trabalho transcendem e ultrapassam as fronteiras das unidades de saúde, caracterizando um passo muito importante e de impacto no sentido de erradicação da doença(54).

Existe necessidade de se acoplar às estratégias em execução novas estratégias que busquem a promoção da saúde e a melhoria da qualidade de vida de segmentos da população, tornando o paciente como sujeito ativo no seu processo de cura(4). Estratégias que promovam uma oportunidade de aproximar o paciente, o médico e o serviço de saúde num momento em que se inicia e se consolida este vínculo, reduzindo, assim, o abandono do tratamento para TB e elevando os índices de cura para alcançar a meta desejada(55,56,60).

## **2. 6. 2 ESTUDOS DE INTERVENÇÕES**

### **2. 6. 2. 1 ESTUDOS COM TDO**

O TDO é uma estratégia recomendada internacionalmente para o controle da TB, responsável por reduzir o risco de droga resistente adquirida e por dar suporte aos pacientes para aumentar a adesão ao tratamento e as chances de cura. Contudo, o TDO tem sido questionado em alguns estudos. O tratamento autoadministrado e o tratamento observado por um membro da família têm sido propostos como alternativas aceitáveis(61).

Muitos estudos têm comparado o TDO e suas várias modalidades com o tratamento autoadministrado (TAA) para avaliar a adesão e os desfechos do tratamento. Um estudo comparativo em São Francisco, Califórnia, avaliou pacientes com TB pulmonar ativa entre 1998 e 2000, e mostrou que pacientes tratados por TDO tiveram uma taxa de cura significativamente maior do que os pacientes tratados por TAA (97,8% versus 88,6%,  $p < 0,002$ )(62). Outro estudo semelhante(63), realizado na Tailândia com 836 pacientes, mostrou taxa de cura e tratamento completo significativamente maior no grupo TDO (76% e 84%,  $p = 0,004$ ) quando comparado ao grupo TAA (67% e 76%,  $p = 0,006$ ). Clarke et al.(64) realizaram um estudo no sul da África, e observaram que a taxa de sucesso no tratamento da TB foi 18,7% mais alta no grupo intervenção, com 39 (83%) pacientes, quando comparada ao grupo controle, com 27 (64,3%) pacientes ( $p = 0,042$ , IC95%: 0,9 – 36,4).

Silvaraj et al. (65), em ensaio clínico randomizado (ECR), compararam a taxa de cura em pacientes recebendo TDO (50 indivíduos) e sem TDO (50 indivíduos). Observaram que a taxa de cura dos pacientes com TDO e sem TDO foi 80% e 66%, respectivamente. Semelhantes resultados foram observados em estudo realizado por Toyota et al.(66), que avaliaram o TDO durante a internação hospitalar, onde 135 pacientes receberam TDO e 124 realizaram TAA durante a internação. O tratamento foi concluído em 94,1% no grupo TDO e 87,9% no grupo sem TDO. A taxa de abandono foi significativamente menor no grupo TDO (4,4%) do que no grupo sem TDO (11,3%).

Um ensaio clínico randomizado comparou a estratégia de aconselhamento, descentralização do tratamento, suporte TDO e reforço de supervisão (grupo intervenção) com o programa de controle usual (grupo controle). O sucesso do tratamento foi 87,7% no grupo intervenção e 75,7% no grupo controle (RR 1,18; IC95%: 1,03 – 1,34)(67). Além disso, coorte histórica retrospectiva para verificar a adesão ao tratamento entre pacientes submetidos ao TAA e submetidos ao TDO foi desenvolvida com 360 pacientes. A adesão ao tratamento foi 6,1% maior no grupo TDO do que no grupo TAA. Ao final de seis meses, 91,6% dos pacientes sob TDO e 85,5% dos pacientes grupo TAA completaram o tratamento padrão(68).

Hsieh et al.(69), com o objetivo de avaliar a eficácia dos hospitais no manejo do TDO para monitorar a adesão dos pacientes com TB em Taiwan, compararam três grupos: Grupo I- recebeu manejo TDO com educação intra-hospitalar, TDO diariamente nos primeiros dois meses e uma visita domiciliar por semana; Grupo II- recebeu manejo tradicional, composto por educação intra-hospitalar e uma visita domiciliar por mês; e Grupo controle- não recebeu intervenção. O teste do qui-quadrado mostrou que a taxa de adesão teve diferença estatisticamente significativa nos 3º, 4º, 5º e 6º meses nos três grupos. A taxa de cura mostrou diferença significativamente maior no Grupo I (93,7%) em comparação ao Grupo II e Grupo Controle (ambos, 68,6%,  $p = 0,023$ ).

Diferentes achados foram encontrados em um estudo de Zwarenstein et al.(70), comparando TDO e TAA no sul da África, em que a taxa de sucesso de tratamento foi maior entre pacientes do grupo controle (60%) do que no grupo intervenção (54%) com IC90%: -5.1 – 17.0.

Ricks et al. (71) realizaram um estudo com 94 pacientes com o objetivo de comparar os desfechos do tratamento anti-TB utilizando dois diferentes assistentes de TDO. TDO administrado por profissionais da saúde pública (grupo controle) ou por ex-usuários de drogas que foram treinados e experienciados na assistência à prevenção do HIV. O grupo controle apresentou um risco significativamente maior de não completar o tratamento (39% vs. 15%; RR 2,7, IC95%: 1,2 – 5,8) e maior risco de faltar às consultas do TDO (RR 2,6; IC95%: 1,4 – 4,8). Observaram também que a instabilidade habitacional foi um preditor significativo para ambos os desfechos.

Lewin et al.(72) avaliaram o efeito de uma intervenção baseada no treinamento da equipe clínica da estratégia TDO usual no desfecho do tratamento da TB, nas clínicas de cuidados primários, com taxa de sucesso abaixo de 70% quando comparado com TDO somente. Observaram, sobretudo, um aumento na taxa de sucesso de 4,8% (IC 95%: -5,5% a 15,2%) e na taxa de cura bacteriológica de 10,4% (IC 95%: -1,2% a 22%). As diferenças não foram estatisticamente significativas.

Um estudo transversal, realizado com casos novos de TB em que os pacientes realizaram *Home based DOT* (HB-DOT), ou seja, tratamento supervisionado por um membro da sua escolha, observou que 617 (95%)

pacientes aderiram ao tratamento. Destes, 563 (91,2%) pacientes completaram o tratamento com sucesso(33).

Newell et al.(73) compararam duas estratégias: TDO baseado na família e TDO baseado na comunidade para avaliar o sucesso do tratamento da TB em 549 pacientes do Nepal. O TDO baseado na comunidade e TDO baseado na família alcançaram taxa de sucesso no tratamento de 85% e 89% dos pacientes, respectivamente (OR de sucesso para TDO baseado na comunidade relativo ao TDO baseado na família de 0,67; IC95%: 0.41 – 1,10;  $p = 0,09$ ).

Wright et al. (74) implementaram TDO baseado na comunidade por trabalhadores da saúde da comunidade ou membros da família/cuidadores.No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de cura ou de conclusão do tratamento entre os grupos analisados,com 68% e 66%, respectivamente(IC 95%: -3% a 7%,  $p = 0,52$ ). A taxa de abandono foi de 14% para ambos os grupos. A comparação entre antes e depois do TDO baseado na comunidade demonstrou que a taxa de sucesso do tratamento melhorou de 27% para 67%.

Dobler et al.(75) compararam TDO baseado na comunidade (TDO *home-based* ou “*lunch*” DOT, em que o DOT fornecia uma refeição diária gratuita, uma vez que a conversão do escarro teria sido documentada) e DOT convencional na clínica. Pacientes que receberam DOT na comunidade tiveram alta taxa de cura (89,9% vs. 77,2%; OR 2,66, IC 95%: 1,85 – 4,71,  $p < 0,001$ ) quando comparados aos pacientes tratados com DOT convencional. O tratamento foi completado em 100% dos casos que receberam almoço após conversão baciloscópica.

MacIntyre et al. (76)realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a efetividade do TDO baseado na família (TDOBF), em que um membro da família, escolhido pelo paciente, era treinado e educado para supervisionar o tratamento diariamente.O grupo controle foi padrão, com supervisão, mas sem terapia observada (ST). A taxa de não adesão foi 6,4%, não demonstrando diferença estatisticamente significativa entre TDOBF (3,4%) e ST (9,3%) (com RR 2,7, IC 95%: 0,66 – 14,2;  $p = 0,11$ ).

Lwilla et al. (77)realizaram um estudo comparando o TDO baseado na comunidade (TDOBC) e o TDO baseado na instituição (TDOBI).No TDOBC,



um membro da comunidade observou o tratamento do paciente todos os dias nos dois primeiros meses (fase intensiva), e no TDOBI o profissional da saúde visitou o paciente todos os dias para observar a ingestão propriamente dita da medicação. No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de cura das duas estratégias (OR 1,58; IC 95%: 0,32 – 7,88;  $p = 0,57$ ).

Para Maciel et al. (78), a grande vantagem do tratamento supervisionado, na questão do abandono, é que essa modalidade terapêutica identifica o problema no início, permitindo, assim, uma ação corretiva imediata. No caso do tratamento não supervisionado, o abandono – usualmente – torna-se aparente somente quando o paciente falha em retirar as suas medicações, falta à consulta médica ou admite não estar tomando as medicações prescritas, o que determina demora na intervenção da equipe de saúde.

Estudos têm mostrado que o TDO baseado na comunidade é tão efetivo quanto o TDO baseado nos facilitadores de saúde, mostrando bons desfechos de tratamento da TB. Wandwalo et al. (79) realizaram, na Tanzânia, um ECR com 587 pacientes para avaliar a efetividade dessas duas modalidades de TDO. A taxa de sucesso do tratamento entre os pacientes sob TDO baseado na comunidade e TDO baseado nos facilitadores de saúde foi de 85% e 83%, respectivamente (OR 1,17, IC 95%: 0,75 – 1,83). Outro estudo demonstrou resultados semelhantes, observando que o HB-DOT é tão bom quanto o FB-DOT em relação aos desfechos de tratamento; porém, o rastreamento de contatos de paciente se mostrou melhor na FB-DOT(80).

Em uma metanálise realizada com oito estudos comparando o TDO baseado na comunidade e o TDO na clínica, demonstrou que o sucesso do tratamento foi maior no grupo do TDO baseado na comunidade (OR 1,54; IC 95% 1,01 – 2,36;  $p = 0,046$ , 84% de  $I^2$  heterogeneidade). Por outro lado, não foi encontrada diferença estatística em relação ao abandono do tratamento (OR 0,86, IC 95%: 0,48 – 1,55;  $p = 0,62$ , 83% de  $I^2$ )(81).

## **2. 6. 2. 2 ESTUDOS DE ACONSELHAMENTO E EDUCAÇÃO**

Educação e aconselhamento psicológicos aos pacientes com TB que estão em tratamento regular são recomendados e podem ser incorporados na

estratégia de tratamento de rotina da TB(34). Da mesma forma, a educação continuada para a equipe de saúde que assiste estes pacientes melhora a adesão e, conseqüentemente, o sucesso do tratamento(82).

Um ECR realizado na Etiópia constatou que intervenções com aconselhamento psicológico e educacional diminuíram significativamente o nível de não adesão ao tratamento no grupo de intervenção (OR = 0,31, IC 95%: 0,18-0,53,  $p < 0,001$ )(34). Outro ECR foi conduzido para determinar a importância da motivação dos profissionais que trabalham com TB em melhorar os resultados do tratamento. No grupo intervenção, a motivação dos trabalhadores foi intensificada com sessões regulares e supervisão de perto, enquanto no grupo controle foram seguidos os procedimentos usuais. Casos acompanhados pelo serviço que recebeu motivação (grupo intervenção) tiveram uma taxa de cura de 75,2%, significativamente maior em comparação ao grupo controle, que alcançou 45,8% ( $X^2 = 33.0$ ,  $p < 0,01$ )(83).

Liefooghe et al.(84) realizaram um estudo para determinar se uma estratégia de aconselhamento – combinada com educação em saúde – poderia melhorar a adesão dos pacientes com TB ao tratamento. Observaram que a taxa de abandono foi de 54% para o grupo controle e 47% para o grupo intervenção (RR 0,87; IC 95%: 0,77 – 0,98;  $p = 0,030$ ). Dessa forma, a estratégia alcança uma redução significativa de 13% no abandono.

Seetha et al. (85) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de uma estratégia motivacional com visitas domiciliares aos pacientes e familiares para manter a adesão ao tratamento da TB. O estudo mostrou que o número de retirada de medicação pelos pacientes do grupo motivação foi significativamente maior do que o do grupo controle, particularmente nos três primeiros meses. O não abandono ao tratamento foi observado, nos três primeiros meses, em 20 pacientes (21,1%) no grupo controle e 55 pacientes (39,3%) no grupo motivação. Logo, observou-se maior abandono, nos três primeiros meses, no grupo controle do que no grupo motivação.

Alvarez Gordillo et al. (86) avaliaram a efetividade de um programa de treinamento para médicos e pacientes sob a adesão do paciente ao tratamento de TB pulmonar. O grupo intervenção recebeu treinamento para profissionais da saúde em que foram abordados: aspectos sociais, culturais e econômicos da TB, fundamentos teóricos e práticos do diagnóstico e tratamento da doença

e participação em grupos de autoajuda. Grupos de autoajuda também foram criados para todos os pacientes do grupo intervenção. Foram incluídos 87 pacientes no estudo (44 no grupo intervenção e 43 no grupo controle). A taxa de cura e de conclusão do tratamento foi maior no grupo intervenção do que no grupo controle (97,7% vs 81,4%, respectivamente; RR = 1,20; IC 95%: 1,03 a 1,39;  $p = 0,015$ ).

### **2. 6. 2. 3 ESTUDOS COM INCENTIVOS**

Estudos têm sido feitos com o objetivo de avaliar a efetividade do suporte financeiro aos pacientes com TB nos desfechos do tratamento. Lutge et al.(87) realizaram um estudo com 4091 pacientes, com diagnóstico de TB pulmonar, que receberam mensalmente um voucher no valor aproximado de US\$15 até completarem o tratamento. Os vouchers poderiam ser trocados por alimentos. Em contrapartida, o grupo controle recebeu cuidados usuais. A análise mostrou um pequeno, porém não estatisticamente significativo, aumento na taxa de sucesso no grupo intervenção, que alcançou 76,2%, enquanto o grupo controle alcançou 70,7% (IC 95%: -1,2% - 12,3,  $p = 0,107$ ).

Kliner et al.(59) compararam desfechos do tratamento de pacientes com TB que receberam incentivo financeiro (grupo intervenção) e que receberam suporte no tratamento por um membro da família ou comunidade (grupo controle). O grupo intervenção recebeu suporte de voluntários, que recebiam um incentivo financeiro mensal por cada paciente sob seu cuidado, enquanto o paciente permanecesse no tratamento da TB. Os voluntários recebiam incentivo equivalente a US\$5,75 por mês por cada paciente e um adicional equivalente a US\$34,40 por cada paciente que completasse o tratamento ou se curasse após seis meses. O grupo que recebeu suporte financeiro teve maior taxa de sucesso no tratamento comparado com o grupo controle: 73% (IC 95%: 66 – 80%) versus 60% (IC 95%: 57 – 64%), respectivamente ( $p = 0,003$ ).

Wei et al. (88) avaliaram 90 e 93 pacientes incluídos no grupo intervenção e controle, respectivamente. A taxa de pacientes que completaram o tratamento melhorou significativamente, 11% (de 78% para 89%), no grupo intervenção, comparado com só 3% de aumento (de 73% para 76%) no grupo controle ( $p = 0,03$ ). A taxa de abandono diminuiu significativamente, 11% (de

22% para 11%), no grupo intervenção, comparado com 1% (de 24% para 23%) no grupo controle ( $p = 0,03$ ).

Baral et al. (89) realizaram um estudo piloto com 156 pacientes em que avaliaram duas estratégias para melhorar o desfecho do tratamento da TB-MDR: aconselhamento e suporte financeiro. O aconselhamento foi dado por enfermeiras treinadas, individualmente ou em grupos pequenos, e o suporte financeiro foi de US\$28 por mês. A taxa de cura para aqueles recebendo aconselhamento, suporte combinado (aconselhamento e suporte financeiro) e cuidado usual foi de 85%, 76% e 67%, respectivamente. Os pacientes que receberam aconselhamento e suporte combinado tiveram 30% mais chance de cura, comparado aos 20% do grupo sem suporte. A taxa de abandono dos pacientes que receberam aconselhamento, suporte combinado e cuidado usual foi de 6%, 14% e 19%, respectivamente. Os autores recomendam a implementação do suporte financeiro e aconselhamento ao tratamento da TB, considerando o baixo custo e altos benefícios, principalmente em relação aos custos para a sociedade de um tratamento incompleto e alto potencial de TB incurável.

Jahnavi and Sudha(90) realizaram um estudo com 100 pacientes para avaliar o efeito de suplementos alimentares no desfecho do tratamento em pacientes com TB. A taxa de cura foi de 80,6% e 97,2% no grupo controle e no grupo de suplementação alimentar, respectivamente. O tratamento foi completado em 82% dos casos no grupo controle e em 98% dos casos no grupo de suplementação alimentar. Ambos os desfechos foram estatisticamente significativos ( $p = 0,039$  e  $p = 0,031$ , respectivamente).

Outro estudo analisou o efeito da suplementação nutricional no desfecho de pacientes com TB no sul da Índia. Não houve diferença significativa nos desfechos da TB, mas, por outro lado, os pacientes coinfectados (HIV-TB) apresentaram 4 vezes maior OR para piores desfechos do que aqueles TB não coinfectados. Aproximadamente 2,9% dos pacientes com TB que receberam suplementação e 12% dos pacientes não suplementados apresentaram piores desfechos, enquanto 31% dos pacientes coinfectados suplementados e 42,8% dos pacientes não suplementados apresentaram piores desfechos no final do tratamento, mostrando diferença maior após um ano de seguimento. Piores

desfechos parecem estar associados com o baixo peso e com os baixos níveis de albumina, considerado um indicador de desnutrição crônica(91).

Cantalice Filho (51) avaliou os efeitos da distribuição de cestas básicas para pacientes com TB no desfecho do tratamento em uma unidade primária de saúde. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: um grupo com regime padrão e outro com o mesmo regime adicionado de cestas básicas mensalmente. No grupo de pacientes que não recebeu cestas básicas, 46 pacientes (69,7%) foram curados e 20 (30,3%) abandonaram o tratamento; enquanto, no grupo que recebeu cestas básicas, 61 (87,1%) foram curados e apenas 9 (12,9%), abandonaram o tratamento ( $p = 0,013$ ), mostrando uma forte diferença estatística.

Chua et al.(92), avaliaram 883 pacientes com TB incluídos em um esquema de incentivo, "DOT & Shop". Nesse esquema, vales de alimentação foram distribuídos para pacientes de baixa renda com TB a cada visita clínica, se fossem aderentes ao DOT.A taxa de conclusão do tratamento dos pacientes incluídos no esquema "DOT & Shop" foi 90% (795/883), enquanto que a taxa entre os pacientes que não foram incluídos foi de 86,4% (2641/3058) ( $p < 0,01$ ).

Martins et al. (35) realizaram um ECR para avaliar a eficácia de incentivo alimentício para melhorar a adesão dos pacientes com TB. Foram 270 pacientes randomizados para o grupo controle (aconselhamento nutricional) ou para o grupo intervenção (refeição diária e nutritiva entre as semanas 1 e 8 e pacote de alimentos entre as semanas 9 e 32). No entanto, a intervenção não apresentou impacto sobre a conclusão do tratamento (76% vs 78%,  $p = 0,7$ ) nem sobre a adesão do tratamento (93% para ambos os grupos,  $p = 0,7$ ).

#### **2. 6. 2. 4 ESTUDOS COM MEIOS ELETRÔNICOS**

Uma revisão sistemática(93) foi realizada com o objetivo de mostrar a efetividade de mensagens de texto por telefone celular (SMS) como intervenção para melhorar a adesão dos pacientes em tratamento para tuberculose.Os achados indicaram que a intervenção com SMS tem um potencial para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento da TB, embora as evidências ainda sejam inconclusivas. Estudos futuros, principalmente ECRs, devem ser realizados a fim de estabelecer esses benefícios.

Broomhead e Mars(94) compararam um sistema de suporte para adesão médica (MAS) baseado em SMS via telefone celular versus DOTS. É um dispositivo que, anexado ao frasco de comprimidos ou embalagem,envia um SMS para um aplicativo cada vez que o paciente abre o frasco ou remove um comprimido da embalagem. A taxa de cura foi significativamente maior no grupo MAS comparado com o grupo controle, 75,0% e 32,3%, respectivamente (RR 2.32; IC 95%: 1.60 – 3.36).

## **2. 6. 2. 5 OUTROS**

Moulding e Caymittes(95) realizaram um estudo com o objetivo de determinar se um monitor de medicamento poderia ajudar a solucionar o problema da adesão. Pacientes foram randomizados em três grupos: Grupo A – ingeria a medicação com monitorização e recebia aconselhamento baseado no registro do monitor; Grupo B – ingeria a medicação com monitorização, mas sem aconselhamento; Grupo C - ingeria a medicação de forma usual, sem monitorização. Este estudo observou que registros da monitorização com boa adesão nas primeiras onze semanas predizem menor abandono de tratamento ( $p < 0,01$ ) e melhor adesão nos últimos nove meses ( $p < 0,01$ ). O Grupo A, comparado aos demais grupos, obteve 45% de redução no abandono.

Kunawararak et al.(96) realizaram um estudo para comparar a estratégia TDO convencional (Modelo 1) versus TDO mais ligação telefônica com lembrete para a ingestão da medicação (Modelo 2). Nos grupos TB-MDR tratados, por dezoito meses, com Modelo 2 e grupos não TB-MDR tratados, por seis meses, com Modelo 2 a taxa de sucesso foi de 100%. No grupo TB-MDR tratado usando Modelo 1, a taxa de sucesso foi 73,7% e no grupo não TB-MDR tratado com Modelo 1, a taxa de sucesso foi 96,7%. A diferença foi significativa para ambos os grupos (TB-MDR  $p = 0,0001$  e não TB-MDR,  $p = 0,047$ ), entre os dois modelos.

Pereira et al. (97) analisaram o impacto do acompanhamento direto na detecção dos desfechos do tratamento, em um estudo de coorte aberto prospectivo, com 504 casos notificados, em Juiz de Fora, Minas Gerais. Nesse estudo, 287 pacientes receberam acompanhamento direto por meio de contato telefônico mensal e 217 pacientes receberam acompanhamento indireto

através do sistema de registro do município. Dos que foram acompanhados direta e indiretamente, 18,5% e 3,2%, respectivamente, abandonaram o tratamento; o abandono foi maior no grupo com acompanhamento direto ( $p < 0,05$ ) (RR = 5,75; IC 95% 2,65 - 12,34).

Maciel et al. (78), em um estudo descritivo prospectivo realizado em Vitória-ES com 98 pacientes, teve o objetivo de avaliar a utilização de supervisores domiciliares para o tratamento supervisionado de portadores de TB. Após o treinamento e a capacitação do paciente e da família, os pacientes poderiam escolher entre um supervisor domiciliar ou um profissional da saúde. Em 96% dos casos, os pacientes escolheram um supervisor familiar, e o percentual de cura da doença foi de 99%. Os autores atrelaram o sucesso da estratégia a um conjunto de medidas adotadas: vale-transporte, cestas básicas, liberação de medicação concomitante para controle dos efeitos adversos provenientes do tratamento, ações educativas e, principalmente, a abordagem individualizada.

Bergel e Gouveia (60) avaliaram uma nova estratégia com retornos frequentes para reduzir as taxas de abandono da TB. Essa consistiu em reduzir o tempo entre as consultas médicas, principalmente no início do tratamento. No primeiro mês de tratamento, o paciente deveria comparecer semanalmente à consulta médica, no segundo mês, quinzenalmente, e a partir do terceiro mês até o término do tratamento, mensalmente. A estratégia reduziu o risco de abandono de tratamento de TB de 12,3% para 4,9%; porém, o resultado não demonstrou significância estatística.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Diante da alta prevalência da TB, da alta taxa de diagnóstico hospitalar da doença, da alta taxa de abandono ao tratamento, da dificuldade em efetivamente aplicar o TDO no RS e da elevada evasão de pacientes após a alta hospitalar, surge a necessidade de se desenvolver ações alternativas, visando aumentar as taxas de adesão ao tratamento e de cura da doença. Assim, este trabalho busca testar um conjunto de intervenções educativas e de supervisão à distância no manejo pós-alta da TB diagnosticada em instituição hospitalar terciária em uma região de alta prevalência da doença.

Este estudo não trabalha com a hipótese de substituir o TDO, mas de agregar a utilização de um conjunto de ações educativas e de supervisão à distância ao manejo pós-alta hospitalar. A hipótese do presente estudo é a de que o gerenciamento sistematizado do processo pós-alta dos casos de TB diagnosticados no hospital poderia contribuir para reduzir a evasão do paciente do sistema de saúde, reduzir a taxa de abandono do tratamento e aumentar a taxa de cura da doença.



## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliar o impacto sobre a taxa de cura da TB de uma intervenção baseada em educação e supervisão à distância no manejo pós-alta dos casos novos da doença diagnosticados em hospital terciário.

### **4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Testar o impacto sobre a taxa de abandono do tratamento da tuberculose de uma intervenção baseada em educação e supervisão à distância no manejo pós-alta dos casos novos da doença diagnosticados em hospital terciário.

Identificar os fatores que interferem na adesão ao tratamento pós-alta hospitalar nos casos novos de TB diagnosticados em hospital terciário.

## **5 MÉTODOS**

Este trabalho de doutorado consistiu de dois estudos:

1. Ensaio Clínico Randomizado
2. Revisão Sistemática e Metanálise

### **5. 1 Ensaio Clínico Randomizado**

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital universitário de cuidado terciário com 750 leitos e com cerca de 155 casos novos anuais de TB.

#### **5. 1. 1 Delineamento do Estudo**

O presente trabalho consiste em um ensaio clínico randomizado e controlado que testou o impacto de uma intervenção baseada em educação e supervisão à distância sobre a taxa de cura da tuberculose, no manejo pós-alta dos casos novos da doença diagnosticados em hospital. O grupo de pacientes que foi alocado para a intervenção foi submetido a uma entrevista educativa com um membro da equipe de pesquisa antes da alta hospitalar e teve seu tratamento supervisionado à distância por este profissional através de contatos telefônicos regulares com o próprio paciente e contatos telefônicos com a UBS de referência para o tratamento. O grupo de pacientes que foi alocado como controle seguiu as orientações e manejo de acordo com a equipe assistencial do HCPA e, após a alta, de acordo com a equipe da UBS responsável pelo tratamento da TB.

#### **5. 1. 2 População**

A população do estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico de TB durante a internação hospitalar no HCPA.

*Crítérios de Inclusão*

Foram incluídos no estudo casos novos de qualquer forma clínica de TB, com diagnóstico durante internação hospitalar no HCPA. Pacientes com idade igual ou maior que dezoito anos.

Caso novo de TB é definido como: caso sem tratamento anterior, tratamento por menos de trinta dias ou com tratamento anterior há mais de cinco anos(58).

A internação hospitalar é definida como a permanência igual ou maior que 24 horas em qualquer unidade do HCPA, incluindo o setor de emergência de adultos.

O diagnóstico da TB pulmonar e da TB extrapulmonar se baseia nos critérios do II Consenso Brasileiro de Tuberculose(22).

### **5. 1. 3 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo: casos em que houve mudança de diagnóstico após início do tratamento; casos de reintrodução do tratamento após abandono; casos de recidiva (tratamento para TB há menos de cinco anos); pacientes que não aceitaram participar ou que não aceitarem assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Define-se como caso de abandono o doente que, após iniciado o tratamento para TB, deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de trinta dias consecutivos, a contar da data prevista para o retorno(58).

### **5. 1. 4 Medidas e Procedimentos**

Os casos novos de TB foram identificados durante a revisão e a impressão diária das notificações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Esta atividade foi feita diariamente por um dos membros da equipe (pesquisador responsável). No HCPA, a notificação da TB pelo SINAN é gerada eletronicamente no sistema AGH durante a prescrição de qualquer uma das drogas usadas no tratamento da TB. O médico responsável pelo controle da TB no HCPA analisava e orientava a prescrição dos tuberculostáticos, imprimindo o formulário do SINAN, que seria enviado para a Equipe de Vigilância em Saúde do município de Porto Alegre.

Após a identificação dos casos que iniciaram tratamento para TB no HCPA, um membro da equipe de pesquisa se deslocava até a unidade de internação em que se encontrava o paciente e verificava critérios de inclusão e critérios de exclusão. Preenchidos estes critérios, o indivíduo era convidado a participar do estudo, recebia esclarecimento sobre o trabalho e o TCLE para assinatura.

Após a leitura e assinatura do TCLE, o paciente era entrevistado pelo membro da equipe de pesquisa. Os seguintes dados foram coletados: sexo, idade, raça, estado civil, escolaridade, renda familiar, endereço completo e telefones para contato, relação com a família, presença de tosse, febre, sudorese noturna, hemoptise, produção de escarro, perda de peso, dispnéia, dor torácica, tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas, medicamentos, contato com a doença, critérios diagnósticos, classificação clínica, forma clínica de TB, tratamento, efeitos adversos, o que sabe sobre a doença.

Após a entrevista e coleta de dados inicial, o paciente era acompanhado junto à equipe assistencial quanto à perspectiva de alta hospitalar. No período de 48 a 72 horas antes da alta, o caso era randomizado para o grupo intervenção ou para o grupo controle.

A randomização foi feita através de programa eletrônico (*Research Randomizer*, <http://www.randomizer.org/form.htm>), utilizando blocos de seis pacientes. A randomização foi realizada por um indivíduo não pertencente ao grupo de pesquisa e este procedimento foi mantido em sigilo dos demais membros da pesquisa. Após a randomização eletrônica, o resultado foi colocado em envelopes de papel pardo de acordo com a ordem de inclusão dos pacientes. Em cada caso, o envelope só foi aberto após o paciente completar toda a avaliação inicial e quando houve perspectiva de alta hospitalar por parte da equipe assistencial.

Os pacientes randomizados para o grupo controle continuaram recebendo o acompanhamento clínico de rotina da equipe assistencial e, após a alta hospitalar, da equipe da UBS responsável pelo tratamento da TB.

### 5. 1. 5 Intervenção

Os pacientes randomizados para o grupo intervenção, além do acompanhamento clínico da equipe assistencial, foram entrevistados pelo membro da equipe de pesquisa. No período de 24 a 72 horas antes da alta hospitalar, os pacientes receberam informações sobre a doença e importância do acompanhamento do tratamento em UBS (Anexo I). Além disso, material de educação do paciente com TB foi distribuído (Anexo II).

Etapas da Intervenção:

- 1 Conversa com o paciente e seus contatos (30 minutos), ainda durante a hospitalização, orientando sobre a doença (causa, sintomas, tratamento e cuidados). Sempre que possível, tentou-se incluir familiares nesta entrevista. Entrega de material educativo sobre a TB de distribuição livre e disponível nos sites do Ministério da Saúde(3), da Secretaria de Saúde do Estado do RS(98) e da Prefeitura de Porto Alegre(99). (Anexo II)
- 2 Orientou-se o paciente sobre a UBS mais próxima da sua residência, na qual ele seguiria o tratamento da TB. Forneceu-se o contato telefônico e endereço desta UBS por escrito.
- 3 Durante o período de tratamento da TB, entrou-se em contato telefônico com o paciente para ver se o mesmo estava aderindo ao tratamento e foram esclarecidas dúvidas sobre a doença e sobre o tratamento, bem como identificados possíveis efeitos adversos da medicação. O contato foi realizado mensalmente.
- 4 Durante o período de tratamento, entrou-se em contato com a UBS para acompanhar a evolução do caso. Se o paciente faltasse à visita agendada, a equipe de pesquisa entrava em contato telefônico para estimular a continuidade do tratamento.
- 5 O acompanhamento foi finalizado quando o paciente recebeu alta por cura da UBS ou quando o paciente se ausentou por mais de trinta dias a partir da última consulta agendada.

### 5. 1. 6 Medidas de Desfechos do estudo

O desfecho primário foi a taxa de cura da doença. A cura foi definida como os casos que completaram o tempo proposto de tratamento (seis, nove ou doze meses, de acordo com a forma da doença e com o tratamento utilizado) e que tiveram evolução favorável clínica e/ou radiológica e/ou baciloscópica até o final do tratamento.

Nos casos de TB pulmonar positiva, se ao completar o tratamento, o paciente apresentar duas baciloscopias negativas, define-se cura bacteriológica comprovada. Se não tiver realizado o exame de escarro, por ausência de expectoração, e tiver alta com base em dados clínicos e exames complementares, define-se cura clínica não comprovada bacteriologicamente.

Nos casos de TB pulmonar negativa ou extrapulmonar, a alta por cura foi dada quando completado o tratamento e com base em critérios clínicos, radiológicos e outros exames complementares(21).

Os desfechos secundários foram: taxa de abandono (considera-se abandono os casos que ficaram sem a medicação por mais de trinta dias).

Definições de desfechos do tratamento(25):

Desfecho	Definição
Cura	Paciente teve baciloscopia ou cultura positiva no início do tratamento e apresentou baciloscopia ou cultura negativa no último mês de tratamento e em uma ocasião prévia, no mínimo.
Tratamento completo	Paciente que completou o tratamento, mas que não apresentou baciloscopia ou cultura negativas no último mês de tratamento e em uma ocasião prévia, no mínimo.
Falência de tratamento	Paciente com baciloscopia ou cultura positiva após o quinto mês de tratamento. Também pacientes MDR em algum momento do tratamento, se eles têm baciloscopia positiva ou negativa.

Óbito	Paciente que morre por alguma razão durante o curso do tratamento.
Abandono de tratamento	Paciente que interrompe o tratamento por dois meses consecutivos ou mais.
Transferência	Paciente que foi transferido para alguma outra unidade de registro e que o desfecho do tratamento não é conhecido.
Sucesso do tratamento	Soma de tratamento completo e cura.

As medidas de desfecho foram avaliadas por um dos membros da equipe, de forma cegada aos outros pesquisadores. Os dados foram obtidos através do banco de dados do SINAN e através de contato telefônico com as UBSs responsáveis pelo tratamento do paciente.

### 5. 1. 7 Análise Estatística

Os dados foram digitados em base de dados no programa Microsoft® Excel 2010, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18.0.

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis em estudo em cada grupo considerado (intervenção versus controle). Os dados quantitativos foram apresentados como número de casos (%), média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou como mediana (desvio interquartilico – DI). Os dados qualitativos foram expressos em n (% de todos os casos). A comparação das características demográficas e gerais entre o grupo controle e o grupo intervenção foi realizada utilizando o teste t para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney para os dados contínuos, e utilizando o teste do qui-quadrado para as variáveis qualitativas (se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher).

A análise comparativa para o efeito da intervenção foi feita utilizando o método baseado na intenção de tratar modificado pela exclusão de pacientes

que foram a óbito imediatamente após inclusão no estudo e antes da alta hospitalar. A taxa de cura e a taxa de abandono foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado para as variáveis qualitativas (se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher; padrão residual ajustado  $> 1,96$  ou  $< -1,96$  indica porcentagens significativamente diferentes). Além disso, esta análise comparativa foi feita utilizando o método por protocolo.

Variáveis com valor  $p < 0,05$  na análise das características basais foram inseridas em um modelo de regressão logística binária multivariada utilizando o método Enter para avaliar o efeito da intervenção sobre a taxa de cura.

Todos os testes estatísticos utilizados são bicaudais. Será estabelecido um nível de significância de 5%.

### **5. 1. 8 Cálculo do Tamanho da Amostra**

Conforme estudo realizado por Silva et al.(100), a taxa de cura dos pacientes que sobreviveram à internação hospitalar no HCPA e tiveram alta foi de aproximadamente 73%.

Conforme artigo de Thiam et al.(67), o impacto de uma estratégia educativa foi de 12% na taxa de cura a favor da intervenção.

Estimando em nosso estudo um impacto positivo de 17% na taxa de cura, considerando taxa de cura no grupo controle de 73% e taxa de cura no grupo intervenção de 90%, para  $\alpha = 0,05$  bidirecional e  $\beta = 0,20$ , seriam necessários oitenta indivíduos em cada grupo.

### **5. 1. 9 Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (Protocolo nº 13-0192 em 20 de julho de 2013). Os pacientes assinaram TCLE (Apêndice III) para sua inclusão no estudo.



## 5. 2 Revisão Sistemática e Metanálise

Consistiu na revisão sistemática da literatura e metanálise, originando o seguinte trabalho: “Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis of randomized trials”

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO. Global tuberculosis report 2015. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2015.
2. Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre. Projeto Tuberculose. Boletim Epidemiológico. 2007;Número 33.
3. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Portal da Saúde [Internet]. 2015; Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
4. Brasil. Ministério de Saúde. Departamento, Epidemiológica. de V em SD de V. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. 2011;
5. Campos HS. Diagnóstico da Tuberculose. Rev PULMÃO RJ - Soc Pneumol e Tisiol do Estado do Rio Janeiro [Internet]. 2006;15(2):92–9. Available from: [http://www.sopterj.com.br/profissionais/\\_revista/2006/n\\_02/07.pdf](http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2006/n_02/07.pdf)
6. Epidemiológica M da SS de V em SD de V. Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem. 2011. 36-59 p.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Bol Epidemiológico Secr Vigilância em Saúde-MS. 2016;47(Nº13).
8. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. Tuberculose no Rio Grande do Sul. Relatório Técnico 2014-2015. 2016;1–64.
9. Ministério de Saúde. Boletim Epidemiológico. Secr Vigilância em saúde. 2015;46(21):1–9.
10. Ruffino-Neto, Antonio; Villa TC. Implantação do DOTS em algumas regiões do Brasil. Inst do Milênio Rede TB. 2006;1–210.
11. Sakamoto K. The Pathology of Mycobacterium tuberculosis Infection. Vet Pathol. 2012;49(3):423–39.
12. Lapa e Silva JR, Boéchat N. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. J Bras Pneumol [Internet]. 2004;30(4):388–94. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132004000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
13. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2003;16(3):463–96. Available from: <http://cmr.asm.org/content/16/3/463.short>
14. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. WHO. 2014.

15. Mendes A de M, Fensterseifer LM. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? Bol Pneumol Sanitária [Internet]. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga / Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde; [cited 2016 Jul 28];12(1):27–38. Available from: [http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-460X2004000100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2004000100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
16. BRASIL. Boletim Epidemiológico: tuberculose, população indígena e determinantes sociais. 2014;45(18).
17. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. Lancet. 2015;6736(15):1–17.
18. Conde MB. BTA Guidelines III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018–48.
19. Silva, Denise Rossato, Marcelo Basso Gazzana P de TRD. Tuberculose. In: Artmed, editor. Laboratório na Prática Clínica. 3ed ed. Porto Alegre; 2016. p. 1056.
20. Silva Jr. JB da. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. J Bras Pneumol [Internet]. 2004;30(1):S57–86. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132004000700003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000700003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
21. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. J Bras Pneumol. 2004;30((Supl 1)).
22. Kaisemann MC, Kritski AL, De Fatima M, Trajman A. Pleural fluid adenosine deaminase detection for the diagnosis of pleural tuberculosis. J Bras Pneumol 2004. 2004;30(6):549–56.
23. Conde MB, Melo FAF De, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PDTR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018–48.
24. WHO | Guidelines for treatment of tuberculosis. World Health Organization; [cited 2016 Jul 29]; Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/#.V5umDm-RJjs.mendeley>
25. Maciel ELN, Guidoni LM, Favero JL, Hadad DJ, Molino LP, Jonhson JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health. J Bras Pneumol [Internet]. 2010;36(2):232–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132010000200012&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000200012&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
26. DeFulio A, Silverman K. The use of incentives to reinforce medication adherence. Vol. 55, Preventive Medicine. 2012.
27. Who. Adherence to long-term therapies. Who. 2003;1–194.
28. Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. [Internet]. Vol. 2013, Tuberculosis research and treatment. 2013. p. 1–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3649695&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Calixto M, Soares E, Ricaldi VLJ, Lopes PZ SS. Avaliação da atividade de vigilância epidemiológica aprimorada da TB através de visita domiciliar, em Porto Alegre, no ano de 2007. Bol Epidemiológico. 2009;Ano XI, nº.
30. Hopewell PC, Fair EL, Uplekar M. Updating the International Standards for

- Tuberculosis Care. Entering the era of molecular diagnostics. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):277–85.
31. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. WHO Rep [Internet]. 2014;2014(4):171. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf) <http://link.springer.com/10.1007/s10393-014-0940-0> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847441> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4009325>
  32. Mkopi A, Range N, Lwilla F, Egwaga S, Schulze A, Geubbels E, et al. Adherence to Tuberculosis Therapy among Patients Receiving Home-Based Directly Observed Treatment: Evidence from the United Republic of Tanzania. *PLoS One*. 2012;7(12).
  33. Tola HH, Shojaeizadeh D, Tol A, Garmaroudi G, Yekaninejad MS, Kebede A, et al. Psychological and Educational Intervention to Improve Tuberculosis Treatment Adherence in Ethiopia Based on Health Belief Model: A Cluster Randomized Control Trial. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2016 Jan 11 [cited 2016 May 23];11(5):e0155147. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155147>
  34. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*. 2009;339:b4248.
  35. Kulkarni P, Akarte S, Mankeshwar R, Bhawalkar J, Banerjee A, Kulkarni A. Non-adherence of new pulmonary tuberculosis patients to anti-tuberculosis treatment. *Ann Med Health Sci Res* [Internet]. 2013;3(1):67–74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3634227&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  36. Rondags A, Himawan AB udi, Metsemakers JF m, Kristina TN ur. Factors influencing non-adherence to tuberculosis treatment in Jepara, central Java, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(4):859–68.
  37. Widjanarko B, Gompelman M, Dijkers M, van der Werf MJ. Factors that influence treatment adherence of tuberculosis patients living in Java, Indonesia. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:231–8.
  38. Gallardo CR, Gea Velazquez De Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ, Rigo Medrano M V, Aranaz Andres JM. Factors associated with treatment adherence for tuberculosis infection. *Aten Primaria* [Internet]. 2014;46(1):6–14. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52907601> <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.05.009> [http://sfx.hul.harvard.edu/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=02126567&id=doi:10.1016/j.aprim.2013.05.009&atitle=Factors+associated+w](http://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=02126567&id=doi:10.1016/j.aprim.2013.05.009&atitle=Factors+associated+w)
  39. Herrero MB, Ramos S, Arrossi S. Determinants of non adherence to tuberculosis treatment in Argentina: Barriers related to access to treatment. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2015;18(2):287–98. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84931055568&partnerID=40&md5=afdf4fe07f70c481ce319c67386a51d3>
  40. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:169.
  41. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):323.

42. Mateus-Solarte JC, Carvajal-Barona R. Factors predictive of adherence to tuberculosis treatment, Valle del Cauca, Colombia. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2008;12(September 2003):520–6. Available from: <http://www.ingentaconnect.com.proxy.uchicago.edu/search/download?pub=infobike://iuatld/ijtd/2008/00000012/00000005/art00008&mimetype=application/pdf>
43. Theron G, Peter J, Zijenah L, Chanda D, Mangu C, Clowes P, et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15:253. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4487582&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Das R, Baidya S, Das JC, Kumar S. A study of adherence to DOTS regimen among pulmonary tuberculosis patients in West Tripura District. *Indian J Tuberc*. 2015;62(2):74–9.
45. Campani STA, Moreira JDS, Tietbohel CN. Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre (RS). *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):776–82.
46. Saúde BM da SS de V em S. Especial Tuberculose. *Bol Epidemiológico*. 2012;43.
47. Costa PV, Senna AL, Oliveira LGD de, Siqueira R de CAG, Figueiredo SP. Demora no diagnóstico da tuberculose pulmonar em cinco municípios da região metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil, 2009–2010. *Cad Saúde Colet*. 2012;20(2):195–202.
48. Silva DR, da Silva LP, Roth Dalcin P de T. Tuberculosis in hospitalized patients: clinical characteristics of patients receiving treatment within the first 24 h after admission. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):279–85.
49. Almeida CPB de, Skupien EC, Silva DR. Health care seeking behavior and patient delay in tuberculosis diagnosis. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2015;31(2):321–30. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2015000200321&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000200321&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
50. Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):992–7.
51. Saúde S de V em S-M da. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Bol Epidemiológico*. 2015;46(Nº9).
52. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control 2009: Epidemiology, Strategy, Financing*. Tuberculosis. 2009.
53. Ruffino-Neto A. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: Situação Atual e Novas Perspectivas. *Inf epidemiológico do SUS*. 2001;10(3):129–38.
54. Hijjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, Procópio MJ. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2007;41:50–8.
55. Santos J. Brazilian response to tuberculosis control. *Revista de Saude Publica*. 2007;41(SUPPL. 1).
56. BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano Nacional de mobilização e intensificação das ações para a eliminação da hanseníase e controle da tuberculose*. Ministério da Saúde. 2001;
57. Brasil. Ministério de Saúde. *Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de*

- Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de Atenção Básica. Ministério da Saúde. 2002;6 ed.
58. Kliner M, Canaan M, Ndwandwe SZ, Busulwa F, Welfare W, Richardson M, et al. Effects of financial incentives for treatment supporters on tuberculosis treatment outcomes in Swaziland: a pragmatic interventional study. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2015;4(1):29. Available from: <http://www.idpjournals.com/content/4/1/29/abstract> \n <http://www.idpjournals.com/content/4/1/29> \n <http://www.idpjournals.com/content/pdf/s40249-015-0059-8.pdf>
  59. Friedena TR, Sbarbarob JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: The importance of direct observation. Vol. 85, *Bulletin of the World Health Organization*. 2007. p. 407–9.
  60. Bergel FS, Gouveia N. Frequent return as a novel strategy for tuberculosis treatment adherence. Vol. 39, *Revista de saude publica*. 2005. p. 898–905.
  61. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. American Thoracic Society; 2004 Sep 1 [cited 2016 Oct 1];170(5):561–6. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200401-095OC#.V-9BSS7Rm8w.mendeley>
  62. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C, et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93(5):552–7.
  63. Clarke M, Dick J, Zwarenstein M, Lombard CJ, Diwan VK. Lay health worker intervention with choice of DOT superior to standard TB care for farm dwellers in South Africa: A cluster randomised control trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):673–9.
  64. Sivaraj R, Umarani S, Parasuraman S, Muralidhar P. Revised National Tuberculosis Control Program regimens with and without directly observed treatment, short-course: A comparative study of therapeutic cure rate and adverse reactions. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2014;5(1):16–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3915363&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  65. Toyota E, Kobayashi N, Houjou M, Yoshizawa A, Kawana A, Kudo K. Usefulness of directly observed therapy (DOT) during hospitalization as dots in Japanese style. *Kekkaku*. 2003;78(9):581–5.
  66. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL, et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(4):380–6.
  67. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):223–31.
  68. Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs* [Internet]. 2008;17(7):869–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850292>
  69. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet*. 1998;352(9137):1340–3.

70. Ricks PM, Hershow RC, Rahimian A, Huo D, Johnson W, Prachand N, et al. A randomized trial comparing standard outcomes in two treatment models for substance users with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(3):326–32.
71. Lewin S, Dick J, Zwarenstein M, Lombard CJ. Staff training and ambulatory tuberculosis treatment outcomes: A cluster randomized controlled trial in South Africa. *Bull World Health Organ.* 2005;83(4):250–9.
72. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: Cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9514):903–9.
73. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J, et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health [Internet].* 2004;9(5):559–65. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2004.01230.x/pdf>
74. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C, et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):657–62.
75. MacIntyre CR, Goebel K, Brown G V., Skull S, Starr M, Fullinaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):848–54.
76. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J, et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Heal.* 2003;8(3):204–10.
77. Maciel EL, Silva AP, Meireles W, Fiorotti K, Hadad DJ, Dietze R. [Directly observed therapy using home-based supervisors for treating tuberculosis in Vitoria, Brazil]. *J Bras Pneumol.* 2008;34(7):506–13.
78. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(10):1248–54.
79. Kabongo D, Mash B. Effectiveness of home-based directly observed treatment for tuberculosis in Kweneng West subdistrict, Botswana. *African J Prim Heal Care Fam Med.* 2010;2(1).
80. Wright CM, Westerkamp L, Korver S, Dobler CC. Community-based directly observed therapy (DOT) versus clinic DOT for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of comparative effectiveness. *BMC Infect Dis [Internet].* 2015;15(1):210. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/210/abstract>  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/210>  
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/s12879-015-0945-5.pdf>
81. Chuang SH, Lin YC, Li IF. A program to increase the participation rate in DOTS (Direct Observed Treatment, Short course) of tuberculosis patients in the community. *J Nurs.* 2012;59(4):79–87.
82. Jin BW, Kim SC, Mori T, Shimao T. The impact of intensified supervisory activities on tuberculosis treatment. *Tuber Lung Dis.* 1993;74(4):267–72.
83. Liefoghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Mynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(12):1073–80.

84. Seetha MA, Srikantaramu N, Aneja KS, Singh H. Influence of motivation of patients and their family members on the drug collection by patients. Vol. 28, Indian Journal of Tuberculosis. 1981. p. 182–90.
85. Alvarez Gordillo GDC, Alvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. [Educational strategy for improving patient compliance with the tuberculosis treatment regimen in Chiapas, Mexico]. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2003;14(6):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14769157>
86. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. Trials [Internet]. 2013;14(1):154. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3680200&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M, et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. Infect Dis poverty [Internet]. 2012;1(1):9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3710084&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Baral SC, Aryal Y, Bhattarai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. BMC Public Health [Internet]. 2014;14:46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3898066&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
89. Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. Singapore Med J. 2010;51(12):957–62.
90. Sudarsanam TD, John J, Kang G, Mahendri V, Gerrior J, Franciosa M, et al. Pilot randomized trial of nutritional supplementation in patients with tuberculosis and HIV-tuberculosis coinfection receiving directly observed short-course chemotherapy for tuberculosis. Trop Med Int Heal. 2011;16(6):699–706.
91. Chua APG, Lim LKY, Ng H, Chee CBE, Wang YT. Outcome of a grocery voucher incentive scheme for low-income tuberculosis patients on directly observed therapy in Singapore. Singapore Med J. 2015;56(5):274–9.
92. Nglazi MD, Bekker L-G, Wood R, Hussey GD, Wiysonge CS. Mobile phone text messaging for promoting adherence to anti-tuberculosis treatment: a systematic review protocol. Syst Rev [Internet]. 2013;2:6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3564775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
93. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. Telemed J E Heal [Internet]. 2012;18(1):24–31. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/tmj.2011.0143>
94. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(4):313–9.
95. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Sriithanaviboonchai K, et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011;42(6):1444–51.

96. Pereira J da C, Silva MR, da Costa RR, Guimarães MDC, Leite ICG. Profile and follow-up of patients with tuberculosis in a priority city in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2015;49(1).
97. Governo do Estado do RS. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. Available from: [www.saude.rs.gov.br](http://www.saude.rs.gov.br)
98. Rio Grande do Sul. Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Secr Munic da Saúde [Internet]. 2015; Available from: [www.portoalegre.rs.gov.br](http://www.portoalegre.rs.gov.br)
99. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PDTR. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. *Lung*. 2010;188(1):33–41.



## **ARTIGO 1 – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

### **Educational strategy intervention and remote supervision on the post-discharge management of tuberculosis diagnosed in the hospital in a region with high prevalence of the disease: randomized clinical trial**

Alice Mânica Müller<sup>1,2</sup>, Cecília Susin<sup>1</sup>, Raíssa Velasquez<sup>1</sup>, Denise Rossato Silva<sup>1,2,3</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas – UFRGS, <sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

#### **Funding**

The present study has received financial support from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE-HCPA).

Alice Manica Muller was recipient of fellowship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Cecília Susin and Raíssa Velasquez were recipients of fellowships from PIBIC UFRGS-CNPq.

## **Abstract**

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is a top infectious killer disease worldwide. One of the most serious problems in TB control is non-adherence to treatment leading to the risk of drug resistance and subsequent treatment failure.

**Objectives:** To assess the impact of an educational strategy intervention and remote supervision on the post-discharge management of new cases of TB diagnosed in hospital on TB cure rate. Secondly, to assess the impact of this intervention on default rate.

**Design:** Randomized control trial conducted at a general, tertiary care, university-affiliated hospital. New cases of TB diagnosed in hospital were included. The primary outcome was cure rate and secondary outcomes were default rate and mortality rate. Analysis was carried out by modified intention to treat.

**Findings:** A total of 180 new tuberculosis patients were enrolled. Among enrolled patients, 11 died before being discharged, 80 were assigned to intervention group and 89 to control group. The cure rate was 71.3% in the intervention group and 58.4% in the control group. There was a significant difference in the default rate between the control and intervention groups (18.0% vs. 5.0%, respectively,  $p = 0.039$ ).

**Conclusion:** An educational strategy intervention and remote supervision on the post-discharge management of new cases of TB with in-hospital diagnosis had a positive effect of small magnitude on cure rate. Secondly, the treatment default rate has been significantly decreased with the intervention.

**Keywords:** Tuberculosis, Intervention, Treatment, Cure rate.

**Trial Registration** clinical trials.gov Identifier: [NCT02558842](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02558842)

## Introduction

Tuberculosis (TB) is a top infectious killer disease worldwide. In 2014, 9.6 million people fell ill with TB and 1.5 million died from the disease. TB is also a leading cause of death among people living with human immunodeficiency virus (HIV): in 2015, 1 out of 3 HIV deaths was due to TB. Brazil is currently ranked 16th in number of cases of TB among the 22 countries that collectively account for 80% of the global burden of the disease(101). In 2015, 63.189 cases of TB were notified in Brazil, with an incidence of 30.9 cases per 100.000 inhabitants(3). The city of Porto Alegre, the capital of the State of Rio Grande do Sul, in southern Brazil, has the second rate among the 27 Brazilian state capitals with 88.8 cases per 100,000 inhabitants, and has a cure rate of 58.2% and default rate of 27.9% of new cases with pulmonary TB(7).

One of the most serious problems of TB control is non-adherence to treatment. This is a leading contributor to the selection of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* and subsequent treatment failure(14). Many factors are associated with non-adherence to TB treatment: financial, social, family, personal, psychological factors and drug side effects(33,36–41). Directly Observed Treatment Short (DOTS) course is the internationally recommended strategy for TB control to reduce the risk of acquiring drug resistance, and support of patients to increase adherence to treatment and chance of cure(61)(9). However, other strategies have been studied to complement DOTS and improve outcomes of treatment, such as financial support, nutritional, motivational, educational, counseling, and different types of DOTS(35,73,74,77,79,84,86,87,89–91).

In Porto Alegre, 39% of all TB diagnoses are made during a hospital admission. After the hospital discharge, 32.5% of patients do not continue the TB treatment. Moreover, in Porto Alegre DOTS has been used in only 7% of the TB treatment (47). Therefore, it is necessary to develop educational strategies for the management of tuberculosis, contributing to reducing the default rate and increase the cure rate.

The objectives of the present study were primarily to assess the impact of an educational strategy intervention and remote supervision on the post-

discharge management of new cases of TB diagnosed in hospital on TB cure rate, and secondarily to assess the impact of this intervention on default rate.

## **Methods**

### *Study Design and Setting*

The study comprised a prospective, randomized controlled clinical trial, with an intention-to-treat analysis, and was carried out at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), located in the city of Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, Brazil. The HCPA is a general, tertiary care, university-affiliated hospital with 750 beds and approximately 29,000 hospitalizations/year. Porto Alegre is a city located in southern Brazil with a population of 1,409,351 inhabitants in 2016, and it is surrounded by a metropolitan area that encompasses 31 municipalities (3,033,156 inhabitants).

HCPA is a public health institution and the TB diagnosis and treatment are integrated into basic health services and undertaken within TB control units in the Primary Health Care Clinics, usually staffed with a nurse, physicians and health care assistants. TB treatment in Brazil is free of charge and consists of a standard 6-month regimen (2 months intensive phase of combined rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol, followed by 4 months continuation phase of combined isoniazid and ethambutol). Drug provision and patient monitoring are the responsibility of the National TB Control Program. After the diagnosis, the patient has monthly visits to take the drugs and medical appointment in primary health care clinics throughout the treatment period.

DOTS is not yet introduced in the routine of Primary Health Clinics in Porto Alegre.

Written informed consent was obtained at recruitment, and patients were followed up during their treatment, with the last patient included in December 2015. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre ethics committee (Protocol ID: 13-0192 approved on July 20, 2013). Trial registration: clinical trials.gov identifier NCT02558842.

### *Study population*

The study population consisted of patients aged 18 years or older with newly diagnosed TB (all forms) who were hospitalized during the period between March 2013 and December 2015. We included only those patients who began treatment for TB after hospitalization. New case of TB was defined as patients who have never been treated for TB or have taken anti-TB drugs for less than 1 month(1). Hospitalization was defined as hospital stay  $\geq 24$  hours in any health care unit of HCPA. Pulmonary TB was diagnosed according to any of the following criteria established in the Brazilian Guidelines for Tuberculosis(19): 1) detection by a direct test (Ziehl-Neelsen [ZN] method) – two positive samples; or 2) detection by a direct test (ZN method) – one positive sample and a positive culture result for *Mycobacterium tuberculosis* (in Löwenstein-Jensen [LJ] medium); or 3) detection by a direct test (ZN method) – one positive sample and radiological findings compatible with TB; or 4) only a positive culture result for *Mycobacterium tuberculosis* (in LJ medium); or 5) presence of clinical, epidemiologic and radiographic findings compatible with TB. The diagnosis of extra-pulmonary TB was based on clinical and/or complementary tests according to the location of TB(19). GeneXpert MTB/RIF was not used for diagnosis, because it was not available during the study.

The exclusion criteria were as follows: patients who did not accept to participate in the study; patients who died immediately after inclusion in the study before being discharged from the hospital.

### *Data collection*

Patients were identified based on the prescription of anti-TB drugs and from the issuance process of the form of National System of Information on Notifiable Diseases (SINAN). SINAN is a database from the Brazilian government which stores information concerning all notifiable infectious and contagious diseases. In HCPA, the electronic prescription of anti-TB drugs automatically generates the SINAN form, so all patients who begin the treatment can be identified.

Patients were invited to participate in the study, and after they signed the written informed consent they were included in the study. Patients were interviewed by the investigators, who completed a standardized questionnaire including the following items: demographic data (age, gender, race, marital status, years of schooling, standard minimum wage), previous TB. Other information was found in patient records: length of hospitalization, admission to the ICU, smoking status, alcoholism, drug use, clinical form of tuberculosis, HIV infection, DOTS and outcome after discharge.

### *Randomization*

The randomization was performed through a computer programme (*Research Randomizer*, computer Software, by Geoffrey C. Urbaniak in 1997), in blocks of six patients. Eligible patients who agreed to participate were given a computer-generated random assignment, contained in sealed, opaque, consecutively numbered and ordered envelopes. The patients were allocated to two groups: an intervention group and a control group. The randomization was performed by an individual not pertaining to the research group, and this procedure was kept secret from the other members of the research.

### *Details of the intervention*

The intervention of the present study comprised an educational strategy and a remote supervision on the post-discharge management of new cases of TB diagnosed in hospital with the purpose of improving adherence and increasing cure rate, and secondarily of decreasing default rate.

Patients recruited for the intervention group received educational material and counseling before discharge, were monitored with phone calls every month, and were closely followed up until its outcome.

Patients recruited for the control group received the usual care according the Brazilian TB Control Program. Patients were treated and followed up in the TB health care unit under assistance of primary health care staff. There was no education and counseling before discharge, no phone calls and follow up, and no strategy to search for defaulting patients.

### *Phases of the intervention*

- Counseling before discharge of patient: interview with the patient and their contacts during the hospitalization, delivering educational material about TB; advice the patient about primary health care clinic nearest their home, where they would follow the treatment of tuberculosis. The address and telephone contact of the primary health care clinic were provided.
- Monthly phone calls to patient: during the period of TB treatment, a research member contacted the patients monthly to evaluate if they were adhering to treatment and to answer questions about the disease and doubts about the treatment.
- Contact with primary health care clinics every three months: during the treatment period, a research member contacted primary health care clinic every three months to monitor the treatment progress. Monitoring finished at the time the treatment was completed or at the time the patient was absent for more than 30 days from the last scheduled visit.

The research member that assessed the outcomes was blinded to the intervention procedure.

### *Outcome measures and Definitions*

The effect of the intervention was measured with the treatment outcome, using standard definitions established by WHO(102). The primary outcome was the proportion of patients with treatment cure. The secondary outcome was the proportion of patients who defaulted. *Cure* was defined as a patient whose sputum smear or culture was positive at the beginning of the treatment but who was smear- or culture-negative in the last month of treatment and on at least one previous occasion. Treatment fail was defined as a TB patient whose sputum smear or culture was positive at month 5 or later during treatment. Treatment default was defined as a patient whose treatment was interrupted for two consecutive months or more. *Death* was defined as a patient who died for any reason during the TB treatment.

Outcomes were obtained by reviewing patient charts, by searching the SINAN database, or by telephoning the primary health care clinics where patients were being followed.

### *Statistical analysis*

Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

We carried out a descriptive analysis of the study variables in each group considered (intervention *versus* control). Quantitative data were presented as number of cases (%), mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). The comparison of demographic and general characteristics between the control group and the intervention group were performed using the t test for independent samples or the Mann-Whitney U test for continuous data using the chi-square test for qualitative variables (if necessary, Yates's correction or by Fisher's exact test) .

The comparative analysis of the effect of the intervention was done using the method based on modified intention to treat by the exclusion of patients who died immediately after inclusion in the study before being discharged from the hospital. The cure rate and the dropout rate were compared using the chi-square test for qualitative variables (if necessary, Yates's correction or by Fisher's exact test; standard adjusted residual  $>1.96$  or  $< -1.96$  implies percentages significantly different). Moreover, this comparative analysis was done using the method per protocol.

Variables with a P value of  $<0.05$  in the analysis of baseline characteristics were entered into a multivariate binary logistic regression model using the enter method to evaluate the effect of the intervention on the outcome cure.

All statistical tests are two-tailed and 5% significance level was established.



### *Sample size*

According to the study of Silva et al.(100), the cure rate of TB patients who survived hospitalization at HCPA and were discharged was approximately 73%. Thiam et al.(67) showed an impact of 12% in cure rate in favor of an educational strategy for TB treatment. Therefore, a sample size of 160 patients (80 in each arm) was estimated to detect a positive impact of 17% in cure rate, considering a cure rate in the control group of 73% and a cure rate in the intervention group of 90%, with an  $\alpha = 0.05$  bidirectional and  $\beta = 0.20$ .

### **Results**

A total of 192 patients with TB were eligible, but twelve refused to participate. One hundred and eighty patients were enrolled and randomized in the study. Among these, eleven died before being discharged, 80 were randomized to intervention group, and 89 to control group. Eleven patients who died immediately after inclusion in the study before being discharged from the hospital were excluded from the study. One hundred and sixty-nine patients completed the study (80 in the intervention group and 89 in the control group).

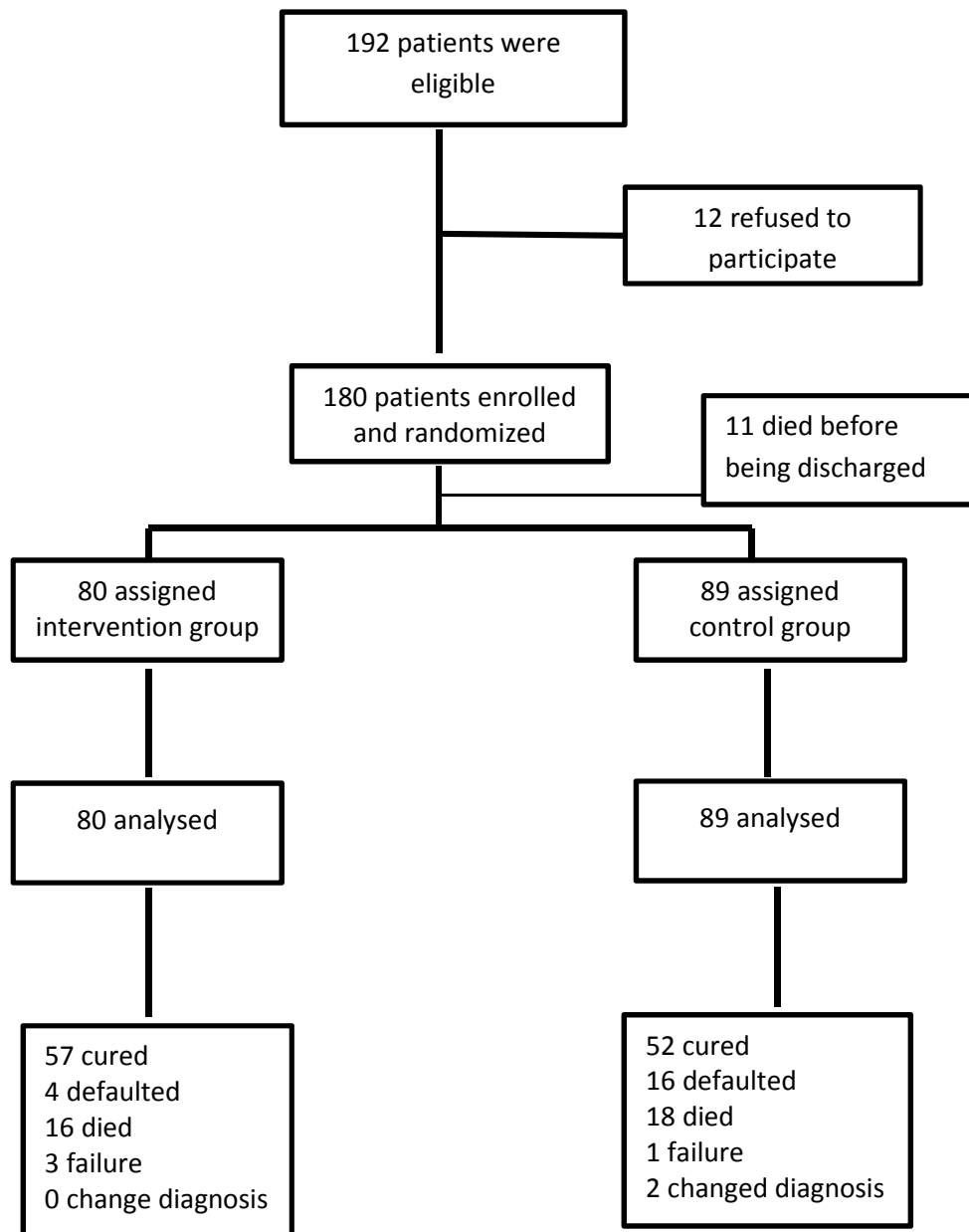
The demographic and clinical characteristics of the study groups are shown in Table 1. The mean age of all patients was  $46.2 \pm 15.6$  years, and most (62.7%) of the patients were male and white (60.9%). Most patients were married (44.4%) and with less than 8 years of schooling 51.7%. Eighty-five (50.3%) patients had pulmonary TB, 43 (25.4) had extrapulmonary TB, and 41 (24.3%) had concomitant pulmonary and extrapulmonary disease. A total of 87 (51.5%) patients were HIV/AIDS positive.

The mean age was higher in the intervention group than in the control group ( $49.7 \pm 16.1$  vs.  $43.2 \pm 14.5$ ;  $p = 0.006$ ). The proportion of males was higher in the intervention group than in the control group (71.3% vs. 55.1%;  $p = 0.044$ ). The proportion of current smokers was significantly higher in the control group than in the intervention group (42.7% vs. 26.3%;  $p = 0.038$ ). The proportion of patients in DOTS was higher in the control group than in the intervention group (25.8% vs. 8.8%;  $p = 0.007$ ).

Treatment outcomes are displayed in Table 2. There was significant difference between outcomes ( $p=0.039$ ), but there was no difference for cure rates: 57 patients (71.3%) in the intervention group and 52 (58.4%) for control group (standard adjusted residual = 1.7). There was significant difference in the default rate between the two groups of patients; the control group had a higher default rate than the intervention group (18.0% versus 5.0%; standard adjusted residual = - 2.6).

In the comparative analysis per protocol, excluding the two patients with diagnosis change after discharge, there was significant difference between outcomes ( $p=0.035$ ), but there was no difference for cure between groups. In addition, the default rate was significantly higher in the control group than in the intervention group.

Table 3 shows the multivariate binary logistic regression model to evaluate the effect of the intervention, controlled by baseline characteristics, on the outcome cure. The intervention group, controlled by age, sex, current smoking status and DOTS, was independently associated with cure rate (OR = 0.47; 95% CI: 0.24 – 0.94;  $p = 0.033$ ).



**Figure 1.** Randomized Controlled Trial Flow Diagram

**Table 1.** Baseline characteristics of patients

<b>Characteristics</b>	<b>Total N = 169</b>	<b>Intervention Group N = 80</b>	<b>Control Group N = 89</b>	<b>p-value</b>
Age (years)	46.2±15.6	49.7±16.1 <sup>a</sup>	43.2±14.5 <sup>a</sup>	0.006*
Gender				0.044*
Male	106 (62.7)	57 (71.3) <sup>a</sup>	49 (55.1) <sup>a</sup>	
Female	63 (37.3)	23 (28.8) <sup>a</sup>	40 (44.9) <sup>a</sup>	
Race				0.582
White	103 (60.9)	51 (63.8)	52 (58.4)	
Non-White	66 (39.1)	29 (36.3)	37 (41.6)	
Marital Status				
Single	65 (38.5)	26 (32.5)	39 (43.8)	0.363
Married	75 (44.4)	39 (48.8)	36 (40.4)	
Divorced/Sepereted	16 (9.5)	7 (8.8)	9 (10.1)	
Widowed	13 (7.7)	8 (10.0)	5 (5.6)	
< 8 years of schooling	93 (51.7)	46 (49.5)	42 (47.7)	0.992
< 1 standard minimum wage **	41 (24.3)	16 (20.0)	25 (28.1)	0.296
Previous TB (Yes)	16 (9.5)	6 (7.5)	10 (11.4)	0.556
Length of hospitalization	19 (18)	19.5 (19)	18 (20)	0.459
Admission to the ICU (Yes)	23 (13.6)	10 (12.5)	13 (14.6)	0.862
Smoking status				
Current smoking	59 (34.9)	21 (26.3) <sup>a</sup>	38 (42.7) <sup>a</sup>	0.038*
Current Alcoholism	26 (15.4)	9 (11.3)	17 (19.1)	0.231
Current Illicit drug use	26 (15.4)	10 (12.5)	16 (18.0)	0.323
HIV/AIDS positive	87 (51.5)	40 (50.0)	47 (52.8)	0.833

Form of tuberculosis				0.972
Pulmonary	85 (50.3)	40 (50.0)	45 (50.6)	
Extrapulmonary	43 (25.4)	21 (26.3)	22 (24.7)	
Pulmonary and Extra-pulmonary	41 (24.3)	19 (23.8)	22 (24.7)	
DOTS	30 (17.8)	7 (8.8)	23 (25.8)	0.07*

\*p-value <0.05 statistically significant

\*\* 1 standard minimum wage corresponds to approximately US\$ 241.

<sup>a</sup> Standard adjusted residual >1.96 or < -1.96 implies percentages significantly different.

DOTS: Directly Observed Treatment Short

**Table 2.** Treatment outcomes for control and intervention groups

Outcomes	Total N = 169	Intervention Group N (%)	Control Group N (%)	p-value
Cure	109 (64.5)	57 (71.3)	52 (58.4)	0.039*
Default	20 (11.8)	4 (5.0) <sup>a</sup>	16 (18.0) <sup>a</sup>	
Death	34 (20.1)	16 (20.0)	18 (20.2)	
Failure	4 (2.4)	3 (3.8)	1 (1.1)	
Change diagnosis	2 (1.2)	0 (0)	2 (2.2)	

\*p-value <0.05 statistically significant; <sup>a</sup> Standard adjusted residual >1.96 or < -1.96 implies percentages significantly different.

**Table 3.** Multivariate binary logistic regression model to evaluate the effect of the intervention controlled by baseline characteristics on the outcome cure

Variable	B	Wald	Significance	OR	95% CI
Age	-0.01	1.21	0.271	0.99	0.97 – 1.01
Sex	0.03	0.11	0.918	1.03	0.53 – 2.03
Current Smoking	-0.57	2.57	0.109	0.57	0.29 – 1.13
DOTS	-0.37	0.68	0.411	0.70	0.30 – 1.66

Group	-0.75	4.56	0.033*	0.47	0.24 – 0.94
Constant	2.66	7.41	0.006	14.34	-

95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio; \*p-value <0.05 statistically significant.

## Discussion

This randomized and controlled clinical trial showed that an educational strategy intervention and remote supervision on the post-discharge management of new cases of TB diagnosed at a university hospital had a positive effect of small magnitude on cure rate. Additionally, the treatment default rate has been significantly decreased with the intervention. Despite the positive effects of the intervention, the cure rates (71.3%) in the intervention group were lower than that recommended by WHO of at least 85%(103).

It is worth noting that, although randomization was performed properly, baseline characteristics were different between groups, and the positive effect of the educational strategy on cure rate was only statistically demonstrated using binary logistic regression adjusted for age, sex, current smoking status and DOTS.

Patients who received educational intervention usually are more motivated, receive more attention and clarification regarding their disease, and this contributes to less defaulting from treatment. Some studies using education, counseling and motivation strategies showed significant reduction in treatment default(34,84,85). Education and counseling for TB patients who are on regular treatment are recommended and can be incorporated into routine treatment strategy for TB(34).

In the current study, a high post-discharge mortality was observed (20.0% in the intervention group and 20.2% in the control group). The educational intervention had no impact on this outcome. We hypothesize this poor outcome can be attributed to more serious illnesses associated with the delay of the in-hospital TB diagnosis and associated with the severity of comorbidities. Silva et al(100) found that mortality rates during hospitalization and after discharge were 16.1% and 18.8%, respectively; factors associated

with in-hospital death of TB patients were mechanical ventilation, consolidation in chest X-ray, and negative sputum smear. Independent predictors of mortality after discharge included total duration of hospitalization and being a current smoker.

An unexpected occurrence in the current study was that 11 patients died immediately after inclusion in the study before being discharged from the hospital. None of them received educational intervention. This event motivated the research team to modify the intention-to-treat analysis and exclude these subjects from the study.

It is worth mentioning that the educational strategy used in the present study did not exclude the use of DOTS in the primary care unit. The use or not of DOTS was a decision of the primary care staff independent from patient involvement in the research. However, only 30 subjects (17.8%) in the study received DOTS, a rate lower than that recommended by WHO(104) and a fact for serious concern considering the severity and complexity of this TB population. The number of patients receiving DOTS was significantly higher in the control group compared to the intervention group (8.8% and 25.8%, respectively,  $p = 0.007$ ). As mentioned, we used analysis with adjustment for baseline differences.

The impact of this strategy on the cure rate was positive, but not sufficient. There are many factors that influence the cure rate, and therefore other strategies need to be added to this one in order to improve the TB treatment outcomes.

The present study shows some limitations. Firstly, this was a single center study. Secondly, the sample size estimation was calculated based on a large positive impact of 17% in cure rate for the intervention, which could underestimate the sample size.

In conclusion, an educational strategy intervention and remote supervision on the post-discharge management of new cases of TB with in-hospital diagnosis had a positive effect of small magnitude on cure rate. Secondly, the treatment default rate has been significantly decreased with

the intervention. Despite the positive effects of the intervention, the cure rates were lower than recommended by WHO. Therefore, to improve TB cure rate and reduce default rates, we should consider developing educational strategies associated with DOTS and with other supports.

## References

1. WHO | Tuberculosis. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Aug 4]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/#.V6KZ5lqgN3Q.mendeley>
2. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Portal da Saúde [Internet]. 2015; Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Bol Epidemiológico Secr Vigilância em Saúde-MS. 2016;47(Nº13).
4. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. WHO. 2014.
5. Mkopi A, Range N, Lwilla F, Egwaga S, Schulze A, Geubbels E, et al. Adherence to Tuberculosis Therapy among Patients Receiving Home-Based Directly Observed Treatment: Evidence from the United Republic of Tanzania. PLoS One. 2012;7(12).
6. Kulkarni P, Akarte S, Mankeshwar R, Bhawalkar J, Banerjee A, Kulkarni A. Non-adherence of new pulmonary tuberculosis patients to anti-tuberculosis treatment. Ann Med Health Sci Res [Internet]. 2013;3(1):67–74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3634227&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Rondags A, Himawan AB udi, Metsemakers JF m, Kristina TN ur. Factors influencing non-adherence to tuberculosis treatment in Jepara, central Java, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2014;45(4):859–68.
8. Widjanarko B, Gompelman M, Dijkers M, van der Werf MJ. Factors that influence treatment adherence of tuberculosis patients living in Java, Indonesia. Patient Prefer Adherence. 2009;3:231–8.
9. Gallardo CR, Gea Velazquez De Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ, Rigo Medrano M V, Aranaz Andres JM. Factors associated with treatment



- adherence for tuberculosis infection. *Aten Primaria* [Internet]. 2014;46(1):6–14. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52907601> \n <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.05.009> \n [http://sfx.hul.harvard.edu/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=02126567&id=doi:10.1016/j.aprim.2013.05.009&atitle=Factors+associated+w](http://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=02126567&id=doi:10.1016/j.aprim.2013.05.009&atitle=Factors+associated+w)
10. Herrero MB, Ramos S, Arrossi S. Determinants of non adherence to tuberculosis treatment in Argentina: Barriers related to access to treatment. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2015;18(2):287–98. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84931055568&partnerID=40&md5=afdf4fe07f70c481ce319c67386a51d3>
  11. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:169.
  12. Friedena TR, Sbarbarob JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: The importance of direct observation. Vol. 85, *Bulletin of the World Health Organization*. 2007. p. 407–9.
  13. Ministério de Saúde. *Boletim Epidemiológico*. Secr Vigilância em saúde. 2015;46(21):1–9.
  14. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J, et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Heal*. 2003;8(3):204–10.
  15. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(10):1248–54.
  16. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: Cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9514):903–9.
  17. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J, et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health*

- [Internet]. 2004;9(5):559–65. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2004.01230.x/pdf>
18. Baral SC, Aryal Y, Bhattra R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health* [Internet]. 2014;14:46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3898066&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  19. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2013;14(1):154. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3680200&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  20. Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*. 2010;51(12):957–62.
  21. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*. 2009;339:b4248.
  22. Sudarsanam TD, John J, Kang G, Mahendri V, Gerrior J, Franciosa M, et al. Pilot randomized trial of nutritional supplementation in patients with tuberculosis and HIV-tuberculosis coinfection receiving directly observed short-course chemotherapy for tuberculosis. *Trop Med Int Heal*. 2011;16(6):699–706.
  23. Alvarez Gordillo GDC, Alvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. [Educational strategy for improving patient compliance with the tuberculosis treatment regimen in Chiapas, Mexico]. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2003;14(6):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14769157>
  24. Liefoghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(12):1073–80.
  25. Saúde BM da SS de V em S. Especial Tuberculose. *Bol Epidemiológico*. 2012;43.

26. WHO. Global tuberculosis report 2015. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2015.
27. Conde MB. BTA Guidelines III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018–48.
28. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis–2013 revision [Internet]. 2013. 1-40 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>
29. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PDTR. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. *Lung*. 2010;188(1):33–41.
30. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL, et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(4):380–6.
31. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. Cdc 2016 [Internet]. 2016;(Global TB Report 2016). Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+title#0>
32. Tola HH, Shojaeizadeh D, Tol A, Garmaroudi G, Yekaninejad MS, Kebede A, et al. Psychological and Educational Intervention to Improve Tuberculosis Treatment Adherence in Ethiopia Based on Health Belief Model: A Cluster Randomized Control Trial. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2016 Jan 11 [cited 2016 May 23];11(5):e0155147. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155147>
33. Seetha MA, Srikantaramu N, Aneja KS, Singh H. Influence of motivation of patients and their family members on the drug collection by patients. Vol. 28, *Indian Journal of Tuberculosis*. 1981. p. 182–90.
34. Santos J. Resposta brasileira ao controle da tuberculose. *Rev Saude Publica* [Internet]. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2007 Sep [cited 2016 Sep 29];41:89–93. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102007000800012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)

## 8 ARTIGO 2 - METANÁLISE

### **Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis of randomized trials**

Alice Mânica Müller<sup>1,2</sup>, Cecília Susin Osório<sup>1</sup>, Denise Rossato Silva<sup>1,2,3</sup>, Graciele Sbruzzi<sup>1,2</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul, <sup>2</sup> Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas – UFRGS

<sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

#### **Abstract**

**Background:** One of the most serious problems in tuberculosis (TB) control is non-adherence to treatment. Many strategies have been developed to improve adherence and increase the cure rate. To review systematically different interventions to improve adherence to TB treatment.

**Methods:** We performed a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) that compared the strategies: Directly Observed Treatment Short course (DOTS), financial incentives, food incentives and education/counseling vs. control to improve adherence to TB treatment. The primary outcome was cure rate; the secondary outcome was defaulted and mortality rate. The sources were MEDLINE (accessed by PubMed), Cochrane CENTRAL, LILACS and EMBASE from inception to October 2015.

**Results:** Our review included 22 studies. Our results demonstrated a significant increase of 18% with DOTS, and 16% with education and counseling in cure rate. In addition, reduction of 49% with DOTS, 26% with financial incentives and 13% with education and counseling about default rate. There was no statistically significant reduction in mortality rate with these interventions.

**Conclusions:** We observed that DOTS and education/counseling improve significantly the cure rate, as well as DOTS, education/counseling and financial incentives reduce the defaulted rate.

**Keywords:** Tuberculosis, Adherence, Intervention, Review.

## Background

Tuberculosis (TB) is a top infectious disease killer worldwide. In 2014, 9.6 million people fell ill with TB and 1.5 million died from the disease. TB is a leading killer of HIV-positive people: in 2015, 1 in 3 HIV deaths was due to TB. Globally in 2014, an estimated 480,000 people developed multidrug-resistant TB (MDR-TB). However, given that most deaths from TB are preventable, the death toll from the disease is still unacceptably high and efforts to combat it must be accelerated (14).

TB treatment can cure most people who have the disease using a combination of drugs in short-course chemotherapy. One of the most difficult problem in TB control is non adherence to treatment which is directly associated with the risk of acquiring drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, spread of the disease and even death (14,33). Many factors are associated with non-adherence to TB treatment: financial, social, familial, personal, and psychological. Male patients, young adults, illiterate, divorced/widowed, lacked health insurance, migrants, and individuals from poor socio-economic strata are more likely to be non-adherent (33,36–41).

Directly Observed Treatment Short course (DOTS) is the internationally recommended strategy for TB control to improve adherence, to reduce the risk of acquiring drug resistance, and to increase the chance of cure. One component of DOTS is to give medication under direct and supportive observation. It helps to ensure that the right drugs are taken at the right time for the full duration of treatment. However, DOTS has been questioned in some studies, which have suggested that DOTS is unnecessary and difficult to implement during the entire period of the study. Both self-administered treatment (SAT) and treatment observation by a family member have been proposed as acceptable alternatives (61). The adherence of patients to TB treatment is through the use of combined strategies; the health professional has full autonomy to develop and adapt these according to local conditions with: DOTS, unique treatment plan, nutritional support and social benefits (9).

Therefore, the aim of this study is to review studies that evaluated interventions to improve adherence to TB treatment. For that purpose, we

conducted a systematic literature review and meta-analysis of randomized trials.

## **Methods**

This systematic review and meta-analysis was reported according to PRISMA Statement and the Cochrane Collaboration.

### ***Eligibility criteria***

We included randomized clinical trials (RCTs) that compared the strategies DOTS, financial incentives, food incentives and education/counseling vs. control to improve adherence, which evaluated any of the following outcomes: cure rate, default rate, and mortality rate. Studies that included a pediatric population and latent tuberculosis were excluded. If a trial had multiple publications (or sub studies), the study was included only once.

The primary outcome measure was the cure rate, defined as the percentage of patients who completed 6 months of treatment and had 2 negative sputum examinations during treatment, of which 1 was at the end of treatment. Secondary outcome measures were default rate and mortality rate. Default rate was defined as the percentage of patients who interrupted the treatment for 2 consecutive months or more. Mortality rate was defined as the percentage of patients who died for any reason during the course of treatment.

### ***Search strategy***

We searched independently, in duplicate, the following electronic databases: MEDLINE (accessed by PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane CENTRAL), LILACS and EMBASE from inception to October 2015. The search strategy included the terms: “tuberculosis”, “directly observed therapy”, “food incentives”, “financial incentives”, “reminder systems”, “mobile phone”, “patient education”, “counseling”, and “health education”, associated with a high sensitivity strategy for the search of

randomized clinical trials. The searches were not limited to language and time. The strategies that were used for PubMed are descripts in Table 1 and other detailed strategies used are available on supplement.

**Table 1:** The search strategy in PubMed included the following:

#1	"Tuberculoses" OR "Kochs Disease" OR "Disease, Kochs" OR "Koch's Disease" OR "Disease, Koch's" OR "Koch Disease"
#2	"Directly observed therapy"[MeSH] OR "Directly observed therapy" OR "Therapy, Directly Observed" OR "Motivation" [MeSH] or "Motivation" OR "Disincentives" OR "Disincentive" OR "Incentives" OR "Incentive" OR "Financial support"[MeSH] OR "Financial Support" OR "Financial supports" OR "Support, Financial" OR "Supports, Financial" OR "economic support" OR "Monetary incentive" OR "Reminder systems"[MeSH] OR "Reminder systems" OR "Reminder system" OR "System, Reminder" OR "Systems, Reminder" OR "Cell Phones"[MeSH] OR "Cell phones" OR "Mobile phones" OR "Smart phones" OR "Text messaging"[MeSH] OR "Text messaging" OR "Text messages" OR "Short Message Service" OR "Counseling"[MeSH] OR "Counseling" OR "Counselors" OR "Counselor" OR "Health education"[MeSH] OR "Health education" OR "Education, Health" OR "Community Health Education" OR "Health Education, Community" OR "Education, Community Health" OR "Patient Education"[MeSH] OR "Patient Education" OR "Education of patients" OR "Education, Patient" OR "Patient Education" OR "food baskets" OR "food incentives" OR "food packages" OR "voucher"
#3	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latinsquare"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))

### ***Study selection and data extraction***

Titles and abstracts of all articles identified by the search strategy were independently evaluated by two investigators (A.M.M and C.S.O.), in duplicate. None of the abstracts provided sufficient information regarding the inclusion and exclusion criteria selected for full-text evaluation. In the second phase, the same reviewers independently evaluated these full-text articles and made their selection in accordance with the eligibility criteria. Disagreements between reviewers were solved by consensus, and, if the disagreement persisted, the text was evaluated by a third reviewer (D.R.S).

Two reviewers (A.M.M. and C.S.O.) conducted data extraction independently using standardized forms; disagreements were solved by consensus or by a third reviewer (D.R.S). The primary endpoint extracted was cure rate. In addition, default rate and mortality rate were also analyzed individually as secondary endpoints. The structured data collection form for extract study characteristics included: country where the study was conducted, date of enrolment, study design, study setting, patient population features; numerical data extracted included: number of patients in each study, number of patients in each group, and cure, default and mortality rates in each study group.

### **Assessment of risk of bias**

Study quality assessment was analyzed descriptively, according to the method proposed by Cochrane Collaboration, considering the following characteristics: adequate sequence generation, allocation concealment, blinding of assessors of outcomes, use of intention-to-treat analysis and description of losses and exclusions. Studies without a clear description of any of these aspects were considered not informed. Use of intention-to-treat analysis was considered as: confirmation on study assessment that the number of participants randomized and the number analyzed were identical. Quality



assessment was independently performed by two reviewers (A.M.M and C.S.O).

### **Summary of evidence: GRADE-criteria**

The quality of the evidence was evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. For each specific outcome, the quality of evidence was based on 5 factors: (1) risk of bias; (2) inconsistency; (3) indirectness; (4) imprecision; and (5) publication bias. The GRADE approach resulted in four levels of quality of evidence: high, moderate, low and very low, and was performed from <http://www.guidelinedevelopment.org/>.

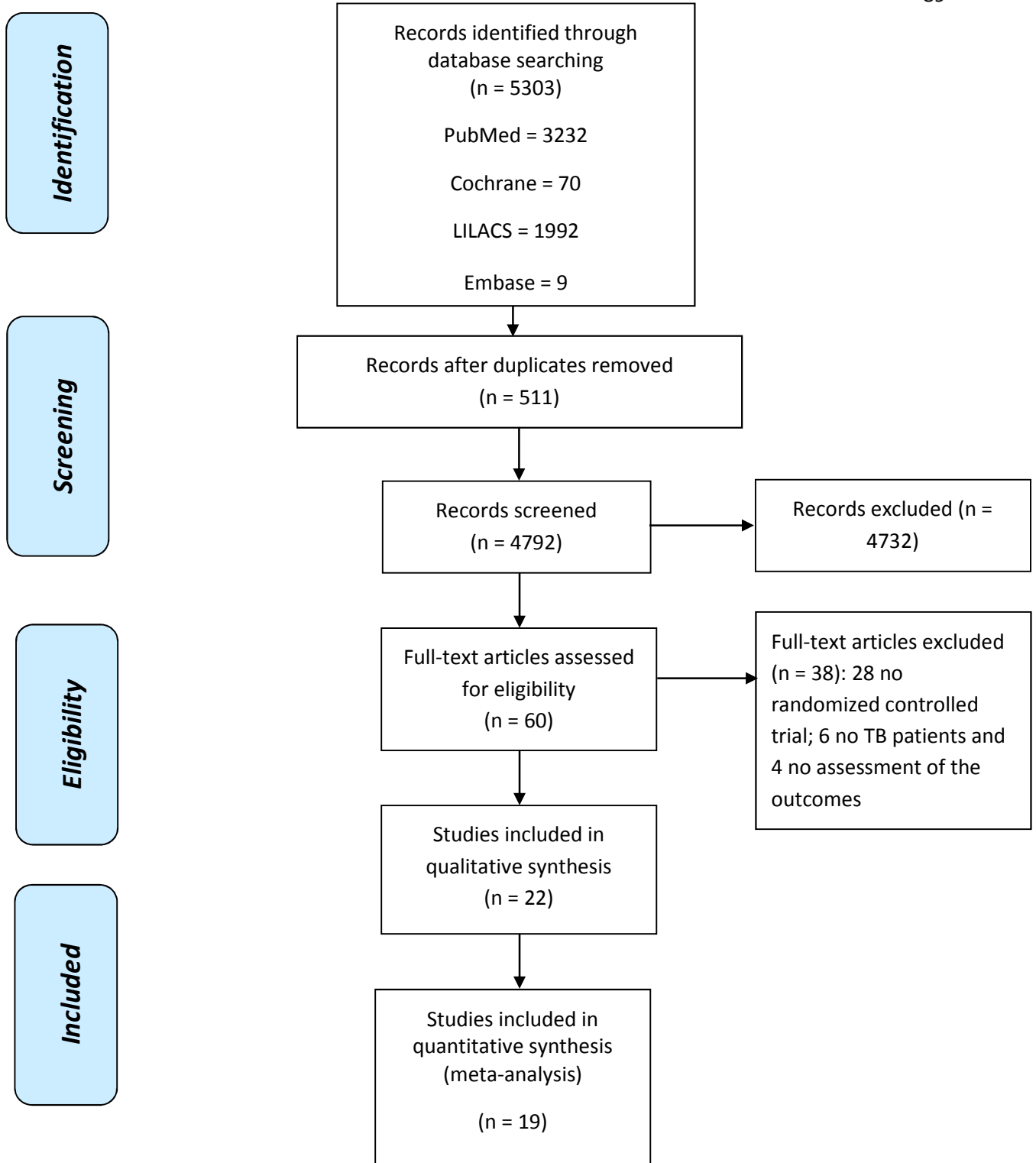
### **Statistical analysis**

Summary risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated with random-effect models (Mantel-Haenszel) according to the number of events reported in the original studies or substudies intention-to-treat analysis. Statistical heterogeneity of the treatment effects among studies was assessed using the inconsistency  $I^2$  test, in which values above 25% and 50% were considered to indicate moderate and high heterogeneity, respectively. Meta-analysis was performed for all outcomes and conducted using Review Manager Version 5.3 (Cochrane Collaboration). Sensitivity analyses were carried out based on the different types of interventions.

## **Results**

### **Study selection**

Our searches retrieved a total of 5303. A total of 511 duplicates were identified and removed. After reading the title and abstract (when available), we selected 60 articles for full text review. Of these, 22 RCT were included. The studies were from different countries and different types of interventions. Figure 1 shows the flow diagram of study selection.



**Figure 1** Flow diagram of study selection.

## Study characteristics

The studies were organized in sections according to the type of intervention (Table 1): DOTS vs SAT, DOTS community vs DOTS health facility, DOTS family vs DOTS community, financial incentives vs control, food incentive vs control, education/counseling vs control and other forms of intervention to improve adherence to TB treatment.

Out of the studies included, 100% presented adequate sequence generation, 89% reported allocation concealment, 26% had blinded assessment of outcomes, 100% described losses to follow-up and exclusions and 84% used the intention-to-treat principle for statistical analyses (Table 2).

**Table 2** Summary of included studies.

<b>Authors and year of publication</b>	<b>Study location</b>	<b>Number of patients (I/C)</b>	<b>Intervention</b>	<b>Control</b>
<b>DOTS vs SAT</b>				
Clarke et al., 2005 (64)	South Africa	76/89	DOT from the LHW. The intervention team consisted of an experienced clinic nurse and two LHW trainers	Self-supervision
Hsieh et al., 2008 (69)	Taiwan	32/32	DOT for the first two months, seven days a week. The group did self-administration after the second month with one unscheduled home visit per week by a case manager. The subjects in the group were offered clinical medical care and nursing instructions according to the clinical pathway for TB	Routine ward care without any additional intervention and had a clinic follow-up visit with a case manager once per month.

			during hospitalization	
Kamolratanaku I et al., 1999 (63)	Thailand	414/422	DOT group - The patients' drug intake was supervised daily by individual patient supervisors. Health Centre staff visited the patients' homes: twice per month during the initial 2 months of treatment, and once per month during the remaining 4 months.	Self-supervised (SS) group - No treatment supervision was offered between follow-up visits.
Sivaraj et al., 2014 (65)	India	50/50	DOTS	without DOTS
Tandon et al., 2002 (105)	India	226/153	DOTS was monitored by educated patient attendant, village school teacher, in association with medical personnel.	SAT
Thiam et al., 2007 (67)	Africa	778/744	reinforced counseling through improved communication between health personnel and patients, decentralization of treatment, choice of DOT supporter by the patient, and reinforcement of supervision activities	TB control program procedures remained unchanged
Toyota et al., 2003 (66)	Japan	135/124	DOT	SAT
Zwarenstein et	South	111/105	DOT by clinic nurses. Attendance was expected 5	Self-supervision - patients to visit the clinic

al., 1998 (70)	Africa		days a week for 8 weeks for new patients and for 12 weeks for retreatment patients. After this time, attendance was expected 3 days a week for the continuation phase.	once a week, or to send a family member to collect drugs
----------------	--------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------

**DOTS community x DOTS health facility**

Lwilla et al., 2003 (77)	Tanzania	221/301	Community-based BDOT - a community member living in the same village as that of the patient observed the patient daily during the first 2 months (intensive treatment phase) and visited health facility monthly.	Institutional-based DOT - the patient had to visit the health facility daily to be observed while swallowing the medications (the first months) and every month in the continuation phase of 6 months
Wandwalo et al., 2004 (79)	Tanzania	260/327	Community-based DOT using guardians and former TB patients. A guardian was defined as a family member or a close relative living with the patient	Health facility-based DOT - to visit TB clinic daily during the 2-month intensive phase for their drug intake to be observed by a health worker.

**DOTS family x DOTS community**

Newell et al., 2006 (73)	Nepal	358/549	Family-member DOTS - strategy with drug taking supervised daily by a household member selected by the patient, with drugs provided to the patient's supervisor every week. Government workers provided dedicated tracing.	Community DOTS - strategy with drug taking supervised daily by a female community health volunteer or a village health worker, with drugs provided to the supervisor every month.
--------------------------	-------	---------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Wright et al., 2004 (74)	Swaziland	664/662	A family member or career was nominated by the patient to become the treatment supporter. This person was then trained in observing the patient take his/her medication on a daily basis, reminding them if they forgot, and recording adherence. Patients visited the community health worker on a weekly basis to check on side effects, adherence and for general health education.	Community health workers acted as treatment supporters with the patient visiting them every day for direct observation of treatment. The health worker was trained in observing the patient take his/her medication on a daily basis, reminding them if they forgot and recording adherence.
--------------------------	-----------	---------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Financial incentives vs control

Baral et al., 2014 (89)	Nepal	42/81	Combined counseling and financial support - Patients receiving counseling individually and in small group provided for every 2-3 weeks. Patients receiving financial support were given 2000 Nepali Rupees – NRs – (US\$ 28) per month: this was meant to cover local transport, food and rental costs, but patients were free to use it as they chose.	Usual care - no support
Lutge et al., 2013 (87)	South Africa	2107/1984	It was offered to patients by nurses a monthly voucher of 120.00 ZAR (approximately US\$15) until the completion of their treatment. Vouchers were redeemed at local shops for	Usual TB care

			foodstuffs.	
--	--	--	-------------	--

### Food incentive vs control

Jahnavi et al., 2010 (90)	India	36/36	Nutritional supplement group - An estimate of the current dietary intake was made from a 24-hour food recall, with advices about the dietary, dietary plan, food supplements.	Not supplement group - only given general advice and instructed to increase their food intake
Martins et al., 2009 (35)	Timor-Leste	136/129	Supplementary food - Patients in the intervention group were asked to attend the clinic at mid-day. They received food every time they attended the clinic. In the intensive phase, each day they were provided with one bowl of "feijoada", a locally popular meat, red kidney beans, and vegetable stew with rice, at the clinic. During the continuation phase of the treatment, patients were given a food parcel containing unprepared food to take home.	Nutritional advice - verbal and written advice concerning the types of locally available food that would constitute a balanced diet likely to assist cure of TB.
Sudarsanam et al., 2011 (91)	India	48/49	Nutritional supplement plus standard of care	Standard of care alone

---

**Education and counseling vs control**


---

Alvarez Gordillo et al., 2003 (86)	Mexico	44/43	Educational strategies	Control group
Liefooghe et al., 1999 (84)	Pakistan	504/515	Counseling - ambulatory patients: received individual counseling from a counselor each time they attended for follow-up assessment admitted patients: received weekly counseling in the TB ward	No counseling - Patients were given usual explanations about their disease and treatment by the medical staff

---

**Other studies**


---

Kunawararak et al., 2011 (96)	Thailand	19/19	DOTS with a daily phone call reminder to take their medication using a mobile phone.	DOTS only
Mohan et al., 2003 (106)	Iraq	240/240	Patients received visits at home from a local volunteer in order to motivate them to attend the health Centre daily.	Not visits – DOT conventional
Walley et al., 2001 (107)	Pakistan	165/170	DOTS by family members.	DOTS by health workers

DOTS: Directly Observed Treatment Short Course; SAT: Self-Administered Therapy;LHW: Lay Health Workers



**Table 3 - Risk of bias of included studies**

Study, year	Adequate Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Outcome Assessors	Description of Losses and Exclusions	Intention-to-treat Analysis
Clarke et al., 2005 (64)	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Hsieh et al., 2008 (69)	Yes	Yes	Unclear	Yes	No
Kamolratanakul et al., 1999 (63)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Lwilla et al., 2003 (77)	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Newell et al., 2006 (73)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sivaraj et al., 2014 (65)	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Tandon et al., 2002 (105)	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Thiam et al., 2007 (67)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Toyota et al., 2003 (66)	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Wandwalo et al., 2004 (79)	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Wright et al., 2004 (74)	Yes	Yes	Yes	Yes	No

Zwarenstein et al., 1998 (70)	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Baral et al., 2014 (89)	Yes	No	Unclear	Yes	Yes
Jahnvi et al., 2010 (90)	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes
Lutge et al., 2013 (87)	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Martins et al., 2009 (35)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sudarsanam et al., 2011 (91)	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Alvarez et al., 2003 (86)	Yes	No	Unclear	Yes	Yes
Liefooghe et al., 1999 (84)	Yes	Yes	Unclear	Yes	No

Table 4. GRADE

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Cure rate - DOTS vs SAT												
8	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	1485/1822 (81.5%)	1201/1719 (69.9%)	RR 1.18 (1.08 to 1.28)	126 more per 1.000 (from 56 more to 196 more)	⊕⊕□□ LOW	
Cure rate - DOTS community vs DOTS health facility												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	none	338/481 (70.3%)	419/628 (66.7%)	RR 1.03 (0.97 to 1.10)	20 more per 1.000 (from 20 fewer to 67 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE	
Cure rate - DOTS family vs DOTS community												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	very serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	759/1020 (74.4%)	918/1213 (75.7%)	<b>RR 1.02</b> (0.94 to 1.11)	<b>15 more per 1.000</b> (from 45 fewer to 83 more)	⊕⊕□□ LOW	
Cure rate – Education and counseling vs control												
2	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	not serious	none	281/548 (51.3%)	250/558 (44.8%)	<b>RR 1.16</b> (1.05 to 1.29)	<b>72 more per 1.000</b> (from 22 more to 130 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE	
Cure rate – Food incentives vs control												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	181/220 (82.3%)	170/214 (79.4%)	<b>RR 1.07</b> (0.95 to 1.21)	<b>56 more per 1.000</b> (from 40 fewer to 167 more)	⊕⊕□□ LOW	
Cure rate –Financial incentives vs control												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	727/2149 (33.8%)	762/2065 (36.9%)	<b>RR 1.00</b> (0.81 to 1.23)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 70 fewer to 85 more)	⊕⊕□□ LOW	
Defaulted rate - DOTS vs SAT												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
5	randomised trials	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	114/1513 (7.5%)	238/1484 (16.0%)	<b>RR 0.51</b> (0.32 to 0.84)	<b>79 fewer per 1.000</b> (from 26 fewer to 109 fewer)	⊕□□□ VERY LOW	
Defaulted rate - DOTS community vs DOTS health facility												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	92/481 (19.1%)	84/628 (13.4%)	<b>RR 1.04</b> (0.34 to 3.19)	<b>5 more per 1.000</b> (from 88 fewer to 293 more)	⊕□□□ VERY LOW	
Defaulted rate - DOTS family vs DOTS community												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	none	106/1020 (10.4%)	116/1213 (9.6%)	<b>RR 0.98</b> (0.77 to 1.26)	<b>2 fewer per 1.000</b> (from 22 fewer to 25 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE	
Defaulted rate – Financial incentives vs control												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	none	164/2149 (7.6%)	217/2065 (10.5%)	<b>RR 0.74</b> (0.61 to 0.90)	<b>27 fewer per 1.000</b> (from 11 fewer to 41 fewer)	⊕⊕⊕□ MODERATE	
Defaulted rate - Education and counseling vs control												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	none	235/548 (42.9%)	277/558 (49.6%)	<b>RR 0.87</b> (0.77 to 0.98)	<b>65 fewer per 1.000</b> (from 10 fewer to 114 fewer)	⊕⊕⊕□ MODERATE	
Mortality rate - DOTS vs SAT												
4	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	40/1378 (2.9%)	50/1360 (3.7%)	<b>RR 0.75</b> (0.37 to 1.53)	<b>9 fewer per 1.000</b> (from 19 more to 23 fewer)	⊕⊕□□ LOW	
Mortality rate - DOTS community vs DOTS health facility												



Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	29/481 (6.0%)	69/628 (11.0%)	<b>RR 0.36</b> (0.06 to 2.33)	<b>70 fewer per 1.000</b> (from 103 fewer to 146 more)	⊕□□□ VERY LOW	
Mortality rate - DOTS family vs DOTS community												
2	randomised trials	not serious	very serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	128/1020 (12.5%)	138/1213 (11.4%)	<b>RR 0.88</b> (0.43 to 1.78)	<b>14 fewer per 1.000</b> (from 65 fewer to 89 more)	⊕⊕□□ LOW	
Mortality rate – Financial incentives vs control												

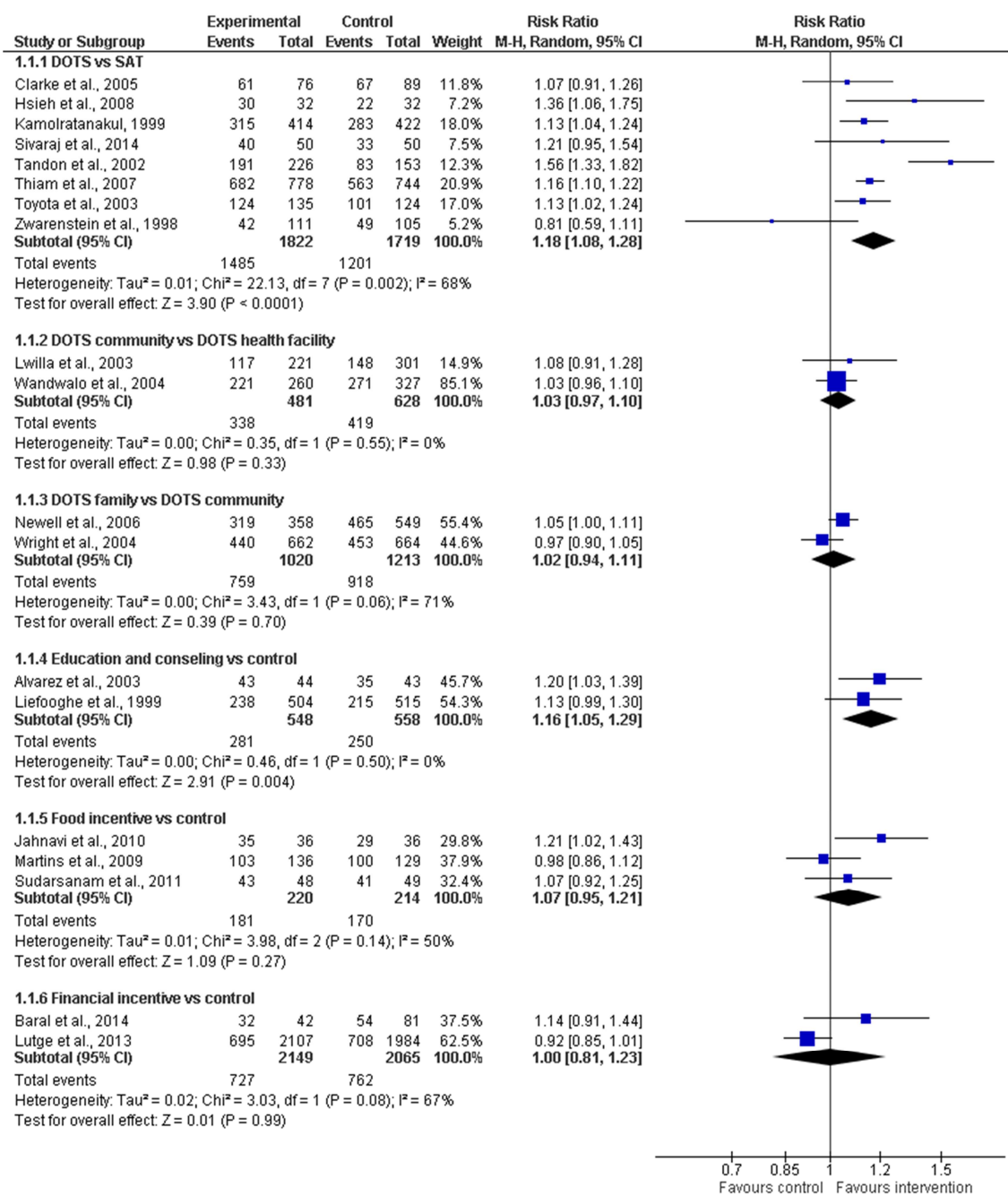
Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Interventions	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	none	153/2149 (7.1%)	145/2065 (7.0%)	<b>RR 1.02</b> (0.82 to 1.27)	<b>1 more per 1.000</b> (from 13 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

1. No explanation was provided

### Primary outcome

Nineteen articles evaluated cure rate (Figure 3), and eight articles (n=3,541) that evaluated DOTS and SAT showed that DOTS was superior to SAT (RR 1.18, 95% CI 1.08 – 1.28,  $I^2$  68%) (63–67,69,70,105). Two articles compared DOTS community and DOTS health facility (n = 1,109) and thus showed no significant difference (RR 1.03, 95% CI 0.97 – 1.10,  $I^2$  0%) (77,79). Two studies that compared DOTS family and DOTS community (n = 2,233) showed no significant difference between the two DOT strategies for cure rate (RR 1.02, 95% CI 0.94 – 1.11,  $I^2$  71%) (73,74). Two studies that compared Educational/counseling with control (n = 1,106) for cure rate showed that Educational/counseling was superior to control (RR 1.16, 95% CI 1.05 – 1.29, p = 0.004,  $I^2$  0%) (84,86). Three studies evaluated cure rate comparing food incentives vs control and showed no significant difference (n = 434; RR 1.07, 95% CI 0.95 – 1.21, p = 0.27,  $I^2$  50%) (35,90,91), as well as two articles comparing financial incentives and control showed no significant difference between strategies and control (n = 4,214; RR 1.00, 95% CI 0.81 – 1.23, p = 0.99,  $I^2$  67%)(87,89). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered low (based on the risk of bias and inconsistency of the results) (Table 3).



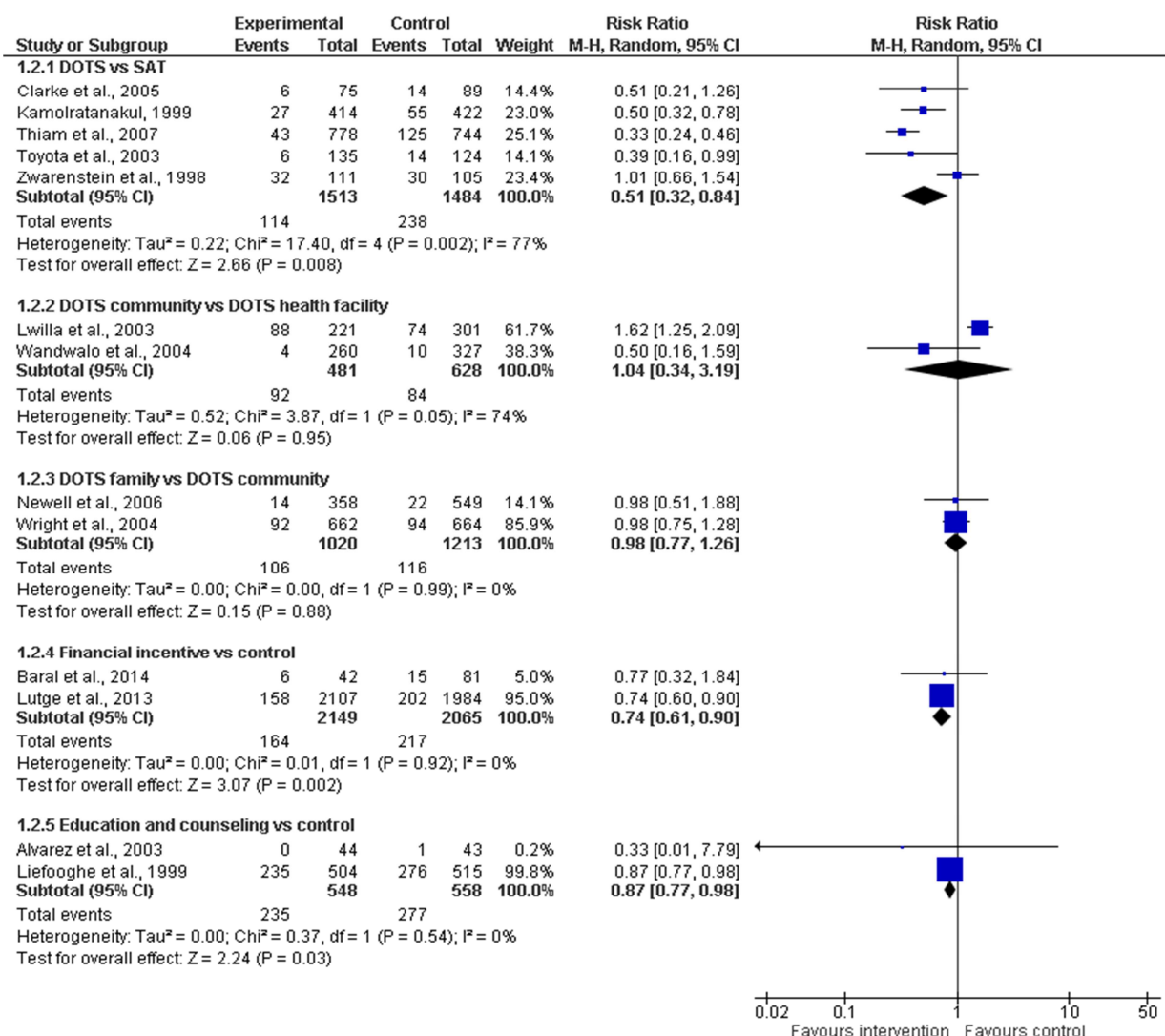
DOTS: Directly Observed Treatment Short Course; SAT: Self-Administered Therapy

**Figure 2.** Cure rate

## Secondary outcomes

### Defaulted rate

Fourteen articles evaluated defaulted rate (Figure 4). The meta-analysis of the all five studies for defaulted rate showed that DOT was superior to SAT, reducing the defaulted rate by 49% (RR 0.51, 95% IC 0.32 – 0.84,  $p = 0.008$ ) (63,64,66,67,70). There were 26% and 13% reduction in defaulted rate in patients submitted to Financial incentives and education/counseling vs control with RR 0.74 (95% CI 0.61 – 0.90,  $p = 0.002$ ,  $I^2$  0%) (87,89) and RR 0.87 (95% CI 0.77 – 0.98,  $p = 0.03$ ,  $I^2$  0%) (84,86), respectively. Three studies that compared DOTS community and DOTS health facility showed no significant difference (RR 1.04, 95% CI 0.34 – 3.19,  $p = 0.95$ ,  $I^2$  74%) (77,79) as well, two studies comparing DOTS family and DOTS community (RR 0.98, 95% CI 0.77 – 1.26,  $p = 0.98$ ,  $I^2$  0%) (73,74). Based on the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome was considered low based on the risk of bias and inconsistency of the results (Table 3).



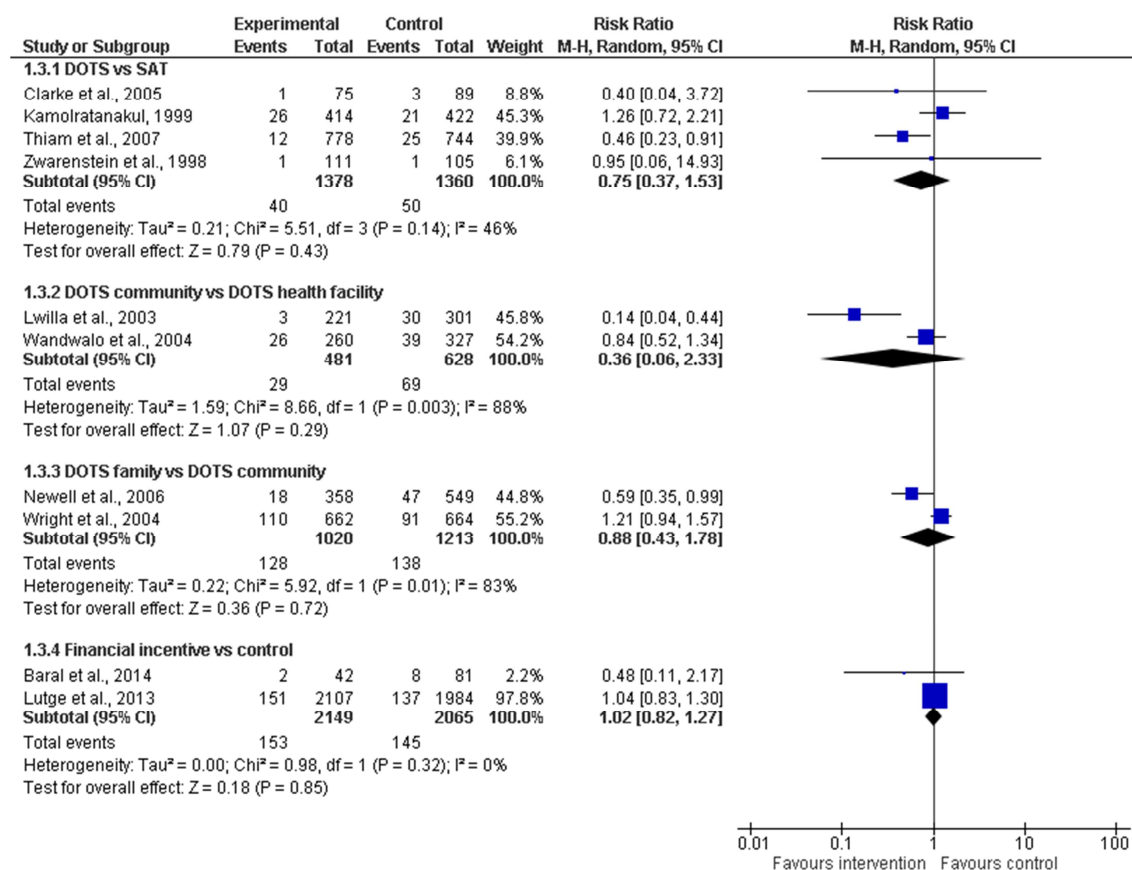
DOTS: Directly Observed Treatment Short Course; SAT: Self-Administered Therapy

**Figure 3.** Defaulted rate

### Mortality rate

Ten articles evaluated mortality rate (Figure 4). Meta-analyses revealed that the relative risk of patient death during TB treatment is not significant in the subgroups of interventions. DOTS vs SAT showed a RR 0.75 (95% IC 0.37 – 1.53,  $p = 0.43$ ) (63,64,67,70); DOTS community vs DOTS health facility showed a RR 0.36 (95% IC 0.06 – 2.33,  $p = 0.29$ ) (77,79); DOTS family vs DOTS community showed RR 0.88 (95% IC 0.43 – 1.78,  $p = 0.72$ ) (73,74) and

financial incentive vs control a RR 1.2 (95% IC 0.82 – 1.27,  $p = 85$ ) (87,89). According to the GRADE approach, the quality of the evidence for this outcome is low based on the risk of bias and inconsistency of the results in the analysis (Table 3).



DOTS: Directly Observed Treatment Short Course; SAT: Self-Administered Therapy

**Figure 4.** Mortality rate

### Assessment of study quality and risk of bias

Based on the GRADE criteria, the quality of the included studies ranged from very low to moderate. The quality and the risk of bias assessments are provided in Additional file.

## Discussion

In this article, we performed a systematic review and meta-analysis evaluating the impact of many interventions to improve adherence to TB treatment, consequently, to increase cure rate and less defaulted rate. Our results demonstrated a significant increase of 18% with DOTS and 16% with education and counseling in cure rate. In addition, reduction of 49% with DOTS, 26% with financial incentives and 13% with education and counseling about defaulted rate. There was no statistically significant reduction in mortality rate with these interventions.

The success of treatment for tuberculosis, assuming an appropriate drug regimen prescribed, depends largely on patient's adherence to the regime. Membership is not an easy task, either for the patient or for the provider. Typically, treatments of this kind are incompatible with the culture practice of patients, beliefs, and life circumstances. Consequently, without adequate support to treatment, a significant proportion of patients with tuberculosis discontinue treatment before the end of the planned period or take medication irregularly. Then, the inability to complete the treatment for tuberculosis can lead to prolonged infection, poor outcomes of treatment and drug resistance (31).

Our analysis showed that the DOTS increases significantly the cure rate (RR 1.18, 95% CI: 1.08 – 1.28,  $n = 3541$ ,  $p < 0.0001$ ) and decreases the defaulted rate (RR 0.51, 95% CI: 0.32 – 0.84),  $n = 2997$ ,  $p = 0.008$ ) when compared with SAT. The meta-analysis of Xu et al (5), which included five trials compared DOT versus SAT, showed that the TB cure was lower with SAT across all studies than with DOTS (range 41% to 67%), and that DOTS did not substantially improve this (RR 1.08, 95% CI 0.91 to 1.27;  $n = 1645$ ) (108). Direct observation and regular home visits by health workers appear to reduce the risk of non-adherence to tuberculosis treatment (41).

The meta-analysis of Zhang et al which included 8 RCTs comparing CB-DOT and clinic-based DOT showed that CB-DOT improved TB treatment outcomes, promoting successful treatment with RR 1.11, 95% CI 1.02-1.19



(109). The DOTS supervised by a patient's family member or someone in the community is effective and low cost (78). In this present study, we did not find a significant association between CB-DOT, clinic-based DOT and cure rate.

Education and counseling increased the cure rate (RR 1.16, 95% CI: 1.05 – 1.29, n = 1106, p = 0.004) and decreased the defaulted rate (RR 0.87, 95% CI: 0.77 – 0.98, n = 1106, p = 0.03). A meta-analysis which included only 3 RTCs (n=1437) examined the effects of different educational and counseling interventions on adherence to treatment. Overall, education or counseling interventions may increase successful treatment completion but the magnitude of benefit is likely to vary depending on the nature of the intervention, and the setting. In a four-arm trial, counseling by nurses via telephone increased the proportion of participants completing treatment from 65% to 94%, and counseling by nurses through home visits increased completion to 95%. Both of these interventions were superior to counseling by physicians at the tuberculosis clinic (110). Many factors are associated with the non-adherence to TB treatment: social, familial, personal, psychological factors, and knowledge about TB and TB treatment (29,33,36–41,43,44). Psychological counseling and health education services decrease the level of non-adherence among TB patients and it is recommended on regular treatment. This could be best achieved if these interventions are guided by behavioral theories and incorporated into the routine of TB treatment strategy (34).

Studies have shown which use of incentives during TB treatment help patients to comply and complete treatment. Financial incentives and education/counseling lower the defaulted rate (RR 0.74, 95% CI: 0.61 – 0.90, n = 4214, p = 0.002) in our study. A meta-analysis including 15 randomized studies and evaluating reinforcement interventions to medication adherence showed a significant improve in adherence in the intervention group compared to control conditions with an overall effect size of 0.77 (95% CI, 0.70-0.84; p<0.001) (111). Another meta-analysis compared different types of incentives and demonstrated that an immediate cash incentive may be more effective than delaying the incentive until the completion of treatment (RR 1.11, 95% CI 0.98 to 1.24). Cash incentives may be more effective than non-cash incentives (RR 1.26, 95% CI 1.02 to 1.56), and higher cash incentives may be more effective

than lower cash incentives (RR 1.08, 95% CI 1.01 to 1.16) (112). Tuberculosis is a disease directly related to poverty, poor living condition, malnutrition, and limited access to good public services. Then, interventions with financial incentives to help in food and transport found strong differences in compliance to treatment.

Our study has a number of limitations. Firstly, most studies included in our systematic review may not represent the current situation, since the interventions depend of the setting. There was significant heterogeneity among the studies, which could not be fully explained by the subgroup analyses. However, strengths were including only RCTs, performing a meta-analysis, embracing search studies of all languages and type of interventions.

We conclude that many strategies show benefit in the TB treatment outcomes. DOTS and education/counseling improve significantly the cure rate, as well as DOTS, education/counseling and financial incentives reduce the defaulted rate.

### **Potential Conflict of Interest**

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### **Funding**

The present study has received financial support from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE-HCPA). Alice Mânica Müller was recipient of fellowship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Cecília Susin Osório was recipient of fellowship from PIBIC UFRGS-CNPq.

## References

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: WHO; 2014. 171 p.
2. Mkopi A, Range N, Lwilla F, Egwaga S, Schulze A, Geubbels E, et al. Adherence to Tuberculosis Therapy among Patients Receiving Home-Based Directly Observed Treatment: Evidence from the United Republic of Tanzania. *PLoS One*. 2012;7(12): e51828.
3. Kulkarni P, Akarte S, Mankeshwar R, Bhawalkar J, Banerjee A, Kulkarni A. Non-adherence of new pulmonary tuberculosis patients to anti-tuberculosis treatment. *Ann Med Health Sci Res [Internet]*. 2013;3(1):67–74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3634227&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Rondags A, Himawan AB, Metsemakers JF, Kristina TN. Factors influencing non-adherence to tuberculosis treatment in Jepara, central Java, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(4):859–68.
5. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:169.
6. Gallardo CR, Gea Velazquez De Castro MT, Requena Puche J, Miralles Bueno JJ, Rigo Medrano MV, Aranaz Andres JM. Factors associated with treatment adherence for tuberculosis infection. *Aten Primaria [Internet]*. 2014;46(1):6–14. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52907601\nhttp://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.05.009\nhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=02126567&id=doi:10.1016/j.aprim.2013.05.009&atitle=Factors+associated+w](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52907601\nhttp://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.05.009\nhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=02126567&id=doi:10.1016/j.aprim.2013.05.009&atitle=Factors+associated+w)
7. Widjanarko B, Gompelman M, Dijkers M, van der Werf MJ. Factors that influence treatment adherence of tuberculosis patients living in Java, Indonesia. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:231–8.
8. Herrero MB, Ramos S, Arrossi S. Determinants of non adherence to tuberculosis treatment in Argentina: Barriers related to access to treatment. *Rev Bras Epidemiol [Internet]*. 2015;18(2):287–98. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84931055568&partnerID=40&md5=afdf4fe07f70c481ce319c67386a51d3>
9. Friedena TR, Sbarbarob JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: The importance of direct observation. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85(5):407–9.
10. Ministério de Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 46 - n. 21. Brasília: Secretaria de Vigilância em saúde; 2015.
11. Clarke M, Dick J, Zwarenstein M, Lombard CJ, Diwan VK. Lay health worker intervention with choice of DOT superior to standard TB care for farm dwellers in South Africa: A cluster randomised control trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):673–9.
12. Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the

- efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs* [Internet]. 2008;17(7):869–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850292>
13. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C, et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(5):552–7.
  14. Sivaraj R, Umarani S, Parasuraman S, Muralidhar P. Revised National Tuberculosis Control Program regimens with and without directly observed treatment, short-course: A comparative study of therapeutic cure rate and adverse reactions. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2014;5(1):16–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3915363&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  15. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci.* 2002;56(1):19-21.
  16. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL, et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(4):380–6.
  17. Toyota E, Kobayashi N, Houjou M, Yoshizawa A, Kawana A, Kudo K. Usefulness of directly observed therapy (DOT) during hospitalization as DOTS in Japanese style. *Kekkaku.* 2003;78(9):581–5.
  18. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1998;352(9137):1340–3.
  19. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J, et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Heal.* 2003;8(3):204–10.
  20. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(10):1248–54.
  21. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: Cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9514):903–9.
  22. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J, et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2004;9(5):559–65. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2004.01230.x/pdf>
  23. Baral SC, Aryal Y, Bhattra R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public*

- Health [Internet]. 2014;14:46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3898066&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2013;14(1):154. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3680200&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  25. Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*. 2010;51(12):957–62.
  26. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*. 2009;339:b4248.
  27. Sudarsanam TD, John J, Kang G, Mahendri V, Gerrior J, Franciosa M, et al. Pilot randomized trial of nutritional supplementation in patients with tuberculosis and HIV-tuberculosis coinfection receiving directly observed short-course chemotherapy for tuberculosis. *Trop Med Int Heal*. 2011;16(6):699–706.
  28. Alvarez Gordillo GDC, Alvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. *Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso em Chiapas, México* [Educational strategy for improving patient compliance with the tuberculosis treatment regimen in Chiapas, Mexico]. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2003;14(6):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14769157>
  29. Liefoghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(12):1073–80.
  30. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K, et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(6):1444–51.
  31. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *East Mediterr Heal J*. 2003;9(4):702–8.
  32. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: A randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*. 2001;357(9257):664–9.
  33. Hopewell PC, Fair EL, Uplekar M. Updating the International Standards for Tuberculosis Care. Entering the era of molecular diagnostics. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):277–85.
  34. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5) CD003343.. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022367>
  35. Zhang H, Ehiri J, Yang H, Tang S, Li Y. Impact of community-based DOT on

- tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(2): e0147744
36. Maciel EL, Silva AP, Meireles W, Fiorotti K, Hadad DJ, Dietze R. *Tratamento supervisionado em pacientes portadores de tuberculose utilizando supervisores domiciliares em Vitória, Brasil* [Directly observed therapy using home-based supervisors for treating tuberculosis in Vitoria, Brazil]. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):506–13.
  37. M'Imunya MJ, Volmink J. Education and counselling for promoting adherence to the treatment of active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
  38. Mateus-Solarte JC, Carvajal-Barona R. Factors predictive of adherence to tuberculosis treatment, Valle del Cauca, Colombia. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2008;12:520–6. Available from: <http://www.ingentaconnect.com.proxy.uchicago.edu/search/download?pub=infobike://iuatld/ijtd/2008/00000012/00000005/art00008&mimetype=application/pdf>
  39. Theron G, Peter J, Zijenah L, Chanda D, Mangu C, Clowes P, et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15:253. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4487582&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  40. Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat* [Internet]. 2013;2013:1–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3649695&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  41. Tola HH, Shojaeizadeh D, Tol A, Garmaroudi G, Yekaninejad MS, Kebede A, et al. Psychological and Educational Intervention to Improve Tuberculosis Treatment Adherence in Ethiopia Based on Health Belief Model: A Cluster Randomized Control Trial. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2016 May 23];11(5):e0155147. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155147>
  42. Petry NM, Rash CJ, Byrne S, Ashraf S, White WB. Financial reinforcers for improving medication adherence: Findings from a meta-analysis. *Am J Med*. 2012;125(9):888–96.
  43. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015;9:CD007952. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4563983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

## Supplement

### Search strategy

For this study, terms sensitive for search ERC were used. The strategies used for each base are described above.

**Table 2:** The search strategy in EMBASE included the following:

<b>#1</b>	“Tuberculoses”
<b>#2</b>	'directly observed therapy'/exp OR 'motivation'/exp OR 'financial management'/exp OR 'reminder system'/exp OR 'mobile phone'/exp OR 'text messaging'/exp OR 'counseling'/exp OR 'health education'/exp OR 'patient education'/exp OR incentives OR 'economic support' OR 'monetary incentive' OR 'smart phones' OR 'short message services' OR 'food baskets' OR 'food incentives' OR 'food packaging' OR voucher
<b>#3</b>	[randomized controlled trial]/lim OR [humans]/lim OR [embase]/lim OR ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>

**Table 3:** The search strategy in Lilacs included the following:

<b>#1</b>	“Tuberculose”
<b>#2</b>	Adolescente OR Adulto OU “Adulto Jovem” OR Humanos
<b>#3</b>	“Ensaio Clínico” OR “Ensaio Clínico Controlado” OR “Ensaio Clínico Controlado Aleatório”

<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>
-----------	-------------------------

**Table 4:** The search strategy in Cochrane included the following:

<b>#1</b>	"Tuberculosis"
<b>#2</b>	"Directly Observed Therapy" OR "Motivation" OR "Financial Support" OR "Reminder Systems" OR "Cell Phones" OR "Text messaging" OR "Counseling" OR "Health Education" OR "Patient Education"
<b>#3</b>	"Trials"
<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>



## 9 CONCLUSÕES

Uma intervenção baseada em estratégia educativa e supervisão à distância no manejo pós-alta hospitalar de casos novos de tuberculose diagnosticados no hospital teve um efeito positivo de pequena magnitude na taxa de cura. Secundariamente, a taxa de abandono do tratamento foi significativamente reduzida com a intervenção. Apesar dos efeitos positivos da intervenção, a taxa de cura foi menor do que a recomendada pela OMS.

Muitas estratégias com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento apresentam impacto positivo nos desfechos. TDO e estratégias educativas melhoram significativamente a taxa de cura, assim como TDO, estratégias educativas e incentivos financeiros reduzem a taxa de abandono.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma intervenção baseada em estratégia educativa e supervisão à distância no manejo pós-alta hospitalar de casos novos de tuberculose diagnosticados no hospital mostrou um efeito positivo de pequena magnitude na taxa de cura. Já a taxa de abandono do tratamento foi significativamente reduzida com a intervenção. Apesar dos efeitos positivos da intervenção, a taxa de cura foi menor do que a recomendada pela OMS.

O presente estudo mostra algumas limitações, como ter sido aplicado em um único centro; e a estimativa do tamanho da amostra ter sido calculada com base em um grande impacto positivo de 17% na taxa de cura para intervenção, o que pode ter subestimado o tamanho da amostra. Por isso, a importância de futuros ensaios clínicos com maior tamanho amostral e acompanhamento durante todo o período de tratamento são necessários, devendo-se considerar o desenvolvimento de estratégias educacionais associados com DOTS e outras estratégias de suporte.

As evidências demonstram que muitas estratégias apresentam impacto positivo nos desfechos do tratamento da TB. O TDO e as estratégias educativas melhoram significativamente a taxa de cura, assim como TDO, estratégias educativas e incentivos financeiros reduzem a taxa de abandono. Nosso estudo apresentou uma significativa heterogeneidade entre os estudos, que não pôde ser totalmente explicada pela análise de subgrupos. Sugere-se novas revisões sistemáticas e metanálises com estudos homogêneos para mostrar maior impacto das estratégias sobre os desfechos do tratamento, para, assim, ser possível implementá-las em nossos serviços, auxiliando na solução deste sério problema que é a cura da TB no mundo.

## **ANEXOS**

### **ANEXO I**

#### **Guia para a entrevista com o paciente**

#### **Respire aliviado! Tuberculose tem cura**

##### **O que é tuberculose?**

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por uma bactéria visível apenas ao microscópio, chamada Bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*).

A tuberculose ataca principalmente os pulmões, mas pode atingir também a pleura, gânglios, cérebro, meninge, rins e bexiga, fígado, intestino, pele, ossos.

Esta doença infecciosa tem cura, mas necessita um tratamento prolongado por pelo menos 6 meses. As medicações devem ser ingeridas diariamente.

Mesmo tendo cura, a tuberculose ainda é um grave problema de saúde no mundo inteiro. O Brasil está entre os 19 países com mais tuberculose no mundo. E Porto Alegre é a capital do país com maior incidência da doença.

Para reduzir esta doença precisamos garantir que o tratamento seja seguido rigorosamente sem interrupção.

.

##### **A tuberculose é transmitida, de pessoa para pessoa, pelo ar.**

A transmissão da doença ocorre pelo indivíduo com tuberculose no pulmão.

Quando este indivíduo tosse, fala ou espirra, ele elimina gotículas no ar contendo bacilos. Estas gotículas se ressecam e podem ficar muitas horas em suspensão no ar. Então, outra pessoa ao respirar pode inalar o bacilo. Assim, com a respiração o bacilo pode chegar ao pulmão e causar infecção.

.

##### **O que acontece quando o bacilo da tuberculose entra em contato com o organismo?**

Dependendo da resistência da pessoa, ela pode adoecer ou não:

\* O bacilo pode se instalar no pulmão e desenvolver a doença.

- \* Pode passar pelo pulmão e instalar-se em outra parte do corpo.
- \* Às vezes o bacilo fica incubado durante algum tempo e depois a pessoa desenvolve a doença.

O paciente com a doença pulmonar pode contaminar de 10 a 15 pessoas por ano com quem tenha tido contato direto e permanente. Muitas pessoas, apesar do contato com o bacilo, não desenvolverão a doença.

### **Manifestações (sintomas) da doença**

A tuberculose pulmonar pode causar:

- \* tosse, com ou sem catarro
- \* febre ou febrícula, geralmente no final da tarde
- \* suor noturno
- \* falta de apetite
- \* perda de peso
- \* cansaço
- \* dor no peito
- \* em alguns casos, hemoptise (sangramento no catarro)

Outras formas de tuberculose (fora do pulmão) podem provocar fraqueza, emagrecimento, febre e sintomas relacionados com o órgão atingido.

### **Diagnóstico: como se descobre a tuberculose?**

Quando se tem tosse por mais de duas semanas ou outros dos sintomas previamente descritos, alguns exames são necessários:

- \* Exames do catarro: baciloscopia. Quando o resultado é positivo, significa que a pessoa tem tuberculose no pulmão e que, ao tossir ou espirrar, pode contaminar outras pessoas.
- \* RX de tórax: mostra o tipo de doença no pulmão e sua extensão.
- \* Para formas de tuberculose não pulmonar, o médico deverá determinar qual o melhor exame.

### **Exame dos familiares e das pessoas em contato**

Familiares que convivem no domicílio, amigos, colegas de trabalho e outras pessoas que tenham contato permanente com a pessoa doente também podem contrair tuberculose.

**Por isso, todos devem fazer uma consulta no posto de saúde mais perto de seu domicílio ou consulta com seu médico para realizar os exames necessários em cada caso.**

**Algumas situações que provocam diminuição na resistência física favorecem o desenvolvimento da tuberculose:**

\* Desnutrição, alcoolismo, diabetes, AIDS, doença renal, dentre outras.

### **Como é o tratamento**

Em geral, o tratamento é feito com comprimidos e dura seis meses. O paciente deve tomar as medicações diariamente no mesmo horário. Em alguns casos especiais, o paciente pode receber injeção intramuscular por um período.

Depois de 15 a 30 dias de tratamento adequado, a pessoa deixa de transmitir a tuberculose.

Os remédios devem ser tomados diariamente, conforme orientação do profissional de saúde.

Somente em casos graves o paciente precisa de internação.

Se perder uma consulta marcada, o paciente deve comparecer ao serviço de saúde o mais rápido que puder.

### **Abandono do tratamento**

Em geral, o paciente melhora dos sintomas logo nas primeiras semanas. Mas isso não significa que ele já esteja curado. É muito importante que o tratamento seja mantido por 6 meses. Só assim a cura é garantida.

São muitos os motivos que levam uma pessoa a abandonar o tratamento. É preciso que ela entenda que, apesar das dificuldades, a única decisão certa é fazer o tratamento completo até o final.

**Se o tratamento for interrompido antes do tempo, ou se os remédios forem tomados de forma irregular:**

- \* A doença volta e o paciente passa a ter novamente os sintomas.
- \* O paciente volta a transmitir a tuberculose.
- \* Os bacilos que não morreram podem ficar resistentes aos medicamentos usados.
- \* Se surgir resistência, a cura fica bem mais difícil. Pode ser necessário mudar os medicamentos e aumentar o tempo do tratamento, que pode chegar a dois anos ou mais.

### **Efeitos colaterais (reações adversas) do tratamento**

É comum a urina ficar avermelhada por efeito dos medicamentos.

Os remédios podem causar irritação gástrica com dor de estômago, enjoo e, às vezes, vômitos. Isto pode ser resolvido, tomando às medicações depois do almoço ou usando remédio para enjoo que pode ser prescrito pelo médico.

Às vezes, as medicações podem causar coceira no corpo. Isto pode ser resolvido com medicações e esta reação tende a desaparecer ao longo do tratamento.

Algumas vezes, as medicações podem afetar o fígado, causando vômitos mais intensos, amarelão e alteração dos exames do fígado. Neste caso, o médico deve ser imediatamente consultado para orientar o tratamento.

As reações adversas podem ser controladas com orientação médica. Quando isso acontecer, o paciente deve procurar informar o médico o mais rápido que puder, e nunca abandonar o tratamento.

### **Cuidados com a paciente feminina**

É muito importante lembrar que o efeito dos anticoncepcionais orais pode diminuir com o uso das medicações para tuberculose. Sendo assim, outros métodos anticoncepcionais são mais seguros durante o tratamento da tuberculose. Sempre que possível, a paciente deverá ser reavaliada por seu ginecologista quanto ao melhor método de anticoncepção.

A mulher grávida pode e deve tomar os medicamentos regularmente. A doença é que acarreta maior risco para o bebê.

A paciente pode continuar a amamentação durante o tratamento. Lembrar que, se o catarro ainda for positivo, a mãe a mãe deve usar uma máscara protetora para não transmitir a doença ao bebê.

### **Isso faz bem**

- \* Manter janelas e portas abertas favorece a entrada da luz do sol e do vento.
- \* Se alimentar bem.
- \* Pedir ajuda ao médico sempre que precisar.
- \* Evitar uso de bebidas alcoólicas.
- \* Evitar o uso do cigarro.

### **Isso faz mal**

- \* Ficar isolado.
- \* Permanecer em locais aglomerados, ambientes fechados, úmidos, sem iluminação solar. Lugares assim favorecem a permanência do bacilo no ar e a transmissão da doença.
- \* Álcool, cigarro e outras drogas fazem mal à saúde, enfraquecendo o organismo. O ideal é parar ou reduzir o consumo, mas se não for possível, mesmo assim nunca deixe de tomar a medicação. Converse com o médico sobre isso.

Uma campanha do Fundo Global Tuberculose – Brasil

[www.fundoglobaltb.org.br](http://www.fundoglobaltb.org.br)

## ANEXO II – FOLDER PARA PACIENTE

### Tratamento do paciente com tuberculose

A tuberculose é uma **doença grave**, mas que tem cura em praticamente 100% dos casos novos, desde que o tratamento seja realizado corretamente pelo paciente.

O fornecimento dos medicamentos é de **graça** e é disponibilizado no posto de saúde durante todo o tratamento.

Os medicamentos adequados, quantidades corretas e uso por tempo determinado pelo médico, são os meios para **evitar** a piora da doença e a perda do efeito do medicamento, garantindo assim a cura da doença.

Durante o tratamento para a tuberculose, a medicação é de **uso diário** e deverá ser tomada em jejum ou junto com uma refeição, de acordo com seu médico.

Um tipo de medicamento **interfere na ação dos anticoncepcionais**, por isso, as mulheres devem receber orientação para utilizar outros métodos anticoncepcionais, além do método que já usa.

O tempo de tratamento pode variar de **6 meses a 9 meses**, dependendo de cada caso.

Lembre-se: Pacientes que têm **tuberculose e HIV** devem fazer o tratamento para as duas doenças, tuberculose e mais HIV.

A maioria dos pacientes que fazem o tratamento para tuberculose consegue completar o tempo recomendado sem sentir qualquer efeito colateral importante. Mas, pode acontecer dor abdominal, náuseas e vômitos. Caso isso ou qualquer outra coisa aconteça, o paciente deve procurar o seu posto de saúde.

O sucesso do tratamento depende do doente **tomar os medicamentos corretamente** e não faltar às consultas nas datas agendadas.

A luta contra a tuberculose é do interesse de todos. Quanto menos pessoas doentes, menos contaminação do ar e menos transmissão do micróbio.

**ENTÃO, VAMOS LUTAR JUNTOS!**



**Referências:**

Manual Técnico para o Controle da Tuberculose – Cadernos de Atenção Básica nº 6. Ministério da Saúde, 2002.

Uma campanha do Fundo Global Tuberculose – Brasil  
[www.fundoglobaltb.org.br](http://www.fundoglobaltb.org.br)

## ANEXO III – UNIDADES DE REFERÊNCIA DE TUBERCULOSE EM PORTO ALEGRE



**Prefeitura Municipal de Porto Alegre**  
**Secretaria Municipal de Saúde**  
**Assessoria de Planejamento**



### ENDEREÇOS DAS UNIDADES COM TRATAMENTO DE TUBERCULOSE EM PORTO ALEGRE

GERÊNCIA DISTRITAL	US DE REFERÊNCIA PARA TUBERCULOSE
GD CENTRO	<p><b><u>CS Modelo*</u></b>: R. Jerônimo de Ornelas nº 55 , fone 3289.2561</p> <p><b><u>USF Sta Cecília</u></b>: Rua São Manoel, nº 543, fone 3331.4058</p> <p><b><u>USF Modelo</u></b>: R. Jerônimo de Ornelas nº 55, fone 3289.2563</p> <p><b><u>USF Sem Domicílio</u></b>: Rua Capitão Montanha nº 27, fone: 3289.2871          (atende exclusivamente Moradores de Rua da região central)</p>
GD NOROESTE / NAVEGANTES HUMAITÁ ILHAS	<p><b><u>CS Navegantes*</u></b>: AV. Presidente Roosevelt nº 05, fone 3325.5858</p> <p><b><u>US Vila Floresta</u></b> - Rua Conselheiro D'Avila, nº 111, B. Jardim Floresta, fone 3362.6727 (somente pacientes da sua área de atuação)</p> <p><b><u>US Santíssima Trindade</u></b> - Av. Dique nº 457 Bairro São João (Vila Dique), fone 3371.1880 (somente pacientes da sua área de atuação)</p> <p><b><u>UBS Jardim Itu</u></b> – Rua Biscaia nº 39, Bairro Jardim Itu, fone 3348.1288 (somente pacientes da sua área de atuação)</p> <p><b><u>US Conceição</u></b> – Rua Álvares Cabral nº 429, Bairro Cristo Redentor, fone 3345.0543 (somente pacientes da sua área de atuação)</p>
GD NORTE / EIXO BALTAZAR	<p><b><u>CS Navegantes*</u></b>: AV. Presidente Roosevelt nº 05, fone 3325.5858</p> <p><b><u>US Parque dos Maias</u></b> - Rua Francisco Galecki nº 165, Bairro Rubem Berta, fone 3338.0188 (somente pacientes da sua área de atuação)</p> <p><b><u>US Nossa Sra Aparecida</u></b> – Rua Senhor do Bom Fim nº 954, Bairro São Borja, fone 3364.1428 (somente pacientes da sua área de atuação)</p> <p><b><u>US Jardim Leopoldina</u></b> – Rua Orlando Aita nº 130, Bairro Rubem Berta, fone 3348.7070 (somente pacientes da sua área de atuação)</p> <p><b><u>US Costa e Silva</u></b> – Rua Dante Ângelo Pilla nº 365, Bairro Rubem Berta, fone 3344.1152 (somente pacientes da sua área de atuação)</p>

Secretaria Municipal de Saúde - Porto Alegre  
 AV. João Pessoa, 325 - CEP 90040-000  
 Fones: 3289-2774 / Fax: 3289-2772

## APÊNDICES

### APÊNDICE I – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

#### QUESTIONÁRIO 1 –INTRA-HOSPITALAR

##### Dados pessoais

Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Idade: \_\_\_\_\_ anos DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Raça: ( ) Branca ( ) Não-Branca

Escolaridade: ( ) Fundamental incompleto

( ) Fundamental completo

( ) Médio incompleto

( ) Médio completo

( ) Superior incompleto

( ) Superior completo

Estado Civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Divorciado ( ) Viúvo

Naturalidade: \_\_\_\_\_

Procedência: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Ponto de referência: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Telefones para contato:

1 Paciente: \_\_\_\_\_

2 Familiar: \_\_\_\_\_

Quantas pessoas moram com você? \_\_\_\_\_

Você tem família? (1) Sim (2) Não Como é a sua relação com a sua

família? (1) Boa (2) Ruim (3) Mais ou menos

Renda familiar mensal aproximada: ( ) ≤ 1 salário mínimo

( ) > 1 salário mínimo e ≤ 3 salários mínimos

( ) > 3 salários mínimos e ≤ 5 salários mínimos

( ) > 5 salários mínimos e ≤ 10 salários mínimos

( ) > 10 salários mínimos

##### Apresenta:

Falta de ar? ( ) Sim ( ) Não Quantos dias: \_\_\_\_\_

Tosse? ( ) Sim ( ) Não Quantos dias: \_\_\_\_\_

Expectoração? ( ) Sim ( ) Não

Quantos dias: \_\_\_\_\_

Febre? ( ) Sim ( ) Não Quantos dias: \_\_\_\_\_

Hemoptise ( ) Sim ( ) Não Quantos dias: \_\_\_\_\_

Dor torácica? ( ) Sim ( ) Não Quantos dias: \_\_\_\_\_

Sudorese noturna? ( ) Sim ( ) Não Quantos dias: \_\_\_\_\_

Perda de peso? ( ) Sim ( ) Não Quantos Kg? \_\_\_\_\_ Em quanto tempo? \_\_\_\_\_

Outros sintomas? Quais?

Tabagismo? ( ) Sim ( ) Não dos \_\_\_\_\_ anos aos \_\_\_\_\_ anos. Cigarros ao dia:

\_\_\_\_\_

Consumo de álcool? ( ) Sim ( ) Não

Quantidade/dia: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Outras drogas? ( ) Sim ( ) Não Quais? \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ Quantidade/dia: \_\_\_\_\_

Doenças Associadas: ( ) AIDS

( ) Diabetes

( ) Alcoolismo

( ) Doença mental

( ) Outra Qual?

( ) Nenhuma

Quais medicamentos você usa? \_\_\_\_\_

Tem ou teve contato com outras pessoas com TB?

\_\_\_\_\_

### Diagnóstico:

Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Crítérios diagnósticos: ( ) baciloscopia positiva no escarro

( ) cultura positiva

( ) histopatologia

( ) Outro Qual?

Classificação clínica: ( ) TB pulmonar

( ) TB extrapulmonar  
 Qual? \_\_\_\_\_  
 ( ) TB pulmonar + extrapulmonar Qual?  
 \_\_\_\_\_

Forma clínica da TB pulmonar:

(1) baciloscopia do escarro + (2) baciloscopia do escarro ++ (3) +++ (4) baciloscopia do escarro negativa (5) sem escarro para baciloscopia

### Tratamento:

Data de início do tratamento:

Esquema de tratamento utilizado:

( ) Rifampicina ( ) Estreptomicina ( ) Isoniazida  
 ( ) Etambutol ( ) Pirazinamida ( ) Etionamida  
 ( ) Amicacina ( ) Tirizidona ( ) Levofloxacina

Efeitos adversos do tratamento?

Náusea (1) sim (2) não

Vômito (1) sim (2) não

Dor abdominal (1) sim (2) não

Dor articular (1) sim (2) não

Cefaleia (1) sim (2) não

Ansiedade (1) sim (2) não

Euforia (1) sim (2) não

Insônia (1) sim (2) não

Sonolência (1) sim (2) não

Formigamento ou dor nas pernas (1) sim (2) não

Vertigem ou tontura (1) sim (2) não

Zumbido no ouvido (1) sim (2) não

Dificuldade para caminhar ou se equilibrar (1) sim (2) não

### **Sobre a doença e o tratamento**

Já tinha ouvido falar em tratamento para a tuberculose?

(1) Sim (2) Não

Sabe como se transmite a TB?

( ) Sim ( ) Não

Como?

(1) Pelo sangue

(2) Pelo ar

(3) Pela saliva

(4) Contato sexual

(5) Outro, qual \_\_\_\_\_

Sabia que o tratamento é gratuito?

(1) Sim (2) Não

Sabe se TB tem cura? ( ) Sim ( ) Não

Sabe quanto tempo dura o tratamento?

( ) Sim ( ) Não

Sabe o que acontece se você não realizar o tratamento adequadamente?

( ) Sim

( ) Não

Resultado do tratamento: ( ) alta por cura

( ) óbito por TB

( ) óbito por outra causa

( ) abandono de tratamento

( ) mudança diagnóstica

Em caso de abandono, qual o motivo?

( ) Sua família/amigos dizem que não precisa tomar as medicações

( ) Esquece de tomar os medicamentos

( ) O posto de saúde é muito longe da sua casa

( ) Efeitos colaterais da medicação

( ) Se sente melhor em relação a sua saúde

( ) Outros. Quais? \_\_\_\_\_

**APÊNDICE II****QUESTIONÁRIO 2 – CONTATO TELEFÔNICO****Paciente Nº:** \_\_\_\_\_**Data do contato:** \_\_\_\_\_

1. Você tem ido na Unidade de Saúde pegar seu medicamento?

 Sim     Não

Se não, qual o motivo? \_\_\_\_\_

2. Você procurou o posto de saúde ou hospital nos últimos dias?

 Sim     Não

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Por que motivo? \_\_\_\_\_

3. Você tem tomado seu remédio diariamente?

 Sim     Não

Se não, qual motivo? \_\_\_\_\_

4. Desde o último contato, quantas vezes você deixou de tomar o remédio?

\_\_\_\_\_

4. Você está tomando os medicamentos para TB adequadamente?

 Sim Não

5. Tem seguido as recomendações do médico, quanto ao seu tratamento? ( )

Sim     Não     Às vezes

Se não, qual o motivo? \_\_\_\_\_

6. Tem algo que te impede e/ou dificulta para realizar o tratamento da TB?

 Sim     Não

Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

7. Você tem tido algum sintoma diferente após o início do tratamento?

 Sim     Não

Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

8. Você tem tido melhoras dos sintomas?

( ) Sim ( ) Não

9. Alguma coisa na sua vida mudou nos últimos dias?

( ) Sim ( ) Não

Se sim, o quê? \_\_\_\_\_

10. Você tem alguma dúvida sobre a sua doença e/ou seu tratamento?

( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

Sanar dúvidas e ressaltar a importância de completar o tratamento.

\_\_\_\_\_

Assinatura do entrevistador



## **APÊNDICE III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **Ao paciente ou Familiar Autorizado**

Você está sendo convidado(a) para participar de um estudo sobre tuberculose.

A tuberculose é um grave problema de Saúde Pública em todo o mundo e Porto Alegre ocupa o 2º lugar no Brasil com maior incidência da doença. Mais de 30% dos casos de tuberculose são diagnosticados em hospitais em Porto Alegre.

Este estudo tem objetivo de melhorar a educação sobre a doença em pacientes com diagnóstico de tuberculose internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e propiciar um melhor seguimento do paciente após a alta hospitalar, de forma a reduzir o abandono do tratamento.

Este estudo é realizado pela pesquisadora Alice Mânica Müller, aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS, orientada pelo Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Você receberá informações sobre a pesquisa, e será esclarecido(a) sobre possíveis dúvidas. Se quiser participar do estudo, deverá assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A assinatura do Termo de Consentimento será em duas vias, permanecendo uma via com você e outra com o pesquisador.

Após a assinatura do Termo de Consentimento, você terá que responder a um questionário com perguntas sobre informações gerais, sobre suas condições de saúde, sobre seus sintomas, sinais, e tratamentos realizados.

Após, haverá um sorteio para definir em qual grupo do estudo você será incluído: Grupo Intervenção ou Grupo Controle. Caso você seja sorteado para o Grupo Intervenção, você receberá, antes da alta hospitalar, informações educativas sobre a doença tanto de forma verbal como por escrito. Esta entrevista educativa deverá durar aproximadamente 30 minutos. Além disto, o pesquisador fará contato com o posto de saúde responsável pelo seu seguimento notificando sobre seu encaminhamento. O pesquisador fará contatos telefônicos com você após a alta, semanais no primeiro mês e

quinzenais nos outros meses, para saber sobre o seu estado de saúde, para avaliar dúvidas e para reforçar as orientações sobre o tratamento.

Caso você seja sorteado para o Grupo Controle, você receberá as orientações de rotina fornecidas pela equipe responsável pela internação.

Tanto para os pacientes do Grupo Intervenção como para os pacientes do Grupo Controle, os pesquisadores farão contato com o posto de saúde para saber a evolução da doença e do tratamento.

O benefício do estudo seria definir se esta estratégia educativa e de acompanhamento supervisionado do tratamento da tuberculose contribui para aumentar a taxa de cura da doença e para reduzir o abandono do tratamento.

Os pesquisadores garantirão a confidencialidade e a privacidade referente às informações que serão utilizados somente para pesquisa científica.

A sua participação na pesquisa será voluntária. Concordando ou recusando em participar, você não terá vantagem ou prejuízo quanto às formas de tratamento. Não haverá pagamento de taxas de incentivo.

A pesquisa praticamente não terá riscos, sendo que o máximo que poderá acontecer é um desconforto pela entrevista e pelos contatos telefônicos para a supervisão à distância.

Caso você seja sorteado para o Grupo de Intervenção, potenciais benefícios estão relacionados com a redução da taxa de abandono e aumento da cura da doença, caso a estratégia se mostre eficaz.

Caso você seja sorteado para o Grupo Controle, poderá não ter os possíveis benefícios decorrentes da pesquisa.

Sempre que necessitar esclarecimentos sobre a sua participação ou se desejar cancelar a participação na pesquisa, você poderá contatar os pesquisadores pelo telefone (51)3359-8241.

Aceito participar do estudo,

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data:.....

Nome do Paciente ou Familiar Autorizado:.....

Ass.:.....

Nome do pesquisador:.....

Ass.:.....

**Pesquisador Responsável: Paulo de Tarso Roth Dalcin**

**\* Para esclarecimento de dúvidas éticas sobre a pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone (51) 3359-7640.**