



# Impacto do tabagismo na conversão de cultura e no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar no Brasil: estudo de coorte retrospectivo

Michelle Cailleaux-Cezar<sup>1,a</sup>, Carla Loredó<sup>1,b</sup>, José Roberto Lapa e Silva<sup>1,c</sup>,  
Marcus Barreto Conde<sup>1,2,d</sup>

1. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
  2. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-1286-1882>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-1480-1701>  
c. <http://orcid.org/0000-0003-3116-0253>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-7249-4455>

Recebido: 12 maio 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado no Ambulatório de Tuberculose, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto do tabagismo no desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar (TBP) e na taxa de conversão da cultura de *Mycobacterium tuberculosis* no escarro ao final do segundo mês de tratamento em pacientes com TBP confirmada por cultura em um local com incidência de tuberculose moderada no Brasil. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com TBP diagnosticados e tratados no Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro entre 2004 e 2012. **Resultados:** De 298 pacientes com diagnóstico confirmado de TBP no período do estudo, 174 foram incluídos na análise dos desfechos: 97 nunca fumaram (55,7%), 31 eram ex-tabagistas (17,8%), e 46 eram tabagistas atuais (26,5%). O tabagismo foi associado ao atraso na conversão da cultura do final do segundo mês do tratamento (risco relativo = 3,58 [IC95%: 1,30-9,86];  $p = 0,01$ ), assim como ao desfecho de tratamento não favorável (risco relativo = 6,29 [IC95%: 1,57-25,21];  $p = 0,009$ ). A associação entre tabagismo e cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento foi estatisticamente significativa entre os tabagistas atuais ( $p = 0,027$ ). **Conclusões:** Nesta amostra, os pacientes tabagistas atuais apresentaram uma maior probabilidade de atraso na conversão da cultura após dois meses de tratamento e de desfecho de tratamento não favorável do que aqueles que nunca fumaram.

**Descritores:** Tuberculose; Resultado do tratamento: Hábito de fumar.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 10,4 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e 1,4 milhão de indivíduos morreram de tuberculose em 2015.<sup>(1)</sup> Assim, visando mudar essa realidade, o principal objetivo da estratégia após 2015 tem sido erradicar a epidemia global de tuberculose até 2035, reduzindo o número de casos e de mortes em 90% e 95%, respectivamente.<sup>(2)</sup> Com esse propósito, a taxa de 90% de sucesso do tratamento persiste como objetivo primário.<sup>(2)</sup> No entanto, atrasos no diagnóstico da tuberculose pulmonar (TBP) e a grande proporção de pacientes que não completam o tratamento adequadamente permanecem como barreiras para o alcance desses objetivos.<sup>(3)</sup> Além disso, variáveis clínicas e comorbidades, como diabetes, infecção pelo HIV, abuso de álcool e extensão da doença na radiografia, podem também afetar a infectividade, o diagnóstico e o prognóstico desses pacientes.<sup>(4,5)</sup> Nesse contexto, o tabagismo tem sido associado não só a um risco duas vezes maior de ocorrência de tuberculose ativa como também a desfechos de tratamento não favoráveis.<sup>(6-8)</sup>

A epidemia do tabagismo permanece como uma das maiores ameaças na saúde pública mundial, com mais de 5 milhões de mortes anuais diretamente associadas

com o uso do tabaco.<sup>(9)</sup> Em torno de 80% de mais de 1 bilhão de tabagistas do mundo todo moram em países de baixa a média renda, onde a TBP é sem controle e tem prevalência alta.<sup>(10)</sup> Em 2013, a prevalência estimada do tabagismo no Brasil entre os indivíduos com idade maior ou igual a 15 anos era de 16,1%.<sup>(11)</sup> Esse é um dado significativo, uma vez que o Brasil é um dos 20 países com os maiores números absolutos de casos de tuberculose e também é o país com o maior número de casos na América Latina (84.000 casos novos estimados em 2015, representando uma incidência estimada de 41/100.000 habitantes).<sup>(1)</sup> Complementarmente, dois estudos brasileiros demonstraram o atraso na conversão de cultura associado ao tabagismo em pacientes com TBP, embora o efeito no desfecho de tratamento não tenha sido analisado.<sup>(12,13)</sup> A conversão da cultura de *Mycobacterium tuberculosis* ao final do segundo mês de tratamento para TBP é um marcador importante de cura e de desfecho primário da maior parte (se não de todos) dos ensaios clínicos em TBP.<sup>(14,15)</sup> No entanto, o tabagismo, uma variável possível de confusão, não tem sido avaliado e considerado mesmo em recentes ensaios clínicos sobre novos regimes de tratamento de tuberculose.<sup>(16-18)</sup>

## Endereço para correspondência:

Michelle Cailleaux Cezar. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 6º andar, Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: 55 21 3938-2432. Fax: 55 21 3938-2853. E-mail: cailleaux@hucff.ufrj.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de *International Clinical, Operational and Health Services Research and Training Award*, Edital ICOHRTA 5 U2R TW006883-10, e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-UNIVERSAL, Processo nº 477582/2011-7).

Recentemente, o consenso da *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America* para o tratamento de TBP sugeriu que tabagistas que apresentassem cavitação na radiografia de tórax inicial ou cultura positiva no segundo mês poderiam ser considerados para a extensão de tratamento de tuberculose.<sup>(19)</sup> Essa sugestão é baseada em evidências científicas que têm demonstrado um risco alto de recidiva de TBP nesses pacientes.<sup>(20,21)</sup> A única comorbidade citada para ser considerada como razão para extensão do tratamento de TBP pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil é a infecção pelo HIV.<sup>(22)</sup> Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do tabagismo na taxa de conversão da cultura de *M. tuberculosis* no escarro ao final do segundo mês de tratamento e no desfecho do tratamento de TBP entre pacientes com TBP confirmada por cultura em um local de incidência moderada de tuberculose no Brasil.

## MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo conduzido no Ambulatório de Tuberculose do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), um centro de referência para o diagnóstico, tratamento e pesquisa clínica de tuberculose (antigo site 29 Hopkins-Brasil, do Consórcio de Ensaios Clínicos em Tuberculose do *Center for Disease Control and Prevention*) na cidade do Rio de Janeiro (RJ) envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de TBP entre 2004 e 2012. A taxa de incidência de tuberculose no Rio de Janeiro durante o período do estudo variou de 83,7/100.000 habitantes em 2004 a 69/100.000 habitantes em 2012.<sup>(23)</sup>

### Coleta de dados, definições e seleção de sujeitos

Como rotina do Ambulatório de Tuberculose do IDT/UFRJ, foram registradas nos prontuários médicos dos pacientes informações sobre aspectos demográficos, cavitação na radiografia de tórax e comorbidades. Dentre as comorbidades, o diabetes mellitus (DM) foi avaliado através de exame laboratorial associado à história de diagnóstico ou de tratamento prévios. O status de tabagismo e seu consumo, assim como o uso de álcool (questionário *Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener*, conhecido pelo acrônimo CAGE), foram também avaliados. Além disso, a sorologia para HIV foi oferecida para todos os pacientes com tuberculose. Os sujeitos sintomáticos e/ou aqueles com radiografia de tórax alterada foram instruídos, na primeira visita, a fornecer duas amostras de escarro não supervisionado para pesquisa de BAAR por baciloscopia através da coloração de Ziehl-Neelsen e para a cultura para *M. tuberculosis* em meio Löwenstein-Jensen. Os sujeitos sintomáticos com radiografia de tórax alterada que eram incapazes de fornecer escarro espontaneamente foram submetidos à indução de escarro com solução salina hipertônica. A amostra de escarro (espontâneo ou induzido) foi obtida na admissão (momento basal) e oito semanas após o

início do tratamento para nova baciloscopia e cultura. O teste de sensibilidade a antimicrobianos foi realizado com a amostra basal. O tratamento da tuberculose é administrado rotineiramente por supervisão direta a todos os pacientes no Ambulatório de Tuberculose do IDT/UFRJ, e os mesmos são acompanhados por 12 meses após o término do tratamento para tuberculose.

Os números dos prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de TBP admitidos no Ambulatório de Tuberculose do IDT/UFRJ com datas entre 1º de outubro de 2004 e 31 de dezembro de 2012 foram obtidos através do banco de dados do ambulatório. Um instrumento de coleta de dados foi especificamente criado para o presente estudo, que fora pré-testado e modificado durante um estudo piloto conduzido em março de 2012, com 15 prontuários (dados não mostrados). As seguintes informações foram obtidas através da revisão dos prontuários: resultados de baciloscopia e de cultura para *M. tuberculosis*; aspecto da radiografia de tórax; informações demográficas (sexo e idade); nível de escolaridade; consumo de álcool; status de HIV; e comorbidades (câncer, imunossupressão, doença hepática e insuficiência renal). O status do tabagismo foi categorizado como tabagistas (atuais ou ex-tabagistas) e não tabagistas, de acordo com o relato do próprio paciente. Tabagistas atuais foram os sujeitos que estavam fumando no momento do diagnóstico de TBP ou que cessaram o tabagismo até 12 meses antes do diagnóstico e que fumaram no mínimo 100 cigarros durante toda a sua vida.<sup>(24)</sup> Ex-tabagistas foram aqueles que cessaram o tabagismo há mais de 12 meses antes do diagnóstico de TBP. Sujeitos que relataram nunca ter fumado foram definidos como não tabagistas. O consumo de tabaco foi descrito em maços-ano. O diagnóstico de DM foi estabelecido se o sujeito apresentava história de DM e estava em uso de insulina e/ou hipoglicemiante oral ou se tivesse sido diagnosticado com DM durante o tratamento de TBP (por duas ou mais glicemias de jejum  $\geq 126$  mg/dl em dias diferentes ou nível de hemoglobina glicosilada sérica  $\geq 6,5\%$ ). A conversão de cultura de escarro foi definida como uma cultura negativa ao final do segundo mês de tratamento. Os desfechos de tratamento foram categorizados como sucesso de tratamento (cura ou tratamento completo) e desfecho de tratamento não favorável (morte, abandono de tratamento ou falência de tratamento). A recidiva foi definida como o episódio recorrente de TBP confirmado por cultura positiva para *M. tuberculosis* em até 12 meses após o tratamento completo.<sup>(25)</sup> Sujeitos com cultura positiva para *M. tuberculosis* e idade  $\geq 18$  anos foram incluídos no estudo.

Para a análise de desfechos, os critérios de exclusão dos pacientes foram os seguintes: gravidez durante o tratamento; sorologia positiva para HIV; indisponibilidade de informações necessárias para a avaliação; pacientes cujo teste de sensibilidade a antimicrobianos mostrou cepas de *M. tuberculosis* resistentes a qualquer droga do esquema padrão; e pacientes que receberam tratamentos diferentes do esquema padrão: rifampicina e isoniazida por 6 meses, além de pirazinamida e etambutol durante os primeiros

2 meses, como recomendado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil.

### Análise estatística

Os resultados foram analisados utilizando os programas IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e Stata, versão 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). A variável exposição foi tabagismo, e a variável não exposição foi ausência de história de tabagismo. As variáveis de confusão consideradas em nosso modelo foram DM, cavitação na radiografia de tórax e abuso de álcool. As variáveis de desfecho avaliadas foram positividade da cultura por *M. tuberculosis* ao final do segundo mês de tratamento (sim ou não), desfecho de tratamento para TBP (não favorável ou sucesso no tratamento) e recidiva de TBP (sim ou não). Os riscos relativos (RR) e os intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada desfecho. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para a análise de variáveis dicotômicas com nível de significância determinado em 5%. O teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi utilizado para analisar variáveis contínuas (idade), e a regressão logística foi aplicada na análise multivariada.

### Ética

O Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro aprovou o presente estudo em 15 de março de 2012 (memorando no. 391/12; protocolo no. 137/11).

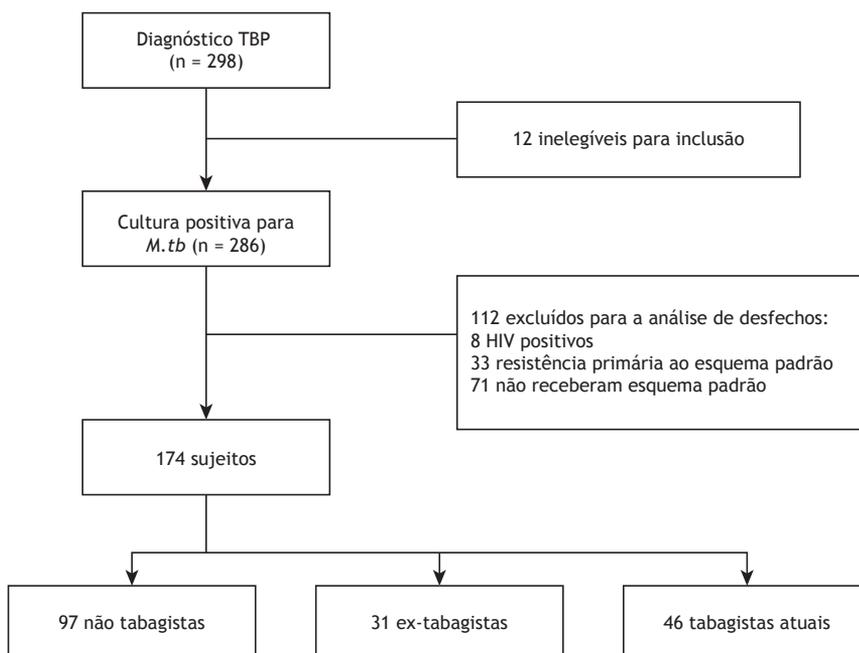
## RESULTADOS

De 298 pacientes com diagnóstico de TBP registrados no banco de dados do ambulatório durante o período

do estudo, 12 foram ineligíveis para inclusão (cultura negativa para *M. tuberculosis*). Além disso, 41 sujeitos foram excluídos devido à sorologia positiva para HIV ( $n = 8$ ) ou resistência basal à rifampicina e/ou isoniazida e/ou pirazinamida e/ou etambutol ( $n = 33$ ). Aqueles que não receberam o esquema padrão de tratamento porque estavam participando de um ensaio clínico que testava novos fármacos também foram excluídos ( $n = 71$ ). Dos 174 pacientes restantes diagnosticados com TBP, 77 (44,3%) eram do grupo exposição (31 ex-tabagistas e 46 tabagistas atuais) e 97 (55,7%) eram do grupo controle (não exposição; Figura 1).

Os pacientes incluídos no estudo eram predominantemente homens, com mediana de idade de 35 anos (intervalo interquartil: 35-49 anos), e houve uma prevalência elevada de cavitação na radiografia de tórax no momento basal (Tabela 1). A prevalência de DM foi de 17% entre todos os sujeitos (30/174). Tabagistas atuais tiveram menor número de anos de escolaridade e apresentaram uma prevalência de DM mais baixa do que os não tabagistas. A prevalência de abuso de álcool foi maior entre aqueles com história de tabagismo (passada ou atual). Não houve uma diferença significativa em relação à presença de cavitação na radiografia de tórax basal entre não tabagistas, ex-tabagistas e tabagistas atuais.

Os resultados de cultura ao final do segundo mês de tratamento de TBP estavam disponíveis para 137 sujeitos, e a prevalência de cultura positiva naquele momento foi de 25,5% (35/137). O DM e o tabagismo foram significativamente associados a esse desfecho na análise univariada (RR = 2,59 [IC95%: 0,98-6,89];  $p = 0,05$ ; e RR = 2,87 [IC95%: 1,25-6,59];  $p = 0,01$ , respectivamente). No entanto, no modelo multivariado, apenas o tabagismo permaneceu significativamente



**Figura 1.** Fluxograma da avaliação dos pacientes com tuberculose pulmonar (TBP). *M.tb*: *Mycobacterium tuberculosis*.

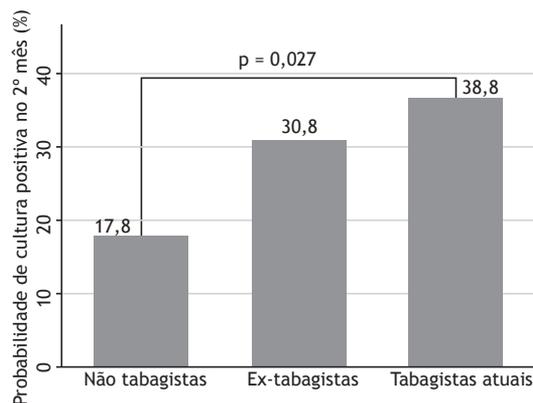
associado à cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento (RR = 3,58 [IC95%: 1,30-9,86]; p = 0,01; Tabela 2). Assim, a probabilidade de cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento foi maior entre os tabagistas atuais do que entre os não tabagistas (p = 0,02; Figura 2). Além disso, uma relação de dose-resposta foi identificada entre o consumo do tabaco e a ocorrência de cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento. A proporção de consumo de tabaco foi similar entre ex-tabagistas e tabagistas atuais (p = 0,6).

Os desfechos de tratamento estavam disponíveis para 164 pacientes: 146 com sucesso de tratamento — cura, em 26; e tratamento completo, em 120 — e 18 com desfecho não favorável — falência, em 5; óbito, em 4; e abandono, em 9. Dessa forma, a taxa de sucesso de tratamento foi de 89%. Houve 1 caso de recidiva dentro de 1 ano após o término do tratamento. O tabagismo foi o único fator independente associado ao desfecho de tratamento não favorável (RR = 6,29 [IC95%: 1,57-25,21]; p = 0,009; Tabela 3). Tabagistas atuais apresentaram maior probabilidade de desfecho não favorável do que ex-tabagistas e não tabagistas (p = 0,04 e p = 0,002, respectivamente; Figura 3).

## DISCUSSÃO

As características clínicas da amostra do presente estudo foram representativas do que é esperado

para pacientes com TBP. A predominância masculina, a mediana de idade de 35 anos, poucos anos de escolaridade e abuso de álcool maior do que 20% da amostra são comparáveis ao que tem sido reportado previamente em outros estudos.<sup>(8,12,13)</sup> Notavelmente, a prevalência de DM foi maior entre os pacientes com TBP do que aquela encontrada na população em geral no Brasil em 2014 (17% vs. 7,6%).<sup>(26)</sup> Embora um estudo descritivo no Brasil tenha encontrado uma prevalência de DM de 8%, nossos achados foram similares aos de outros estudos descritos na China e na Índia (16,2% e 14%, respectivamente).<sup>(27-29)</sup> A prevalência de tabagismo



**Figura 2.** Tabagismo e cultura positiva ao final de dois meses de tratamento da tuberculose.

**Tabela 1.** Características dos pacientes com tuberculose pulmonar (n = 174).<sup>a</sup>

Características	Amostra total (N = 174)	Não-tabagistas (n = 97)	Ex-tabagistas (n = 31)	p*	Tabagistas atuais (n = 46)	p**
Sexo masculino	114 (66)	52 (54)	25 (71)	0,09	37 (80)	0,002
Idade, anos	35 [25-49]	30 [24-41]	51 [34-57]	< 0,001	40 [25-52]	0,2
Escolaridade, anos <sup>ba</sup>						
≤ 7	43 (25)	21 (22)	7 (23)	0,9	15 (32)	0,1
8-10	65 (38)	31 (33)	13 (43)	0,3	21 (46)	0,2
> 10	62 (36)	42 (45)	10 (33)	0,2	10 (22)	0,008
Diabetes mellitus	30 (17)	13 (46)	10 (32)	0,1	7 (15)	< 0,001
Abuso de álcool <sup>c</sup>	48 (29)	13 (13)	11 (35)	0,006	24 (52)	< 0,001
Cavitação na RXT inicial <sup>c</sup>	118 (69)	65 (67)	18 (58)	0,3	35 (76)	0,2

RXT: radiografia de tórax. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil]. <sup>b</sup>Informação não disponível para 4 pacientes. <sup>c</sup>Informação não disponível para 7 pacientes. \*Não tabagistas vs. ex-tabagistas. \*\*Não tabagistas vs. tabagistas atuais.

**Tabela 2.** Preditores de cultura positiva ao final de dois meses de tratamento (n = 137).

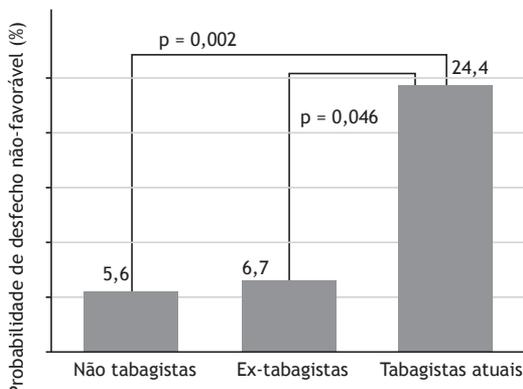
Preditores	Análise univariada <sup>a</sup>	p	Análise multivariada <sup>a</sup>	p
Sexo masculino	1,06 (0,46-2,46)	0,884	0,96 (0,35-2,66)	0,941
Idade	1,02 (0,99-1,05)	0,166	1,01 (0,97-1,04)	0,701
Educação >10 anos	1,69 (0,76-3,76)	0,200	2,32 (0,91-5,91)	0,077
Diabetes mellitus	2,59 (0,98-6,89)	0,056	2,33 (0,76-7,14)	0,140
Outras comorbidades <sup>b</sup>	1,28(0,50-3,28)	0,607	1,39 (0,49-3,88)	0,535
Abuso de álcool	0,73 (0,29-1,80)	0,494	0,47 (0,16-1,34)	0,157
Cavitação	1,80(0,70-4,60)	0,220	1,79 (0,66-4,85)	0,253
Tabagismo	2,87 (1,25-6,59)	0,013	3,58 (1,30-9,86)	0,014

<sup>a</sup>Valores expressos em risco relativo (IC95%). <sup>b</sup>Câncer, imunossupressão, doença hepática e insuficiência renal.

**Tabela 3.** Preditores de desfecho de tratamento não favorável<sup>a</sup> (n = 164).

Preditores	Análise univariada <sup>b</sup>	p	Análise multivariada <sup>b</sup>	p
Sexo masculino	1,14 (0,37-3,47)	0,821	0,97 (0,28-3,39)	0,967
Idade	0,98 (0,95-1,02)	0,426	0,97 (0,92-1,01)	0,169
Escolaridade >10 anos	0,8 (0,26-2,43)	0,691	1,04 (0,29-3,68)	0,957
Diabetes mellitus	0,7 (0,15-3,27)	0,646	0,84 (0,15-4,61)	0,841
Outras comorbidades <sup>c</sup>	0,55 (0,12-2,54)	0,441	0,85 (0,16-4,41)	0,846
Abuso de álcool	1,16 (0,38-3,56)	0,795	0,68 (0,19-2,41)	0,546
Cavitação	0,42 (0,15-1,20)	0,105	0,37 (0,12-1,13)	0,081
Tabagismo	3,75 (1,15-12,22)	0,028	6,29 (1,57-25,21)	0,009

<sup>a</sup>Óbito, falência ou abandono. <sup>b</sup>Valores expressos em risco relativo (IC95%). <sup>c</sup>Câncer, imunossupressão, doença hepática e insuficiência renal.

**Figura 3.** Tabagismo e desfecho de tratamento para tuberculose não favorável.

entre pacientes com TBP (44,3%) também foi maior do que na população brasileira em geral (15%).<sup>(11)</sup> Da mesma forma, nossos dados foram compatíveis com a prevalência de tabagismo de 44% encontrada na África do Sul, outro país de renda média e número elevado de casos de tuberculose.<sup>(30)</sup> Houve uma alta prevalência de cavitação na radiografia de tórax basal, mas esse achado foi similar entre os grupos exposição e não exposição.

Em nosso estudo o abuso de álcool foi maior entre ex-tabagistas e tabagistas atuais do que entre os não tabagistas. Uma maior prevalência de abuso de álcool entre indivíduos com história de tabagismo (passada ou atual) do que entre aqueles não tabagistas também já foi descrita previamente.<sup>(8,21)</sup> Por essa ser uma variável de confusão para o desfecho do tratamento de TBP, é comum sua análise em conjunto com o tabagismo. Similarmente a outros estudos, a análise multivariada em nosso estudo demonstrou que o tabagismo (e não o abuso de álcool) foi a variável associada ao desfecho não favorável do tratamento da TBP.<sup>(21,31,32)</sup>

Na amostra do presente estudo, apenas o tabagismo foi associado independentemente com o atraso na conversão de cultura de *M. tuberculosis* ao final do segundo mês de tratamento. A associação entre o tabagismo e o atraso na conversão de cultura de *M. tuberculosis* entre pacientes com TBP foi também observada na China e na Espanha,<sup>(21,33)</sup> sugerindo que

o tabagismo poderia ser avaliado em estudos futuros como uma variável preditora, afetando a conversão de cultura e a falência ao tratamento de TBP. Assim, isso também pode ser um aspecto importante a ser considerado em publicações futuras sobre o tratamento de tuberculose, uma vez que a taxa de conversão de cultura de *M. tuberculosis* é um dos preditores e dos desfechos mais empregados em ensaios clínicos em TBP.<sup>(14)</sup> Adicionalmente, Maciel et al. demonstraram que fumar mais de 20 cigarros por dia estava associado independentemente com o atraso na conversão de cultura ao final do segundo mês.<sup>(13)</sup> Da mesma maneira, nós também observamos uma relação de dose-resposta entre essas duas variáveis.

Alguns estudos demonstraram uma associação entre tabagismo e tratamento de TBP não favorável.<sup>(8,21,31)</sup> A associação do tabagismo com o abandono do tratamento já foi descrita como independente ao uso de álcool ou de drogas ilícitas.<sup>(34)</sup> Assim, essa associação pode estar relacionada ao aspecto psicossocial relacionado ao tabagismo, pela predominância no sexo masculino e em populações mais carentes, que são fatores associados à menor adesão ao tratamento. Chiang et al.<sup>(31)</sup> demonstraram que o consumo alto de tabaco (> 20 cigarros por dia) foi associado significativamente com a menor probabilidade de um desfecho positivo no tratamento ser atingido. O dano funcional visto nos macrófagos alveolares humanos de tabagistas após a infecção por *M. tuberculosis* poderia contribuir para o atraso na conversão de cultura e para o desfecho de tratamento não favorável observados.<sup>(35)</sup>

O tabagismo atual foi associado à cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento e ao desfecho de tratamento não favorável na nossa amostra. O atraso na conversão de cultura é relevante quando o processo de transmissão de tuberculose é considerado e porque representa um fator de risco para a recidiva.<sup>(14,36)</sup> Como resultado, o presente estudo ratifica a sugestão do Consenso da *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America* de que, entre tabagistas, a presença de cavitação na radiografia de tórax basal ou a cultura positiva ao final do segundo mês de tratamento poderiam resultar em extensão no tratamento para tuberculose.<sup>(19)</sup> Além disso, tabagistas atuais na nossa

amostra foram definidos como sujeitos que estavam fumando no momento do diagnóstico de TBP ou que haviam parado de fumar até 12 meses antes do diagnóstico. Portanto, eles continuaram a fumar a despeito dos sintomas relacionados à TBP, o que poderia ser interpretado como dependência alta do tabaco e maior dificuldade para parar de fumar.

O presente estudo apresenta limitações. O status do tabagismo foi relatado pelo próprio paciente durante a entrevista clínica, não sendo avaliado por níveis de cotinina. Mesmo assim, uma publicação recente sugeriu que o relato do próprio paciente é uma forma precisa do status de tabagismo.<sup>(37)</sup> Além disso, a classificação de tabagismo atual entre os casos novos de TBP poderia considerar tabagismo no momento do início dos sintomas de TBP para evitar uma classificação errônea de tabagistas atuais como ex-tabagistas.<sup>(30)</sup> Assim, é possível que tenhamos classificado mais pacientes como tabagistas atuais do que como ex-tabagistas, uma vez que utilizamos o corte de 12 meses sem fumar para definirmos ex-tabagistas. Limitações adicionais do estudo foram a ausência de avaliação de glicemia para todos os pacientes com TBP devido a dificuldades

operacionais e o tamanho de amostra limitado. No entanto, o presente estudo é ímpar por avaliar o impacto do tabagismo em uma amostra de pacientes com TBP e cultura positiva para *M. tuberculosis* no país com o maior número de casos de tuberculose da América Latina. Todos os pacientes foram tratados através de supervisão direta, com esquema padrão de tratamento e utilizando informações coletadas através de boas práticas clínicas.

Concluindo, o tabagismo foi associado independentemente ao atraso na conversão de cultura ao final do segundo mês de tratamento e ao desfecho de tratamento não favorável. Esses achados sugerem que o tabagismo atual em pacientes com TBP poderia ser considerado como uma variável adicional para a extensão do tratamento para TBP para 9 meses no Brasil. Estudos prospectivos com tamanho amostral maior são necessários para confirmar nossos achados.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos profissionais e pacientes do Ambulatório de Tuberculose do IDT da UFRJ.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO; 2016
- World Health Organization (WHO). The End TB Strategy 2015. Geneva: WHO; 2015.
- Dye C, Watt CJ, Bleed D. Low access to a highly effective therapy: a challenge for international tuberculosis control. *Bull World Health Organ.* 2002;80(6):437-44.
- Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimizi R, et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic—when will we act? *Lancet.* 2010;375(9729):1906-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60409-6)
- Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):58. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-58>
- Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):475-80. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0549OC>
- Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):258-62.
- Bonacci RA, Cruz-Hervert LP, García-García L, Reynales-Shigematsu LM, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, et al. Impact of cigarette smoking on rates and clinical prognosis of pulmonary tuberculosis in Southern Mexico. *J Infect.* 2013;66(4):303-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.09.005>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [updated 2016 Jun; cited 2017 Feb 1]. Tobacco Fact sheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
- Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol.* 2011;40(2):417-28. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq238>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [cited 2017 Feb 1]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. [Adobe Acrobat document, 181p.]. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>
- Nijenbandring de Boer R, Oliveira e Souza Filho JB, Cobelens F, Ramalho Dde P, Campino Miranda PF, Logo Kd, et al. Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb).* 2014;94(1):87-91. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.10.005>
- Maciel EL, Brioschi AP, Peres RL, Guidoni LM, Ribeiro FK, Hadad DJ, et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(2):225-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0426>
- Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):1062-3. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.1062>
- Wallis RS, Doherty TM, Onyebujoh P, Vahedi M, Laang H, Olesen O, et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(3):162-72. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70042-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70042-8)
- Diancon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):943-53. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1801OC>
- Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gniafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1588-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315817>
- Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T, et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(2):128-38.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147-e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
- Yen YF, Yen MY, Lin YS, Lin YP, Shih HC, Li LH, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(4):492-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0694>
- Leung CC, Yew WW, Chan CK, Chang KC, Law WS, Lee SN, et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. *Eur Respir J.* 2015;45(3):738-45. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114214>
- Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2017 Feb 1]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil 2011. [Adobe Acrobat document, 298p.]. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/30/MANUAL-DE-RECOMENDACOES-PARA-O-CONTROLE-DA-TUBERCULOSE-NO-BRASIL.pdf>

23. Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: a Secretaria [cited 2017 Feb 1]. Principais indicadores da tuberculose no estado do Rio de Janeiro, 2013 [about 23 screens]. Available from: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=QXgbrHtoUtA%3D>
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults—United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43(19):342-6.
25. World Health Organization (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. Geneva: WHO; 2013.
26. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO; 2014.
27. Khanna A, Lohya S, Sharath BN, Harries AD. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India. *Public Health Action.* 2013;3(Suppl 1):S48-50. <https://doi.org/10.5588/pha.13.0025>
28. Hongguang C, Min L, Shiwen J, Fanghui G, Shaoping H, Tiejie G, et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. *Epidemiol Infect.* 2015;143(1):150-6. <https://doi.org/10.1017/S095026881400079X>
29. Augusto CJ, Carvalho Wda S, Gonçalves AD, Ceccato Md, Miranda SS. Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):357-64. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000300013>
30. Lam C, Martinson N, Hepp L, Ambrose B, Msandiwa R, Wong ML, et al. Prevalence of tobacco smoking in adults with tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(10):1354-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0016>
31. Chiang YC, Lin YM, Lee JA, Lee CN, Chen HY. Tobacco consumption is a reversible risk factor associated with reduced successful treatment outcomes of anti-tuberculosis therapy. *Int J Infect Dis.* 2012;16(2):e130-5 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.007>
32. Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Gloub JE, et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bull World Health Organ.* 2015;93(6):390-9. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.147439>
33. Gullón Blanco JA, Suárez Toste I, Lecuona Fernández M, Galindo Morales R, Fernández Alvarez R, Rubinos Cuadrado G, et al. Tobacco smoking and sputum smear conversion in pulmonary tuberculosis [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2007;128(15):565-8. <https://doi.org/10.1157/13101612>
34. Cherkaoui I, Sabouni R, Ghali I, Kizub D, Billieux AC, Bennani K, et al. Treatment default amongst patients with tuberculosis in urban Morocco: predicting and explaining default and post-default sputum smear and drug susceptibility results. *PLoS One.* 2014;9(4):e93574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093574>
35. O'Leary SM, Coleman MM, Chew WM, Morrow C, McLaughlin AM, Gleeson LE, et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(12):1430-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1385OC>
36. Godoy P, Caylà JA, Carmona G, Camps N, Álvarez J, Alsedà M, et al. Smoking in tuberculosis patients increases the risk of infection in their contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(6):771-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0696>
37. Brunet L, Pai M, Davids V, Ling D, Paradis G, Lenders L, et al. High prevalence of smoking among patients with suspected tuberculosis in South Africa. *Eur Respir J.* 2011;38(1):139-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137710>