

Artigo original

Múltiplos Tratamentos de tuberculose na Região Central de Grande Cidade, 2008-2016: Perfis, Causas e Características

Multiple Treatments for Tuberculosis in the Central Area of a Metropolis, 2008-2016: Profiles, Causes and Characteristics

Flávio Guinsburg Hamburger^I. Maria Josefa Penon Rujula^{II}

^IAluno de Graduação em Medicina - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. ^{II}Médica do CVE-SP/Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; professora assistente do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; coordenadora do Núcleo de Epidemiologia Hospitalar da Santa Casa de São Paulo.

RESUMO

Introdução: A tuberculose continua a acometer milhões mundialmente, com importante número de casos no Brasil, em especial na região central do Município de São Paulo. Uma parcela significativa dos pacientes com tuberculose necessita de mais de um tratamento para a doença, exigindo um melhor entendimento das causas e consequências destes retratamentos. **Objetivo:** Estudar pacientes notificados de 2008 a 2016 com mais de um tratamento para tuberculose na região central do Município de São Paulo (SP). **Método:** Estudo epidemiológico transversal descritivo com dados secundários obtidos do sistema TBWeb, da Secretaria de Saúde do Estado-SP. Critérios de inclusão: mais de um tratamento por tuberculose notificado no TBWeb entre 2008-2016, com tratamento na região central do município de SP. Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos disponíveis no TBWeb foram analisados com SPSS 21.0. Aplicou-se o teste t para variáveis quantitativas e qui-quadrado ou Fisher para as qualitativas; sendo $p < 0,05$ significativa. **Resultados:** De 4.105 pacientes de tuberculose, ocorreram 570 retratamentos em 249 pacientes, na média de $2,3 \pm 0,7$ tratamentos/paciente. A maioria era do sexo masculino (72,3%), idade média de $37,2 \pm 14$ anos, e 113 eram HIV+. O motivo mais comum para retratamento foi o abandono do tratamento anterior (59,4%); houve também recidivas (28,1%) e falências de tratamentos (10%). Em 45 pacientes (37,5% com teste de sensibilidade), detectou-se resistência aos fármacos. Quanto ao desfecho, houve cura em 46,5% dos pacientes, novo abandono em 26,5% e óbito em 12%. Retratamento pelo abandono e HIV+ associaram-se aos piores desfechos. O retratamento por falência associou-se ao maior número de curas. **Conclusão:** São vários os perfis dos pacientes com múltiplos tratamentos na região central do município de São Paulo, configurando-se o grupo heterogêneo, com diferentes necessidades e especificidades, cabendo ao sistema de saúde conseguir supri-las.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose. Retratamento. HIV.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis still afflicts millions worldwide, with a considerable number of cases in Brazil, mainly in the central region of the city of São Paulo. A significant proportion of patients needs more than a single course of treatment, demanding a better understanding about the causes and consequences of these retreatments. **Objective:** To study the demographic, epidemiological and clinical characteristics of patients with more than one treatment for tuberculosis notified between 2008 and 2016, in the Central Region of São Paulo Municipality. **Methods:** Cross-sectional epidemiological study with secondary data obtained from TBWeb system of São Paulo State Health Department. Inclusion criteria: those reported and treated as a tuberculosis case in the central region of São Paulo City at least twice between 2008 and 2016. Demographic, epidemiological and clinical data were analyzed with SPSS 21.0. **Results:** Among 4105 patients with tuberculosis in the central region of São Paulo, occurred 570 retreatments in 249 patients. Of 249 patients 72.3% were male, mean age 37.2 ± 14 years old, being 113 HIV+. The most common reasons for retreatment were: abandonment of previous treatment (59.4%), relapse (28.1%), and treatment failure (10%). Forty-five patients (37.5% of those tested) presented some degree of drug resistance. The outcomes of 249 patients were: cure (46.5%), abandonment (26.5%), and death (12%). HIV+ status and previous abandonment were associated with the worse outcomes. Retreatment due to the previous treatment failure was associated with cure. **Conclusion:** Multiples profiles occur in patients with many treatments in the studied area. They are the heterogeneous group, with different needs to be met by the health system.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, a despeito dos esforços de organizações internacionais e entidades governamentais, continua a acometer uma parcela considerável da população mundialmente, com 9 milhões de novos casos relatados em 2013 e 1,5 milhão de mortes, das quais uma fração significativa em apenas alguns países de alta incidência.¹ Contudo, nas últimas décadas houve uma importante diminuição na incidência da doença, ao ritmo de 1,5% ao ano, e na mortalidade, que caiu

de 30/100.000 para 16/100.000 globalmente, mostrando o impacto dos planos e políticas já implementados.^{1,2}

No Brasil, a tuberculose ainda tem presença significativa. Foi a terceira causa de morte dentre as doenças infecciosas em 2015, ano em que foram notificados 68 mil novos casos (coeficiente de incidência de 33,6 casos por 100.000 habitantes) e 4,5 mil mortes devido a ela.² Cabe destacar os elevados índices da doença em grandes centros urbanos, como o município de São Paulo, com uma incidência

de aproximadamente 50 casos por 100.000 habitantes, bem acima das taxas nacionais. A tendência tem sido de queda na incidência e mortalidade da doença; a incidência caindo de cerca de 58 casos por 100.000 habitantes em 1991 para 33,6 casos por 100.000 habitantes em 2015 e a mortalidade caindo de 3,6 mortes por 100.000 habitantes em 1991 para 2,2 mortes por 100.000 habitantes em 2015, contudo, muito progresso ainda se faz necessário.²⁻⁴

Determinados grupos, por suas características sociais, demográficas, epidemiológicas ou clínicas, apresentam um risco maior de desenvolver tuberculose, necessitando de políticas e acompanhamento diferenciados. No Brasil, os grupos de maior risco, com elevada incidência, são indígenas, presidiários, moradores de rua e pessoas portadoras do vírus HIV. No contexto paulistano, cabe destacar os últimos dois e, também, imigrantes, como uma outra população de risco.²⁻⁵

O abandono do tratamento de tuberculose é um problema importante para o controle da doença. No caso do município de São Paulo, cerca de 15% dos pacientes que iniciam o tratamento o abandonam antes do término e, potencialmente, antes da eliminação dos bacilos, podendo estar em risco de recorrência ou de disseminar a doença.² Diversos fatores podem influenciar o abandono do tratamento, com estudos identificando diferentes fatores, como duração do tratamento, nível educacional do paciente, condições socioeconômicas, idade do paciente, correta orientação e supervisão do tratamento por profissional de saúde, entre outros. Destes, porém, cabe destacar o prolongado esquema de tratamento atualmente preconizado, com duração de 9 meses.^{2,5-11}

Recentemente, houve também o surgimento e expansão das variantes de tuberculose resistentes a um ou mais dos componentes do tratamento farmacológico. Os mecanismos que levam a esta resistência ainda são controversos,¹² contudo, estas variantes resistentes estão associadas a uma maior morbimortalidade, são de tratamento difícil, complexo e de elevado custo, dificultando os programas de controle da tuberculose.^{7,10,12} Estudos apontam o abandono de tratamento como um dos possíveis mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de cepas resistentes; por sua vez, pacientes com tuberculose resistente apresentam índices de abandono de tratamento significativamente maiores.^{1,2,6,7,9,12,13}

Neste panorama de riscos e oportunidades, não se pode desprezar os benefícios do uso de dados e redes locais na elaboração de políticas e estratégias de saúde para o controle da tuberculose.¹⁴ Assim, este trabalho buscou aprimorar o conhecimento dos fatores relacionados ao abandono de tratamento da tuberculose na região central do município de São Paulo, identificando as particularidades das populações e grupos de risco desta área e produzindo informações que poderão embasar a elaboração de políticas e estratégias de saúde, contribuindo para o controle desta doença e para o acúmulo de conhecimentos quanto à mesma para proteger a saúde da população.

MÉTODOS

Estudo epidemiológico transversal descritivo, utilizando dados secundários obtidos da base TBWeb da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Foram estudados os casos notificados no período de 2008 a 2016

com mais de 1 tratamento para tuberculose registrado na base de dados e residentes da região central do município de São Paulo, definida no estudo como sendo composta pelos distritos administrativos de Bela Vista, Belém, Bom Retiro, Brás, Cambuci, Consolação, Liberdade, Pari, República, Santa Cecília e Sé. O projeto foi submetido à avaliação da CEP da Santa Casa de São Paulo, sendo aprovado sem ressalvas (CAAE: 67778017.9.0000.5479).

Foram estudadas variáveis demográficas, clínicas e epidemiológicas, sendo elas: sexo, nacionalidade, escolaridade, ano de retratamento, desfecho, forma clínica da tuberculose, teste de HIV, idade ao 1º diagnóstico, número de tratamentos para tuberculose, motivo de retratamento, teste de sensibilidade às drogas antituberculose e número de tratamentos.

Os dados foram analisados com o programa SPSS, sendo que a descrição dos dados numéricos foi feita em média +/- desvio padrão comparados por teste t e dos categóricos em n (%) e comparação por qui-quadrado ou teste de Fisher onde necessário. Adotou-se como significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período e região estudados foram encontrados 4.105 tratamentos por tuberculose, destes, 570 eram retratamentos de 249 pacientes com múltiplos tratamentos.

O número de retratamentos variou de 2 a 7, com média de 2 e desvio padrão (dp) de 0,7; 72,3% eram homens; a idade média era de 37,2 (dp=14) anos, com mínima de 10 anos e máxima de 80.

Os tratamentos aconteciam em média em um intervalo de tempo de 1,9 (dp=1,3) anos. Os motivos para a realização do retratamento foram: abandono do tratamento anterior 148 (59,4%) casos; recidiva 70 (28,1%) casos, falência em 25 (10,0%) casos e em 6 (2,4%) casos não houve motivo definido para o retratamento. (Tabela 1)

A população do estudo teve como último desfecho conhecido cura em 114 (45,7%) casos; 66 (26,5 %) casos abandonaram, 30 (12,1%) foram óbitos e 39 (15,7%) tiveram outros desfechos. (Tabela 1)

Também se verificou que em 231 (92,8%) pacientes havia sido realizada pesquisa para HIV, destes 113 (48,9%) eram HIV+.

Em 120 (48,2%) casos foram realizados testes de sensibilidade, sendo que 45 (37,5%) destes apresentaram algum grau de resistência aos fármacos, com 19 (15,8%) casos de resistência a rifampicina e a isoniazida, classificados como multidroga resistentes (MDR) de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).¹²

A análise do resultado do tratamento segundo as variáveis de sexo, escolaridade e número de tratamentos não mostrou diferença estatisticamente significativa; para os pacientes HIV+ o estudo mostrou que eles morrem mais (18,6%), abandonam mais (31,0%) e, conseqüentemente, têm uma pior cura (31,9%) se comparados aos HIV-. (Tabela 1)

Ao estudar o motivo para o retratamento, o abandono teve piores desfechos (33,1% de abandono; 14,2% óbito e só 38,5% de cura), já os pacientes que retratam por falência têm melhores taxas de cura (76%). (Tabela 1)

Tabela 1: Distribuição dos casos de tuberculose com múltiplos tratamentos segundo: desfecho, sexo, número de tratamentos, HIV, escolaridade, motivo do retratamento e teste de sensibilidade na região central do Município de São Paulo, 2008-2016.

Variável	n.	Desfecho				Qui-quadrado (p-valor)
		Cura	Óbito	Abandono	Outros	
Sexo						
Masculino	249	77 (43%)	20 (11%)	50 (28%)	33 (17%)	0,276
Feminino		37 (54%)	10 (15%)	16 (23%)	6 (9%)	
Número de tratamentos						
2	249	99 (50%)	26 (13%)	59 (30%)	16 (8%)	0,100
>2		22 (45%)	8 (16%)	16 (33%)	3 (6%)	
HIV						
Positivo	231	36 (32%)	21 (19%)	35 (31%)	21 (19%)	<0,001
Negativo		73 (62%)	7 (6%)	24 (20%)	14 (12%)	
Escolaridade						
<8 anos	189	36 (47%)	8 (11%)	21 (28%)	11 (15%)	0,399
≥8 anos		53 (47%)	10 (9%)	33 (29%)	17 (15%)	
Motivo do Retratamento						
Abandono	243	57 (39%)	21 (14%)	49 (33%)	21 (14%)	<0,001
Falência		19 (76%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)	
Recidiva		36 (51%)	7 (10%)	13 (19%)	14 (20%)	
Teste de Sensibilidade						
Resistente	120	23 (51%)	10 (22%)	8 (18%)	2 (4%)	<0,001
Sensível		34 (45%)	6 (8%)	30 (40%)	5 (7%)	

Pacientes com tuberculose resistente às drogas antituberculose tiveram mais óbitos (22,2%) e abandonaram menos (17,8%) quando comparados aos pacientes com teste sensível aos fármacos. (Tabela 1)

Não há diferença estatisticamente significativa quanto ao número de retratamentos entre pacientes HIV+ e pacientes HIV-; porém há diferença significativa quanto aos motivos de retratamento e a detecção de resistências, pois em pacientes HIV+ o retratamento por abandono é maior, a resistência às drogas antituberculosas é menor, se comparados aos pacientes HIV-. (Tabela 2)

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa mostram a inexistência de um só motivo que justifique os pacientes com múltiplos retratamentos na região central do município de São Paulo. Descrevendo a população do estudo com significativa presença de indivíduos HIV+, de pacientes com resistência às drogas antituberculosas, com diferentes motivos para o retratamento e diferentes desfechos. Pacientes cujo retratamento foi por abandono do tratamento anterior apresentam mais óbitos, mais abandonos e conseqüentemente menor cura, enquanto

pacientes que retrataram por falência do tratamento anterior tiveram mais curas.

Os dados demográficos encontrados para esta população não divergem significativamente dos encontrados na literatura, com a idade média ao diagnóstico na quarta década de vida e maioria de casos do sexo masculino.^{2,3}

O principal motivo para o retratamento era o abandono do tratamento anterior, dado em concordância com o encontrado na literatura nacional, que apresenta índices elevados de abandono de tratamento no país, com até 12,5% dos casos na cidade de São Paulo tendo como desfecho abandono,^{2,5,6} e também com a literatura internacional, que indica a adesão ao tratamento como um dos principais desafios no controle da tuberculose.⁸⁻¹⁰ Também se encontrou número significativo de tratamentos por falência do tratamento anterior, o que encontra respaldo em estudos nacionais e internacionais a respeito do

aumento do número de casos de tuberculose resistente às drogas convencionais.^{2,7,12,13}

A significativa proporção de pacientes soropositivos para HIV vista neste estudo está acima do encontrado na literatura² dentre os pacientes com tuberculose em geral, o que se explica por pacientes HIV+ apresentarem pior resolutividade dos casos, levando a mais retratamentos que a população em geral, dado observado em outros estudos.^{2,9,15,16}

A baixa proporção dos casos em que foi realizado teste de sensibilidade é semelhante ao encontrado no Município de São Paulo no boletim epidemiológico de 2018, 42,6%.¹⁷ Os 37,5% dos casos testados em que se encontrou algum grau de resistência às drogas antituberculosas são elevados, tanto em relação ao número relatado pelo Ministério da Saúde para o ano de 2016 – quando 14,0% de uma porcentagem comparável de testados encontrou algum grau de resistência – quanto para estimativas internacionais, que referem 21% de resistência em retratamentos.^{2,12,13}

Tabela 2: Características e distribuição dos casos de tuberculose com múltiplos tratamentos segundo HIV, idade ao 1º tratamento, motivo, número de tratamentos e teste de sensibilidade na região central do Município de São Paulo, 2008-2016

Variável	n.	HIV		Qui-quadrado (p-valor)
		Negativo	Positivo	
Idade 1º ao Tratamento^a	231	38 ±16	36 ±10	0,913
Motivo Retratamento^b				
Abandono		52 (45%)	83 (76%)	
Falência	226	21 (18%)	2 (2%)	<0,001
Recidiva		43 (37%)	25 (23%)	
Número de tratamentos²				
2		99 (84%)	85 (75%)	0,14
>2	231	19 (16%)	28 (25%)	
Teste de sensibilidade^b				
Sensível		27 (50%)	44 (75%)	
Resistente	113	27 (50%)	15 (25%)	<0,001

^aDados expressos em média ± desvio padrão

^bNúmero absoluto (porcentagem)

Neste estudo não foram encontradas diferenças significativas de sexo e escolaridade quanto a desfecho, resultado diverso do encontrado por Cardoso MA et al.,¹⁸ que referem sexo feminino e maior escolaridade como fatores protetores para abandono. Este mesmo estudo encontrou HIV+ diminuindo probabilidade de cura, resultado compatível com os obtidos nesta pesquisa, que mostram pacientes HIV+ com menos cura, mais óbitos e abandono. O estudo de Cardoso et al. não obteve óbitos o bastante para possibilitar uma análise, dificultando comparações.

Hirsch-Moveman y et al.¹⁹ analisaram diversos fatores que influenciam na aderência ao tratamento em uma revisão sistemática e não encontraram associação entre sexo ou idade e adesão ou abandono de tratamento e também referem uma associação entre soropositividade e abandono de tratamento. A associação entre HIV+ e pior prognóstico também é discutida em diversos outros estudos.^{2,15,16} Nesta pesquisa se obteve também que o número de retratamentos para tuberculose não está associado a piores desfechos, resultado que mereceria uma maior exploração em possíveis estudos subsequentes. Outro resultado obtido foi que pacientes em retratamento por falência apresentaram melhor prognóstico, com mais curas e menos abandonos, resultado coerente com os obtidos em outros estudos, que mostram que uma vez adequado o tratamento, a tuberculose resistente às drogas convencionais pode ser tratada com êxito.^{7,9,12}

Encontrou-se também que pacientes retratando por abandono do tratamento anterior tem pior desfecho, com elevado número de novos abandonos, explicitando o desafio e a importância da aderência ao tratamento, como discutido por Muller et al.

e outros,^{6,8-11,17-21} que sugerem e comparam diversas intervenções para aumento da adesão ao tratamento.

Deve-se ressaltar, contudo, que esta pesquisa foi feita com dados de fonte secundária, podendo haver, então, erros na coleta e armazenamento das informações e, também, que algumas variáveis utilizadas, como escolaridade e resistência bacteriana, não possuem informações completas disponíveis para todos os casos. Além disto, pelos métodos estatísticos utilizados, não se pode estabelecer causalidade para as associações encontradas.

Não obstante, a base de dados utilizada é uma base implementada desde 2006, com frequente atualização e ampla utilização por pesquisadores da área da saúde pública e profissionais do Ministério da Saúde. Também cabe ressaltar a significância estatística dos resultados obtidos e a importância do tema para a saúde pública tanto em nível regional como global.

CONCLUSÃO

Esta pesquisa mostrou que não existe um perfil único para pacientes com múltiplos tratamentos na região central do município de São Paulo, mas um grupo heterogêneo, com diferentes necessidades e especificidades. Cabe ao sistema de saúde conseguir supri-las, seja com maior oferta de testes de sensibilidade, possibilitando uma melhor identificação e tratamento dos casos de resistência ou com tratamento diretamente observado, estratégia internacionalmente reconhecida como importante fator de adesão, a fim de se diminuir os abandonos,^{12,19,20} para verdadeiramente se cumprir o princípio da equidade na saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016; 387:1211-26.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. *Boletim Epidemiológico*. 2019; 50:9
3. Martinez VN. Equidade em saúde: o caso da tuberculose na comunidade de bolivianos na cidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2010.
4. Reis DC, Almeida TA, Quites HF, Sampaio MM. Epidemiological profile of tuberculosis in the city of Belo Horizonte (MG), from 2002 to 2008. *Rev. bras. epidemiol.* 2013;16:592-602.
5. Ministério da Saúde (BR). Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [acesso em 19 abr 2017]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. *Boletim Epidemiológico*. 2017; 48:8.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR recomm. rep.* 2009; 58(RR-3):1-43.
8. Fiske CT, Yan F, Hirsch-Moverman Y et al. Risk factors for treatment default in close contacts with latent tuberculosis infection. *Int. j. tuberc. lung. dis.* 2014;18(4):421-7.
9. O'Donnell MR, Daftary A, Frick M et al. Re-inventing adherence: toward a patient-centered model of care for drug-resistant tuberculosis and HIV. *Int. j. tuberc. lung. dis.* 2016;20(4):430-4.
10. Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int. j. tuberc. lung. dis.* 2010; 14(5):551-9.
11. Rubinowicz A, Bartlett G, MacGibbon B, Greenaway C, Ronald L, Munoz M, et al. Evaluating the role of primary care physicians in the treatment of latent tuberculosis: a population study. *Int. j. tuberc. lung. dis.* 2014; 18(12):1449-54.
12. Dheda K, Gumbo T, Maartens G et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017; 5:291-360.
13. Ragonnet R, Trauer JM, Denholm JT, Marais BJ, McBryde ES. High rates of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis among re-treatment cases: where do they come from? *BMC infect. dis.* 2017;17:36.
14. Theron G, Jenkins HE, Cobelens F, Abubakar I, Khan AJ, Cohen T, et al. Data for action: collection and use of local data to end tuberculosis. *Lancet.* 2015; 386:2324-33.
15. Wejse C, Patsche CB, Kuhle A, Bamba FJV, Mendes MS, Lemvik G et al. Impact of HIV-1, HIV-2, and HIV-1+2 dual infection on the outcome of tuberculosis. *Int. j. infect. dis.* 2015; 32: 128-34.

16. Nliwasa M, MacPherson P, Gupta-Wright A, Mwapasa M, Horton K, Odland JØ, et al. High HIV and active tuberculosis prevalence and increased mortality risk in adults with symptoms of TB: a systematic review and meta-analyses. *J. int. aids soc.* 2018; 21(7):e25162.
17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Boletim Epidemiológico.* 2018; 49:11
18. Cardoso MA, do Brasil PEAA, Schmaltz CAS, Sant'anna Fm, Rolla VC. Tuberculosis Treatment Outcomes and Factors Associated with Each of Them in a Cohort Followed Up between 2010 and 2014. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3974651.
19. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int. j. tuberc. lung. dis.* 2008; 12(11):1235-54.
20. Muller AM, Osorio CS, Silva DR, Sbruzzi G, Dalcin PTR. Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis. *Int. j. tuberc. lung. dis.* 2018; 22(7):731-40.
21. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N. Engl. j. med.* 2018; 379:440-53.
-
-

Correspondência/Correspondence to
Flávio Guinsburg Hamburger
E-mail:flavioghbr@gmail.com