

## ARTIGO ORIGINAL

### Fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento da tuberculose em um hospital geral do município do Rio de Janeiro, 2007 a 2014

#### *Factors associated with death from tuberculosis and treatment default in a general hospital in the city of Rio de Janeiro, 2007 to 2014*

#### *Factores asociados com la muerte y el abandono del tratamiento de la tuberculosis en un hospital general del municipio de Río de Janeiro, 2007 a 2014*

Alessandra Gonçalves Lisbôa Pereira,<sup>1</sup> Claudia Caminha Escosteguy,<sup>1</sup> Juliana Brito Gonçalves,<sup>2</sup> Marcio Renan Vinícius Espínola Marques,<sup>1</sup> Catarina Medeiros Brasil,<sup>3</sup> Maria Carolina Souza da Silva.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Recebido em: 02/09/2017 / Aceito em: 30/11/2017 / Disponível online: 27/03/2018  
alepereira.md@gmail.com

## RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** a tuberculose permanece como relevante problema de saúde pública e a cura dos casos diagnosticados é uma estratégia para redução da elevada morbimortalidade. O objetivo deste estudo é identificar fatores associados ao óbito por tuberculose e ao abandono do tratamento em pacientes diagnosticados no Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) de 2007 a 2014. **Métodos:** estudo observacional, analítico, de todos os 670 casos confirmados notificados neste período na base local do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com encerramento registrado como cura (383), óbito por tuberculose (159) ou abandono do tratamento (128). Este sistema é alimentado a partir de ficha de investigação epidemiológica padronizada, contendo variáveis sociodemográficas e clínicas. A análise estatística envolveu variáveis disponíveis no SINAN e considerou desfecho desfavorável aquele composto por óbito ou abandono. Variáveis com razões de chances elevadas na análise bivariada e/ou importância clínica foram consideradas para inclusão em modelo multivariado de regressão logística. Como medida de associação para análise dos fatores associados a desfecho desfavorável versus cura, foram estimadas as razões de chance e seus intervalos de 95% de confiança. **Resultados:** foram identificados como fatores estatisticamente associados a chance aumentada do desfecho desfavorável idade  $\geq 60$  anos, raça/cor não branca, tratamento prévio para tuberculose ou situação de tratamento prévio desconhecida, resultado de anti-HIV positivo, forma pulmonar e sobretudo forma extrapulmonares grave. **Conclusão:** esses resultados reforçam a necessidade de investir em políticas que garantam o acesso e a adequada assistência aos pacientes, especialmente àqueles com condições que predispõem a não adesão ao tratamento e formas graves.

**Descritores:** Tuberculose. Vigilância Epidemiológica. Resultado de Tratamento. Modelos Logísticos.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** tuberculosis remains a relevant public health problem and the cure of diagnosed cases is a strategy to reduce high morbidity and mortality. The objective of our study is to identify factors associated with death due to tuberculosis and treatment default in patients diagnosed in the HFSE from 2007 to 2014. **Methods:** we conducted an observational, analytical study of all 670 confirmed cases reported in this period at the local SINAN reporting base, whose outcome was registered as cure (383), tuberculosis death (159) or default (128). This system is fed from a standardized epidemiological investigation sheet containing socio-demographic

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 8(2):150-158, 2018. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: PEREIRA, Alessandra Gonçalves Lisbôa et al. Fatores associados ao óbito e ao abandono do tratamento da tuberculose em um hospital geral do município do Rio de Janeiro, 2007 a 2014. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 2, mar. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/10675>>. Acesso em: 08 ago. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v8i2.10675>



and clinical variables. Statistical analysis involved variables available in SINAN and considered as unfavorable outcome that composed by death or default. Variables with high odds ratios in bivariate analysis and/or clinical relevance were considered for inclusion in a logistic regression model. As a measure of association for analysis of factors associated with unfavorable outcome versus cure, odds ratios and their 95% confidence intervals were estimated. **Results:** the final model identified as statistically associated with an unfavorable outcome: age  $\geq 60$  years, non-white race/color, history of previous treatment for tuberculosis, or unknown history of previous treatment, positive anti-HIV test, pulmonary form and presence of severe extrapulmonary forms. **Conclusion:** the results confirm the need to invest in policies that guarantee access and fair care to patients, especially those with conditions that predispose to default and severe forms.

**Keywords:** Tuberculosis. Epidemiologic surveillance. Treatment outcome. Logistic Models.

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** la tuberculosis permanece como relevante problema de salud pública y la cura de los casos diagnosticados es una estrategia para reducir la elevada morbimortalidad. El objetivo de este estudio es identificar factores asociados al fallecimiento por tuberculosis y al abandono del tratamiento en pacientes diagnosticados en el HFSE de 2007 a 2014. **Métodos:** em el presente estudio se analizaron todos los 670 casos confirmados notificados en este período en la base local del SINAN, con cierre registrado como cura (383), muerte por tuberculosis (159) o abandono del tratamiento (128). Este sistema es alimentado a partir de una ficha de investigación epidemiológica estandarizada, conteniendo variables sociodemográficas y clínicas. El análisis estadístico involucró variables disponibles en el SINAN y consideró desenlace desfavorable aquel compuesto por muerte o abandono. Las variables con razones de posibilidades elevadas en el análisis bivariado y/o la importancia clínica se consideraron para su inclusión en el modelo de regresión logística. Como medida de asociación para el análisis de los factores asociados a desenlace desfavorable frente a la curación, se estimaron las razones de probabilidad y sus intervalos de confianza del 95%. **Resultados:** fueron identificados como factores estadísticamente asociados a un desenlace desfavorable edad  $\geq 60$  años, raza / color no blanco, tratamiento previo para tuberculosis o situación de tratamiento previo desconocido, resultado de anti-VIH positivo, forma pulmonar y sobre todo forma extrapulmonar grave. **Conclusiones:** los resultados refuerzan la necesidad de invertir en políticas que garanticen el acceso y la adecuada asistencia a los pacientes, especialmente a aquellos con condiciones que predisponen a la no adhesión al tratamiento ya formas graves.

**Descritores:** Tuberculosis. Vigilancia Epidemiológica. Resultado del tratamiento. Modelos Logísticos.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa endêmica em diversos países. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2016, estima-se que 10,4 milhões de pessoas adoeceram pela doença e o Brasil era o 20º país com maior carga de doença. Naquele ano, a tuberculose foi a 9ª causa de morte em todo o mundo, com registro de mais de 1,6 milhões de óbitos.<sup>1</sup>

No Brasil, foram diagnosticados 67.599 casos novos em 2015: 5,8% abandonaram o tratamento e 2,8% evoluíram com óbito pela doença. Considerando que 27.091 casos ainda estão sem informação de encerramento, este panorama pode se mostrar ainda mais preocupante. A região Sudeste concentrou 46,8% dos casos, sendo 10.236 diagnosticados apenas no estado do Rio de Janeiro (RJ). A taxa de incidência no estado do RJ era 61,7 casos/100.000 habitantes (segunda maior do país) e no município do Rio de Janeiro 77,6 casos/100.000, a 6ª maior taxa no estado.<sup>2</sup>

A cura dos pacientes diagnosticados com tuberculose é uma das principais estratégias para redução desta situação de elevada morbimortalidade. A OMS preconiza que a meta de cura seja igual ou superior a 85,0% e a de abandono seja menor do que 5,0%.<sup>1,4</sup> Para que estas metas se cumpram, é preciso que existam intervenções destinadas não só a combater riscos específicos no campo da saúde pública, como também a reduzir a pobreza e promover a seguridade social, a educação e a autonomia

das comunidades.<sup>1,3,4</sup>

Diversos estudos têm associado a ocorrência da tuberculose a condições socioeconômicas desfavoráveis.<sup>3,5-7</sup> O abandono do tratamento tem sido relacionado a fatores relacionados à medicação, ao doente e a fatores relacionados aos serviços de saúde.<sup>5,8-11</sup> As consequências da não adesão ao tratamento são diversas: redução da taxa de cura; óbito por tuberculose; desenvolvimento de formas clínicas mais graves e a multirresistência aos tuberculostáticos. A coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é outro relevante fator associado a desfecho desfavorável.<sup>5,7,10,12</sup>

Considerando a relevância da tuberculose enquanto problema de saúde pública e a inserção do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) no Sistema Único de Saúde (SUS), este estudo tem como objetivo analisar os fatores associados a um desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose (abandono do tratamento ou óbito por tuberculose) em pacientes notificados na unidade e diagnosticados no período de 2007 a 2014.

## MÉTODOS

Estudo observacional, analítico, desenvolvido no HFSE, com análise das notificações de tuberculose registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN NET) local, no período de 2007 a 2014. O HFSE é um hospital geral, de ensino, referência para

doenças infecto-parasitárias e para vigilância epidemiológica em âmbito hospitalar no estado do Rio de Janeiro. O hospital se localiza na Zona Portuária da cidade do Rio de Janeiro, no bairro Saúde, próximo ao morro da Providência, áreas conhecidas pelas elevadas taxas de incidência da doença.<sup>3</sup>

Após realização das análises de duplicidade, consistência e completude do banco de dados, foram identificados 1.642 casos confirmados de tuberculose no HFSE, notificados no período, dos quais 593 casos não tinham informação de encerramento (36,1%). Como estratégias de recuperação da informação foram revistos: as cópias das 593 fichas de investigação epidemiológica arquivadas localmente; 201 prontuários; e realizada busca ativa de informação do encerramento em diversos setores do hospital. Foram recuperados 361 encerramentos, com atualização das fichas e da base de dados. A situação de encerramento no banco atualizado foi: cura: 383 casos (23,3%); abandono de tratamento: 128 (7,8%); óbito por tuberculose: 159 (9,7%); óbito por outras causas: 85 (5,2%); transferência: 488 (29,7%); mudança de diagnóstico: 93 (5,7%); multirresistência: 74 (5,7%); ignorado: 232 (14,1%). Não houve registro de falência do tratamento.

Para fins deste estudo, a amostra, não probabilística, envolveu a seleção de todos os 670 casos de tuberculose, diagnosticados e notificados nos anos de 2007 a 2014, confirmados laboratorialmente ou clinicamente, e com informação de encerramento registrada como cura, abandono do tratamento ou óbito por tuberculose. Os desfechos de interesse considerados foram: óbito por tuberculose ou abandono do tratamento, considerados como desfecho desfavorável composto; e cura. Os casos classificados como multirresistência eram referenciados de outras unidades com o diagnóstico de resistência pré-estabelecido; desta forma, foram excluídos deste estudo. Também foram excluídos os casos encerrados como óbitos por outras causas, por não estarem associados diretamente à doença; e as transferências de unidade.

A análise descritiva inicial foi realizada com o programa EpiInfo 2000. As variáveis analisadas foram categóricas à exceção da idade: sexo, raça/cor, município de residência, escolaridade, idade, tipo de entrada, forma clínica, comorbidades, exames (resultados de baciloscopia, cultura para *Mycobacterium tuberculosis*, exame, histopatológico, anti-HIV, radiografia de tórax), tratamento (esquema tuberculostático) e encerramento (cura, óbito por tuberculose, abandono). As categorias foram aquelas padronizadas no SINAN<sup>4</sup> e estão detalhadas na tabela 1 dos resultados. Após a análise descritiva inicial, algumas categorias foram reagrupadas, como raça/cor de pele em branco versus não-branco. Para o estudo da associação entre as variáveis independentes e o desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose, foi realizada a análise multivariada por regressão logística. Foram incluídas nesta análise as variáveis que apresentaram associação com o desfecho desfavorável na análise bivariada prévia, comparativamente com o desfecho cura, com  $p < 0,10$  (teste de qui-quadrado), e aquelas consideradas de importância clínica. O modelo de regressão logística foi

desenvolvido com o programa SPSS 18; considerou-se estatisticamente significativo  $p < 0,05$ . Foram estimadas as razões de chances ou *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%).

O estudo está inserido em projeto aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HFSE, intitulado "Vigilância epidemiológica e perfil clínico-epidemiológico dos agravos de notificação compulsória atendidos no Hospital Federal dos Servidores do Estado desde a implantação do Serviço de Epidemiologia (parecer CEP-HFSE 000.534 de 14/07/2014).

## RESULTADOS

Foram incluídos 670 casos, sendo 383 com desfecho cura, 128 com abandono e 159 com óbito por tuberculose. A tabela 1 apresenta o perfil geral da amostra; 52,7% eram do sexo masculino; 112 (16,7%) tinham 19 anos ou menos, sendo 48 crianças menores de 13 anos (das quais 24 com idade menor ou igual a 1 ano) e 64 adolescentes; 12,7% tinham 60 anos ou mais. O percentual de escolaridade ignorada foi elevado (27,2%); excluindo-se as categorias ignorado e não se aplica (pré-escolares ou lactentes), a escolaridade de 49,9% dos casos era no máximo ensino fundamental incompleto. Com relação à raça/cor de pele, em 56% foi referida como negra ou parda; 7,6% era ignorada. Com relação ao município de residência, 70,6% residiam no município do Rio de Janeiro e 26,0% em municípios da Baixada Fluminense. Quanto ao tipo de entrada, 74,2% eram casos novos. Quanto à forma clínica, 50,8% apresentaram alguma forma extrapulmonar (isolada ou associada à pulmonar). Como o SINAN permite o preenchimento de dois campos para especificar o tipo de forma extrapulmonar, os autores identificaram 385 formas extrapulmonares descritas entre os casos, sendo as mais frequentes: ganglionar (29,1%), pleural (20,5%), meningoencefálica (11,9%), miliar (10,6%) e disseminada (5,5%). O paciente que apresentou mais de duas formas extrapulmonares teve a sua forma clínica considerada como disseminada.

Em 13,1% dos casos a radiografia de tórax não foi realizada ou não havia a informação; na maioria dos casos a informação o padrão radiológico foi descrito como suspeito de tuberculose. A sorologia anti-HIV não foi realizada em 29,0% dos casos e foi positiva em (48,1%). Além de alcoolismo (8,1%), uso de drogas ilícitas (3,0%), diabetes (5,1%) e doença mental (1,5%), foram descritas outras comorbidades para 215 casos (32,1%), destacando-se: doenças reumatológicas – 39 (5,8%); hipertensão arterial – 27 (4,0%); doenças renais – 23 (3,4%); pneumopatias – 14 (2,1%); doença cardiovascular – 12 (1,8%); doenças hematológicas – 12 (1,8%); neoplasias – 10 (1,5%), hepatopatias – 8 (1,2%).

A confirmação laboratorial foi obtida em 66,3% dos casos; 231 casos (34,5%) apresentaram pelo menos uma baciloscopia positiva (qualquer material); 386 (57,6%) cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*; 89 (13,3%) exame histopatológico com resultado sugestivo/positivo para tuberculose (35 com BAAR positivo e 54 com re-

sultado sugestivo para tuberculose). A baciloscopia de escarro não foi realizada em 289 (43,1%). Considerando apenas os 330 casos com forma pulmonar isolada, a baciloscopia de escarro não foi realizada em 104 (31,5%); 133 (40,3%) tiveram baciloscopia de escarro positiva. No geral, em 439 casos em que a baciloscopia de escarro ou outro material foi inicialmente negativa, a confirmação por cultura foi possível em 42,1%. O exame histopatológico foi realizado em 151 casos (22,5%).

O tratamento foi iniciado com RHZE em 294 casos (43,9%); RHZ em 276 (41,2%); outros esquemas em 57 (8,5%); houve 28 casos de abandono primário (4,2%) e 15 óbitos por tuberculose anteriores ao início do tratamento (2,2%). Em 7 dos 570 casos (1,2%) que iniciaram o esquema RHZ/RHZE foi necessário mudar definitivamente o esquema por intolerância.

O perfil geral dos 670 casos selecionados foi semelhante ao total de 1.642 casos notificados e diagnosticados no período quanto a sexo, faixa etária, tipo de entrada e forma clínica. Entretanto, o percentual de casos com sorologia anti-HIV positiva foi maior nos casos selecionados (48,1%) do que no total de casos notificados (35%).

A tabela 2 apresenta os resultados da análise bivariada para variáveis que apresentaram associação significativa ( $p < 0,05$ ) com tipo de desfecho: raça/cor, tratamento prévio, uso de drogas ilícitas, alcoolismo, radiografia de tórax, anti-HIV e forma clínica/gravidade. Apesar das variáveis faixa etária e escolaridade não apresentarem diferença estatisticamente significativa na análise bivariada, observou-se heterogeneidade na distribuição dos desfechos e optou-se por incluí-las no modelo multivariado. Para o estudo da associação com o desfecho de interesse, a variável raça/cor de pele foi categorizada como branca *versus* não branca, incluindo nesta última categoria os 51 casos com dados faltantes. Esta decisão foi tomada após a verificação empírica de que a análise nas subdivisões originais não modificava significativamente o efeito observado de maior percentual de cura a favor da categoria branca; além disso, o viés resultante seria conservador (a existência de casos de raça/cor branca entre os ignorados tenderia a diminuir o efeito final observado).

Para o modelo de regressão logística foram selecionadas as variáveis que apresentaram significância estatística na análise bivariada e aquelas com relevância clínica. Permaneceram nos modelos finais estudados: faixa etária, raça/cor, tratamento prévio, uso de drogas ilícitas, realização do exame anti-HIV e forma clínica/gravidade. Foram consideradas como forma extrapulmonar grave as formas: disseminada, miliar e meningoencefálica.

Na análise multivariada, para a variável "forma clínica/gravidade" inicialmente considerou-se a forma pulmonar isolada como categoria de referência (Tabela 3). Observou-se que a forma extrapulmonar isolada não grave apresentou uma chance menor de desfecho desfavorável em relação à forma pulmonar isolada e que não houve diferença significativa entre a forma pulmonar isolada ou associada a extrapulmonar não grave. Dessa forma, no modelo final, optou-se por considerar a forma

**Tabela 1.** Perfil dos casos de tuberculose com situação de encerramento de interesse conhecida (cura, abandono de tratamento e óbito por tuberculose), HFSE, RJ, Brasil, 2007 a 2014.

Variáveis	N (670)	%
Sexo		
Feminino	317	47,3
Masculino	353	52,7
Faixa etária		
≤19 anos	112	16,7
20 a 29 anos	109	16,3
30 a 39 anos	154	23,0
40 a 49 anos	111	16,6
50 a 59 anos	99	14,8
≥ 60 anos	85	12,7
Escolaridade		
Analfabeto	8	1,2
Ensino fundamental incompleto	220	32,8
Ensino fundamental completo	108	16,1
Ensino médio completo	87	13,0
Ensino superior completo	34	5,1
Não se aplica	31	4,6
Ignorado/Sem informação	182	27,2
Raça/cor de pele		
Branca	240	35,8
Negra	177	26,4
Amarela	4	0,6
Parda	198	29,6
Ignorado	51	7,6
Tipo de entrada		
Caso novo	497	74,2
Recidiva	46	6,9
Reingresso após abandono	50	7,5
Não sabe	39	5,8
Transferência	38	5,7
Forma clínica		
Pulmonar	330	49,3
Extrapulmonar	156	23,3
Pulmonar associada a extrapulmonar	184	27,5
Radiografia de tórax		
Suspeita	488	72,8
Normal	81	12,1
Sugestiva de outra patologia	13	1,9
Não realizada/Sem informação	88	13,1
Alcoolismo	54	8,1
Uso de drogas ilícitas	20	3,0
Diabetes mellitus	34	5,1
Doença mental	10	1,5
Sorologia anti-HIV		
Positiva	322	48,1
Negativa	149	22,2
Em andamento	5	0,7
Não realizada	194	29,0
Confirmação laboratorial de tuberculose		
Sim	444	66,3
Não	226	33,7
Situação de encerramento		
Cura	383	57,2
Abandono de tratamento	128	19,1
Óbito por tuberculose	159	23,7

**Tabela 2.** Análise bivariada dos casos de tuberculose segundo situação de encerramento (cura, abandono ou óbito por tuberculose), HFSE, RJ, Brasil, 2007 a 2014.

Variáveis	Cura (n=383)		Abandono ou óbito por tuberculose (n=287)		(p-valor)
	f	%	f	%	
Faixa etária					
≤ 19 anos	72	64,3	40	35,7	0,246
20 – 59 anos	263	55,6	210	44,4	
≥ 60 anos	48	56,5	37	43,5	
Escolaridade					
Analfabeto	5	62,5	3	37,5	0,098
Ensino fundamental (completo ou não)	178	54,3	150	45,7	
Ensino médio completo	55	63,2	32	36,8	
Superior completo	26	76,5	8	23,5	
Ignorado/Não se aplica	119	55,9	94	44,1	
Raça/cor					
Branca	161	67,1	79	32,9	<0,001
Não branca <sup>1</sup>	222	51,6	208	48,4	
Tratamento prévio					
Não (caso novo)	319	64,2	178	35,8	<0,001
Sim (recidiva ou reingresso após abandono)	37	38,5	59	61,5	
Não sabe/transferência	27	35,1	50	64,9	
Alcoolismo					
Não <sup>1</sup>	360	58,4	256	41,6	0,035
Sim	23	42,6	31	57,4	
Uso de drogas ilícitas					
Não	379	58,3	271	41,7	0,001
Sim	4	20,0	16	80,0	
Radiografia de tórax					
Normal	60	74,1	21	25,9	0,003
Suspeita	276	56,6	212	43,4	
Sugestiva de outra patologia	6	46,2	7	53,8	
Não realizada/ignorada	41	46,6	47	53,4	
Anti-HIV					
Negativo	109	73,2	40	26,8	<0,001
Positivo	139	43,2	183	56,8	
Não realizado	135	67,8	64	32,3	
Forma clínica/gravidade					
Pulmonar isolada	190	57,6	140	42,4	<0,001
Extrapulmonar não grave isolada	98	74,8	33	25,2	
Pulmonar associada a extrapulmonar não grave	59	56,2	46	43,8	
Extrapulmonar grave associada ou não a pulmonar	36	34,6	68	65,4	

<sup>1</sup>Inclui casos com informação ignorada/sem informação.

extrapulmonar isolada não grave como categoria de referência daquela variável, sem alterações importantes no ajuste do modelo.

O modelo final de regressão logística apresentado na tabela 4, com concordância de 69,6%, apresentou as seguintes categorias com associação estatisticamente significativa a um desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose: idade ≥ 60 anos (OR= 2,0; IC95%:1,1-3,9; referência: idade até 19 anos); raça/cor não branca (OR=1,6; IC95%:1,1-2,4; referência: raça/cor branca); história de tratamento prévio, incluindo recidiva e reingresso após abandono (OR=2,0; IC95%:1,2-3,3; referência: caso novo); exame anti-HIV positivo (OR=2,9;

IC95%:1,8-4,5; referência: anti-HIV negativo); presença de forma pulmonar associada ou não a extrapulmonar não grave (OR=1,9; IC95%:1,2-3,2; referência: forma extrapulmonar isolada não grave); e sobretudo presença de forma extrapulmonar grave, associada ou não a forma pulmonar (OR=4,3; IC95%:2,3-7,9; referência: forma extrapulmonar isolada não grave). O ajuste do modelo foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow, com resultado satisfatório (13,03; p=0,11). A seleção da categoria de referência e a definição das categorias analisadas para cada variável levou em conta análises intermediárias que não encontraram associações significativas para outros subconjuntos.

**Tabela 3.** Análise multivariada dos fatores associados ao desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose (abandono ou óbito por tuberculose) em 670 pacientes diagnosticados no HFSE, RJ, Brasil, 2007 a 2014 - modelo 1.

Variáveis	Parâmetro	Erro Padrão	Pr> $\chi^2$ P	OR (IC 95%)
Intercepto	-1,698	0,313	0,000	
Faixa etária (referência: $\leq$ 19 anos)				
20 a 59 anos	0,231	0,244	0,344	1,3 (0,8-2,0)
$\geq$ 60 anos	0,713	0,328	0,029	2,0 (1,1-3,9)
Raça/cor (referência: branca)				
Não branco	0,503	0,185	0,006	1,7 (1,2-2,4)
Tratamento prévio (referência: caso novo)				
Sim (recidiva ou pós-abandono)	0,679	0,253	0,007	2,0 (1,2-3,2)
Não sabe/transferência	1,271	0,279	0,000	3,6 (2,1-6,2)
Uso de drogas ilícitas (referência: não)				
Sim	1,138	0,604	0,060	3,1(1,0 a 10,2)
HIV (referência: HIV negativo)				
Positivo	1,054	0,235	0,000	2,9 (1,8-4,6)
Não realizado	0,132	0,260	0,611	1,1 (0,7-1,9)
Forma clínica/gravidade (referência: pulmonar isolada)				
Extrapulmonar não grave isolada	-0,704	0,246	0,004	0,5 (0,3-0,8)
Pulmonar associada a extrapulmonar não grave	-0,080	0,250	0,749	0,9 (0,6-1,5)
Extrapulmonar grave associada ou não a pulmonar	0,752	0,257	0,003	2,1 (1,3-3,5)
Ajuste do modelo	Concordância=69,6% $\hat{c}$ (Hosmer-Lemeshow) = 12,824 (8 GL; p=0,118)			

**Tabela 3.** Análise multivariada dos fatores associados ao desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose (abandono ou óbito por tuberculose) em 670 pacientes diagnosticados no HFSE, RJ, Brasil, 2007 a 2014 - modelo final.

Variáveis	Parâmetro	Erro Padrão	Pr> $\chi^2$ P	OR (IC 95%)
Intercepto	-2,403	0,367	0,000	-
Faixa etária (referência: $\leq$ 19 anos)				
20 a 59 anos	0,232	0,244	0,342	1,3 (0,8-2,0)
$\geq$ 60 anos	0,717	0,327	0,028	2,0 (1,1-3,9)
Raça/cor (referência: branca)				
Não branco	0,498	0,184	0,007	1,6 (1,1-2,4)
Tratamento prévio (referência: caso novo)				
Sim (recidiva ou pós-abandono)	0,682	0,253	0,007	2,0 (1,2-3,3)
Não sabe/transferência	1,275	0,279	0,000	3,6 (2,1-6,2)
Uso de drogas ilícitas (referência: não)				
Sim	1,135	0,604	0,060	3,1 (1,0-10,2)
HIV (referência: HIV negativo)				
Positivo	1,053	0,235	0,000	2,9 (1,8-4,5)
Não realizado	0,143	0,258	0,580	1,2 (0,7-1,9)
Forma clínica/gravidade (referência: pulmonar isolada)				
Pulmonar associada a extrapulmonar não grave	0,684	0,238	0,004	1,9 (1,2-3,2)
Extrapulmonar grave associada ou não a pulmonar	1,458	0,310	0,000	4,3 (2,3-7,9)
Ajuste do modelo	Concordância=69,6% $\hat{c}$ (Hosmer-Lemeshow) = 13,032 (8 GL; p=0,111)			

## DISCUSSÃO

O abandono do tratamento é uma limitação para o controle e a cura da doença; contribui para a manutenção da transmissão, ampliando o custo e o tempo do tratamento. Estudo publicado pelo Ministério da Saúde identificou associação positiva entre percentual de abandono (casos novos pulmonares) e o coeficiente de mortalidade por tuberculose no período de 2001 a 2014: a cada 1% de aumento no abandono de tratamento, observou-se

um aumento de 4% naquele coeficiente de mortalidade.<sup>12</sup> Este estudo descreveu para o Brasil uma taxa de abandono em casos novos pulmonares de 11% em 2015; no Estado do Rio de Janeiro foi 13%, a maior da região sudeste. A meta preconizada pelo Ministério da Saúde é abandono inferior a 5%.<sup>4,12</sup>

O percentual de abandono (7,8%) e óbito por tuberculose (9,7%) encontrados na coorte de 1.642 casos notificados no HFSE que deu origem à amostra deste

estudo é elevado, o que é em parte atribuível ao fato de ser hospital referência para casos com presença de comorbidades, sobretudo coinfeção pelo HIV, e formas graves.

O predomínio de pessoas do sexo masculino, raça/cor não branca, adultos jovens e com baixa escolaridade é relatado na literatura.<sup>3,8,10,13,14</sup> Entretanto, o nosso percentual de mulheres é maior do que o relatado por outros autores, fato esse que pode estar relacionado à presença de uma maternidade de alto risco referência para gestantes soropositivas para o HIV.<sup>10,13,15</sup>

O predomínio de indivíduos com faixa etária economicamente ativa e baixo nível de escolaridade corrobora o resultado de outros estudos.<sup>3,8,10,13,14</sup> A baixa escolaridade reflete um conjunto de determinantes socioeconômicos desfavoráveis, que pode aumentar a vulnerabilidade à tuberculose e contribuir com aumento da sua incidência.<sup>3</sup>

Estudo com dados da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios (PNAD) de 2003 observou que as pessoas da raça/cor negra possuíam chance duas vezes maior de contrair tuberculose do que os brancos.<sup>16</sup> Em relação ao município de residência, 70,6% eram do Rio de Janeiro, maior município do estado e onde o hospital se localiza, seguidos por 26,0% oriundos da Baixada Fluminense. Isso se justifica uma vez que o HFSE é um hospital de referência terciária, e de fácil acesso para a população residente em outros municípios.

O predomínio de casos novos e da forma pulmonar está de acordo com outros estudos.<sup>3,13</sup> Porém a proporção de 50,8% de casos com alguma forma extrapulmonar é maior no presente estudo, refletindo o perfil de atendimento no HFSE. Neste hospital, um caso diagnosticado com forma pulmonar isolada e sem comorbidade será encaminhado para a unidade básica de saúde e o encerramento local será transferência.

Quanto à radiografia de tórax, 13,1% dos casos não tiveram o exame realizado. A radiografia é método de diagnóstico com grande importância na investigação da tuberculose, e sua solicitação é recomendada para todo paciente com suspeita clínica de tuberculose pulmonar. Percentual elevado (16,4%) de não realizado/ignorado é relatado por outros autores.<sup>13</sup>

A confirmação laboratorial foi obtida em 66,3% dos casos e 33,7% iniciaram tratamento empírico. O percentual de 57,6% de confirmação por cultura no HFSE é mais alto do que o relatado por outros autores (20,2%).<sup>13</sup> Esses autores relatam ainda percentuais de 50% de baciloscopia de escarro positiva e 24,2% de não realizada, mas seu percentual de forma pulmonar isolada é 85,3%, bem superior ao nosso. A realização da baciloscopia de escarro permite detectar de 60% a 80% dos casos de tuberculose pulmonar, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos bacilíferos são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão.<sup>4,12</sup> Em 2012, realizou-se baciloscopia e cultura de escarro em respectivamente 77,4% e 13,1% dos casos de tuberculose pulmonar notificados no estado do Rio de Janeiro.<sup>17</sup>

O percentual de coinfeção tuberculose-HIV neste estudo é alto, já que a unidade é referência para HIV;

48,1% eram soropositivos e 29,0% não haviam realizado a sorologia anti-HIV. Em 2015, o percentual de casos novos de tuberculose que foram submetidos à testagem de HIV foi 68,9% para o Brasil e 65,8% no estado do Rio de Janeiro.<sup>12</sup> Os resultados dessa testagem para HIV entre os casos novos de tuberculose revelaram 9,7% de pessoas com a coinfeção TB-HIV no Brasil. O Ministério da Saúde recomenda que o teste para o diagnóstico do HIV seja oferecido o mais rápido possível a todo indivíduo com diagnóstico de tuberculose, independente da confirmação bacteriológica.<sup>4,11,12</sup> A coinfeção tuberculose/HIV aumenta o risco de óbito em relação à infecção somente pelo HIV e à tuberculose; pacientes infectados pelo HIV têm maior risco de reativação da tuberculose latente, contribuindo para a continuidade e disseminação da doença, e desenvolvimento de formas multirresistentes.<sup>10</sup> A ocorrência de formas graves aumenta entre pacientes com aids especialmente naqueles com imunocomprometimento grave. O conhecimento do percentual de coinfeção tuberculose/HIV é fundamental para que seja possível realizar um planejamento das ações de controle da TB adequado a esses pacientes.<sup>10,12,18</sup>

Quanto ao uso de álcool, 8,1% dos pacientes selecionados afirmaram fazer uso. O uso de álcool é fator que pode agravar o quadro da doença e prejudicar o regime terapêutico, aumentando a chance de abandono.<sup>5,7</sup>

Com relação ao diabetes, relatado em 5,4% dos casos, é descrito como um fator de risco para o óbito por tuberculose, estando também relacionado com a chance de recidiva e de desenvolver tuberculose multirresistente.<sup>19</sup>

Os fatores sociais e demográficos possuem grande influência sobre o abandono do tratamento.<sup>15</sup> A associação entre abandono e escolaridade mais baixa é descrita por vários autores.<sup>8,15,20</sup> Estão descritas associações significativas com maiores chances de abandono para etilismo, baixa escolaridade, desemprego e reingresso pós-abandono.<sup>5,7,12,15</sup>

Pessoas com 60 anos ou mais apresentaram maior chance de ter um desfecho desfavorável para o tratamento da tuberculose. Estudo que analisou as causas múltiplas de morte de uma coorte de pacientes com tuberculose encontrou maior frequência de óbitos nos idosos.<sup>21</sup> Outros autores também têm encontrado associação de faixas etárias mais elevadas com óbito, porém para o desfecho abandono tem sido descrita associação com faixa etária de adulto jovem, relacionada talvez a fatores sociais, etilismo e drogas.<sup>8,9,20,22,23</sup>

A raça/cor de pele referida como não branca apresentou 1,6 vezes mais chances de ter o desfecho desfavorável em relação à branca. O Relatório Anual das Desigualdades Raciais no Brasil 2009-2010 mostra a diminuição da qualidade de vida e da expectativa de vida da população negra, e maiores chances de incidência e óbito por tuberculose entre pardos e negros além de menor acesso a serviços de saúde.<sup>23</sup> Estudo utilizando dados do levantamento suplementar de saúde da PNAD observou que as pessoas da raça negra têm uma chance duas vezes maior de contrair tuberculose do que os brancos.<sup>16</sup> Outros estudos corroboram a maior chance de

abandono entre pardos e negros.<sup>5,8,13</sup>

História de tratamento prévio (recidiva ou reingresso após abandono do tratamento) associou-se a maior chance de desfecho desfavorável em relação a caso novo. Entretanto, a categoria tratamento prévio desconhecido ou transferência também esteve associada a maior chance de desfecho desfavorável, o que pode estar relacionado ao fato do HFSE ser referência para formas graves e com comorbidades. Dados do Ministério da Saúde apontam abandono do tratamento em 26,1% dos casos de retratamento de tuberculose pulmonar com confirmação laboratorial, quase o triplo do relatado para os casos novos.<sup>12</sup> Outros autores também relataram associação entre retratamento e desfecho desfavorável (óbito por tuberculose, abandono ou falência).<sup>9,15,22,24,25</sup> O uso de álcool e drogas ilícitas é apontado por vários autores como fatores relacionados ao abandono do tratamento.<sup>5,15,20</sup> Neste estudo, o alcoolismo e uso de drogas ilícitas estiveram associados a um desfecho desfavorável na análise bivariada; na multivariada não alcançaram significância, embora a razão de chances associada ao uso de drogas ilícitas permanecesse elevada.

Em relação ao exame anti-HIV, as pessoas que tiveram o resultado positivo apresentaram maior chance de terem um desfecho desfavorável, corroborando outros estudos, tanto para abandono como óbito.<sup>13,15,18,22,24,25</sup> A coinfeção TB/HIV aumenta a probabilidade de um desfecho desfavorável, uma vez que esses pacientes são imunocomprometidos, apresentam mais reações adversas aos medicamentos e têm maiores taxas de letalidade, agravadas pelo diagnóstico tardio dessas formas. É frequente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de tuberculose. Além disso, a tuberculose é a maior causa de morte entre pessoas que vivem com HIV, sendo a taxa de óbito na coinfeção de 20%.<sup>20</sup> Em pacientes co-infectados, a faixa etária de adulto jovem está associada a maior chance de abandono, enquanto faixas etária igual ou maior a 60 anos a maior chance de óbito; cor negra associada a mais abandono e óbito, assim como alcoolismo.<sup>25,26</sup> Estudo em Zimbábue sobre mortalidade em tuberculose encontrou maior risco associado a coinfeção pelo HIV e efeito protetor associado ao início de antirretroviral.<sup>24</sup>

A coinfeção aumenta a probabilidade de abandono do tratamento, tendo em vista a associação de ambos os tratamentos. Entretanto, no presente estudo observou-se também maior chance de desfecho desfavorável nos casos em que o exame anti-HIV não foi realizado em relação àqueles com resultado negativo, embora não significativa. Outro estudo brasileiro descreveu maior chance de abandono e de óbito em casos com resultado de anti-HIV desconhecido em relação a HIV negativo, além da associação de mais abandono e principalmente mais óbito com resultado HIV positivo.<sup>22</sup> Estudo africano encontrou chance maior de abandono associada ao desconhecido quanto à testagem para o HIV, além de maior chance de abandono do soropositivo em relação ao soronegativo.<sup>9</sup>

Quanto à forma clínica da tuberculose, foi identi-

ficada uma chance maior de desfecho desfavorável na presença de alguma forma extrapulmonar grave (com ou sem forma pulmonar associada) em comparação à forma extrapulmonar isolada não grave. Risco maior de óbito associado a presença de ambas formas pulmonar e extrapulmonar foi descrito em estudo na Nigéria.<sup>25</sup>

No HFSE não está disponível tratamento diretamente supervisionado, que em outros estudos tem apresentado efeito protetor contra abandono.<sup>12,22</sup>

Algumas limitações para este estudo incluíram: não localização de alguns prontuários, problemas de registro nos prontuários, ausência de informações sobre o encerramento dos casos e informações discordantes. Estratégias de recuperação de informações da vigilância epidemiológica reduziram o percentual de encerramento ignorado de 36,1% para 14,1%, percentual, entretanto, ainda elevado. A qualidade das informações, incluindo a subnotificação e incompletude dos dados, é uma limitação importante para o uso dos dados oriundos dos sistemas de informação em saúde, podendo comprometer a avaliação e o processo decisório.<sup>3,11,15</sup>

Este estudo, apesar de suas limitações, colaborou para a melhoria da qualidade da base de dados de tuberculose do HFSE. Além da resolução das duplicidades, estratégias de busca ativa reduziram o percentual de encerramento ignorado e possibilitaram a correção de dados inconsistentes e faltantes. O modelo final de regressão logística identificou as seguintes categorias com associação estatisticamente significativa a um desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose na população de casos selecionados no HFSE: idade  $\geq$  60 anos, raça/cor não branca, história de tratamento prévio, exame anti-HIV positivo e presença de forma extrapulmonar grave, associada ou não à forma pulmonar. Os resultados encontrados corroboram com dados da literatura vigente e reforçam a necessidade de se investir em políticas que garantam o acesso e a adequada assistência aos pacientes com diagnóstico de tuberculose, especialmente aos que apresentam condições que predisõem a não adesão ao tratamento e a formas graves potencialmente fatais.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. Geneva; 2017 [citado 2017 jul 19]. 262 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>
2. Datasus. Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde (Tabnet) [Internet]. Brasília: DATASUS; 2017 [acesso 2017 mai 22]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>
3. Pereira AGL, Medronho RA, Escosteguy CC, et al. Distribuição espacial e contexto socioeconômico da tuberculose, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2015;49:48-55. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005470
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. 1ª edição



- [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2017 jul 20]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/24/Plano-Nacional-Tuberculose.pdf>
5. Maciel EL, Reis-Santos B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2015; [citado 2017 set 06]; 38(1):28-34. Disponível em: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892015000600004&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892015000600004&lng=en)
  6. Vendramini, SHF, Santos MLSG, Gazetta CE, et al. Tuberculosis risks and socio-economic level: a case study of a city in the Brazilian south-east, 1998–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet] 2006 [citado 2017 jul 20]; 10(11):1231-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131781>
  7. San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica* 2013; 33(4):294–301. doi: 10.1590/S1020-49892013000400009
  8. Soares MLM, Amaral NAC, Zacarias ACPM, et al. Aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos do abandono do tratamento de tuberculose em Pernambuco, Brasil, 2001-2014. *Epidemiol Serv Saúde* 2017; 26(2):369-78. doi: 10.5123/s1679-49742017000200014
  9. Kigozi G, Heunis C, Chikobvu P, et al. Factors influencing treatment default among tuberculosis patients in a high burden province of South Africa. *Int J Infect Dis* 2017;54:95-102. doi: 10.1016/j.ijid.2016.11.407
  10. Do Prado TN, Miranda AE, de Souza FM, et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2014 [citado 2017 jul 20]; 14:415. doi: 10.1186/1471-2334-14-415
  11. Bartholomay P, Pelissari DM, Araujo WN, et al. Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. *Rev Panam Salud Pública* 2016;39(1):3–11.
  12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. *Boletim Epidemiológico* [Internet]. 2016 [citado 2017 jul 20]; 47(13):15 p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>.
  13. Basta PC, Marques M, Oliveira, RL, et al. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. *Rev Saúde Pública* [Internet] 2013 [citado 2017 jul 20]; 47(5):1-10. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047004628
  14. Foster N, Vassall A, Cleary S, et al. The economic burden of TB diagnosis and treatment in South Africa. *Soc Sci Med* [Internet] 2015 [citado 2017 jul 17]; 130:42-50. doi: 10.1016/j.socscimed.2015.01.046
  15. De Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva N, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007;23(7):1573–82. doi: 10.1590/S0102-311X2007000700008
  16. Franco JF, Moraes JR, Santander LAM, et al. Relação entre a ocorrência de tuberculose e um conjunto de fatores sócioeconômicos, demográficos e de saúde da população brasileira usando a PNAD [Internet]. 2003 [citado 2017 jul 25]. Disponível em: [http://www.ime.unicamp.br/sinape/sites/default/files/Trabalho\\_19Sinape.PDF](http://www.ime.unicamp.br/sinape/sites/default/files/Trabalho_19Sinape.PDF)
  17. Secretaria de Estado de Saúde (Rio de Janeiro). Programa de Controle da Tuberculose. *Boletim Tuberculose* 2014 [Internet]. Rio de Janeiro: Secretaria de Estado de Saúde; 2014 [citado 2017 jul 21]. 28 p. Disponível em: [www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=wXJ%2BKouHyII%3D](http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=wXJ%2BKouHyII%3D).
  18. Cecon RF, Maffaccioli R, Burille A, Meneghel SN, Oliveira DLLC, Gerhardt TE. Mortalidade por tuberculose nas capitais brasileiras, 2008-2010. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet] 2017 [citado 2017 jul 21]; 26(2):349-58. doi: 10.5123/S1679-49742017000200012
  19. Lönnroth K, Roglic G, Harries A. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet] 2014 [citado 2017 jul 17]; 2(9):730-39. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70109-3
  20. Silva PF, Moura GS, Caldas AJM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. *Cad Saúde Pública* 2014;30(8):1745-54. doi: 10.1590/0102-311X00124513
  21. Rocha MS, Oliveira GP, Aguiar FP, et al. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. *Cad Saúde Pública* 2015;31(4):709-721. doi: 10.1590/0102-311X00101214
  22. Ferreira V, Brito C, Portela MC, et al. DOTS in primary care units in the city of Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. *Rev Saúde Pública* 2011;45(1):40-8. doi: 10.1590/S0034-89102010005000055
  23. Paixão M, Rossetto I, Montovanel F, et al. Relatório Anual das Desigualdades Raciais no Brasil; 2009-2010. 2010 [Internet] Rio de Janeiro: Editora Garamond Ltda [citado 2017 jun 20]. 291 p. Disponível em: [http://www.palmares.gov.br/wp-content/uploads/2011/09/desigualdades\\_raceais\\_2009-2010.pdf](http://www.palmares.gov.br/wp-content/uploads/2011/09/desigualdades_raceais_2009-2010.pdf)
  24. Takarinda KC, Sandy C, Masuka N, et al. Factors Associated with Mortality among Patients on TB Treatment in the Southern Region of Zimbabwe, 2013. *Tuberculosis Research and Treatment* 2017; 2017 (ID 6232071):11 pages. doi: 10.1155/2017/6232071
  25. Adamu AL, Gadanya MA, Abubakar IS, et al. High mortality among tuberculosis patients on treatment in Nigeria: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2017;17:170-81. doi: 10.1186/s12879-017-2249-4.
  26. Do Prado TN, Rajan JV, Miranda AE, et al. Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. *Braz J Infect Dis* 2017;21(2):162-170. doi: 10.1016/j.bjid.2016.11.006