



ARTIGO ORIGINAL

## Preditores de conversão tardia dos exames micobacteriológicos direto e cultural de expetoração numa população portuguesa com tuberculose pulmonar

P. Caetano Mota<sup>a,\*</sup>, A. Carvalho<sup>b,c</sup>, I. Valente<sup>d</sup>, R. Braga<sup>d</sup> e R. Duarte<sup>b,c,e</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Centro de Diagnóstico Pneumológico de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Patologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>e</sup> Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 8 de julho de 2011; aceite a 7 de dezembro de 2011

Disponível na Internet a 25 de janeiro de 2012

### PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose;  
Expetoração;  
Exame direto;  
Exame cultural;  
Conversão tardia

### Resumo

**Introdução:** A ausência de conversão dos exames micobacteriológicos direto e/ou cultural de expetoração após 2 meses de tratamento para a tuberculose (TB) tem sido considerado um preditor do grau de infeciosidade do doente e de falência terapêutica. Os autores estabeleceram por objetivo a identificação dos fatores associados com a conversão tardia dos exames direto e cultural de expetoração num grupo de doentes com TB pulmonar sob tratamento antibacilar.

**Material e métodos:** Coorte retrospectiva de 136 doentes adultos com TB pulmonar, confirmada por exame cultural de expetoração, referenciados a um Centro de Diagnóstico Pneumológico urbano. Foram analisadas variáveis sócio-demográficas, clínicas, radiológicas, microbiológicas e relacionadas com a terapêutica.

**Resultados:** A mediana de idades foi 41,0 (intervalo interquartil [IIQ] 18,0) anos e 75,0% dos doentes eram do género masculino. A conversão tardia dos exames de expetoração direto e cultural ocorreu em 25,4% (30/118) e 27,2% (37/136) dos doentes, respetivamente. Pela análise multivariada, a idade  $\geq 50$  anos (odds ratio [OR] 4,4, intervalo de confiança [IC] 95% 1,5-13,3), o género masculino (OR 10,8, IC 95% 1,3-91,1), e a carga bacilar  $> 1-9$  bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)/campo (3+) (OR 11,7, IC 95% 1,4-100,6) estiveram significativamente associados com a positividade persistente do exame direto, após 2 meses de tratamento. O envolvimento radiológico bilateral (OR 3,7, IC 95% 1,5-9,0) e a contagem de colónias  $> 100$  (3+) (OR 5,8, IC 95% 1,2-27,4) estiveram significativamente associados com a positividade persistente do exame cultural.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [patmota@net.sapo.pt](mailto:patmota@net.sapo.pt) (P. Caetano Mota).

**Conclusões:** A conversão tardia dos exames direto e cultural de expetoração ocorreu em cerca de um terço dos doentes. A idade mais avançada, o género masculino e a elevada carga bacilar estiveram independentemente associados com a conversão tardia do exame direto de expetoração. O envolvimento radiológico bilateral e a contagem de colónias mais elevada estiveram independentemente associados com a conversão tardia do exame cultural.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## KEYWORDS

Tuberculosis;  
Sputum;  
Smear;  
Culture;  
Delayed conversion

## Predictors of delayed sputum smear and culture conversion among a Portuguese population with pulmonary tuberculosis

### Abstract

**Introduction:** Failure of sputum smear and/or culture conversion after 2 months of tuberculosis (TB) treatment has been considered a predictor of patient infectivity and treatment failure. We aimed to identify the factors associated with delayed sputum smear and culture conversion in patients with pulmonary TB who were given anti-TB treatment.

**Material and methods:** Retrospective cohort of 136 adult patients with sputum culture-proven pulmonary TB referred to an urban Chest Disease Centre. Socio-demographic, clinical, radiological, microbiological, and therapeutic data were evaluated.

**Results:** The median age was 41.0 (interquartile range [IQR] 18.0) years and 75.0% of patients were male. Delayed sputum smear and culture conversion occurred in 25.4% (30/118) and 27.2% (37/136) of patients, respectively. Multivariate analysis indicated that age  $\geq 50$  years (odds ratio [OR] 4.4, 95% confidence interval [CI] 1.5-13.3), male gender (OR 10.8, 95% CI 1.3-91.1), and smear grade > 1-9 acid fast bacilli (AFB)/field (3+) (OR 11.7, 95% CI 1.4-100.6) were significantly associated with persistent smear positivity after 2 months of treatment. Bilateral radiological involvement (OR 3.7, 95% CI 1.5-9.0) and colony count > 100 (3+) (OR 5.8, 95% CI 1.2-27.4) were significantly associated with persistent culture positivity.

**Conclusions:** Delayed sputum smear and culture conversion occurred in about one third of patients. Older age, male gender, and higher bacillary load were independently associated with delayed smear conversion. Bilateral radiological involvement and higher colony count were independently associated with delayed culture conversion.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

O sucesso do controlo da tuberculose (TB) depende de uma prevenção precoce e eficaz da transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (MT) a partir de doentes infeciosos. A esterilização da expetoração constitui um ponto cardinal para o sucesso terapêutico e baixa infeciosidade do doente, sendo usada para melhor determinar o tempo de duração do isolamento da via aérea em contexto hospitalar e de ambulatório. Nos países de maiores recursos, a documentação da conversão do exame cultural é atualmente recomendada antes do término do tratamento antibacilar<sup>1,2</sup>. Apesar da discordância entre os resultados dos exames direto e cultural (abaixo referida), o exame direto é mais rápido, simples e económico do que o cultural, sendo por isso largamente utilizado para o diagnóstico e a monitorização terapêutica em áreas de recursos mais limitados<sup>1</sup>.

Alguns estudos reportaram que o número de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) diminui rapidamente após o início da terapêutica e que 80-85% dos doentes com TB tornam-se não infeciosos cerca de 2 semanas depois<sup>3-5</sup>. Contudo, Wang et al.<sup>6</sup> estimou que mais de 50% dos doentes com TB provavelmente mantêm-se contagiosos após

2 semanas de tratamento. Tal salienta a importância de uma monitorização regular do resultado dos exames direto e cultural de expetoração até à obtenção de 3 amostras negativas consecutivas de forma a estabelecer o tempo necessário para o isolamento respiratório e providenciar a proteção adequada dos contactos não infetados, situação já reportada previamente por Clancy<sup>7</sup>. Estudos epidemiológicos indicaram que a proporção de doentes com TB que permanecem com exames diretos de expetoração positivos após 2 meses de tratamento pode ser superior a 20% (3,3-25,3%)<sup>6-13</sup>. Outros estudos indicam que a ausência de conversão do exame direto e/ou cultural ao 2º mês de tratamento constitui um preditor de infeciosidade do doente e da falência do tratamento<sup>6,8-11,14</sup>. Portanto, a identificação dos seus fatores de risco é muito importante para as políticas de controlo da TB e alocação dos recursos de saúde pública. Muitos estudos<sup>6,13,15-18</sup> revelaram que o género masculino, a diabetes mellitus, o tabagismo, a doença radiológica extensa, a cavitação, a carga bacilar, bem como outros fatores aumentam o risco de infeciosidade da TB. Contudo, alguns dos resultados destes estudos eram inconsistentes devido a diferenças metodológicas, como a aplicação da conversão do exame direto em detrimento do

exame cultural. Em particular, de acordo com investigações prévias, pode haver uma discordância entre os resultados dos exames direto e cultural aos 2 meses, e cerca de 30% dos doentes com TB com negatificação do exame cultural permanecem com exame direto positivo<sup>19-21</sup>. Tal deve-se à presença de BAAR não viáveis, colonização por micobactérias não tuberculosas, ou resultados falso-positivos<sup>19-21</sup>. Uma revisão sistemática e meta-análise recente realizada por Horne et al. concluiu que tanto o exame direto quanto o cultural têm baixa sensibilidade e especificidade para *outcomes* como falência terapêutica e recidiva<sup>22</sup>. Esta posição foi argumentada por alguns autores<sup>23</sup> no que se refere a questões metodológicas, contudo, Su et al. demonstrou que o limitado valor preditivo do exame direto aos 2 meses para a conversão da cultura era devido ao significativo impacto clínico de alguns fatores, para além do estado do exame direto, como cavitação, resistência à rifampicina, e aplicação da terapêutica observada diretamente (TOD)<sup>24</sup>.

O desaparecimento de BAAR dos exames direto e cultural consiste no determinante mais amplamente aceite do tempo de isolamento e tratamento de doentes com TB, apesar de alguma precaução e juízo clínico deverem ser aplicados na interpretação dos seus resultados, sobretudo relativamente ao exame direto. O presente estudo foi elaborado de forma a determinar o tempo de conversão dos exames direto e cultural e a identificar os potenciais preditores de conversão tardia dos mesmos em doentes com TB pulmonar.

## Material e métodos

### Desenho do estudo e população

Coorte retrospectiva de doentes adultos com o diagnóstico de TB pulmonar, confirmado por exame cultural de expectoração, referenciados a um Centro de Diagnóstico Pneumológico urbano (Vila Nova de Gaia, Portugal), entre janeiro de 2006 a junho de 2009.

Dados sócio-demográficos, clínicos, microbiológicos, radiológicos e relacionados com a terapêutica foram obtidos através dos processos dos doentes e das bases do Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão: multirresistência, incapacidade de obter expectoração para análise, abandono, transferência para outra instituição, ou morte durante o tratamento.

### Exames micobacteriológicos de expectoração – direto e cultural

A análise do exame direto para deteção de BAAR foi feita por microscopia de fluorescência e/ou coloração de Ziehl-Neelsen e a respetiva quantificação por categorias padrão e equivalentes: 1-9 BAAR/100 campos (1+); 1-9 BAAR/10 campos (2+); 1-9 BAAR/campo (3+); e > 9 BAAR/campo (4+)<sup>25,26</sup>.

As amostras foram cultivadas em meio líquido BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson) e/ou em meio sólido Lowenstein-Jensen (Bio-Rad) e a quantificação do número de colónias foi realizada da seguinte forma: < 10 colónias (1+); 10-100 colónias (2+); > 100 colónias (3+); e confluência (4+), de acordo com os critérios laboratoriais de referência. Todas as primeiras culturas positivas foram submetidas

a estes de identificação do MT e testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) (método da concentração inibitória mínima).

### Características radiológicas

As telerradiografias torácicas foram caracterizadas de acordo com extensão da doença (unilateral, bilateral) e presença de cavitação.

### Tratamento e monitorização

O esquema terapêutico clássico com duração de 6 meses, de acordo com os consensos internacionais, foi aplicado (fase inicial (2 meses): isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), e etambutol (E), diariamente; fase de continuação (4 meses): H e R diariamente), e alterado nos doentes com doença hepática e/ou renal concomitante, na presença de efeitos adversos, e de acordo com os resultados do TSA, se necessário. A estratégia terapêutica TOD foi assegurada durante todo o período de tratamento. Os exames direto e cultural de expectoração foram realizados no início, aos 2 meses, e no fim do tratamento. Contudo, o exame direto foi realizado a cada 2 semanas até à obtenção de 3 amostras negativas consecutivas e o exame cultural mensalmente até à obtenção de 2 amostras negativas consecutivas<sup>27</sup>.

### Definições

A conversão do exame direto foi definida na presença de 3 amostras negativas consecutivas. O tempo de conversão dos exames direto e cultural foi calculado desde a data de início de tratamento até à data da primeira amostra negativa. A conversão tardia dos exames direto e cultural foi definida perante a positividade persistente desses exames após 2 meses de tratamento antibacilar.

### Análise estatística

A análise estatística foi feita através do programa SPSS versão 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Todas as probabilidades foram bicaudais e os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

Os dados foram descritos em mediana e intervalo interquartil (IIQ) para as variáveis quantitativas (distribuição não normal) e como contagens e proporções para as variáveis qualitativas. A comparação de variáveis quantitativas foi feita através do teste *Mann-Whitney*. O teste Qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* foram usados para comparar variáveis categóricas sempre que apropriado.

A conversão tardia dos exames direto e cultural foi considerada uma variável dicotómica dependente. As variáveis com significado estatístico e com significado biológico plausível na análise univariada foram introduzidas num modelo de regressão logística (método *forward stepwise*) de forma a identificar os fatores independentemente associados com o *outcome* de conversão tardia. Os odds ratios (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram determinados.

**Tabela 1** Características sócio-demográficas e comorbilidades da população.

| Características                      | Todos os doentes (n = 136) |
|--------------------------------------|----------------------------|
| <i>Idade (anos)</i>                  | 41,0 (IIQ 18,0)            |
| <i>Género, n (%)</i>                 |                            |
| Feminino / Masculino                 | 34 (25,0) / 102 (75,0)     |
| <i>Desemprego, n (%)</i>             |                            |
| Sim / Não                            | 50 (36,8) / 86 (63,2)      |
| <i>Imigrante, n (%)</i>              |                            |
| Sim / Não                            | 6 (4,4) / 130 (95,6)       |
| <i>Reclusão, n (%)</i>               |                            |
| Sim / Não                            | 2 (1,5) / 134 (98,5)       |
| <i>Sem-abrigo, n (%)</i>             |                            |
| Sim / Não                            | 6 (4,4) / 130 (95,6)       |
| <i>Residência comunitária, n (%)</i> |                            |
| Sim / Não                            | 3 (2,2) / 133 (97,8)       |
| <i>Tabagismo ativo, n (%)</i>        |                            |
| Sim / Não                            | 75 (72,8) / 28 (27,2)      |
| <i>Alcoolismo, n (%)</i>             |                            |
| Sim / Não                            | 21 (15,4) / 115 (84,6)     |
| <i>Utilizadores de drogas, n (%)</i> |                            |
| Sim / Não                            | 15 (11,0) / 121 (89,0)     |
| <i>Infeção pelo VIH, n (%)</i>       |                            |
| Sim / Não                            | 15 (11,0) / 121 (89,0)     |
| <i>DM, n (%)</i>                     |                            |
| Sim / Não                            | 10 (7,4) / 126 (92,6)      |
| <i>Neoplasia, n (%)</i>              |                            |
| Sim / Não                            | 5 (3,7) / 131 (96,3)       |
| <i>TB prévia, n (%)</i>              |                            |
| Sim / Não                            | 12 (8,8) / 124 (91,2)      |
| <i>Peso, n (%)</i>                   |                            |
| < 60 Kg / ≥ 60 Kg                    | 72 (57,1) / 54 (42,9)      |

As variáveis quantitativas são expressas em mediana e intervalo interquartil (IIQ).

DM: diabetes mellitus; TB: tuberculose; VIH: vírus da imunodeficiência humana.

## Resultados

Foram analisados retrospectivamente um total de 136 doentes. A mediana de idades foi 41,0 (IIQ 18,0) anos, e 75,0% dos doentes eram do género masculino. As características sócio-demográficas e as co-morbilidades dos doentes incluídos estão representadas na [tabela 1](#). Todos os doentes tinham TB pulmonar confirmada por exame cultural de expetoração e 118 doentes (86,8%) apresentavam simultaneamente exame direto positivo.

O tempo mediano de conversão dos exames direto e cultural foi 46 (1-343) dias e 46 (1-127) dias, respetivamente. Após 2 meses de tratamento, 25,4% (30/118) e 27,2% (37/136) dos doentes permaneciam com exame direto e cultural positivo, respetivamente. Entre os 30 doentes com conversão tardia do exame direto, 6 atingiram conversão do

**Tabela 2** Características da TB e tratamento antibacilar.

| Características                                  | Todos os doentes (n = 136) |
|--------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>TB pulmonar / extra-pulmonar, n (%)</i>       | 128 (94,1) / 8 (5,9)       |
| <i>Envolvimento radiológico, n (%)</i>           |                            |
| Unilateral / Bilateral                           | 79 (61,2) / 50 (38,8)      |
| <i>Cavitação, n (%)</i>                          |                            |
| Sim / Não                                        | 92(67,6)/44(32,4)          |
| <i>Carga bacilar, n (%)</i>                      |                            |
| 1-9 BAAR/100 campos (1+)                         | 6 (6,5)                    |
| 1-9 BAAR/10 campos (2+)                          | 14 (15,0)                  |
| 1-9 BAAR/campo (3+)                              | 24 (25,8)                  |
| > 9 BAAR/campo (4+)                              | 49 (52,7)                  |
| <i>Contagem de colónias, n (%)</i>               |                            |
| < 10 (1+)                                        | 8 (7,3)                    |
| 10-100 (2+)                                      | 15 (13,8)                  |
| > 100 (3+)                                       | 27 (24,8)                  |
| confluência (4+)                                 | 59 (54,1)                  |
| <i>Teste sensibilidade antimicrobiana, n (%)</i> |                            |
| Sensível                                         | 126 (92,7)                 |
| Resistência à isoniazida                         | 1 (0,7)                    |
| Resistência à estreptomina                       | 7 (5,1)                    |
| Resistência à isoniazida e estreptomina          | 2 (1,5)                    |
| <i>Toxicidade terapêutica, n (%)</i>             |                            |
| Sim / Não                                        | 17 (14,4) / 101 (85,6)     |

BAAR: bacilos álcool-ácido resistentes; TB: tuberculose.

exame cultural aos 2 meses. Na [tabela 2](#) estão representados alguns dados dos doentes incluídos relacionados com a TB.

## Fatores associados com a conversão do exame direto de expetoração

O género masculino [55,0 (IIQ 53,0) dias vs 34,0 (IIQ 24,5) dias;  $p = 0,028$ ], o tabagismo ativo [54,0 (IIQ 48,0) dias vs 28,0 (IIQ 33,5) dias;  $p = 0,004$ ], e as cargas bacilares mais elevadas [1+: 24,0 (IIQ 14,0) dias vs 2+: 35,0 (IIQ 36,3) dias vs 3+: 53,0 (IIQ 54,5) dias vs 4+: 62,0 (IIQ 62,5) dias;  $p = 0,001$ ] estiveram associados a um maior tempo de conversão do exame direto.

Pela análise univariada, o risco de um exame direto permanecer positivo aos 2 meses de tratamento foi superior nos doentes com idade  $\geq 50$  anos, do género masculino, e com carga bacilar  $> 3+$  ([tabela 3](#)). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativamente às outras variáveis analisadas, nomeadamente, imigração, reclusão, sem-abrigo, residência comunitária, hábitos alcoólicos e toxifílicos, diabetes mellitus, neoplasias, TB prévia, extensão TB (pulmonar ou extra-pulmonar), tratamento antibacilar alternativo, e toxicidade terapêutica.

**Tabela 3** Fatores associados com a conversão tardia dos exames micobacteriológicos direto e cultural de expetoração<sup>a</sup> (análise univariada).

|                                 | Conversão tardia exame direto |         | Conversão tardia exame cultural |         |
|---------------------------------|-------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
|                                 | n (%)                         | Valor p | n (%)                           | Valor p |
| <b>Idade (anos)</b>             |                               |         |                                 |         |
| < 50                            | 15 (17,9)                     | 0,003   | 24 (25,0)                       | 0,371   |
| ≥ 50                            | 15 (44,1)                     |         | 13 (32,5)                       |         |
| <b>Género</b>                   |                               |         |                                 |         |
| Feminino                        | 2 (6,9)                       | 0,008   | 7 (20,6)                        | 0,317   |
| Masculino                       | 28 (31,5)                     |         | 30 (29,4)                       |         |
| <b>Desemprego</b>               |                               |         |                                 |         |
| Sim                             | 14 (29,2)                     | 0,439   | 19 (38,0)                       | 0,031   |
| Não                             | 16 (22,9)                     |         | 18 (20,9)                       |         |
| <b>Tabagismo ativo</b>          |                               |         |                                 |         |
| Sim                             | 21 (30,9)                     | 0,065   | 25 (33,3)                       | 0,124   |
| Não                             | 3 (12,0)                      |         | 5 (17,9)                        |         |
| <b>Infeção VIH</b>              |                               |         |                                 |         |
| Sim                             | 4 (36,4)                      | 0,468   | 8 (53,3)                        | 0,028   |
| Não                             | 26 (24,3)                     |         | 29 (24,0)                       |         |
| <b>Peso (Kg)</b>                |                               |         |                                 |         |
| < 60                            | 12 (19,4)                     | 0,082   | 17 (23,6)                       | 0,228   |
| ≥ 60                            | 16 (34,0)                     |         | 18 (33,3)                       |         |
| <b>Envolvimento radiológico</b> |                               |         |                                 |         |
| Unilateral                      | 15 (23,4)                     | 0,613   | 15 (19,0)                       | 0,005   |
| Bilateral                       | 13 (27,7)                     |         | 21 (42,0)                       |         |
| <b>Cavitação</b>                |                               |         |                                 |         |
| Sim                             | 22 (25,0)                     | 0,856   | 30 (32,6)                       | 0,041   |
| Não                             | 8 (26,7)                      |         | 7 (15,9)                        |         |
| <b>Carga bacilar</b>            |                               |         |                                 |         |
| 1+ / 2+                         | 1 (5,0)                       | 0,010   | 3 (15,0)                        | 0,078   |
| 3+ / 4+                         | 25 (34,2)                     |         | 26 (35,6)                       |         |
| <b>Contagem de colónias</b>     |                               |         |                                 |         |
| 1+ / 2+                         | 1 (9,1)                       | 0,278   | 2 (8,7)                         | 0,018   |
| 3+ / 4+                         | 24 (28,2)                     |         | 29 (33,7)                       |         |
| <b>Sensibilidade fármacos</b>   |                               |         |                                 |         |
| Sensível                        | 28 (25,7)                     | 1,000   | 4 (27,0)                        | 1,000   |
| Resistente > 1 fármaco          | 2 (22,2)                      |         | 3 (30,0)                        |         |

VIH: vírus da imunodeficiência humana.

<sup>a</sup> Conversão tardia dos exames direto e cultural de expetoração: exame direto e cultural de expetoração persistentemente positivo ao fim de 2 meses de tratamento antibacilar.

**Tabela 4** Regressão logística multivariada das variáveis significativamente associadas com a conversão tardia dos exames micobacteriológicos direto e cultural da expetoração.

| Variável dependente      | Variável independente              | OR   | IC 95%    | Valor p |
|--------------------------|------------------------------------|------|-----------|---------|
| Conversão exame direto   | Idade ≥ 50 anos                    | 4,4  | 1,5-13,3  | 0,008   |
|                          | Género masculino                   | 10,8 | 1,3-91,1  | 0,029   |
|                          | Carga bacilar (3+ / 4+)            | 11,7 | 1,4-100,6 | 0,025   |
| Conversão exame cultural | Envolvimento radiológico bilateral | 3,7  | 1,5-9,0   | 0,005   |
|                          | Contagem de colónias (3+ / 4+)     | 5,8  | 1,2-27,4  | 0,027   |

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

A análise de regressão logística multivariada indicou que todas estas 3 variáveis significativas na análise univariada estavam independentemente associadas com a conversão tardia do exame direto (idade  $\geq$  50 anos: OR 4,4, IC 95% 1,5-13,3; género masculino: OR 10,8, IC 95% 1,3-91,1; carga bacilar  $>$  3+: OR 11,7, IC 95% 1,4-100,6) (tabela 4).

### Fatores associados com a conversão do exame cultural de expetoração

O desemprego [56,0 (IIQ 55,0) dias vs 41,5 (IIQ 46,3) dias;  $p = 0,046$ ], o tabagismo ativo [58,0 (IIQ 47,0) dias vs 33,5 (IIQ 40,3) dias;  $p = 0,022$ ], o envolvimento radiológico bilateral [59,5 (IIQ 64,8) dias vs 41,0 (IIQ 43,0) dias;  $p = 0,011$ ], a doença cavitária [57,0 (IIQ 49,8) dias vs 35,0 (IIQ 42,3) dias;  $p = 0,006$ ], e as contagens de colónias mais elevadas [1+: 20,5 (IIQ 28,5) dias vs 2+: 27,0 (IIQ 26,0) dias vs 3+: 39,0 (IIQ 33,0) dias vs 4+: 66,0 (IIQ 54,0) dias;  $p < 0,001$ ] estiveram associadas a um maior tempo de conversão do exame cultural.

Pela análise univariada, o risco de um exame cultural permanecer positivo aos 2 meses de tratamento foi superior nos doentes desempregados, com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), com envolvimento radiológico bilateral, doença cavitária, e com contagem de colónias  $>$  3+ (tabela 3).

A análise de regressão logística multivariada revelou que só o envolvimento radiológico bilateral (OR 3,7, IC 95% 1,5-9,0) e a contagem de colónias  $>$  3+ (OR 5,8, IC 95% 1,2-27,4) estavam independentemente associados com a conversão tardia do exame cultural (tabela 4).

### Discussão

Uma monitorização regular dos exames micobacteriológicos direto e cultural de expetoração durante o tratamento antibacilar permite avaliar a conversão desses exames, evento importante para o planeamento terapêutico e aconselhamento dos doentes com TB<sup>28</sup>, sobretudo nos países com incidência intermédia de TB, como Portugal<sup>29</sup>.

No presente estudo, os autores analisaram, de forma independente, os resultados dos exames direto e cultural de doentes com TB pulmonar. Os tempos medianos de conversão dos exames direto e cultural foram superiores a um mês, apesar dos respetivos intervalos serem amplos e variáveis podendo demonstrar a influência de diferentes fatores. O tabagismo ativo e a carga bacilar global (representada através da quantificação do número de BAAR e contagem de colónias) estiveram associadas a um maior tempo de conversão para ambos os exames. O género masculino esteve associado a um tempo de conversão do exame direto maior e o desemprego, o envolvimento radiológico bilateral, e a doença cavitária estiveram associados a tempo de conversão do exame cultural maior. O intervalo do tempo de conversão do exame direto foi superior ao do exame cultural, provavelmente devido à presença de bacilos não viáveis<sup>20,24</sup>.

Os resultados deste estudo revelaram uma conversão tardia dos exames direto e cultural em 25,4% e 27,2% dos doentes com TB, respetivamente. Estudos previamente

realizados relataram tempos de conversão variados entre os doentes com TB, o que está relacionado com diferenças geográficas, estado inicial do exame direto, metodologias e análise estatística aplicadas<sup>6,8-16,18,24,30-32</sup>. No presente estudo, a conversão tardia do exame direto esteve independentemente associada a uma idade superior a 50 anos, ao género masculino, e a uma carga bacilar pré-tratamento elevada.

Estudos prévios demonstraram que a ausência de conversão do exame direto é mais frequente nos doentes mais idosos<sup>11,15,18,33,34</sup>, situação explicada pela maior incidência de limitações físicas, *clearance* ineficaz dos bacilos devido a uma resposta imunológica mais deficitária, e atraso no acesso ao diagnóstico e tratamento neste grupo de doentes. Potencialmente, algumas das suas co-morbilidades, como as que possam afetar a absorção e metabolismo de determinados fármacos antibacilares, podem também desempenhar um papel.

Os estudos relativos ao efeito do género na conversão da expetoração são contraditórios. No presente estudo, os autores verificaram que o género masculino esteve associado a conversão tardia do exame direto. Estes resultados estão de acordo com os apresentados por Rekha et al., que especulou que tal estava relacionado com a maior prevalência de hábitos alcoólicos e tabágicos nos homens<sup>18</sup>. Contudo, no presente estudo, não foi encontrado qualquer efeito do género no consumo de álcool e de tabaco (dados não apresentados).

Os doentes com cargas bacilares pré-tratamento superiores (3+/4+) negataram menos frequentemente em comparação com os doentes com cargas bacilares inferiores (1+/2+). Estudos prévios reportaram resultados semelhantes<sup>6,8,11,35</sup>. Rieder mostrou que a conversão do exame direto aos 2 meses foi 90,9%, 77,9%, e 61,7% nos doentes com carga bacilar inicial baixa, moderada, e intensa, respetivamente<sup>8</sup>. Outros estudos também demonstraram que a positividade persistente do exame direto esteve associada a graus mais elevados de BAAR pré-tratamento reflexo de uma carga inicial de micobactérias elevada<sup>36,37</sup>.

A análise univariada mostrou que a positividade do exame cultural aos 2 meses esteve associada com o desemprego, a infeção pelo VIH, o envolvimento radiológico bilateral, a cavitação e contagem de colónias mais elevada. Contudo, a análise multivariada mostrou que só o envolvimento radiológico bilateral e as contagens de colónias mais elevadas estiveram independentemente relacionadas com esse resultado.

Nos doentes com TB desempregados, o consumo de álcool, de tabaco e a infeção pelo VIH foram mais frequentes (dados não apresentados), os quais poderiam constituir potenciais confundidores. A evidência prévia mostrou que os fumadores ativos e passivos apresentam maior risco de contrair TB ativa comparativamente com os não fumadores<sup>38-41</sup>, contudo os dados sobre a associação entre tabagismo e outros *outcomes*, como a conversão do exame cultural, ainda são insuficientes<sup>38-41</sup>. A análise univariada revelou que a infeção pelo VIH esteve associada com a conversão tardia do exame cultural, contudo o estado de infeção pelo VIH não constituiu um resultado significativo na análise multivariada. Tal está de acordo com alguns estudos anteriores que mostraram que o estado de infeção pelo VIH não influencia negativamente a conversão do exame cultural, na medida

em que a sua positividade tem sido associada a uma carga bacilar inferior, expressa, tal como no presente estudo, por uma baixa prevalência de doença cavitária neste grupo de doentes (dados não apresentados)<sup>18,30,33,35,42</sup>.

O envolvimento radiológico bilateral e uma contagem de colónias elevada constituíram fatores de risco independentes para a conversão tardia do exame cultural, devido à elevada carga bacilar basal destes doentes. Contrariamente a outros estudos<sup>6,11,24,28</sup>, os presentes resultados não revelaram qualquer relação entre a presença de cavitação e a conversão tardia dos exames direto e cultural de expetoração, apesar da mesma estar significativamente associada a um maior tempo de conversão do exame cultural. Esta discrepância pode ter estado relacionada com diferenças metodológicas e relacionadas com as populações, o reduzido tamanho da amostra, e/ou o desenho retrospectivo do estudo.

Neste estudo, os fatores que influenciaram a conversão dos exames direto e cultural foram diferentes. Consequentemente, pode-se especular sobre a importância de avaliar separadamente cada tipo de exame micobacteriológico. Su et al. realizou uma análise prospetiva que incluiu 371 doentes com TB e mostrou que o valor preditivo do exame direto aos 2 meses na conversão do exame cultural era limitado devido à considerável influência de fatores clínicos, como exame direto inicial, cavitação, resistência à rifampicina, multirresistência, e TOD<sup>24</sup>. À semelhança, nem todos os doentes do presente estudo apresentaram simultaneamente conversão tardia dos exames direto e cultural.

O conhecimento dos fatores de risco associados a uma conversão tardia do exame cultural permite a identificação dos doentes altamente infeciosos, os quais necessitam de mais recursos médicos e maior tempo de isolamento respiratório, para além de necessitarem de uma interpretação cautelosa dos exames diretos de expetoração. Consequentemente, alguns autores<sup>22,24</sup> advogam o uso de uma nova medida, como um biomarcador de elevada precisão e de resultado imediato, contrariamente ao exame cultural, para avaliação da resposta ao tratamento e grau de infeciosidade durante o tratamento antibacilar.

As principais limitações do presente estudo são o seu pequeno tamanho amostral, o seu desenho retrospectivo, com a consequente falta de alguns dados e avaliação subjetiva de algumas características. Os autores tentaram minimizar tais limitações através de uma revisão cuidadosa de todos os ficheiros clínicos e resultados de exames auxiliares de diagnóstico disponíveis.

Em conclusão, a conversão tardia dos exames direto e cultural de expetoração ocorreu em cerca de um terço dos doentes. A idade avançada, o género masculino, e uma carga bacilar mais elevada estiveram independentemente associados com a conversão tardia do exame direto; o envolvimento radiológico bilateral e uma contagem de colónias mais elevada estiveram independentemente associados com a conversão tardia do exame cultural. Os autores sugerem que a intensificação do tratamento e medidas adequadas de precaução de transmissão do MT devem ser especialmente aplicadas nos doentes com TB e estes fatores de risco, permitindo a optimização das medidas nacionais de controlo da TB.

## Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes, 4<sup>th</sup> ed. World Health Organization Document 2010;WHO/HTM/TB/2009.420:1-147.
2. Epstein MD, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S, Rom WN, Hanna B. Time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum culture correlates with outcome in patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1998;113:379–86.
3. Mitchison DA. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Eur Respir J*. 1990;3:385–6.
4. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:939–49.
5. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:799–804.
6. Wang JY, Lee LN, Yu CJ, Chien YJ, Yang PC, Tami Group. Factors influencing time to smear conversion in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Respirology*. 2009;14:1012–9.
7. Clancy L. Infectiousness of tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1990;65:70.
8. Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1996;77:124–9.
9. Lienhardt C, Manneh K, Bouchier V, Lahai G, Milligan PJ, McAdam KP. Factors determining the outcome of treatment of adult smear-positive tuberculosis cases in The Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:712–8.
10. Ramarokoto H, Randriamiharisoa H, Rakotoarisaonina A, Rasolovavalona T, Rasolofo V, Chanteau S, et al. Bacteriological follow-up of tuberculosis treatment: a comparative study of smear microscopy and culture results at the second month of treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:909–12.
11. Singla R, Osman MM, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA. Factors predicting persistent sputum smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:58–64.
12. Abal AT, Jayakrishnan B, Parwer S, El Shamy A, Abahussain E, Sharma PN. Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion in adults with active pulmonary tuberculosis. *Respir Med*. 2005;99:415–20.
13. Gopi PG, Chandrasekaran V, Subramani R, Santha T, Thomas A, Selvakumar N, et al. Association of conversion & cure with initial smear grading among new smear positive pulmonary tuberculosis patients treated with Category I regimen. *Indian J Med Res*. 2006;123:807–14.
14. Salaniponi FM, Christensen JJ, Gausi F, Kwanjana JJ, Harries AD. Sputum smear status at two months and subsequent treatment outcome in new patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:1047–8.
15. Güler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract*. 2007;61:231–5.
16. Gullón JA, Suárez I, Lecuona M, Fernández R, Rubinos G, Medina A, et al. Time to culture conversion in smokers with pulmonary tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009;71:127–31.
17. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med*. 2006 2;144:650–9.

18. Banu Rekha VV, Balasubramanian R, Swaminathan S, Ramachandran R, Rahman F, Sundaram V, et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors. *Indian J Med Res.* 2007;126:452–8.
19. Vidal R, Martin-Casabona N, Juan A, Falgueras T, Miravittles M. Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment. *Chest.* 1996;109:1562–5.
20. Al-Moamary MS, Black W, Bessuille E, Elwood RK, Vedal S. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1999;116:726–31.
21. Lee JS, Kim EC, Joo SI, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. The incidence and clinical implication of sputum with positive acid-fast bacilli smear but negative in mycobacterial culture in a tertiary referral hospital in South Korea. *J Korean Med Sci.* 2008;23:767–71.
22. Horne DJ, Royce SE, Gooze L, Narita M, Hopewell PC, Nahid P, et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:387–94.
23. Humbwavali JB, Trujillo NJ, Paim BS, Wolff FH, Barcellos NT. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:160, author reply 160–1.
24. Su WJ, Feng JY, Chiu YC, Huang SF, Lee YC. Role of 2-month sputum smears in predicting culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2011;37:376–83.
25. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1376–95.
26. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. *Mycobacteria*. Em: Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 11<sup>a</sup> ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. p. 552.
27. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, Saleiro S, Lima R, Mota M, et al. Tuberculosis treatment and management of some problems related to the medication. *Rev Port Pneumol.* 2010;16:559–72.
28. Horne DJ, Johnson CO, Oren E, Spitters C, Narita M. How soon should patients with smear-positive tuberculosis be released from inpatient isolation? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:78–84.
29. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Ponto da Situação Epidemiológica e de desempenho. Ano 2010 (versão Março 2011). 2–33.
30. Fortún J, Martín-Dávila P, Molina A, Navas E, Hermida JM, Cobo J, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: are there implications for removal of respiratory isolation? *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:794–8.
31. Kuaban C, Bame R, Mouangue L, Djella S, Yomgni C. Non conversion of sputum smears in new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Yaoundé, Cameroon. *East Afr Med J.* 2009;86:219–25.
32. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:264–8.
33. Domínguez-Castellano A, Muniain MA, Rodríguez-Baño J, García M, Rios MJ, Galvez J, et al. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:432–8.
34. Liu Z, Shilkret KL, Ellis HM. Predictors of sputum culture conversion among patients with tuberculosis in the era of tuberculosis resurgence. *Arch Intern Med.* 1999;159:1110–6.
35. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, Turett GS, Justman JE, Blum S. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1997;25:666–70.
36. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1965;92:687–703.
37. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, Jones JM. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973;4:94–104.
38. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:1049–61.
39. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2007;4:e20.
40. Zellweger JP. Tobacco and tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2008;69:83–5.
41. Leung CC, Lam TH, Ho KS, Yew WW, Tam CM, Chan WM, et al. Passive smoking and tuberculosis. *Arch Intern Med.* 2010;170:287–92.
42. Senkoro M, Mfinanga SG, Mørkve O. Smear microscopy and culture conversion rates among smear positive pulmonary tuberculosis patients by HIV status in Dar es Salaam. Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2010;10:210.