



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



ISPUP
INSTITUTO DE SAÚDE PÚBLICA
DA UNIVERSIDADE DO PORTO

FCT

Fundação
para a Ciência
e a Tecnologia



UNIVERSIDADE DE ÉVORA



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

ars|lvt
LISBOA E VALE DO TEJO



ARS NORTE
Administração Regional
de Saúde do Norte, I.P.

Relatório Final

URBANTB: Dos sintomas ao diagnóstico de Tuberculose em contexto urbano, considerando fatores individuais e contextuais. Quais são os pontos críticos desta demora?

Investigadoras Responsáveis:

Carla Nunes – Escola Nacional de Saúde Pública

Raquel Duarte – Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

ÍNDICE

ÍNDICE	2
SUMÁRIO DO PROJETO	3
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	3
A. Caracterização e comparação dos métodos de rastreio imunológico – TST e IGRA	4
B. Identificação de áreas com elevado internamento por TB e demora no diagnóstico de TB.....	9
C. Caracterização da demora no diagnóstico de TB e fatores associados	15
D. Análise do efeito da demora atribuível ao paciente no resultado final do tratamento de TB.....	24
CONCLUSÃO	25
ARTIGOS PUBLICADOS	26
EQUIPA.....	27
AGRADECIMENTOS	28

SUMÁRIO DO PROJETO

A tuberculose (TB) ainda é um grande problema de saúde à escala global. Nas grandes cidades da Europa Ocidental tem sido observada uma tendência estável ou ascendente na incidência de TB contrastando com o declínio observado fora das grandes cidades. Neste sentido, a TB urbana é agora um desafio: nestes locais a TB está principalmente confinada aos grupos vulneráveis conhecidos, mas as interações entre indivíduos de todas as partes da sociedade em ambientes urbanos criam amplas oportunidades para a transmissão da TB. A fim de contribuir para a redução da transmissão da TB, este projeto procurou compreender a demora no diagnóstico da TB Pulmonar em grandes cidades urbanas, incorporando fatores individuais e contextuais e considerando a presença de grupos vulneráveis.

O principal objetivo deste projeto era compreender a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico da TB pulmonar urbana e o seu impacto no resultado final do tratamento. Especificamente, procurou-se identificar áreas com maior demora e caracterizar as suas componentes (do início dos sintomas à procura de cuidados de saúde – demora atribuível aos pacientes; da procura de cuidados de saúde ao diagnóstico – atribuível aos serviços de saúde) e fatores associados.

Deste modo, foram desenvolvidos estudos de âmbito nacional, utilizando os dados do Sistema de Vigilância Intrínseco da Tuberculose (SVIG-TB) do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, e foi aplicado um questionário a novos doentes no Porto e Lisboa. Para analisar estes dados, várias metodologias foram usadas: análises espaço-temporais, séries temporais e análise de sobrevivência.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

De forma a responder aos objetivos do projeto, foram analisadas diferentes componentes: os testes de diagnóstico, a distribuição geográfica da demora e dos internamentos por TB, a caracterização da demora e os fatores associados e o efeito da demora no resultado do tratamento de TB.

De seguida, cada componente irá descrever os vários estudos realizados, descrevendo a sua metodologia e os principais resultados obtidos.

A. Caracterização e comparação dos métodos de rastreio imunológico – TST e IGRA

Resultados falsos negativos nos testes de diagnóstico de TB latente (tuberculínico – TST) ou TB ativa inicial podem ocorrer. Estes falsos negativos levam a uma maior demora no diagnóstico, maior morbidade e por consequência aumento de transmissibilidade. Nesse sentido é importante avaliar estes testes de diagnóstico. Dois artigos foram publicados utilizando os dados do Sistema de Vigilância Intrínseco da Tuberculose (SVIG-TB) do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, considerando os casos diagnosticados entre 01/01/2008 e 31/12/2015 (artigos 1, 2 e 9 da secção ARTIGOS PUBLICADOS).

1. Diagnóstico de tuberculose latente – Teste tuberculínico

A sensibilidade do TST foi estimada em termos globais e estratificada de acordo com variáveis clínicas e sociodemográficas. Globalmente, a sensibilidade do TST foi de 63,8% e 56,1% utilizando um limite de 5 mm (TST-5 mm) e de 10 mm (TST-10 mm), respetivamente. Para ambos os limites, a sensibilidade do TST foi maior em pacientes com menos de 16 anos, com doenças inflamatórias e do sexo feminino. Em contraste, a sensibilidade do TST foi menor em pacientes com infeção pelo VIH, insuficiência renal crónica, abuso de drogas e pacientes com mais de 64 anos.

Utilizou-se uma regressão logística para avaliar o efeito de cada variável na ocorrência de resultados falso negativos. Em ambos os limites (TST-5 e -10 mm), homens, pacientes com mais de 64 anos, e que abusam de álcool apresentaram maior possibilidade de apresentar um resultado falso negativo. Por outro lado, pacientes com menos de 16 apresentaram menor possibilidade de apresentar um resultado falso negativo. Considerando o limite de 5mm, pacientes com infeção pelo VIH também apresentaram maior possibilidade de apresentar um resultado falso negativo, e com o limite de 10mm, pacientes com insuficiência renal crónica, diabetes, e consumidores de drogas também apresentaram maior possibilidade de um resultado falso negativo. Os nomogramas (**Figura 1** e **Figura 2**) representam graficamente os modelos preditivos finais para resultados falso negativos utilizando TST-5 mm e TST-10 mm, a fim de facilitar o uso das informações obtido no modelo para possível decisão clínica.

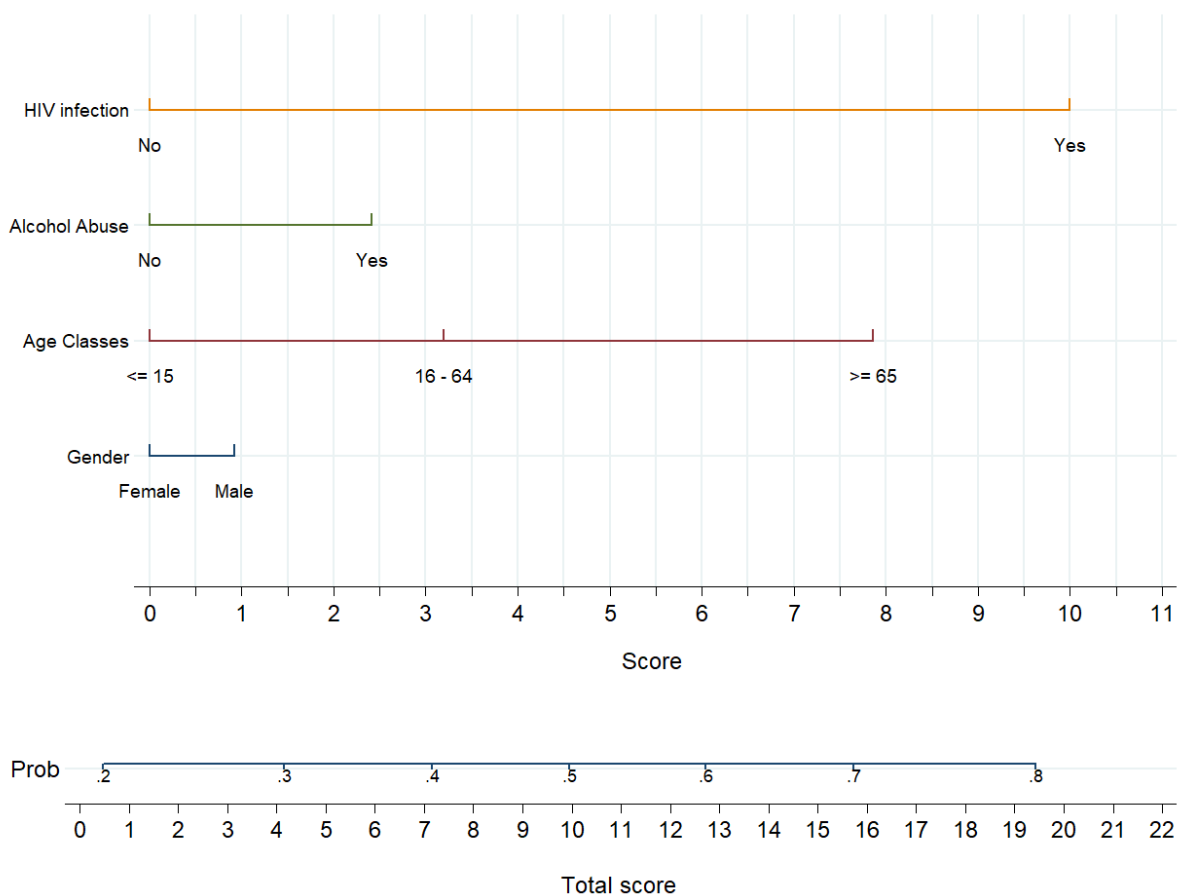


Figura 1: Nomograma para identificar pacientes com maior risco de obter um TST falso negativo (*cut-off* de 5mm). Como ler: cada linha horizontal corresponde a uma característica do paciente. Localize o estado do paciente em cada uma das linhas horizontais e desenhe uma linha reta até o eixo "Score" para determinar qual pontuação o paciente terá para cada fator (por exemplo, um paciente com infecção por VIH tem uma pontuação de 10). Some as pontuações de cada fator e localize essa soma no eixo "Total score". Em seguida, desenhe uma linha reta a partir do eixo "Total score" até cruzar a linha horizontal "Prob". Esse valor corresponde à probabilidade esperada de um resultado falso negativo.

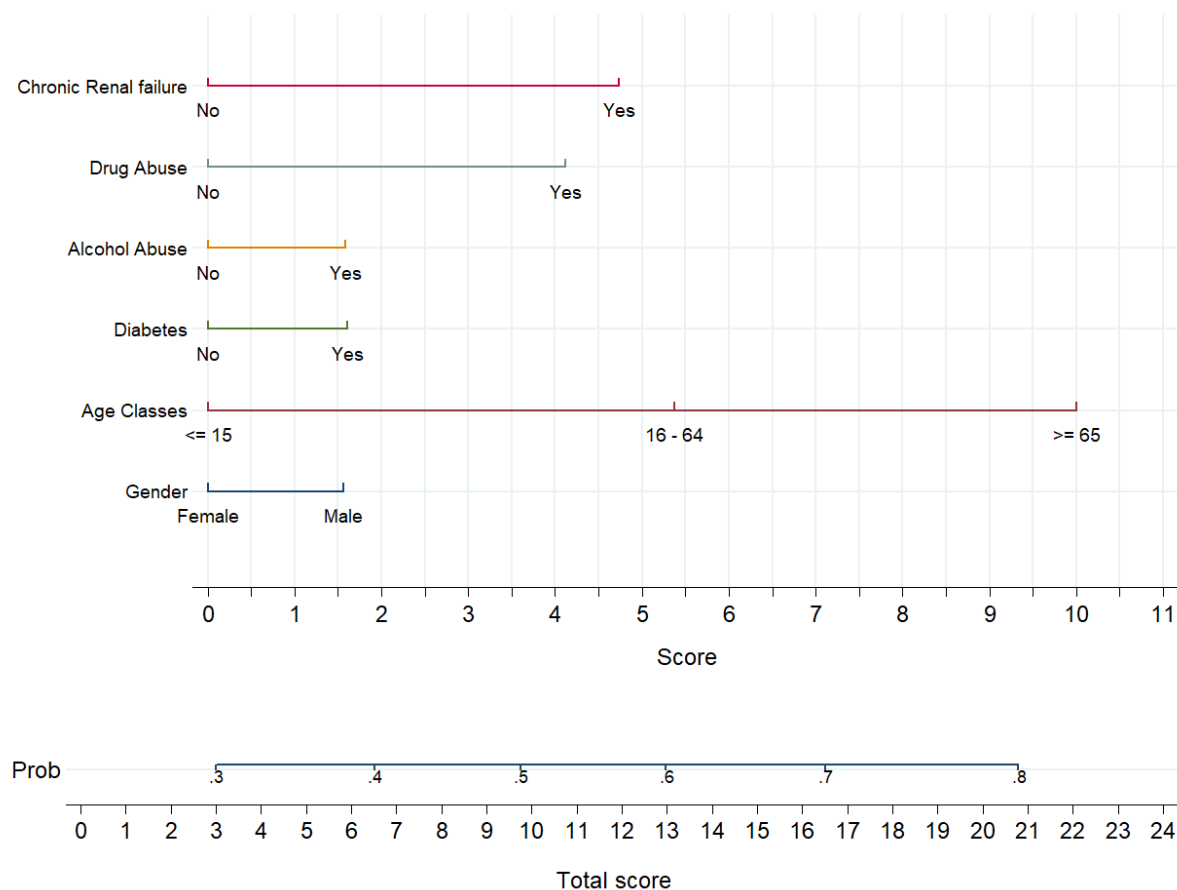


Figura 2: Nomograma para identificar pacientes com maior risco de obter um TST falso negativo (*cut-off* de 10mm). Como ler: cada linha horizontal corresponde a uma característica do paciente. Localize o estado do paciente em cada uma das linhas horizontais e desenhe uma linha reta até o eixo “Score” para determinar qual pontuação o paciente terá para cada fator. Some as pontuações de cada fator e localize essa soma no eixo “Total score”. Em seguida, desenhe uma linha reta a partir do eixo “Total score” até cruzar a linha horizontal “Prob”. Esse valor corresponde à probabilidade esperada de um resultado falso negativo.

2. Diagnóstico de tuberculose latente – Testes de detecção de interferão gama

Recentemente, os testes de detecção de interferão gama (IGRA) têm vindo a substituir o TST no rastreio de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, tornando-se assim importante estimar a sensibilidade dos testes IGRA e compará-la com o TST, assim como identificar fatores de risco associados a resultados IGRA falsos negativos e indeterminados.

Globalmente, a sensibilidade foi de 82,4%, 84,6% e 78,4% para IGRA, TST-5mm e TST-10mm, respetivamente. Esses resultados indicam que 128 (17,6%), 112 (15,4%) e 157 (21,6%) pacientes com

diagnóstico de TB ativa tiveram resultado falso negativo com os testes IGRA, TST-5mm e TST-10mm, respectivamente. Comparando a sensibilidade dos testes separadamente com a sensibilidade combinada de IGRA/TST-5mm e IGRA/TST-10mm (91,7% e 90,6%, respectivamente), esta última foi consistentemente maior e esta diferença foi estatisticamente significativa (**Figura 3**).

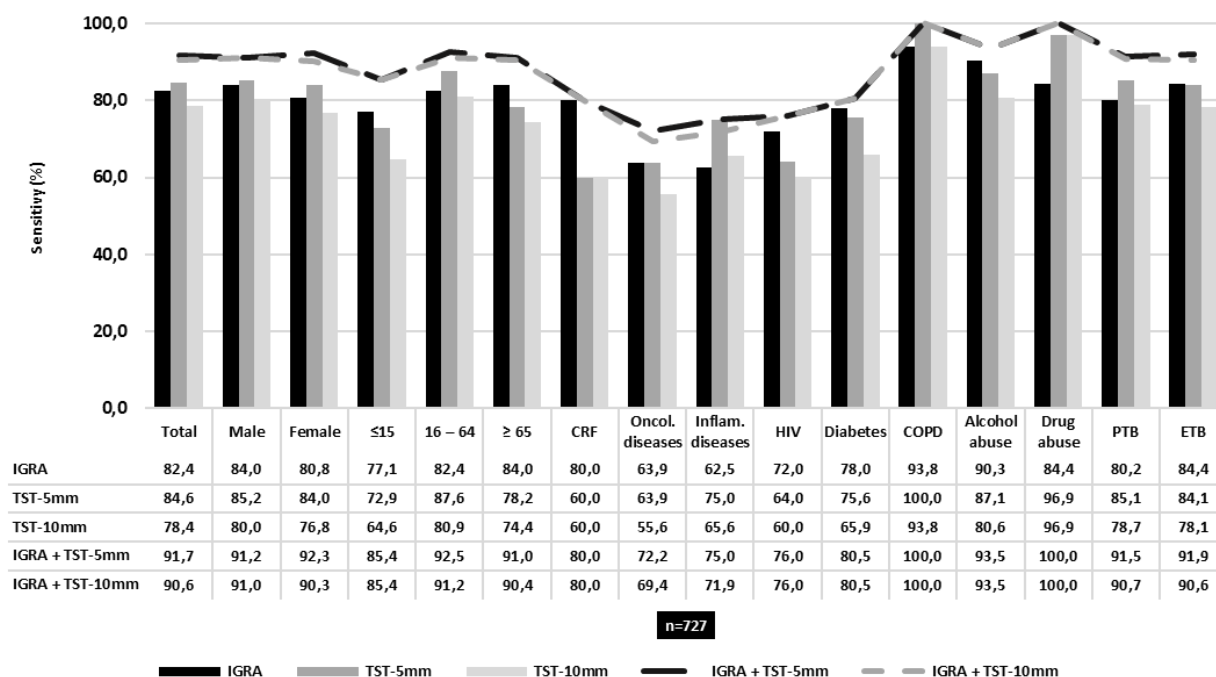


Figura 3: Sensibilidade de IGRA e TST ao serem usados separadamente e juntos (IGRA/TST-5mm e IGRA/TST-10mm) em pacientes com resultados dos dois testes (n=727). A sensibilidade foi avaliada de acordo com sexo, faixa etária, comorbidades (insuficiência renal crônica [CRF], doença oncológica, doença inflamatória, infecção pelo VIH, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica [COPD]), abuso de substâncias (álcool ou drogas) e local da doença (TB pulmonar [PTB] ou TB extrapulmonar [ETB]).

Através de regressão logística, foi identificado que pacientes com doença inflamatória e TB pulmonar apresentavam maior possibilidade de obter um resultado IGRA falso negativo. Dos pacientes com resultado IGRA indeterminado, a maioria era do sexo masculino (67,7%) com média de idade de 56,0 anos (Desvio padrão $\pm 19,4$) que variou de 5 a 92 anos, e mais de metade tinha mais de 49 anos (57,1%). A proporção de resultados indeterminados aumentou com o aumento da idade, sendo que os pacientes com mais de 80 anos apresentaram a maior proporção de resultados indeterminados (34,5%) (**Figura 4**). Pacientes com mais de 70 anos, com abuso de álcool e TB pulmonar foram identificados como fatores associados significativamente a uma maior probabilidade de resultados IGRA indeterminados.

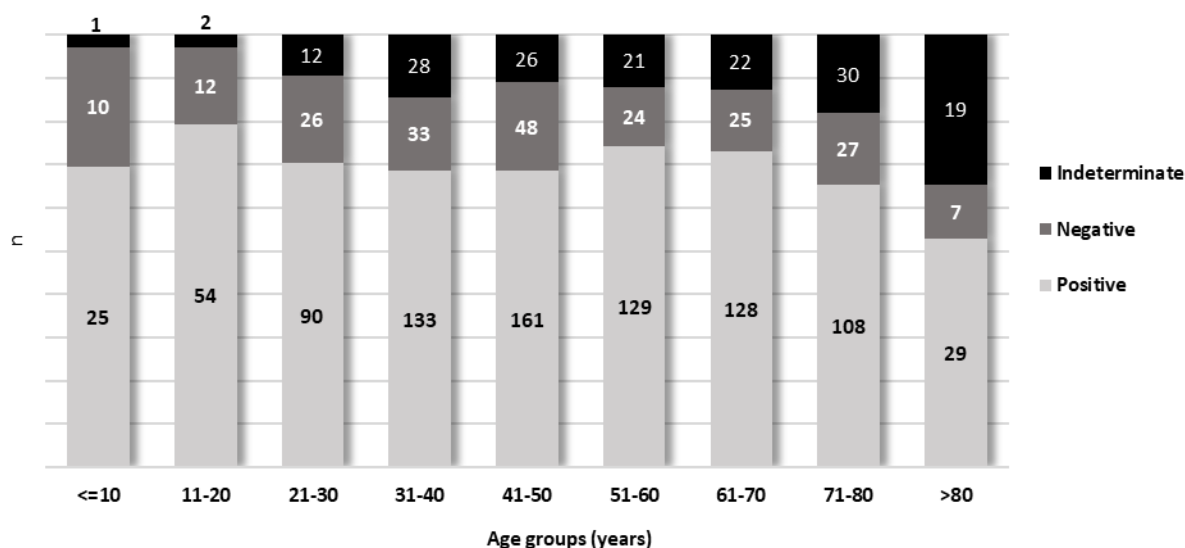


Figura 4: Número de verdadeiros positivos, falsos negativos e indeterminados de IGRA por grupo etário (n=1230).

3. Diagnóstico de tuberculose latente – Concordância entre TST e IGRA

O diagnóstico de tuberculose latente baseia-se em grande parte no TST e/ou IGRA. Deste modo, perceber se o uso combinado dos testes pode significar informação de valor acrescentado é essencial para melhorar a sua utilidade no combate à epidemia de TB. Desta forma, o objetivo do estudo foi verificar a concordância entre os testes IGRA e TST por meio da determinação do coeficiente kappa e da taxa de concordância em pacientes com TB ativa.

Dos 727 pacientes incluídos no estudo, 16,5% (n=120) apresentaram resultados diferentes entre IGRA e TST-5mm, e 20,5% (n=149) apresentaram resultados diferentes entre IGRA e TST-10mm. O coeficiente kappa entre IGRA e TST-5mm foi de 0,402 ($p<0,001$) com índice de concordância de 83,5%. Entre IGRA e TST-10mm, o coeficiente kappa foi de 0,351 ($p<0,001$), com índice de concordância de 79,5%. Pacientes com infecção pelo VIH, diabetes, doenças oncológicas e doenças inflamatórias apresentaram concordância substancial entre IGRA e TST-5mm, enquanto pacientes com doenças inflamatórias foram os únicos que apresentaram concordância substancial entre IGRA e TST-10mm.

B. Identificação de áreas com elevado internamento por TB e demora no diagnóstico de TB

Os internamentos por TB podem ser vistos como uma consequência da demora no diagnóstico de TB. Quanto maior for a demora no diagnóstico, maior a probabilidade de apresentar sintomas mais graves e por consequência necessitar de internamento. Deste modo, foram desenvolvidos dois artigos neste âmbito. Analisou-se a distribuição geográfica de internamentos por TB em Portugal (artigo 3 da seção ARTIGOS PUBLICADOS), e a distribuição geográfica da demora no diagnóstico de TB e identificaram-se fatores associados com estas áreas de maior demora (artigo 7 da seção ARTIGOS PUBLICADOS).

1. Hospitalizações por TB pulmonar

A ocorrência de casos de TB pulmonar exerce pressão sobre os recursos de saúde, principalmente em termos de hospitalizações. A análise estatística envolveu uma análise espaço-temporal, ao nível do município, e de tendências temporais de hospitalizações por TB pulmonar em hospitais públicos de Portugal continental, entre 2002 e 2016. Os dados para o estudo foram obtidos da base de dados de morbilidade hospitalar fornecida pela Administração Central do Sistema de Saúde.

A análise espaço-temporal identificou cinco *clusters* distintos. Os *clusters* que incluíam as áreas metropolitanas de Lisboa e Porto apresentaram as taxas de hospitalização mais elevadas (51,5 por 100 000 e 43,6 por 100 000 habitantes, respetivamente) (**Figura 5** – painel A). Num período mais recente (2011-2016), foram identificados quatro *clusters*. O *cluster* que incluía a área metropolitana de Lisboa e uma região rural do Noroeste apresentaram as taxas mais elevadas de hospitalização (27,6 por 100 000 e 46,2 por 100 000 habitantes, respetivamente) (**Figura 5** – painel B).

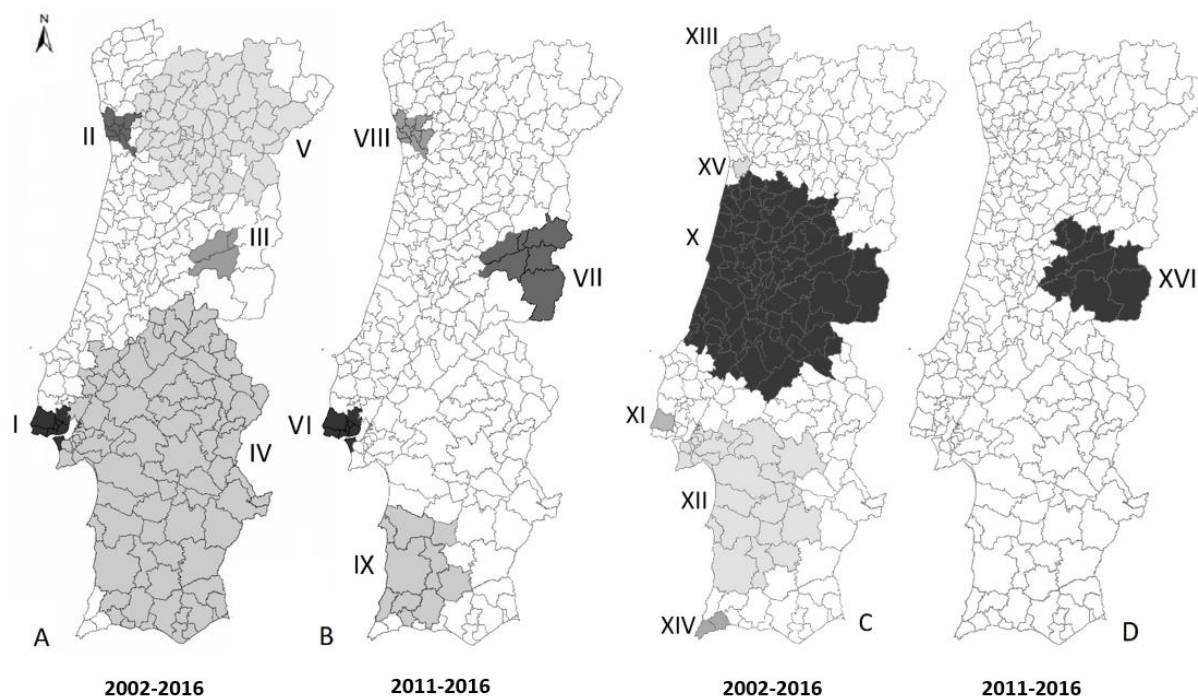


Figura 5: Clusters espaço-temporais (A e B) e clusters espaciais de tendências temporais (C e D) de hospitalizações por TB pulmonar dividido em dois períodos 2002-16 – análise global e 2011-16 – período mais recente.

Em termos de evolução temporal, observou-se uma variação percentual média anual da taxa de hospitalizações de - 7,2%, com apenas um dos *clusters* identificados (em seis *clusters* identificados) a apresentar uma tendência crescente de hospitalizações (+ 4,3%) (**Figura 5** – painel C). No período mais recente, observou-se uma variação percentual média anual da taxa de hospitalizações de - 8,1%, tendo sido identificado apenas um *cluster*. Este *cluster* apresentou uma tendência crescente de hospitalizações (+ 9,5%) (**Figura 5** – painel D).

2. Distribuição geográfica da demora no diagnóstico de TB

Recorreu-se a análise espacial para identificar áreas de elevada demora no diagnóstico em Portugal Continental. Utilizaram-se dados do SVIG-TB para extrair o número de casos de TB pulmonar diagnosticados por concelho e o tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico de casos com TB pulmonar diagnosticados por rastreio passivo de sintomas. Extraíu-se também informação do Instituto Nacional de Estatística, de Ministérios e do Serviço de Estrangeiros e Fronteiras.

Enquanto o número de casos notificados diminuiu de 1838 em 2008 para 1221 em 2017, o tempo médio entre o início de sintomas e o diagnóstico aumentou de 76 dias em 2008 para 89 dias em 2017. Analisando apenas o último ano, 2017, foi identificada uma área de elevada demora no Sul do país, que incluiu 21 concelhos (**Figura 6**). A média ponderada do tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico dentro do *cluster* foi de 134 dias e fora do *cluster* de 84 dias.

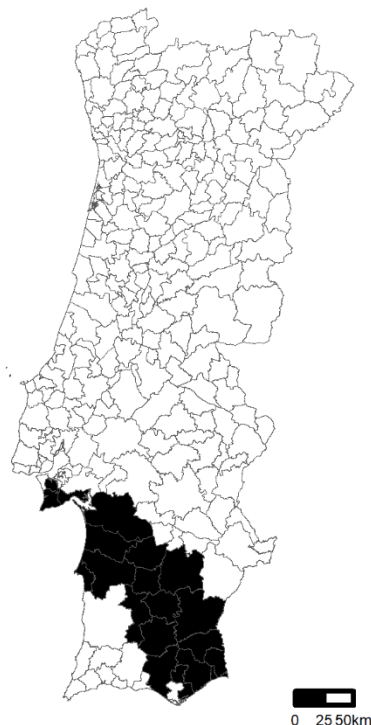


Figura 6: Distribuição espacial das áreas de elevada demora no diagnóstico de TB em Portugal Continental. A área a preto corresponde a um *cluster* identificado em 2017.

Foram utilizados modelos aditivos generalizados, que são mais flexíveis que modelos lineares generalizados por permitirem que a relação entre a variável dependente e independente seja linear ou não linear. Devido à possível não linearidade das variáveis, não haverá um único coeficiente para interpretar, mas vários coeficientes. Para facilitar a interpretação, os resultados são apresentados visualmente, na escala de probabilidade, com um intervalo de credibilidade Bayesiano de 95%.

A **Figura 7** apresenta o gráfico dos efeitos parciais para variáveis sociodemográficas e de saúde. O logaritmo da densidade populacional foi estatisticamente significativo. Concelhos com menor densidade

populacional apresentaram maior probabilidade de pertencer a um *cluster* de elevada demora, sendo o efeito incerto para concelhos com alta densidade populacional. Concelhos com maior proporção de homens, um índice de dependência de idosos mais elevado, e maior incidência de TB também parecem ter maior probabilidade de estarem em um *cluster* de alto atraso. O número de centros de saúde, imigrantes, proporção de abandono escolar e desemprego também são estatisticamente significativas (**Figura 8**). Os centros de saúde apresentam efeito linear, com concelhos com menos de cinco centros de saúde por 100.000 habitantes a ter uma maior probabilidade de pertencerem a um *cluster* de elevada demora. Os imigrantes tiveram um efeito não linear, com maior incerteza para os concelhos com maior proporção de imigrantes. A probabilidade de pertencer a um *cluster* de alta demora foi de aproximadamente 30% em municípios com cerca de 10 imigrantes por 100 habitantes. Municípios com 4,5% de abandono escolar apresentam aproximadamente 20% de probabilidade de pertencer a um *cluster* de elevada demora. A proporção de desempregados apresentou efeito linear, com municípios com menos de 5% de desemprego a apresentar maior probabilidade de estarem em um *cluster* de alta demora.

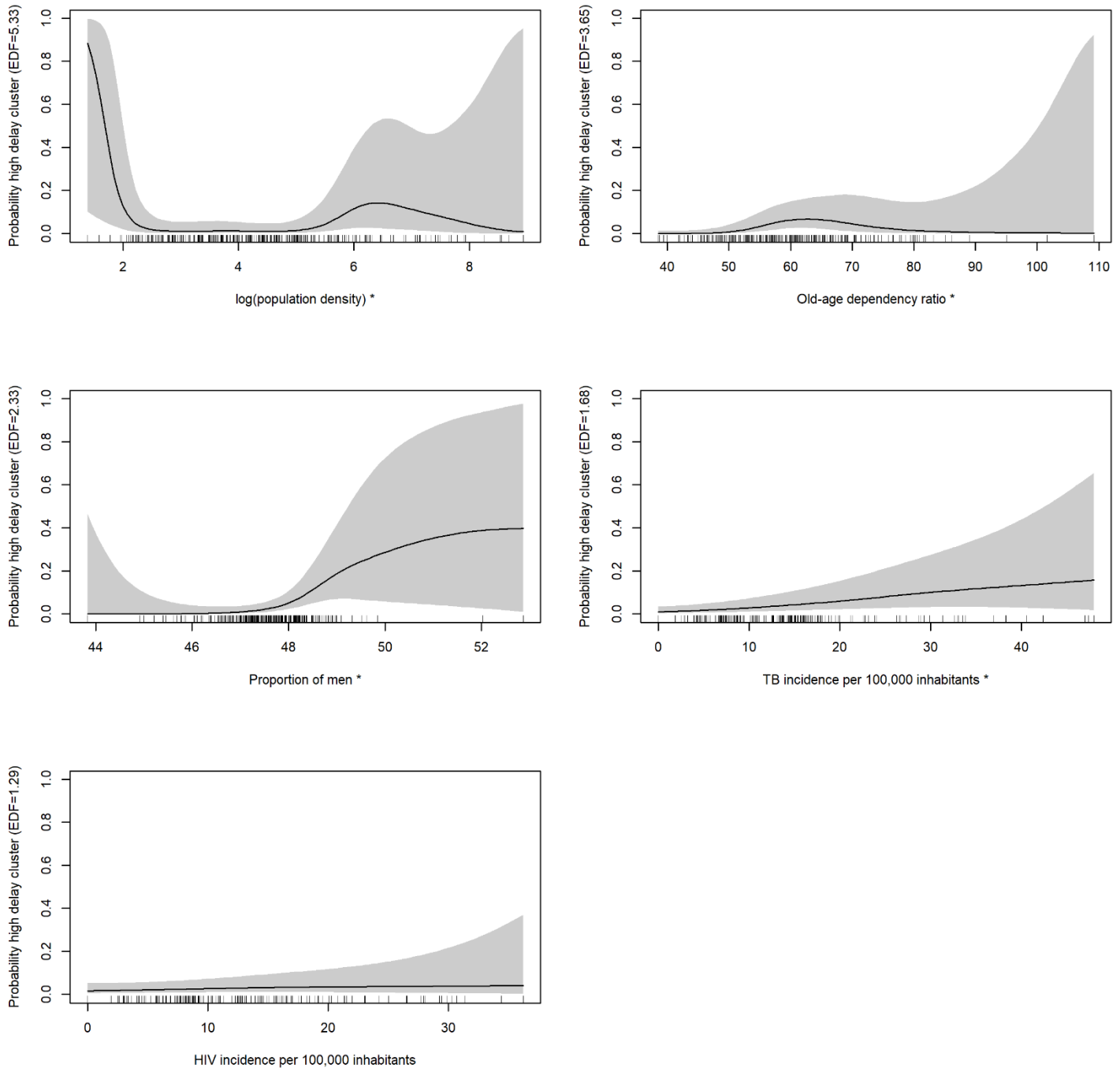


Figura 7: Efeito parcial das variáveis – densidade populacional, índice de dependência de idosos, da proporção de homens, da incidência de TB e de VIH. O eixo dos Y mostra o EDF (*Effective degree of freedom*) de cada variável. Um EDF de 1 equivale a uma linha linear, um EDF de 2 a uma curva quadrática, e à medida que o EDF aumenta, mais complexa é a variável. O “tapete” por baixo de cada figura corresponde à localização de cada observação. A linha preta corresponde ao efeito da variável e a área a

cinzento corresponde ao 95% intervalo de confiança. Variáveis significativas encontram-se identificadas com um asterisco depois do nome no eixo do X.

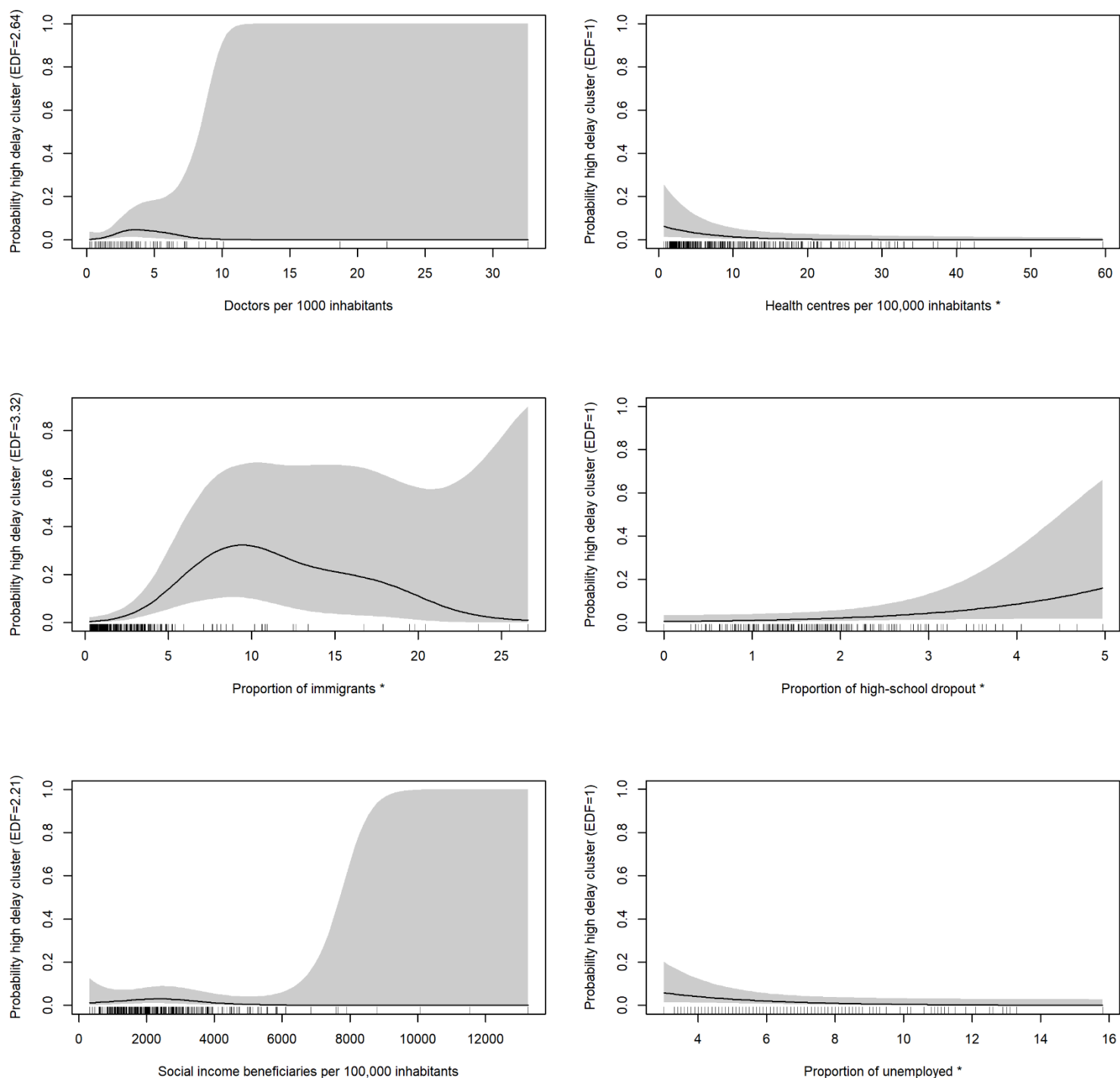


Figura 8: Efeito parcial das variáveis – número de médicos, centros de saúde, e beneficiários do rendimento social de inserção, e proporção de imigrantes, de abandono escola e de desemprego. O eixo dos Y mostra o EDF (*Effective degree of freedom*) de cada variável. Um EDF de 1 equivale a uma linha

linear, um EDF de 2 a uma curva quadrática, e à medida que o EDF aumenta, mais complexa é a variável. O “tapete” por baixo de cada figura corresponde à localização de cada observação. A linha preta corresponde ao efeito da variável e a área a cinzento corresponde ao 95% intervalo de confiança. Variáveis significativas encontram-se identificadas com um asterisco depois do nome no eixo do X.

C. Caracterização da demora no diagnóstico de TB e fatores associados

Para caracterizar a demora no diagnóstico de TB foram consideradas duas abordagens: i) através dos dados nacionais do SVIG-TB, e ii) através da aplicação de um questionário, desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde, aplicado a alguns Agrupamento dos Centros de Saúde (ACES) da região do Porto e de Lisboa. O questionário foi traduzido para português e adaptado à realidade portuguesa. Os ACES que participaram neste estudo da região do Porto são: Baixo Tâmega, Gaia, Porto Ocidental, Porto Oriental e Vale de Sousa Sul, e da região de Lisboa: Amadora, Lisboa Central, Lisboa Ocidental e Oeiras, Loures Odivelas e Sintra. Ambas as abordagens consideram apenas casos de TB pulmonar, ou respiratória, tendo em conta que um dos objetivos é reduzir a transmissão.

Quatro artigos foram publicados utilizando os dados do SVIG-TB, considerando os casos de TB pulmonar diagnosticados por rastreio passivo de sintomas entre 01/01/2008 e 31/12/2017 (artigos 4, 5, 6 e 8 da secção ARTIGOS PUBLICADOS). Foram excluídas das análises casos com inconsistências, ou seja, datas negativas, datas omissas ou demoras com mais de 365 dias. Os estudos que caracterizaram e compararam os dois métodos de rastreio imunológico disponíveis em Portugal (TST e IGRA) abrangeram tanto a TB pulmonar como a extrapulmonar de forma a dar uma visão abrangente do desempenho dos testes. Nos demais estudos, apenas foi estudada a TB pulmonar, uma vez que esta forma de TB é a principal responsável pela disseminação do bacilo na comunidade, devendo por isso ser o foco principal da maioria das estratégias de saúde pública para o controle da doença.

1. Descrição da demora por região, género e grupo etário e previsões para o futuro

Primeiro, realizou-se uma análise exploratória da demora atribuível ao paciente (tempo entre o início de sintomas e a procura de cuidados médicos) e da demora atribuível aos serviços de saúde (tempo entre a procura de cuidados médicos e o diagnóstico) por região – NUTS II, grupo etário e género (artigo 8). Para este estudo apenas se consideraram os dados de Portugal Continental. Observou-se que a demora atribuível ao paciente foi superior na região de Lisboa e Vale do Tejo comparando com as restantes regiões, menos em 2015 quando o Algarve apresentou a maior demora de paciente. A demora atribuível

aos serviços de saúde manteve-se relativamente constante ao longo do tempo, exceto em 2010 e 2016 quando o Alentejo e o Algarve, respetivamente, tiveram maiores demoras (**Figura 9**).

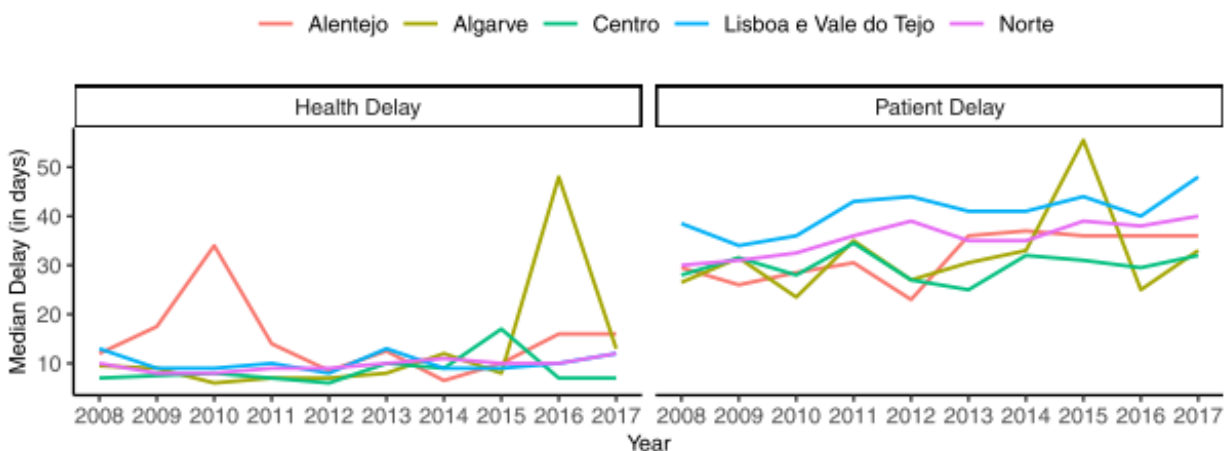


Figura 9: Demora mediana atribuível ao paciente e serviços de saúde por região em Portugal Continental.

Analisando as demoras por género, a demora atribuível aos serviços de saúde foi consistentemente superior em mulheres do que em homens em todas as regiões, embora a diferença seja mínima em alguns anos (**Figura 10**).

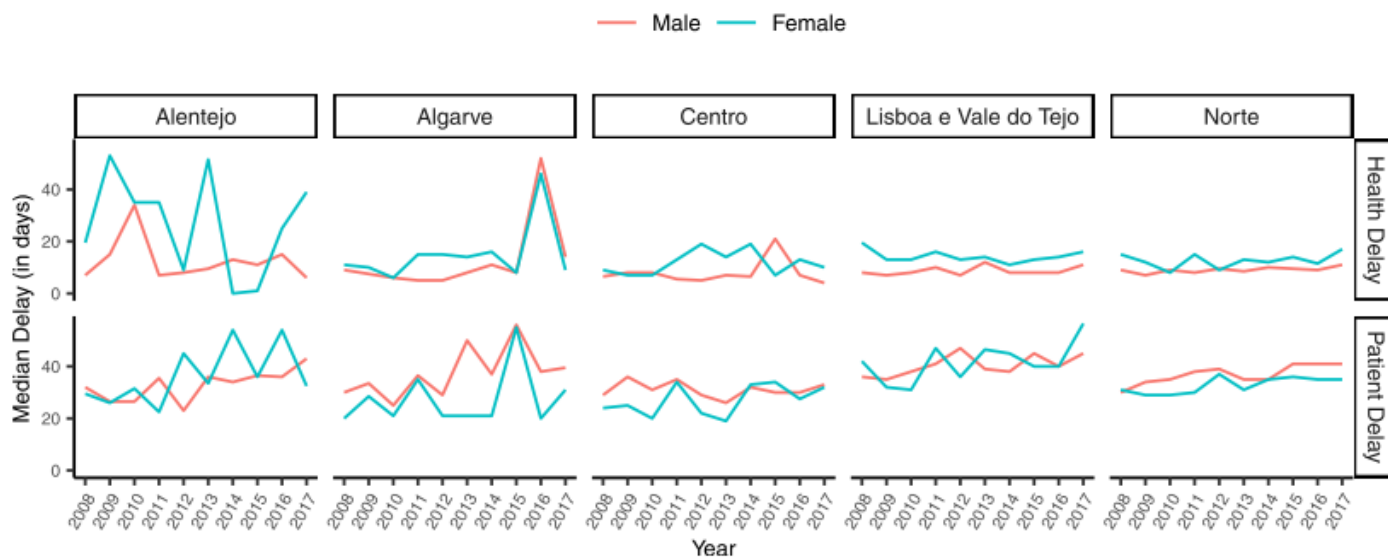


Figura 10: Demora mediana atribuível ao paciente e serviços de saúde por género em Portugal Continental.

Foram realizados testes de permutações para avaliar a existência de diferenças na demora atribuível aos serviços de saúde entre mulheres e homens. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre géneros para todas as regiões, exceto o Algarve. Em relação ao grupo etário, indivíduos com mais de 64 anos apresentaram uma demora atribuível aos serviços de saúde superior comparando com indivíduos de outros grupos etários. Esta diferença foi testada através de testes de permutação. Os dados indicaram resultados estatisticamente significativos para todas as regiões.

Foram também usadas técnicas de séries temporais, nomeadamente modelos ARIMA, para prever a tendência das demoras nos próximos anos. Estes resultados indicaram que a demora atribuível ao paciente e aos serviços de saúde são improváveis de descer nos próximos anos (**Figura 11**).

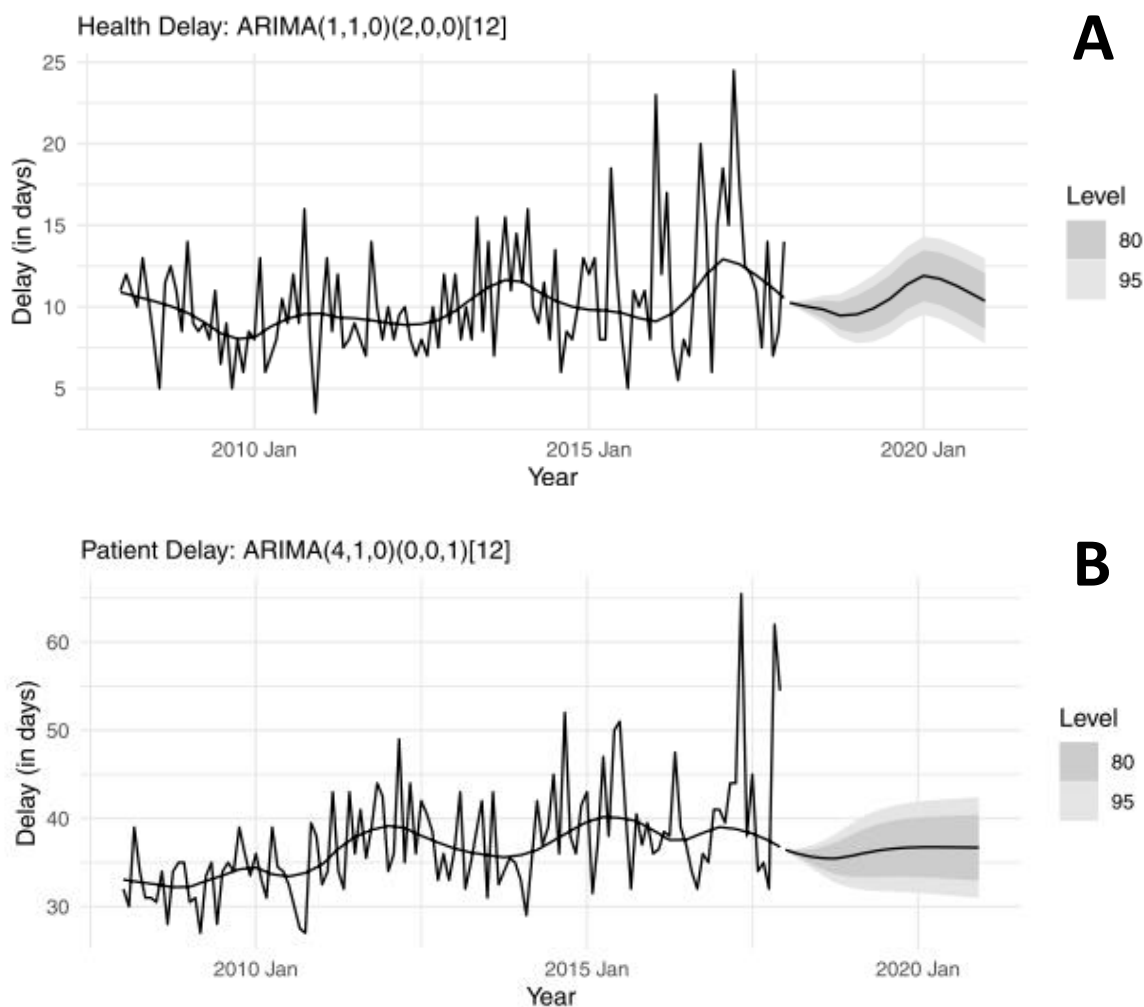


Figura 11: *Forecast* da demora atribuível aos serviços de saúde (A) e ao paciente (B): tendência mensal da mediana.

2. Caracterização das demoras e identificação de fatores associados

O estudo seguinte caracterizou a demora no diagnóstico de TB, e as suas componentes (demora atribuível ao paciente e serviços de saúde), e identificou fatores associados a estas demoras (artigo 6). Ao longo do período em estudo, observou-se um aumento da demora mediana atribuível ao paciente (2008: 33 dias, 2017: 44 dias). A demora mediana atribuível aos serviços de saúde manteve-se constante ao longo dos anos (Figura 12).

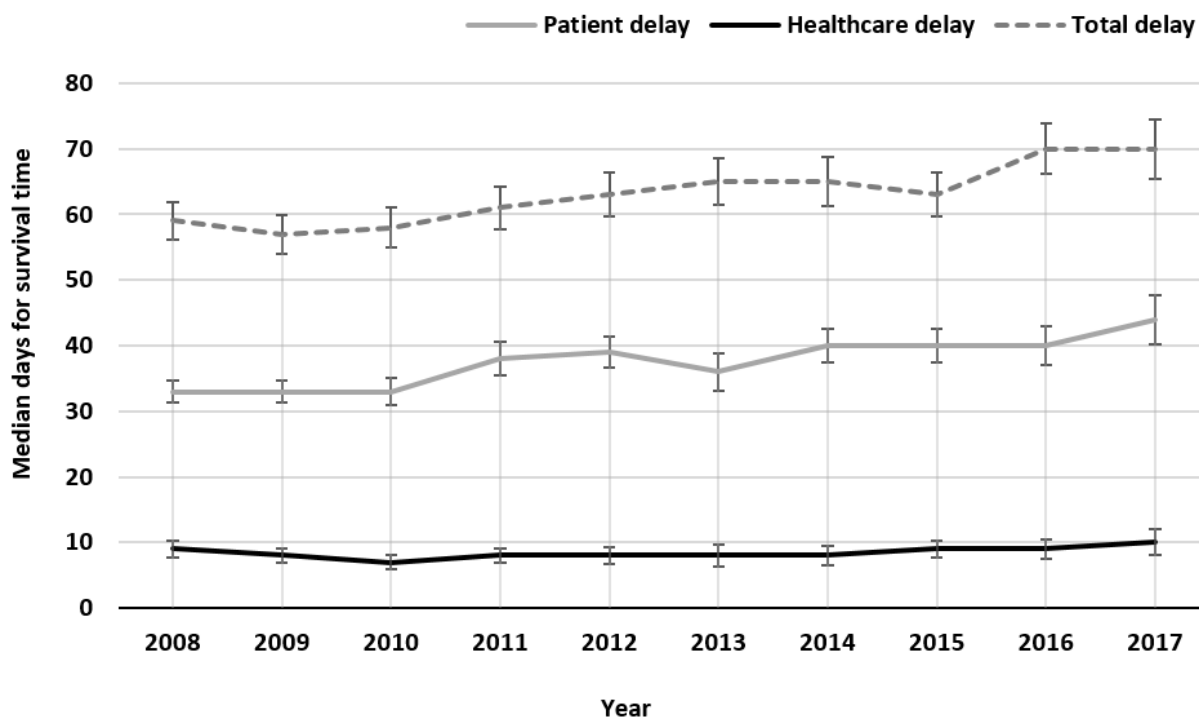


Figura 12: Mediana anual do tempo até ao diagnóstico, e as suas componentes – paciente e serviços de saúde, com intervalos de confiança a 95%.

Utilizaram-se modelos de risco proporcionais para estimar o efeito de variáveis clínicas e sociodemográficas nas demoras. Tendo em conta que o evento de interesse é a consulta (demora atribuível ao paciente) ou o diagnóstico (demora atribuível aos serviços de saúde), um hazard ratio maior que 1 corresponde a um maior risco de acontecer o evento, ou seja, corresponde a um menor risco de demora, logo uma situação positiva. Um hazard ratio menor que 1 corresponde a um menor risco de acontecer o evento, ou seja, corresponde a um maior risco de demora, logo uma situação negativa. Abuso de álcool, desemprego, e ter nascido num país com elevada incidência de TB está associado a um maior

risco de demora atribuível ao paciente. Enquanto ter menos de 25 anos ou mais de 65 anos, ter insuficiência renal crônica, VIH, ou ser profissional de saúde está associado com menor risco de demora atribuível ao paciente. Em relação à demora atribuível aos serviços de saúde, ser mulher, ter mais de 45 anos, ter uma doença oncológica ou respiratória está associado a um maior risco de demora. Ter entre 15 e 24 anos, abuso de álcool, viver numa residência comunitária e ser desempregado estão associados com menor risco de demora atribuível aos serviços de saúde (

Figura 13).

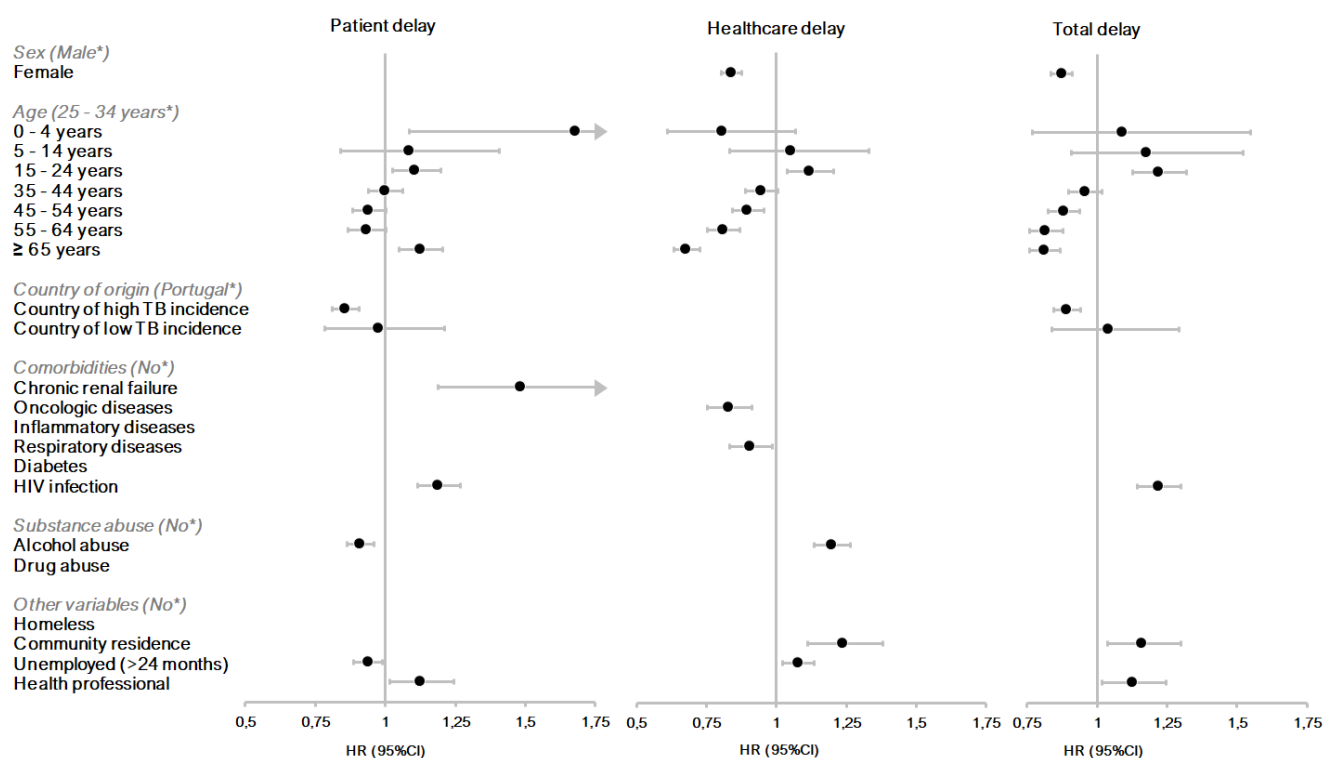


Figura 13: Hazard ratios (HR) com intervalos de confiança a 95% (95%CI) para as variáveis incluídas no modelo final de riscos proporcionais para a demora do paciente, serviços de saúde e total. *Categoria de referência. Valores de HR maiores que um indicam um risco superior de ter o evento, correspondente a menor demora.

3. Caracterização das demoras em áreas críticas e não críticas de incidência

Áreas críticas e não críticas de incidência foram definidas através de estatística espacial (SaTScan). Dois *clusters* de elevada incidência foram identificados, incluindo concelhos da região do Porto e Lisboa (Figura 14).

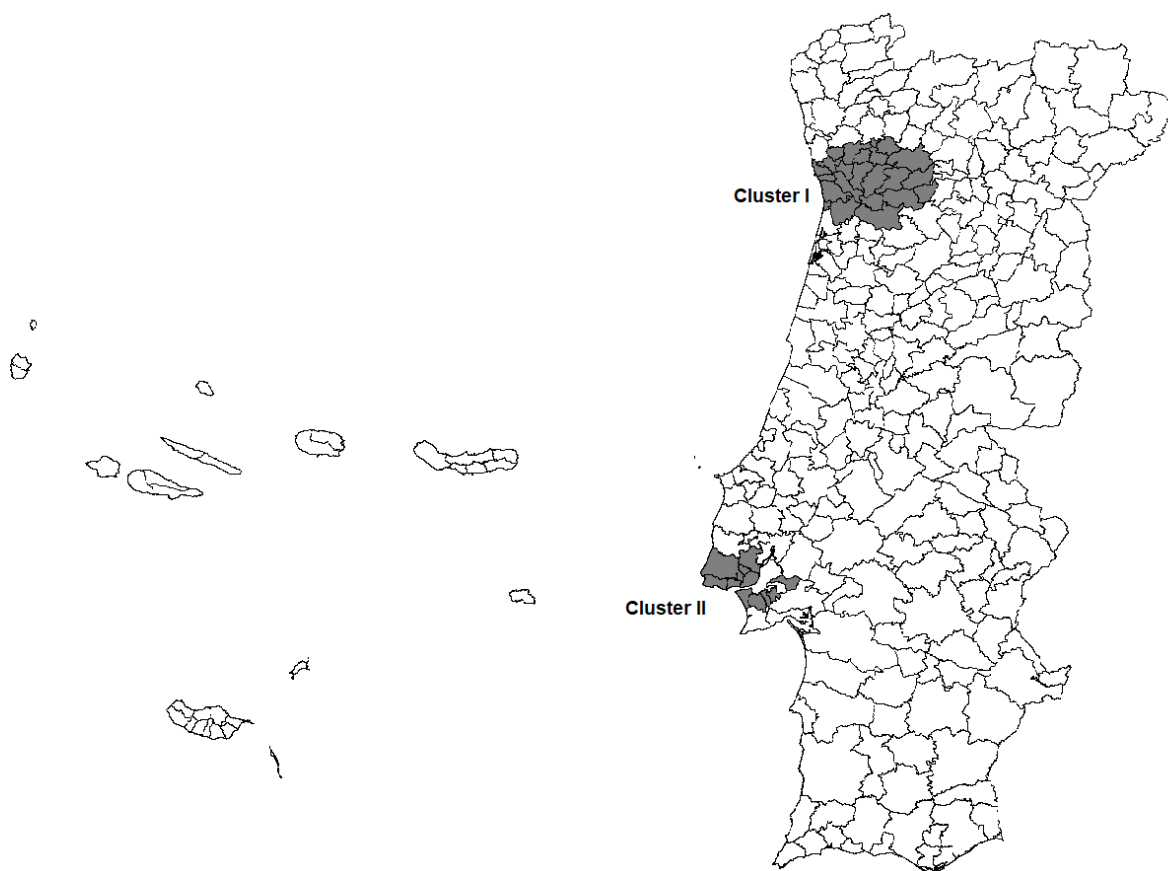


Figura 14: Distribuição espacial das áreas de elevada incidência de TB pulmonar em Portugal. A área a preto corresponde aos *clusters* identificados (Cluster I – Porto e concelhos vizinhos e Cluster II – Lisboa e concelhos vizinhos).

Mais de metade dos casos ocorreram em áreas críticas (56,1%). Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre áreas críticas e não críticas, com áreas críticas a ter indivíduos mais novos, mais indivíduos que nasceram num país com elevada incidência de TB, com VIH, abuso de drogas e a viver em condições socioeconómicas mais desfavoráveis (sem abrigos, residentes em residência comunitária, e desempregados). Em relação às demoras, a demora mediana atribuível ao paciente foi de

41 e 31 dias para áreas críticas e não críticas, respetivamente. A demora atribuível aos serviços de saúde foi de 7 e 10 dias para áreas críticas e não críticas, respetivamente (**Figura 15**).

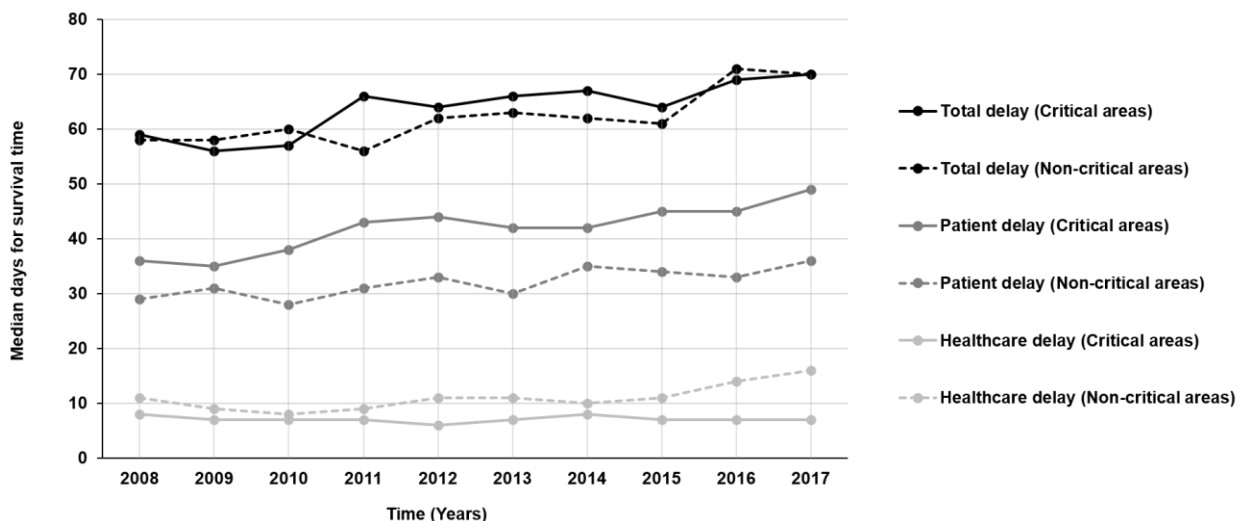


Figura 15: Mediana anual do tempo até ao diagnóstico, e as suas componentes – paciente e serviços de saúde, com intervalos de confiança a 95%, em áreas críticas e não críticas.

Utilizaram-se modelos de risco proporcionais para estimar o efeito de variáveis clínicas e sociodemográficas nas demoras. Abuso de álcool e ter nascido num país com elevada incidência de TB está associado a um maior risco de demora atribuível ao paciente em ambas as áreas, e ter mais de 64 anos está associado a um menor risco de demora atribuível ao paciente em ambas as áreas. Nas áreas críticas foram ainda identificados os seguintes fatores associados com menor risco de demora atribuível ao paciente: ter insuficiência renal crónica, doença oncológica, VIH ou ser profissional de saúde. Indivíduos entre 45 e 54 anos tem maior risco de demora atribuível ao paciente nas áreas críticas. Nas áreas não críticas, ter uma doença respiratória e ter entre 15 e 24 anos está associado a menor risco de demora atribuível ao paciente. Em relação à demora atribuível aos serviços de saúde, ser mulher, ter uma doença oncológica, e ter mais de 54 anos está associado a um maior risco de demora em ambas as áreas. Abuso de álcool e drogas e condições socioeconómicas mais desfavoráveis, como ser sem abrigo e viver numa residência comunitária, estão associados a um menor risco de demora atribuível aos serviços de saúde em áreas críticas. Enquanto nas áreas não críticas, ter doença respiratória está associado a maior risco de demora atribuível aos serviços de saúde. (**Figura 16**).

Critical areas

Sex (Male*)
Female

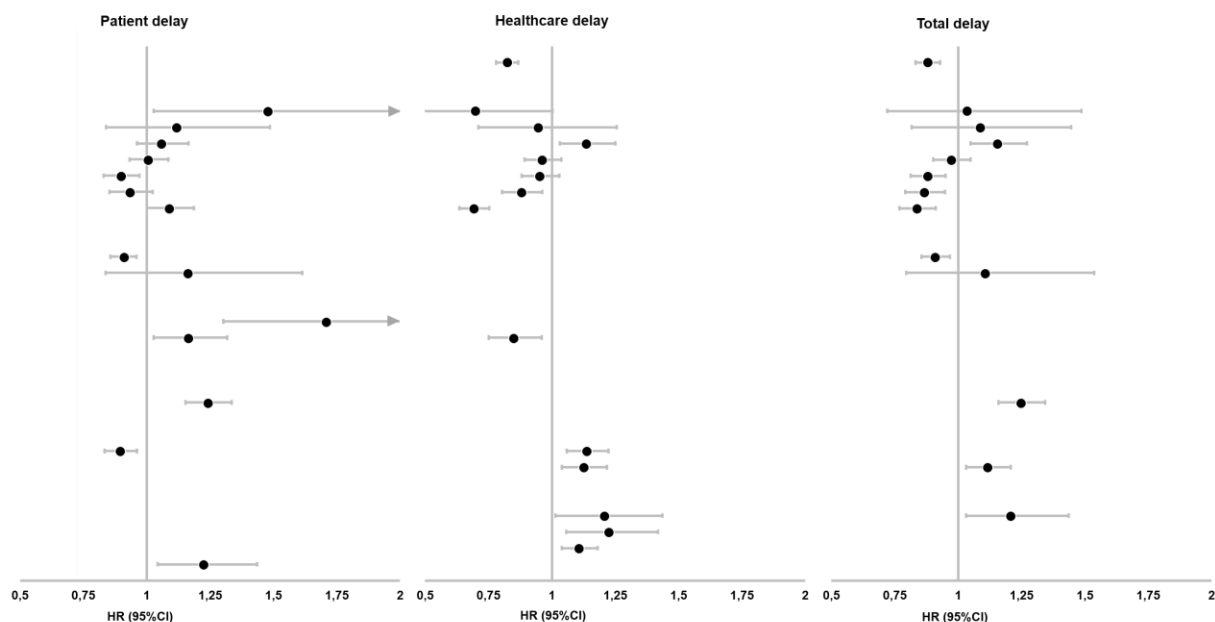
Age (25 - 34 years*)
0 - 4 years
5 - 14 years
15 - 24 years
35 - 44 years
45 - 54 years
55 - 64 years
≥ 65 years

Country of origin (Portugal*)
Country of high TB incidence
Country of low TB incidence

Comorbidities (No*)
Chronic renal failure
Oncologic diseases
Inflammatory diseases
Respiratory diseases
Diabetes
HIV infection

Substance abuse (No*)
Alcohol abuse
Drug abuse

Other variables (No*)
Homeless
Community residence
Unemployed (>24 months)
Health professional



Non-critical areas

Sex (Male*)
Female

Age (25 - 34 years*)
0 - 4 years
5 - 14 years
15 - 24 years
35 - 44 years
45 - 54 years
55 - 64 years
≥ 65 years

Country of origin (Portugal*)
Country of high TB incidence
Country of low TB incidence

Comorbidities (No*)
Chronic renal failure
Oncologic diseases
Inflammatory diseases
Respiratory diseases
Diabetes
HIV infection

Substance abuse (No*)
Alcohol abuse
Drug abuse

Other variables (No*)
Homeless
Community residence
Unemployed (>24 months)
Health professional

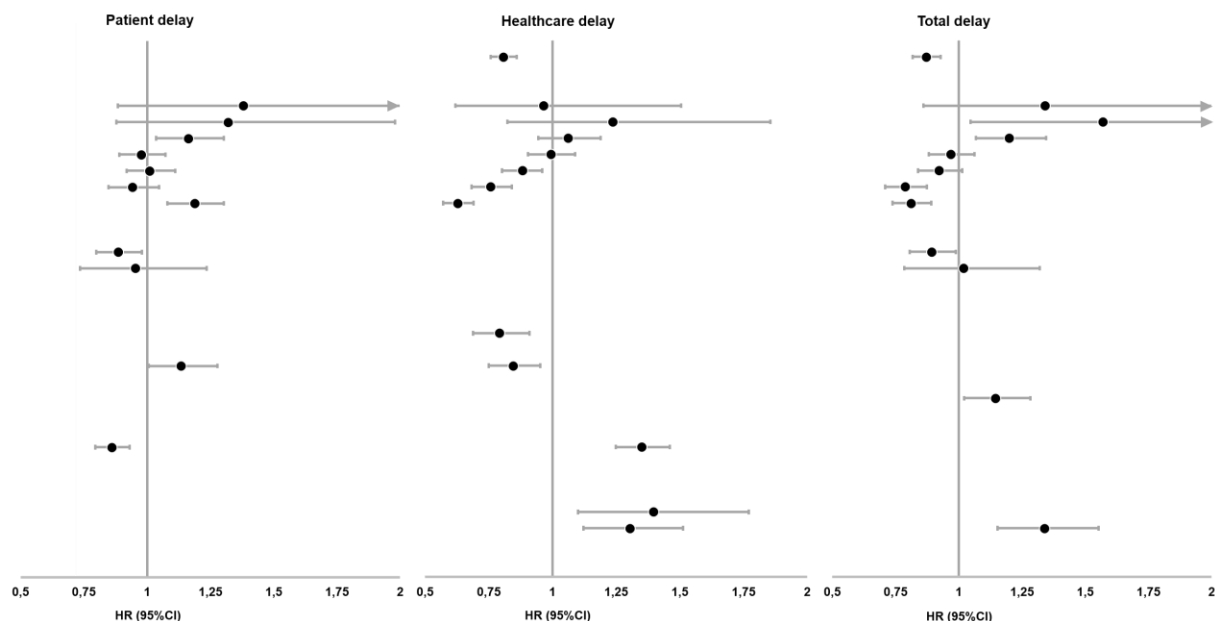


Figura 16: Hazard ratios (HR) ajustados ao sexo e grupo etário com intervalos de confiança a 95% (95%CI) para as variáveis significativas a um nível de significância de 0,05. *Categoria de referência. Valores de HR maiores que um indicam um risco superior de ter o evento, correspondente a menor demora.

4. Caracterização da demora em pessoas nascidas em Portugal e imigrantes

A demora no diagnóstico afeta indivíduos que nasceram em Portugal e imigrantes (definidos como indivíduos que nasceram fora de Portugal) de forma diferente. A mediana da demora atribuível ao paciente e aos serviços de saúde foi significativamente diferente entre nascidos em Portugal e imigrantes. Nascidos em Portugal apresentaram uma mediana de demora atribuível ao paciente de 36 dias e aos serviços de saúde de 7 dias, enquanto imigrantes apresentaram uma mediana de demora atribuível ao paciente de 44 dias e aos serviços de saúde de 9 dias.

Utilizaram-se modelos de risco proporcionais para estimar o efeito de variáveis clínicas e sociodemográficas nas demoras para nascidos em Portugal e imigrantes. Entre os indivíduos que nasceram em Portugal, abuso de álcool encontra-se associado a maior risco de demora atribuível ao paciente e ter VIH a menor risco de demora atribuível aos serviços de saúde. Para a mesma população, viver numa residência comunitária e abuso de álcool encontram-se associados a menor risco de demora atribuível aos serviços de saúde, mas ter comorbidades encontra-se associado a maior risco de demora atribuível aos serviços de saúde. Entre os indivíduos que não nasceram em Portugal, nenhum fator além de sexo ou idade foi identificado como estatisticamente significativo. A ausência de significância estatística para algumas variáveis na análise da demora nos imigrantes pode estar relacionada com o tamanho da amostra nesta população – encarceramento, sem-abrigo, residência comunitária e comorbidades respiratórias são menos frequentes nos imigrantes ($n < 100$) (**Figura 17**).

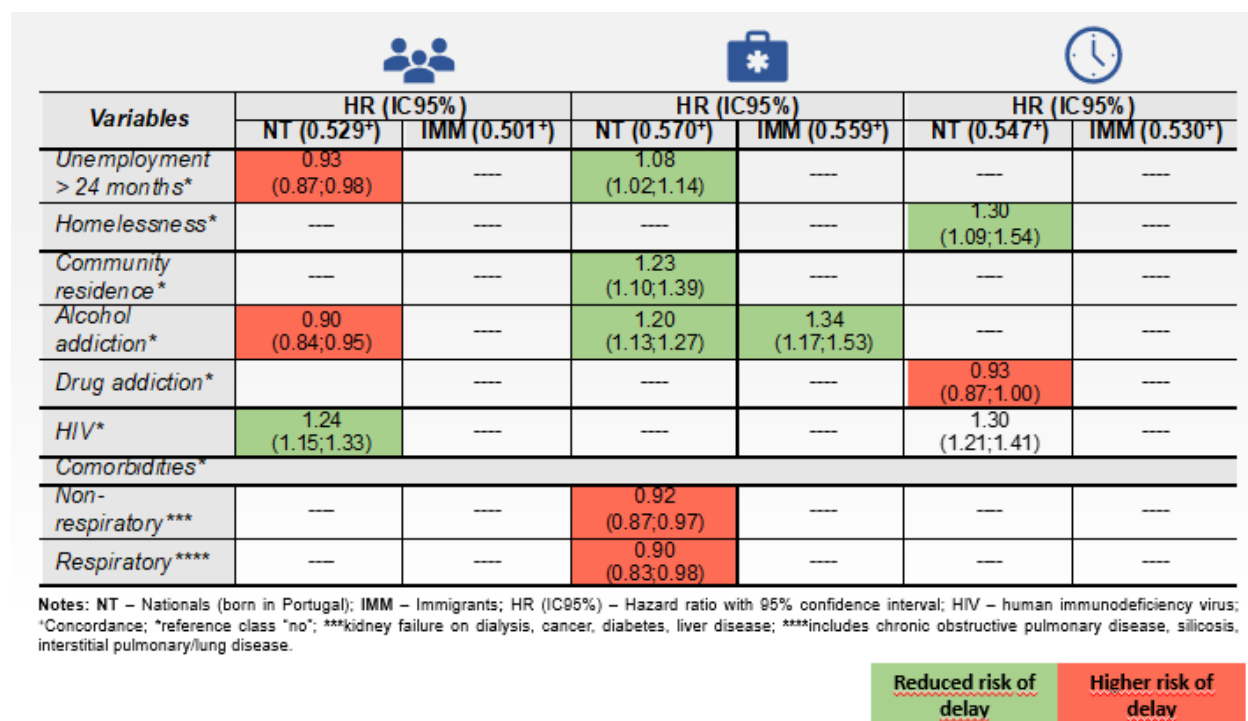


Figura 17: Hazard ratios (HR) ajustados ao sexo e idade com intervalos de confiança a 95% (IC 95%) para as variáveis significativas a um nível de significância de 0,05. Valores de HR maiores que um indicam um risco superior de ter o evento, correspondente a menor demora.

D. Análise do efeito da demora atribuível ao paciente no resultado final do tratamento de TB

Os nossos estudos e a literatura indicam que algumas razões perante uma demora elevada atribuível ao paciente incluem ser estrangeiro, ser dependente de álcool ou drogas e morar numa área rural. Estudos anteriores encontraram vários fatores associados ao abandono do tratamento, como a idade do paciente, o género, ser dependente de álcool, ter VIH e a situação socioeconómica do paciente. Deste modo, tendo em conta que alguns fatores de risco são comuns entre a demora atribuível ao paciente e o abandono do tratamento, construímos um modelo causal para investigar a associação entre a demora atribuível ao paciente e o abandono do tratamento. Usou-se um DAG – Directed Acyclic Graph (Gráfico Acíclico) para identificar o conjunto mínimo de variáveis a ajustar e um modelo de risco proporcionais para estimar o efeito da demora atribuível ao paciente no abandono do tratamento.

De 12539 indivíduos, 3,8% abandonaram o tratamento. Em relação à demora atribuível ao paciente, metade dos indivíduos tiveram uma demora inferior a dois meses, sendo que 12,5% demorou mais de

três meses a procurar ajuda médica. Não encontramos uma associação significativa entre a demora atribuível ao paciente e o abandono do tratamento. Este trabalho foi submetido e corresponde ao artigo 10.

CONCLUSÃO

O principal objetivo deste projeto era compreender a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico da TB pulmonar urbana e o seu impacto no resultado final do tratamento. Especificamente, estudou-se i) a sensibilidade dos testes de diagnóstico de TB, latente e ativa, um primeiro passo para redução do tempo de transmissão, ii) a distribuição das áreas com elevado tempo médio entre o início de sintomas e o diagnóstico, iii) caracterizou-se a demora no diagnóstico e as suas componentes (do início dos sintomas à procura de cuidados de saúde – demora atribuível aos pacientes; da procura de cuidados de saúde ao diagnóstico – atribuível aos serviços de saúde) e fatores associados, e iv) e o efeito da demora no abandono do tratamento.

Identificamos que homens, indivíduos com mais de 64 anos, e que abusam de álcool tem maior chance de obter um resultado TST falso negativo para ambos os limites. Considerando o limite de 5 mm, indivíduos com VIH também tem maior chance de ter um resultado falso negativo, e considerando o limite de 10 mm, indivíduos com insuficiência renal crónica, com diabetes, VIH, e que consomem drogas também tem maior chance de ter um resultado falso negativo. Combinando TST e IGRA, a sensibilidade combinada foi maior que 90%. A chance de ter um resultado IGRA falso negativo foi superior para indivíduos com doença inflamatória, enquanto indivíduos que abusam de álcool tem uma maior chance de ter um resultado IGRA indeterminado.

A nível ecológico, identificou-se uma área de elevada demora entre o início de sintomas e o diagnóstico no Sul do país. Os fatores associados com esta área crítica correspondem a uma menor densidade populacional, com um índice de dependência de idosos mais elevado, maior incidência de TB, menor número de centros de saúde, maior proporção de emigrantes, de abandono escolar e desemprego. Vários destes fatores também foram identificados a nível individual pelo que poderão ser alvo de estudo para o desenho de futuras intervenções com vista a reduzir a demora para o diagnóstico. A nível individual, indivíduos que não nasceram em Portugal, e especificamente em zonas de elevada incidência de TB, e

que abusam de álcool tem um maior risco de demora atribuível ao paciente, e indivíduos com mais de 64 anos tem menor risco de demora atribuível ao paciente. O desemprego também foi identificado como um fator associado a um maior risco de demora atribuível ao paciente, no entanto quando se analisou área crítica e não crítica, este fator não se relevou significativo. Os fatores associados com um menor risco de demora atribuível ao paciente variam consoante a área seja crítica ou não. Nas áreas críticas, ser profissional de saúde, ter VIH, insuficiência renal crónica ou doença oncológica está associado a um menor risco de demora atribuível ao paciente. Nas áreas não críticas, ter doença respiratória está associado a menor risco de demora atribuível ao paciente. Em relação à demora atribuível aos serviços de saúde, ser mulher, ter mais de 54 anos e ter doenças oncológicas está associado a um maior risco de demora. Nas áreas não críticas, ter doença respiratória também está associado a um maior risco de demora atribuível aos serviços de saúde. Ser sem abrigo, viver numa residência comunitária e abuso de álcool estão associados a um menor risco de demora atribuível aos serviços de saúde. Nas áreas críticas, ser desempregado está também associado a um menor risco de demora atribuível aos serviços de saúde.

De forma geral, vários fatores foram identificados várias vezes ao longo das análises realizadas. Realçamos que o abuso de álcool foi identificado como um fator associado a uma maior demora atribuível ao paciente, e menor demora atribuível aos serviços de saúde, independentemente de ser área crítica ou não. O mesmo se verificou com o desemprego, mas apenas na análise global. De forma semelhante, indivíduos com doença respiratória tem maior risco de demora atribuível aos serviços de saúde, mas menor risco de demora atribuível ao paciente. Estes resultados sugerem que intervenções em subgrupos da população, nomeadamente os abordados nesta análise, pode levar a uma redução da demora no diagnóstico de TB.

ARTIGOS PUBLICADOS

Todos os outputs gerados estão disponíveis para acesso e consulta nesta [pasta](#).

1. Santos JA, Duarte R, Nunes C. Tuberculin skin test and predictive host factors for false-negative results in patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Clin Respir J. 2020 Jun;14(6):541-548. <https://doi.org/10.1111/crj.13166>. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32052551.
2. Santos JA, Duarte R, Nunes C. Host factors associated to false negative and indeterminate results in an interferon- γ release assay in patients with active tuberculosis. Pulmonology. 2020 Nov-Dec;26(6):353-362. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.11.001>. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31843341.

3. Santos JA, Santos DT, Arcencio RA, Nunes C. Space-time clustering and temporal trends of hospitalizations due to pulmonary tuberculosis: potential strategy for assessing health care policies. Eur J Public Health. 2021 Feb 1;31(1):57-62. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa161>. PMID: 32989451.
4. Moniz M, Soares P, Leite A, Nunes C. Tuberculosis amongst foreign-born and nationals: different delays, different risk factors. BMC Infect Dis. 2021 Sep 8;21(1):934. doi: [10.1186/s12879-021-06635-1](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06635-1). PMID: 34496792; PMCID: PMC8427946.
5. Santos JA, Soares P, Leite A, Duarte R, Nunes C. Patient and healthcare delays in critical and non-critical pulmonary tuberculosis incidence areas in Portugal: are there differences? Public Health. 2021 Dec;201:41-47. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.09.033>. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34742116.
6. Santos JA, Leite A, Soares P, Duarte R, Nunes C. Delayed diagnosis of active pulmonary tuberculosis - potential risk factors for patient and healthcare delays in Portugal. BMC Public Health. 2021 Nov 27;21(1):2178. doi: [10.1186/s12889-021-12245-y](https://doi.org/10.1186/s12889-021-12245-y). PMID: 34837969; PMCID: PMC8627051.
7. Soares P, Aguiar A, Leite A, Duarte R, Nunes C. Ecological factors associated with areas of high tuberculosis diagnosis delay. Public Health. 2022 Jul;208:32-39. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.04.010>. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35687953.
8. Chakma B, Gomes D, Filipe PA, Soares P, Sousa B, Nunes C. A temporal analysis on patient and health service delays in pulmonary tuberculosis in Portugal: inter and intra-regional differences and in(equalities) between gender and age. BMC Public Health. 2022 22:1830. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14216-3>
9. Santos JA, Duarte R, Nunes C. Tuberculin skin test and interferon- γ release assays: can they agree? [\(Under revision in The Clinical Respiratory Journal\)](#)
10. Marques J, Rocha JV, Soares P, Leite A, Duarte R, Nunes C. The effect of tuberculosis patient delay on treatment default in Portugal – Analysis using directed acyclic graph [\(Submitted to the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease\)](#)

EQUIPA

Investigadoras Responsáveis: Carla Nunes – Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, e Raquel Duarte – Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Ana Aguiar – Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

Andreia Leite – Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa

Bruno de Sousa – Universidade de Coimbra

Dulce Gomes – Universidade de Évora

João Almeida Santos – Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa

Marta Moniz – Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa

Patrícia Filipe – Universidade de Évora

Patrícia Soares – Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os ACES e indivíduos envolvidos na recolha de dados.