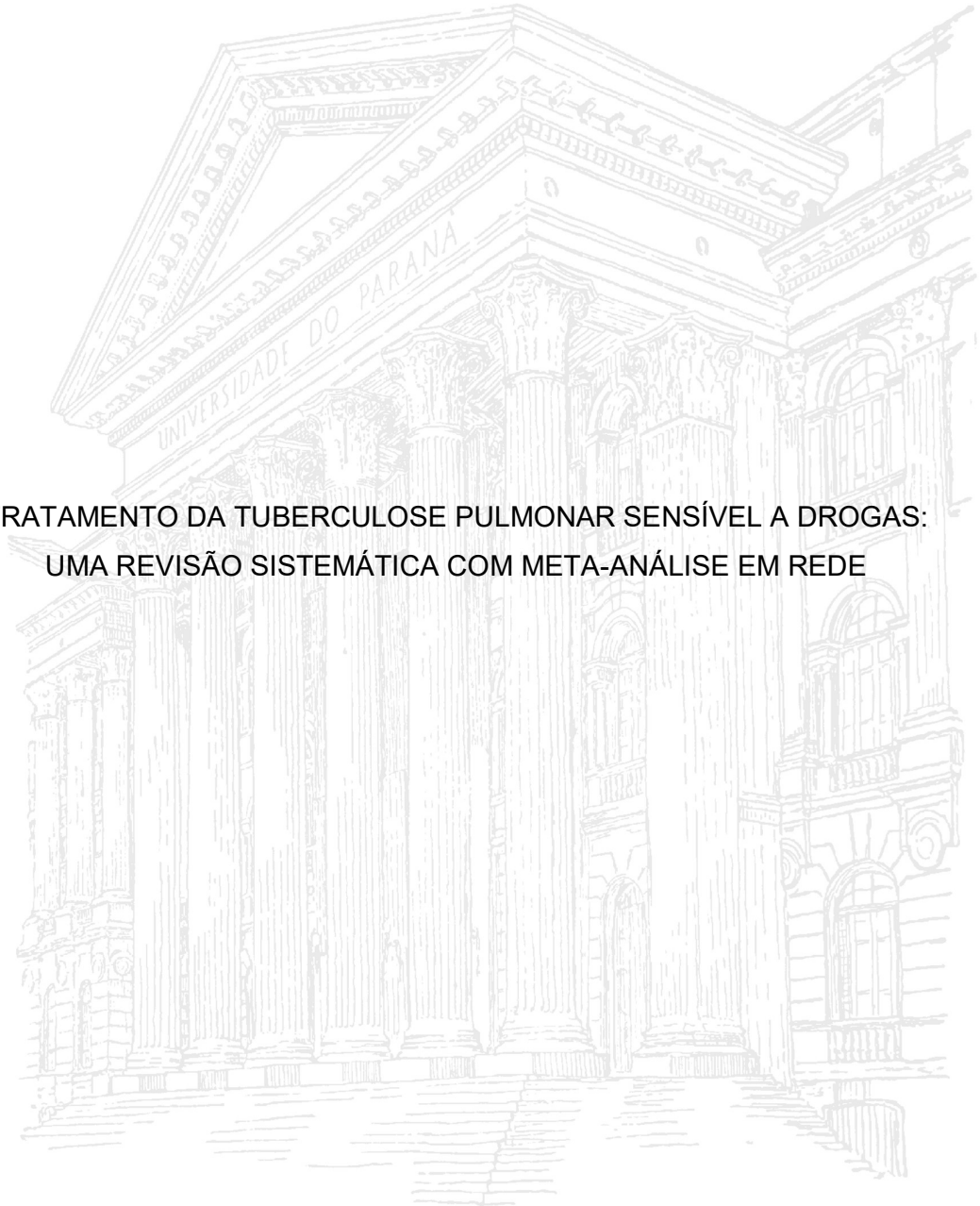
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PRISCILA IMAZU



TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR SENSÍVEL A DROGAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE

CURITIBA

2020

PRISCILA IMAZU

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR SENSÍVEL A DROGAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Insumos, Medicamentos e Correlatos, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo.
Coorientadora: Dra. Fernanda Stumpf Tonin

CURITIBA

2020

Imazu, Priscila
Tratamento da tuberculose pulmonar sensível a drogas [recurso eletrônico]: uma revisão sistemática com meta-análise em rede / Priscila Imazu – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Stumpf Tonin

1. Tuberculose. 2. Agentes antituberculosos. 3. Drogas. 4.Revisão sistemática. 5. Metanálise. I. Pontarolo, Roberto. II. Tonin, Fernanda Stumpf. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PRISCILA IMAZU** intitulada: **TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR SENSÍVEL A DROGAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Dezembro de 2020.

Assinatura Eletrônica
22/12/2020 11:13:37.0
ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
08/01/2021 11:29:07.0
SUZANE VIRTUOSO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
21/12/2020 18:04:39.0
HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 66643
Para autenticar este documento/assinatura, acesse https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp e insira o codigo 66643

Aos meus pais e às minhas irmãs

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meu pais, por todo o amor e apoio incondicional que me foi dado desde a infância, e ao incentivo constante para estudar.

Ao meu marido pelo apoio das minhas decisões e pela compreensão nos momentos em que o deixei de lado para me dedicar à elaboração deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos do Centro de Medicamentos do Paraná – CEMEPAR, pelo incentivo e por serem meus “psicólogos” nos momentos de cansaço.

Aos meus colegas de mestrado, especialmente à Josiane M. Santos pela amizade, pela ajuda e por compartilhar todos os dramas e alegrias no decorrer dessa jornada.

À minha coorientadora, Dra. Fernanda Stumpf Tonin, a quem admiro muito e que me auxiliou em todas as etapas da elaboração deste trabalho. Agradeço pela prontidão em sanar minhas dúvidas, mesmo em horários inoportunos, e pelo enorme conhecimento técnico que me repassou.

Ao meu orientador, professor Dr. Roberto Pontarolo que me incentivou e me fez ter coragem de começar esse projeto. Obrigada por se preocupar com o aprendizado de todos seus orientados.

“Na vida, não existe nada a se temer, apenas a ser compreendido”

(Marie Curie)

RESUMO

A tuberculose, causada pelo agente *Mycobacterium tuberculosis*. Atualmente, o seu tratamento é realizado com o uso de quatro antimicrobianos por um período de seis meses. Entretanto, muitas vezes, esse protocolo terapêutico não se mostra eficaz e a doença evolui para a forma resistente. Isso ocorre, principalmente, pela falta de adesão do paciente que, por motivos socioeconômicos ou relacionados ao medicamento (p. ex. efeitos adversos, duração do tratamento, recorrência dos sintomas), interrompe o tratamento sem a completa cura da doença. Logo, a necessidade de retratamento é comum, e por isso, novos esquemas terapêuticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de encurtar o tempo da terapia medicamentosa e melhorar a adesão. Nesse contexto, é importante avaliar, por meio da Saúde Baseada em Evidências, os riscos e benefícios da disponibilização de tecnologias à população, a fim de gerar dados científicos passíveis de guiar tomadas de decisão mais assertivas por gestores de saúde. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as evidências da eficácia e segurança comparativas dos regimes de medicamentos disponíveis para o tratamento da tuberculose pulmonar droga-sensível (TB-DS). Para isso foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de acordo com o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e Colaboração Cochrane. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Scopus. Foram elegíveis estudos avaliando qualquer tratamento antimicrobiano para TB-DS com duração de pelo menos duas semanas em adultos. Os desfechos avaliados foram a cultura de escarro, a conversão da cultura de escarro, os efeitos adversos e efeitos adversos graves. A abordagem bayesiana foi usada para elaboração das meta-análises em rede, que permitem comparações diretas e indiretas entre os tratamentos para cada um dos desfechos. Adicionalmente, os tratamentos foram classificados de acordo com seu perfil através da análise pela superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA). As meta-análises de rede foram conduzidas usando Addis versão 1.16.6. A avaliação da qualidade dos ECRs incluídos foi realizada com emprego da ferramenta da Cochrane e escala de Jadad. Vinte e quatro estudos foram incluídos na revisão e quinze nas meta-análises. Os estudos demonstraram uma qualidade metodológica geral baixa-moderada tanto na ferramenta Cochrane como na escala de Jadad (escore médio de 2,75). Nenhum regime foi estatisticamente mais eficaz do que o regime padrão da Organização Mundial de Saúde - OMS (rifampicina + isoniazida + etambutol + pirazinamida). No entanto, as composições contendo rifapentina e moxifloxacino na fase intensiva (8 semanas) apresentaram bons resultados de eficácia (cultura de escarro negativa), apesar de ser necessária cautela no seu uso pela baixa segurança de algumas dosagens. Devido a elevada heterogeneidade dos estudos e falta de reporte padronizado de alguns resultados, outras conclusões não foram possíveis. Logo, outros estudos comparando diretamente as terapias mais promissoras são necessários para confirmar as evidências existentes.

Palavras-chave: Tuberculose. Agentes antituberculosos. Droga-sensível. Revisão sistemática. Meta-análise de rede.

ABSTRACT

Tuberculosis, caused by the agent Mycobacterium tuberculosis. Currently, its treatment is carried out with the use of four antimicrobial drugs for a period of six months. However, this therapeutic protocol is oftenly not effective and the disease evolves to a resistant form. This is mainly due to the patient's lack of adherence, which, for socioeconomic reasons or related to the medication (eg adverse effects, duration of treatment, recurrence of symptoms), interrupts treatment without the complete cure of the disease. Therefore, the need for retreatment is common, and for this reason, new therapeutic regimens have been developed with the aim of shortening the total time of drug therapy and improving adherence. In this context, it is important to assess, through Evidence-Based Health, the risks and benefits of making technologies available to the population, in order to generate scientific data that can guide more assertive decision-making by health professionals and managers. Thus, the objective of this study was to evaluate the evidence of the comparative efficacy and safety of antimicrobial drug regimens available for the treatment of drug-sensitive pulmonary tuberculosis (DS-TB). For that, a systematic review of randomized clinical trials (RCTs) was carried out according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and Cochrane Collaboration recommendations. The search for articles was carried out in the PubMed and Scopus databases. Studies evaluating any antimicrobial treatment for DS-TB lasting at least two weeks in adults were eligible. The evaluated outcomes were sputum culture, sputum culture conversion, adverse effects and serious adverse effects. The Bayesian approach was used to develop the network meta-analyses, which allow direct and indirect comparisons between treatments for each of the outcomes. Additionally, treatments were classified according to their profile through surface analyses under the cumulative classification curve (SUCRA). Network meta-analyses were conducted using Addis version 1.16.6. The quality assessment of the included RCTs was performed using the Cochrane tool and Jadad scale. Twenty-four studies were included in the review and fifteen in the meta-analyses. The studies demonstrated a general low-moderate methodological quality both in the Cochrane tool and in the Jadad scale (mean score of 2.75). No regimen was statistically more effective than the standard regimen of the World Health Organization - WHO (rifampicin + isoniazid + ethambutol + pyrazinamide). However, compositions containing rifapentine and moxifloxacin in the intensive phase (8 weeks) showed good efficacy results (negative sputum culture), although caution is needed in their use due to the low safety of some dosages (amount of adverse effects). Due to high heterogeneity of studies and lack of standardized reporting of some results, other conclusions were not possible, so further studies directly comparing the most promising therapies are needed to confirm the existing evidence.

Keywords: Tuberculosis. Antituberculous agents. Drug-sensitive. Systematic review. Network meta-analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - PROCESSO DE FORMAÇÃO DE GRANULOMA PULMONAR... 23
FIGURA 2 - TAXA ESTIMADA DE INCIDÊNCIA DE TB NO MUNDO 26
FIGURA 3 - COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE GERAL E POR FAIXA ETÁRIA 29
FIGURA 4 - MECANISMOS DE AÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTITUBERCULOSOS 34
FIGURA 5 - HIERARQUIA DE EVIDÊNCIA 42
FIGURA 6 - REDES DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO.. 46
FIGURA 7 - PROCESSO PARA A CONDUÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS 49
FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS .. 55
FIGURA 9 - AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE 61
FIGURA 10 - AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA 61
FIGURA 11 - NETWORK DE COMPARAÇÕES PARA DIFERENTES COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS NA CONVERSÃO DE CULTURA DO TRATAMENTO COMPLETO DE M. TUBERCULOSIS 63
FIGURA 12 - NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS E INDIRETAS PARA CULTURA NEGATIVA EM MEIO LÖWENSTEIN-JENSEN E MGIT 67
FIGURA 13 - NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS E INDIRETAS PARA OCORRÊNCIA DE QUAISQUER EVENTOS ADVERSOS 69
FIGURA 14 - NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS E INDIRETAS PARA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS 70

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINHA..... 34
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (N=24) 57
TABELA 3 - RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA PARA EFICÁCIA AO FIM DO TRATAMENTO 64
TABELA 4 - RESULTADOS DA ATIVIDADE BACTERICIDA PRECOCE..... 65
TABELA 5 - RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA PARA EFICÁCIA APÓS 8 SEMANAS..... 68
TABELA 6 - RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA PARA EVENTOS ADVERSOS 72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABP – Atividade bactericida precoce

AHRQ - *Agency for Healthcare Research and Quality* (Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde)

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV – Antirretrovirais

ATS – Avaliação de tecnologias em saúde

BAAR – Bacilo álcool-ácido resistente

BCG - Bacilo Calmette Guerin

CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde)

CCE – Conversão de cultura de escarro

CID – Classificação Internacional de Doenças

CGI – *Clinical Global Impression Scale* (Escala de Impressão Clínica Global)

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EBA – *Early bactericidal activity* (atividade bactericida precoce)

ECR – Ensaio clínico randomizado

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)

FDA – *Food and Drug Administration*

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

ICr – Intervalo de Credibilidade

ILTB – Infecção latente de tuberculose

ITC – *Adjusted Indirect Treatment Comparison* (comparações indiretas ajustadas)

IV – Inverso da Variância

ISD – *Information Services Division* (Divisão de Serviços de Informação)

MBE – Medicina Baseada em Evidência

MCMC - *Monte Carlo Markov Chain*

MD – *Mean difference* (Diferença média)

MS – Ministério da Saúde

MTC - *Mixed Treatment Comparison* (meta-análise de múltiplos tratamentos)

NICE - *National Institute for Clinical Excellence* (Instituto Nacional de Excelência Clínica)

NNT – *Number needed to treat*

OR – *Odds ratio* (razão de chance)

PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos)

PCR - Reação em cadeia da polimerase

PIB – Produto interno bruto

PT – Prova tuberculínica

OMS – Organização Mundial de Saúde

PhRMA – *Pharmaceutical Research and Manufactures of America*

PMDA – *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises)

RR – Risco relativo

RS – Revisão sistemática

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SITE-TB - Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose

SMD – *Standardized mean difference* (diferença de média padronizada)

SUCRA - *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (superfície sob a análise da curva de classificação cumulativa)

SUS – Sistema Único de Saúde

TB-DR – Tuberculose drogarresistente

TB-DS – Tuberculose droga-sensível

TB-RR – Tuberculose resistente à rifampicina

TB-MDR – Tuberculose multirresistente

TB-XDR – Tuberculose extensivamente resistente

TDO - Tratamento diretamente observado

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16
2 OBJETIVOS 18
2.1 OBJETIVO GERAL 18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 18
3 REVISÃO DA LITERATURA 19
3.1 HISTÓRICO DA TUBERCULOSE 19
3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA TUBERCULOSE 20
3.3 TUBERCULOSE PULMONAR 22
3.3.1 Mecanismo de infecção 22
3.3.2 Tuberculose droga-resistente 24
3.4 EPIDEMIOLOGIA 25
3.4.1 Tuberculose no mundo 25
3.4.2 Tuberculose no Brasil 27
3.5 PREVENÇÃO 30
3.6 DIAGNÓSTICO 31
3.7 TRATAMENTO 33
3.7.1 Tuberculose droga-sensível 35
3.7.2 Tuberculose drogarresistente 36
3.8 ADESÃO AO TRATAMENTO 37
3.9 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE) 38
3.9.1 Revisão sistemática e meta-análise 40
3.9.2 Meta-análise de Múltiplos Tratamentos (meta-análise em rede) 45
4 MATERIAL E MÉTODOS 48
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS 48
4.1.1 Critérios de inclusão 49
4.1.2 Critérios de exclusão 50
4.1.3 Qualidade metodológica 51

4.2 TRATAMENTOS ESTATÍSTICOS DOS DADOS 52
5 RESULTADOS 54
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS 54
5.1.1 Avaliação da Qualidade Metodológica por Jadad 60
5.1.2 Avaliação do Risco de Viés 60
5.2 META-ANÁLISES EM REDE 62
5.2.1 Meta-análises de eficácia ao fim do tratamento 62
5.2.2 Análise da atividade bactericida precoce (EBA) 64
5.2.3 Meta-análises de eficácia da fase intensiva 66
5.2.4 Meta-análises de segurança 69
6 DISCUSSÃO 73
7 CONCLUSÃO 79
REFERÊNCIAS 80
APÊNDICES 92

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo agente *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) capaz de infectar e acometer diversos órgãos humanos. Segundo AL-HUMADI *et al.* (2017) os principais sintomas da tuberculose são: tosse crônica e expectoração com sangue, suores noturnos, febre e perda de peso (tuberculose pulmonar). A doença também pode acometer outros órgãos como pele, meninge, intestino, entre outros, e causar uma ampla gama de sintomas (JACOB *et al.*, 2009).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde - OMS, em 2018 a doença acometeu aproximadamente 10 milhões de pessoas no mundo, ou seja, uma taxa de incidência de 500 casos para cada 100.000 habitantes por ano. O mesmo relatório estimou que 90% dos casos eram adultos (idade ≥15 anos), 57% eram do sexo masculino e um décimo eram pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana - HIV. A mortalidade, embora em queda nos últimos anos, ainda é considerada alta, especialmente na população coinfectada pelo vírus HIV. Atualmente, a tuberculose é a doença infecciosa que mais mata no mundo (WHO, 2019a).

A tuberculose é transmitida principalmente pelo ar, através da expulsão dos bacilos do pulmão do indivíduo infectado para o novo hospedeiro. A forma mais comum é através da tosse, entretanto, esse dado não é conclusivo. Acredita-se que a respiração, fala e outras manobras respiratórias também possam transmitir a doença (TURNER e BOTHAMLEY, 2015). O diagnóstico é realizado basicamente através de três tipos de exames: clínicos, radiológicos (raio-x de tórax) e microbiológicos. Esse último é o único método confirmatório, sendo realizado por microscopia de escarro (baciloscopia), cultura de escarro ou teste rápido molecular (CAMINERO LUNA, 2016).

Atualmente, a terapia padrão para tratamento de tuberculose pulmonar é realizada com o uso de quatro medicamentos antimicrobianos por um período de seis meses (ROMANOWSKI *et al.*, 2019). Muitas vezes, esse tratamento não se mostra eficaz e a doença evolui para a forma resistente, cujo tratamento é ainda

mais longo. Isso ocorre, principalmente, pela falta de adesão do paciente, que por motivos socioeconômicos ou relacionados ao medicamento (efeitos adversos, duração do tratamento, recorrência dos sintomas) interrompe o uso sem a completa cura da doença (ALIPANAH *et al.*, 2018; MULLER *et al.*, 2018). A necessidade de retratamento é comum e por isso, novos esquemas terapêuticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de encurtar o tempo total da terapia medicamentosa e melhorar a adesão (GETNET *et al.*, 2017).

O crescente número de cepas resistentes aos antibióticos comumente utilizados é preocupante. Dados da OMS estimam que aproximadamente 558.000 pessoas no mundo desenvolveram tuberculose resistente à rifampicina (TB-RR) em 2017. Desse total, 82% apresentavam tuberculose multirresistente (TB-MDR). Além disso, foi demonstrado que o sucesso no tratamento é de apenas 55%, um valor muito baixo para a proposta de erradicação da doença. Paralelamente, a emergência de novos antimicrobianos eficazes para *M. tuberculosis* não tem crescido de modo suficiente (WHO, 2018A).

Logo, neste contexto, faz-se necessária a avaliação criteriosa e comparativa do perfil de eficácia e segurança das terapias disponíveis, incluindo aquelas aprovadas recentemente para o tratamento da tuberculose, de modo a fornecer melhores e mais atualizadas evidências científicas que possam auxiliar profissionais de saúde e gestores da saúde nas escolhas dos tratamentos mais adequados para cada cenário. Para isso, a revisão sistemática, se mostra um recurso importante para sintetizar a literatura disponível. As etapas para o desenvolvimento desse tipo de estudo incluem analisar cada estudo selecionado, avaliar a sua qualidade, comparar as análises estatísticas apresentadas e concluir, sempre que possível, sobre qual intervenção é mais vantajosa, apontando também questões que necessitam de mais estudos (SAMPAIO e MANCINI, 2007).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar evidências sobe eficácia e segurança comparativas dos medicamentos antimicrobianos utilizados em associação e em regime diário para o tratamento da tuberculose pulmonar sensível a drogas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Localizar, selecionar e extrair informações de estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre o perfil clínico (eficácia, segurança e tolerabilidade) dos antimicrobianos utilizados para tratamento de tuberculose pulmonar sensível a drogas em adultos.
- Avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos selecionados.
- Comparar o perfil dos medicamentos e esquemas terapêuticos disponíveis e delimitar seus riscos e benefícios.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO DA TUBERCULOSE

A tuberculose é uma das doenças mais antigas que se tem conhecimento. No Egito, há 5.000 anos, já era conhecida, assim como na China e Índia há 2.300 e 3.300 anos respectivamente, quando foi relatada na forma escrita pela primeira vez (KORABLIOVIENE *et al.*, 2018). Na Grécia antiga, a doença chamava-se *phthisis*. Hipócrates, conhecido como "pai" da medicina, descreveu a tuberculose como uma doença fatal especialmente para jovens adultos, estabelecendo com precisão sintomas e lesões pulmonares tuberculares características. Isócrates foi o primeiro autor a supor que se tratava de uma doença infecciosa, enquanto Aristóteles sugeriu a natureza contagiosa da doença ao observar porcos e bois infectados (BARBERIS *et al.*, 2017).

Na idade média, foi descrita uma nova forma de tuberculose, a qual ficou conhecida como "mal do rei". Tratava-se da escrófula, uma linfadenite cervical micobacteriana, e acreditava-se que a cura só poderia ser atingida através do toque "real". Essa crença perdurou dos séculos XII ao XVII. Já no período da renascença, o médico e pesquisador René Théophile Hyacinthe Laennec elucidou sobre a patogênese da doença e a classificou como pulmonar ou extrapulmonar, (DANIEL, 2006; FRITH, 2014; BARBERIS *et al.*, 2017) descrevendo o acometimento do intestino, meninges, fígado, vértebras e outros órgãos (FRITH, 2014).

Somente em 1882 a etiologia da tuberculose foi claramente elucidada por Robert Koch, médico e pesquisador alemão que identificou, isolou e cultivou o bacilo que veio a receber seu sobrenome. Por essa grande contribuição, Koch ganhou o prêmio Nobel da medicina em 1902 (BARBERIS *et al.*, 2017; KORABLIOVIENE *et al.*, 2018).

Muitos anos se passaram até que o primeiro antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose (estreptomicina) começasse a ser avaliado em estudos clínicos no Reino Unido a partir de 1947 para verificar sua eficácia. Antes

disso, o tratamento preconizado era basicamente repouso e exposição à luz solar em alguns casos (ZWERLING *et al.*, 2016).

O ácido para-aminosalicílico foi o segundo antibiótico a ser utilizado, juntamente com a estreptomicina no final dos anos 40 com o intuito de evitar a emergência de bacilos resistentes. A isoniazida foi incluída nos anos 50, formando uma terapia tripla com 24 meses de duração. A substituição do ácido para-aminosalicílico por etambutol nos anos 60 fez com que o tempo de tratamento reduzisse para 18 meses (ISEMAN, 2002).

Apenas no final dos anos 60 foi introduzido o uso clínico da rifampicina, considerado o maior avanço no tratamento da doença nas últimas décadas por sua alta capacidade de matar bacilos em fase esporádica, o chamado “efeito esterilizante”. Após sua descoberta, diversos estudos confirmaram a sua importância no tratamento da tuberculose (SENSI, 1983; ISEMAN, 2002).

3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença causada pelo agente *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacilo de Koch (BK), um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) capaz de infectar e acometer diversos órgãos humanos. O BK é uma bactéria aeróbica estrita, imóvel, que não forma esporos e não produz toxinas. Pertence à classe *Schizomycetes*, ordem *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae* e gênero *Mycobacterium (DIAS et al., 2014; THAKUR et al., 2018)*. A *M. tuberculosis* possui crescimento lento (12-24 horas para duplicação), e uma das suas principais características é a parede celular, composta de uma bicamada lipídica assimétrica de ácidos graxos longos (ácidos micólicos) no folheto interno e de glicolipídeos e componentes cerosos na camada externa. Essas camadas conferem ao bacilo uma barreira quase impermeável e muito forte a compostos nocivos e drogas, o que influencia na virulência da doença (DELOGU *et al.*, 2013).

Na doença ativa, a forma pulmonar é a mais comum, representando mais de 80% dos casos (BARREIRA, 2018; BRASIL, 2018). Entretanto, existem ainda

outras formas da doença, chamadas de tuberculose extrapulmonar. As mais conhecidas são:

- Tuberculose Ganglionar: é a forma mais comum de tuberculose extrapulmonar. Ocorre adenomegalia ou linfonodopatia, que acomete geralmente os gânglios do pescoço, cadeias supraclaviculares, mediastino e axilas (JUNIOR, 2012).

- Tuberculose Pleural: ocorre quando o bacilo ou antígenos do *M. tuberculosis* atingem a pleura (membrana que recobre o pulmão), podendo levar a um derrame pleural. Os sintomas são semelhantes aos de uma pneumonia bacteriana, com tosse não produtiva, dor torácica ventilatório-dependente, dispneia e febre alta (SEISCENTO *et al.*, 2006).

- Tuberculose Óssea e articular: a presença dos bacilos nas cavidades ósseas e articulares resulta em osteomielite e artrite. Acomete principalmente os ossos vertebrais e epífises de ossos longos, assim como joelho e quadril (CAMPOS, 2006; KUMAR e KON, 2017).

- Tuberculose Intestinal: pode acometer a região ileocecal, região jejunoileal, cólon ascendente, apêndice, duodeno e retossigmoideo. Gera úlceras, perfurações e fístula de alça (CAMPOS, 2006; BRASIL, 2019).

- Tuberculose Cutânea: acomete a pele por duas vias: 1. Exógena – quando o bacilo é inoculado diretamente na pele; 2. Endógena – quando a infecção já está presente no indivíduo e o bacilo atinge a pele por via hematológica (DIAS *et al.*, 2014).

- Meningite Tuberculosa: corresponde a 5% da tuberculose extrapulmonar. É a forma mais comum de tuberculose do sistema nervoso central e também a mais fatal. Ocorre quando se formam

exsudados inflamatórios no espaço subaracnóideo, que penetram nos vasos sanguíneos podendo bloquear a circulação do líquido cefalorraqueano. Com isso, ocorre o aumento da pressão intracraniana e aumento do risco de derrame (HERINGER *et al.*, 2005; THAKUR *et al.*, 2018).

Além das formas pulmonar e extrapulmonar, é comum também a forma latente, que atinge o maior número de pessoas no mundo. Segundo PATON *et al.* (2019), esta forma consiste na resposta imune persistente que ocorre após o contato com o *M. tuberculosis.* Nessa forma, o indivíduo entra em contato com o bacilo e não desenvolve nenhum sintoma, tampouco transmite a doença. Segundo relatório da OMS, 23% da população mundial está infectada com o bacilo na forma latente com o risco de desenvolver a doença (WHO, 2018A).

3.3 TUBERCULOSE PULMONAR

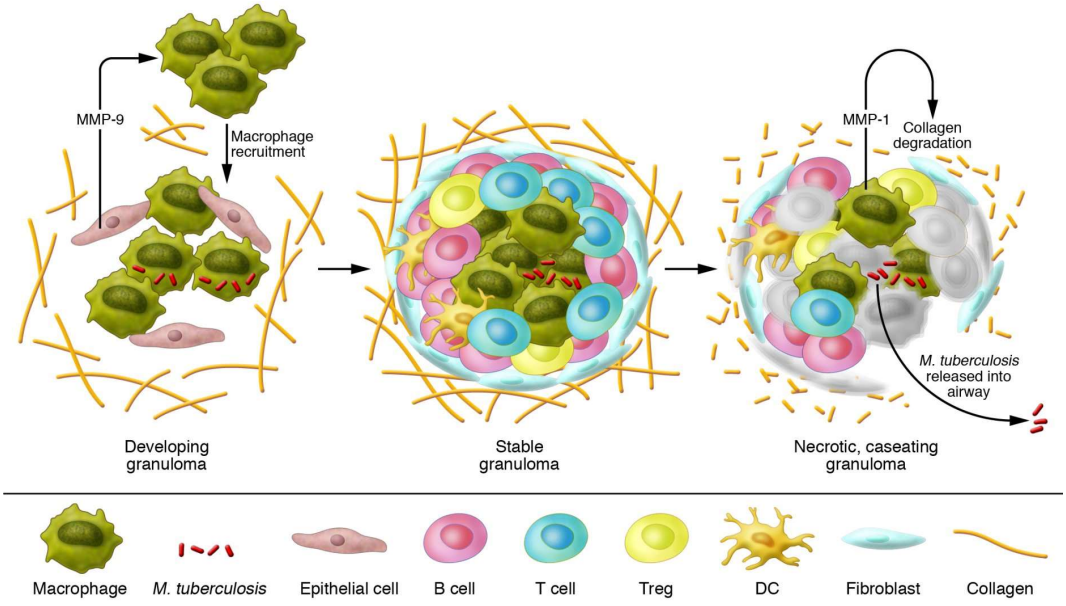
3.3.1 Mecanismo de infecção

A tuberculose pulmonar é transmitida pela pessoa infectada através de gotículas/aerossóis de secreções respiratórias, após tosse ou espirro. Essas partículas possuem de 1 a 5 μm de diâmetro (contendo 1-3 bacilos) e conseguem atingir o saco alveolar pulmonar. Partículas maiores ficam presas no sistema respiratório superior por muco e ação ciliar. O novo hospedeiro aspira essas secreções, o que internaliza o bacilo na cavidade pulmonar. O *M. tuberculosis* é, em seguida, fagocitado por macrófagos alveolares, células dentríticas e neutrófilos (AHMAD, 2011; AL-HUMADI *et al.*, 2017; RYNDAK e LAAL, 2019).

Após a fagocitose, os macrófagos, por algum mecanismo ainda não completamente elucidado, não conseguem eliminar o bacilo e passam a produzir citocinas e quimiocinas que atraem monócitos, neutrófilos e linfócitos para o sítio da infecção (imunidade inata). Essas células também falham na eliminação do *M. tuberculosis*, que se replica nos macrófagos até a sua necrose e liberação de

novos bacilos, que por sua vez infectam outros macrófagos. Enquanto isso, células dendríticas, após fagocitose da bactéria, apresentam o antígeno para as células T ($CD4^+$ e $CD8^+$), que iniciam a resposta imune adaptativa e também migram para o sítio infeccioso. Todas essas células se acumulam ao redor do macrófago juntamente com fibras de colágeno, células epiteliais, fibroblastos e outras células, formando granulomas em aproximadamente duas semanas após o contato do hospedeiro, conforme demonstra a FIGURA 1. Esses granulomas, marcas patológicas da TB, bloqueiam o tecido necrótico em crescimento, que pode ficar estável por anos, limitando a propagação do bacilo e impedindo a doença de se desenvolver (AHMAD, 2011; DELOGU *et al.*, 2013; RYNDAK e LAAL, 2019). Essa é a chamada infecção latente de tuberculose (ILTB), que corresponde a 90-95% dos casos de TB. A ILTB controla, mas não elimina a infecção. Estudos recentes sugerem que a bactéria nesse período se replica intermitentemente e com metabolismo ativo mesmo sem apresentar nenhum sinal da doença (SILVA e BOÉCHAT, 2004).

FIGURA 1 - PROCESSO DE FORMAÇÃO DE GRANULOMA PULMONAR



FONTE: adaptado de SALGAME (2011)

Apenas cerca de 5% das pessoas desenvolvem a doença ativa após contato com o bacilo, que pode ser reativado em situações de baixa imunidade, como infecção por HIV, idade avançada e desnutrição (VAN'T HOOG *et al.*, 2014). Nesses casos, ocorre a necrose e liquefação do granuloma (granuloma caseoso ou necrose caseosa), que libera os bacilos aprisionados para a cavidade extracelular formada. Essas bactérias passam a se replicar e se disseminar na árvore brônquica formando diversas cavidades, visíveis por raio-x (SALGAME, 2011). Essas cavidades, formadas pela liquefação do granuloma, são compostas por lipídeos e macrófagos mortos com aspecto espumoso e podem aumentar e progredir, mas não ultrapassam 3 cm de diâmetro e podem sofrer calcificações com fibrose e cicatrizes (HUNTER, 2011).

Pacientes vivendo com HIV, por possuírem deficiência no seu sistema imunológico, têm a formação do granuloma dificultado, ou seja, o organismo não é capaz de conter o bacilo no sítio da infecção primária. Isso causa a disseminação do bacilo por vários órgãos e sistemas, o que acarreta na maior taxa de mortalidade observada nessa população (MOUTINHO, 2011).

Portanto, um indivíduo infectado pode apresentar o bacilo de quatro maneiras diferentes na cavidade ao mesmo tempo: 1. uma população com crescimento ativo; 2. dentro dos macrófagos (intracelular); 3. no sítio extracelular de pH baixo; e 4. uma população de bacilos não replicantes, que por não possuir atividade metabólica, são muito difíceis de exterminar por quimioterapia (CARDONA, 2010).

3.3.2 Tuberculose droga-resistente

A emergência de cepas droga-resistentes ocorreu pouco após o início do uso de primeiro antibiótico para tratar tuberculose (estreptomicina), por volta de 1946 (ENGSTROM, 2016). Desde então, a inclusão de novas drogas vem acarretando outras formas de resistência da doença.

Abaixo, a classificação das principais formas de resistência atualmente utilizada pela OMS (WHO, 2018A):

a) Resistência à rifampicina (TB-RR): cepas resistentes somente à rifampicina;
b) Multirresistência (TB-MDB): cepas resistentes à rifampicina e isoniazida;
c) Resistência extensiva (TB-XDR): cepas resistentes à rifampicina, isoniazida e pelo menos um medicamento da classe das fluoroquinolonas ou agentes injetáveis de segunda linha.

3.4 EPIDEMIOLOGIA

3.4.1 Tuberculose no mundo

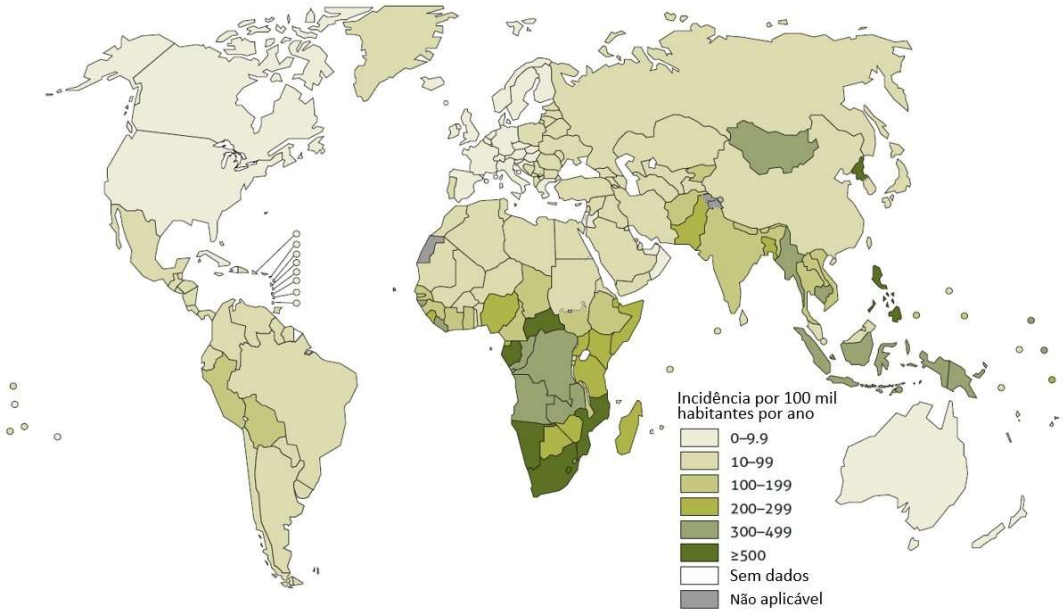
Segundo o último relatório da OMS, a tuberculose está entre as 10 principais causas de morte no mundo, competindo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) como o agente infeccioso que mais mata. Estima-se que dez milhões de pessoas adquiriram a doença em 2019, com uma taxa de incidência variando de 5 a 500 casos por cem mil habitantes por ano (com média global de 130), como demonstra a FIGURA 2. As mortes ocorreram em aproximadamente 1,2 milhões de pessoas HIV-negativos e aproximadamente 250.000 pessoas HIV-positivos no mesmo ano (FURIN *et al.*, 2019; WHO, 2019A).

A tuberculose resistente à rifampicina atingiu, conforme estimativa da OMS, meio milhão de novos casos em 2018 (sendo que 78% desses apresentaram a forma multirresistente). Isso representa 3,4% dos novos casos e 18% dos retratamentos (WHO, 2019A). A TB-MDR é a doença com resistência antimicrobiana com maior prevalência no mundo, sendo que a sua taxa de cura em 2016 foi de apenas 12% dos casos. Os países mais atingidos por ela em números absolutos são também os países mais populosos, como Índia e China. Apesar disso, a Europa oriental possui a maior proporção de resistência medicamentosa, com 32% dos novos casos e 76% dos casos de retratamento na Bielorrússia (MCBRYDE *et al.*, 2017; BARREIRA, 2018).

Os dados da forma não reativa da doença - ILTB também são preocupantes. Estima-se que um quarto da população mundial tenha infecção latente de tuberculose (MACNEIL *et al.*, 2019; WHO, 2019A). HOUBEN e DODD (2016), em modelo matemático, estimaram que a incidência de ILTB chegaria a taxas de 16,5 casos por 100.000 habitantes por ano em 2035 e 8,3 casos por 100.000 habitantes em 2050.

Os trinta países mais afetados pela tuberculose possuem 87% dos casos. São países predominantemente de média ou baixa renda, onde a média da incidência é de 183 casos por 100 000 habitantes por ano, com a incidência de 400 por 100.000 habitantes por ano em oito desses países - Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (6%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%) (FURIN *et al.*, 2019; WHO, 2019A).

FIGURA 2 - TAXA ESTIMADA DE INCIDÊNCIA DE TB NO MUNDO



FONTE: adaptado de WHO (2019a)

A tuberculose é uma doença estreitamente relacionada à pobreza e acomete de forma desproporcional grupos populacionais vulneráveis e marginalizados. Existe uma associação linear entre produto interno bruto (PIB) per capita e a incidência de TB, assim como o índice de desenvolvimento

humano também se mostra importante preditor da incidência em diferentes países ao longo do tempo (OXLADE e MURRAY, 2012; SULIS *et al.*, 2014). Isso porque a pobreza, de uma perspectiva epidemiológica, influencia na transmissão do bacilo, especialmente através das precárias condições de moradia (pessoas que vivem em casas superlotadas e pouco ventiladas), alta vulnerabilidade (desnutrição ou outras comorbidades) e através do acesso à saúde dificultado, acarretando atraso no diagnóstico (MARAIS *et al.*, 2009). Isso também se observa na população privada de liberdade, que tem a incidência de tuberculose geralmente maior do que a observada na população geral correspondente (MOREIRA *et al.*, 2019).

Para contornar o problema, a OMS lançou, em 2015, o "*The End TB Strategy*", ou, Estratégia para fim da tuberculose, com o objetivo de reduzir em 95% o número de mortes por tuberculose e em 90% a taxa de incidência até o ano de 2035. A estratégia tem como base três pilares: 1. cuidados e prevenção integrados, centrados ao paciente; 2. políticas ousadas e sistemas de apoio e 3. Intensificação da pesquisa e inovação. Basicamente o programa busca o fim da tuberculose através do engajamento das comunidades, envolvimento de todos os prestadores de cuidados, fortalecimento dos sistemas de saúde e fomento à pesquisa (UPLEKAR *et al.*, 2015; WHO, 2015; BARREIRA, 2018). Segundo relatório mundial de tuberculose de 2019, a redução acumulada da taxa de incidência entre 2015 e 2018 foi de 6,3% e a redução global no número de mortes no mesmo período foi de apenas 11%, ou seja, valores muito aquém das metas estabelecidas pela estratégia em 2015, que previa a redução de 35% nas mortes de 20% nas taxas de incidência para 2020 (WHO, 2019A). Embora o relatório de 2020 ainda não tenha sido publicado, PAN *et al.* (2020) já previam, analisando sistematicamente a taxa de incidência de TB, que a meta seria difícil de ser atingida utilizando-se as estratégias atuais de enfrentamento. Para eles esforços incluindo políticas mais fortes, melhoria da prevenção, triagem, diagnóstico e tratamento da TB podem ser necessários para acelerar o fim da tuberculose.

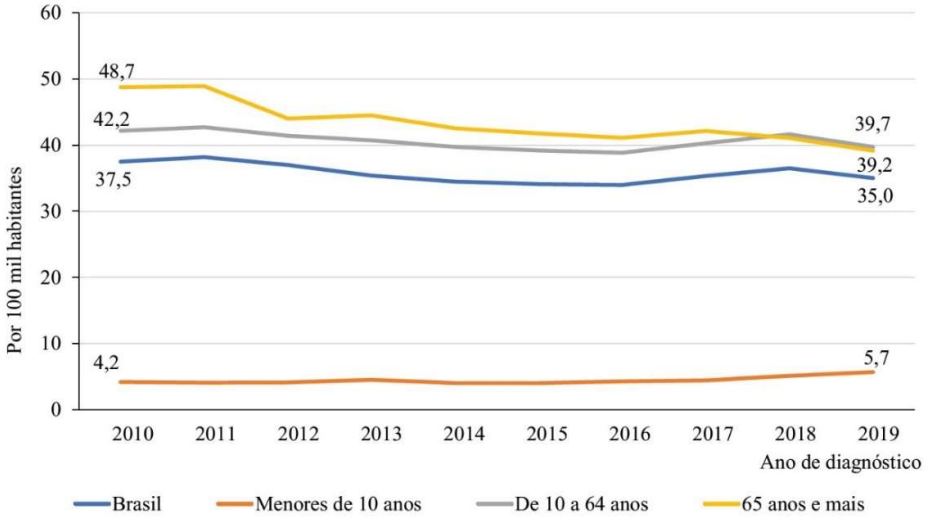
3.4.2 Tuberculose no Brasil

No Brasil, a tuberculose é uma doença de notificação compulsória, conforme Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Dessa maneira, todo novo caso da doença deve ser notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN (BRASIL, 2017b).

Baseado nesse sistema, de acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), foram diagnosticados em 2019 no Brasil 73.864 casos novos de TB, ou seja, uma taxa de incidência média de 35 casos/100 mil habitantes. Os estados mais acometidos foram: Rio de Janeiro, Amazonas, Pará, Roraima e Acre, com taxas de incidência acima da média nacional, entre 50-75 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2020). Em estudo sobre a distribuição da TB entre as diferentes unidades da federação, MELO *et al.* (2020) verificaram heterogeneidades regionais e intra-regionais. Essa diferença é relacionada a fatores socioeconômicos e contextos de qualidade e acesso aos e serviços de saúde em cada estado. A FIGURA 3 demonstra a queda dessa taxa ao longo dos últimos 10 anos no Brasil.

Os casos de coinfecção TB-HIV representaram 8,4% dos pacientes diagnosticados com tuberculose em 2019. A mortalidade por sua vez, tem se mantido estável nos últimos anos, com aproximadamente 2,2 mil mortos ao ano (BRASIL, 2020). Por conta desses índices, o Brasil faz parte da lista da OMS com os trinta países com maior incidêcia de tuberculose no mundo (WHO, 2019A).

FIGURA 3 - COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE GERAL E POR FAIXA ETÁRIA



FONTE: BRASIL (2020)

Apesar da leve queda na incidência total do país ao longo dos últimos anos, a população privada de liberdade (PPL) tem apresentado um aumento no número de novos casos, passando de 6,4% dos novos casos em 2009 para 11,1% em 2019, ou seja, ultrapassando os casos de coinfecção TB-HIV (MOREIRA *et al.*, 2019; BRASIL, 2020). Dentre os motivos para esse maior risco de infecção por TB na população carcerária estão: falta de conhecimento sobre a doença, analfabetismo, tempo de encarceramento, superlotação, ventilação inadequada, entre outros (MOREIRA *et al.*, 2019).

Outro dado preocupante são os casos de tuberculose drogarresistentes no Brasil. Segundo BALLESTERO *et al.* (2020) foram identificados em 2017, com confirmação laboratorial, aproximadamente 1.100 casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR) ou resistente à rifampicina (TB-RR), sendo que desses, apenas 746 iniciaram o tratamento recomendado. Também foram notificados 26 casos de tuberculose extensamente resistente (TB-XDR) no mesmo período. Já em 2018 e 2019 houve queda no número de novos casos, com 1.053 e 871 casos respectivamente, segundo dados do DATASUS em 2020.

Para monitorar rotineiramente todas as pessoas com tuberculose drogarresistente (TB-DR) no Brasil, e qualificar o controle dos fármacos

antituberculose, foi criado em 2013 o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB). Desde então, este sistema tem contribuído para identificação de algumas características dos casos e seus desfechos, verificação da magnitude e distribuição da TB-DR no país, além de apoiar a logística de aquisição de insumos. Assim, quando identificado paciente com TB-DR, o caso é encerrado no SINAN e notificado no SITE-TB para acompanhamento mais detalhado (BARTHOLOMAY *et al.*, 2019).

O Sistema Único de Saúde (SUS) fornece acesso ao diagnóstico e tratamento completo de TB de forma universal e gratuita. Ainda assim, a taxa de cura observada em 2018, conforme relatório do MS, foi de apenas 71,9% para TB-DS e de apenas 55,7% para TB-DR, bem abaixo do recomendado pela OMS, de 90% (WHO, 2019A; BRASIL, 2020).

Com base nesses dados históricos e seguindo o modelo proposto pela OMS, o Brasil também lançou em 2017 um plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde Pública através do MS, por meio da Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT). O programa “Brasil livre da tuberculose” tem como objetivo acelerar a redução na taxa de incidência da TB e meta de chegar a menos de 10 casos por 100 mil habitantes, até o ano de 2035 (BRASIL, 2017a).

3.5 PREVENÇÃO

A prevenção da infecção por tuberculose se dá basicamente de duas maneiras: através de vacinação da população e através do tratamento precoce da ILTB. A única vacina disponível contra tuberculose até o momento é a BCG (Bacilo Calmette Guerin). Ela foi desenvolvida entre 1906 e 1919, por Camille Calmett e Albert Guerin no Instituto Pasteur (Paris) e trata-se de uma cepa atenuada do *Mycobacterium bovis*. O efeito protetor da vacina BCG ocorre contra formas clínicas graves de TB (meningite tuberculosa e TB miliar) com proteção acima de 80% no mundo, sendo que no Brasil a cepa utilizada confere mais de 84,5% de proteção. Para a TB pulmonar ainda não há evidência de vacina eficaz.

Os diversos ensaios clínicos para avaliar a proteção conferida pela vacina BCG contra TB pulmonar, realizados a partir de 1930, mostram resultados de efetividade variando entre 0 a 80%. O maior ensaio clínico realizado para avaliar a efetividade da vacina BCG foi realizado na Índia, e apresentou ausência de proteção. Ou seja, o efeito protetor da vacina para TB pulmonar ainda é muito incerto e por isso a maioria dos países adota somente a vacinação em recém nascidos (BARRETO *et al.*, 2006; PEREIRA *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2018). Atualmente existem diversas vacinas em desenvolvimento, sendo que aproximadamente nove delas encontram-se em pesquisa clínica de fase 2 e apenas três candidatas em fase 3 (FATIMA *et al.*, 2020).

O tratamento da ILTB é outra forma de prevenção do desenvolvimento da forma ativada da TB e da sua transmissão para a comunidade. Conforme já mencionado, a OMS estima que 25% da população mundial seja portadora da ILTB. O regime padrão recomendado pela OMS para ILTB é o uso de isonizida diariamente por pelo menos 6 meses, tanto para população adulta, como para a pediátrica, independentemente de país de residência. A eficácia preventiva é de aproximadamente 33% em pessoas vivendo com HIV e 64% em pessoas com prova tuberculínica (PT) positiva (DUARTE *et al.*, 2010; WHO, 2018b).

3.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se inicia com a observação das manifestações clínicas clássicas, como: tosse persistente seca ou produtiva, sudorese noturna, fadiga, febre, perda do apetite e emagrecimento (CAMINERO LUNA, 2016). A confirmação deve ser realizada através da pesquisa bacteriológica, que pode ocorrer de quatro maneiras:

Raio-x de tórax: mostra infiltrados ou cavitações predominantes nos lobos superiores e segmento apical dos lobos inferiores, entretanto, qualquer segmento do pulmão pode ser afetado. Apesar de sensível, não é um teste confirmatório visto ter pouca especificidade. Ainda assim, é muito utilizado para descartar a doença (CAMINERO LUNA, 2016).

Microscopia ou baciloscopia de escarro: trata-se da microscopia direta do escarro expelido pelo paciente após coloração pelo método de Ziehl-Nielsen. É pouco sensível, porém, fácil de realizar e de baixo custo (CAMINERO LUNA, 2016). Caso o paciente não produza escarro suficiente, é possível realizar técnicas de indução e broncoscopia para obtenção das espécimes (VAN'T HOOG *et al.*, 2014; KUMAR e KON, 2017).

Cultura de escarro: é considerado o teste de referência, devido a sua alta sensibilidade. Pode ser realizado em meios de cultura sólidos (especialmente os meios à base de ovo como *Löwenstein-Jensen* e *Ogawa*), com resultados em 14 – 30 dias; ou por meios de cultura líquidos (geralmente automatizados - MGIT® - *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), com resultado em 5 – 12 dias. O uso do escarro da manhã é o mais indicado, visto conter maior concentração de bacilos e melhor qualidade (PARSONS *et al.*, 2011; VAN'T HOOG *et al.*, 2014). A cultura de escarro também pode ser utilizada para analisar a atividade bactericida precoce (ABP), que avalia a eficácia e o poder de esterilização da droga ou combinação de drogas. Ela é definida como a queda nas unidades formadoras de colônia log10 (UFC) de *M. tuberculosis* por mL de escarro por dia durante os primeiros dois dias de tratamento. Entretanto, recentemente, esse tipo de estudo tem estendido as análises para os primeiros 14 dias de tratamento. As análises de EBA são utilizadas com primeiros estudos clínicos para desenvolvimento de novas drogas antituberculosas pois permitem avaliar de maneira rápida e repetível a atividade bactericida de uma droga assim como sua margem terapêutica (DONALD *et al.*, 2003; DIACON e DONALD, 2014).

Teste Rápido: O TRM-TB (GeneXpert®) é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis,* presentes no escarro. Ele também consegue detectar resistência à Rifampicina como resultado, que é concluído em aproximadamente duas horas (SAGILI *et al.*, 2018).

Prova tuberculínica ou teste de Mantoux: o teste foi desenvolvido por Florence Siebert em 1939, e mede a resposta imune celular contra o *M. tuberculosis*. É realizado através da inoculação intradérmica de um derivado proteico purificado do bacilo, também chamado de Tuberculina. Após a

inoculação, os pacientes que apresentarem eritema dentro de 48-72 horas, possuem resultado positivo, ou seja, sugestivo de infecção por *M. tuberculosis.* mesmo não apresentando sintomas clínicos - ILTB (DIAS *et al.*, 2014).

3.7 TRATAMENTO

O tratamento da tuberculose pulmonar tem como objetivo a cura e a rápida redução da transmissão da doença. Para isso, os antimicrobianos utilizados devem ser capazes de reduzir rapidamente a população de bacilos ativos (atividade bactericida precoce), interrompendo a transmissão; prevenir a seleção de cepas resistentes, impedindo o surgimento de resistência durante a terapia; e esterilizar a lesão matando todos os micro-organismos viáveis, incluindo aqueles tolerantes ao tratamento medicamentoso, o que irá prevenir a recidiva de doença (RABAHI *et al.*, 2017).

Como há um crescimento extracelular ativo no tecido necrótico liquefeito gerado no interior da lesão, a concentração bacilar é alta o suficiente para gerar mutações de resistência espontâneas aos diferentes medicamentos administrados. É por isso que são utilizados pelo menos três medicamentos na primeira fase do tratamento (geralmente 2 meses). Na segunda fase, apenas dois antibióticos são administrados para matar os bacilos que não se replicam e que estão tentando crescer (CARDONA, 2010).

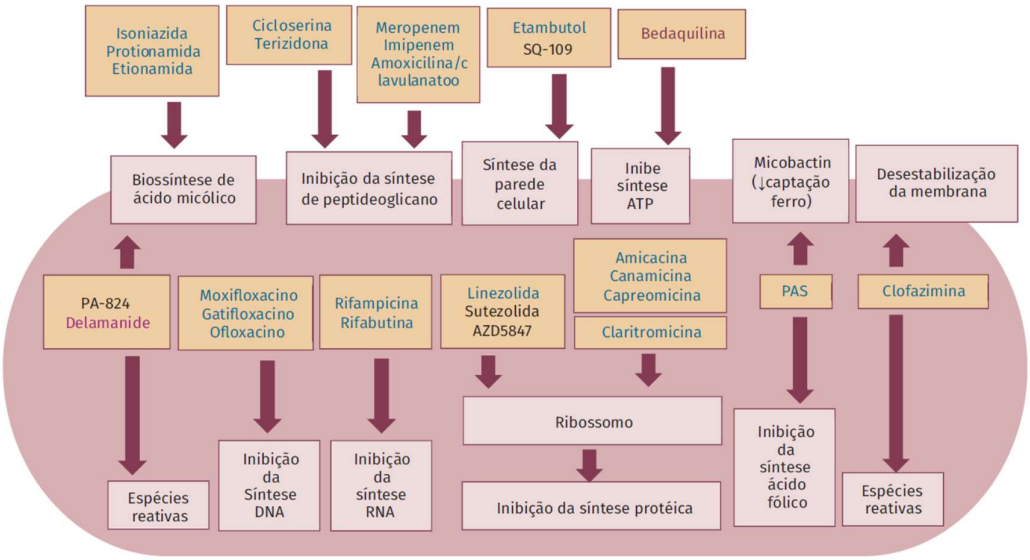
As drogas anti-TB utilizadas podem ser classificadas de acordo com a linha de tratamento recomendada. A primeira linha corresponde às utilizadas para tratamento da TB sensível como: as rifamicinas (rifampicina, rifapentina e rifabutina), isoniazida, etambutol e pirazinamida. Já as drogas de segunda linha são recomendadas para tratamento de TB-DR, conforme TABELA 1 (WHO, 2010; AL-HUMADI *et al.*, 2017; BRASIL, 2019). A FIGURA 4 demonstra os fármacos e mecanismos de ação das principias drogas utilizadas.

TABELA 1 - ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINHA

Grupos	Drogas
Grupo A	levofloxacino ou moxifloxacino
	bedaquilina
	linezolida
Grupo B	clofazimina
	cicloserina ou terizidona
Grupo C	etambutol
	delamanida
	pirazinamida
	imipenem-cisplatina ou meropenem
	amicacina ou estreptomicina
	etionamida ou protionamida
	ácido p-aminosalicílico

Fonte: adaptado de WHO (WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization 2019)

FIGURA 4 - MECANISMOS DE AÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTITUBERCULOSOS



FONTE: BRASIL (2019)

O conceito de cura em tuberculose é complexo, e envolve definições de conversão de cultura, recidiva e reinfecção. Segundo GOLETTI *et al.* (2018) a cura é interpretada como ausência da doença ao término do tratamento, que pode ser descrito como teste de escarro bacteriológico negativo no final do tratamento.

Essa confirmação é feita com a observação da conversão de cultura de escarro (CCE), que pode ser definida como duas culturas de escarro negativas consecutivas, com intervalo de pelo menos 30 dias entre elas; ou pela baciloscopia negativa (CAMINERO LUNA, 2016; ASSEMIE *et al.*, 2020). Esse conceito também é utilizado pela OMS e MS. Entretanto, a CCE não garante que todos os bacilos foram eliminados do paciente. Ela é utilizada apenas com base em seu valor preditivo assumido para o resultado favorável ao final do tratamento, particularmente em TB-DS. No entanto, no tratamento de TB-DR, o uso da CCE como parâmetro de desfecho favorável ainda é incerto (KURBATOVA *et al.*, 2015).

Considerando que após a CCE ainda podem restar bacilos inativos, existe a possibilidade de recidiva da doença, que pode ser definida como um segundo (ou terceiro) episódio de tuberculose ativa devido ao ressurgimento da infecção original, conforme determinado pela análise genotípica dos bacilos da tuberculose prevalecentes (GOLETTI *et al.*, 2018). Considera-se recidiva quando o paciente já se tratou anteriormente e foi curado, desde que o intervalo entre a data da cura e do diagnóstico da recidiva não ultrapassem cinco anos. Se esse intervalo exceder esse tempo, o caso é considerado como caso novo ou reinfecção (SILVA JR., 2004).

Atualmente, o esquema terapêutico para tratamento da tuberculose pode ocorrer de diferentes formas, dependendo especificamente da susceptibilidade do bacilo aos diferentes antimicrobianos.

3.7.1 Tuberculose droga-sensível

O tratamento inicial/básico para tuberculose pulmonar sensível em indivíduos adultos padronizado pela OMS e MS é divido em duas fases: intensiva (com redução drástica do número de bacilos) e de manutenção (fase esterilizante). Inicia-se com associação de rifampicina (8-12 mg/kg), isoniazida (4-6 mg/kg), etambutol (15-20 mg/kg) e pirazinamida (20-30 mg/kg) por dois meses, seguido da associação de rifampicina e isoniazida, na mesma dosagem,

por mais quatro meses. A administração pode ser diária ou em regime intermitente (WHO, 2010; SARKAR *et al.*, 2016; BRASIL, 2019)

As doses por peso do paciente variam de acordo com a apresentação do medicamento. No Brasil, por exemplo, utilizam-se comprimidos em doses fixas combinadas de rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RHZE) com 150mg, 75mg, 400mg e 275mg respectivamente e rifampicina + isoniazida (RH) com 300mg e 150mg ou 150mg e 75mg. Para pacientes menores de 10 anos, o MS recomenda que a fase intensiva seja associada ao uso de pirazinamida, porém sem o uso de etambutol. Além disso, outras exceções do esquema básico podem ocorrer quando houver concomitância entre a forma meningoencefálica ou osteoarticular e quaisquer outras apresentações clínicas. O tratamento é realizado em regime ambulatorial, preferencialmente em regime de tratamento diretamente observado – TDO. (BRASIL, 2019).

O esquema básico é, de maneira geral, bem tolerado. A maioria das pessoas consegue completar o tratamento sem maiores problemas. As reações adversas mais frequentes são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica, alterações cutâneas, icterícia e dores articulares. Esses efeitos são considerados “menores” e geralmente não acarretam na suspensão do tratamento. Outras reações como: hipersensibilidade cutânea, alterações auditivas, distúrbios do sistema nervoso central (convulsões, alterações afetivas, neurite óptica), nefropatias (insuficiência renal aguda ou nefrite intersticial), rabdomiólise, alterações hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia) e hepatotoxicidade são consideradas “maiores” e indicam suspensão do tratamento (BISAGLIA *et al.*, 2003; VIEIRA e GOMES, 2008; ARBEX *et al.*, 2010; RABAHI *et al.*, 2017).

3.7.2 Tuberculose drogarresistente

Para tratamento das formas resistente, multirresistentes e extensivamente resistentes, diversos antimicrobianos podem ser utilizados, conforme demonstrado na TABELA 1. O desenho de esquema terapêutico para TB-DR deve contar com pelo menos quatro fármacos efetivos (nunca usados

anteriormente ou com grande probabilidade de serem sensíveis), contendo pelo menos dois fármacos essenciais (com capacidade bactericida e esterilizante), mais dois fármacos acompanhantes (ação protetora aos essenciais contra a resistência adquirida). O tempo de tratamento irá depender do perfil de resistência e das condições clínicas dos pacientes, e poderá ser de seis meses até mais de 20 meses (WHO, 2010; BRASIL, 2019).

Monorresistência à isoniazida é geralmente tratada somente com a substituição da mesma no esquema básico por levofloxacino, não se alterando o tempo de tratamento (seis meses). Já a monorresistência à rifampicina é mais complicada, visto que a rifampicina é o medicamento com melhor ação bactericida e esterilizante. Nesse caso, é recomendado o uso de capreomicina + levofloxacino em substituição à rifampicina nos primeiros dois meses (fase intensiva), seguido de 10 meses de tratamento com isoniazida + levofloxacino + etambutol + pirazinamida (BRASIL, 2019).

Para tratamento de TB-MDR, as fluoroquinolonas (levofloxacino e moxifloxacino), bedaquilina e linezolida (grupo A) são consideradas altamente eficazes e devem ser incluídas no regime a menos que contraindicado. Também devem ser adicionados um ou dois medicamentos do grupo 2 (clofazimina, cicloserina ou terizidona). Os medicamentos do grupo C podem ser adicionados para completar o regime e quando os medicamentos dos Grupos A e B não puderem ser usados, entretanto uma avaliação clínica detalhada deve ser realizada para verificar risco e benefício. A conversão de cultura determina a duração geral do tratamento. Para TB-MDR, a OMS recomenda a continuação da terapia por no mínimo 18 meses após a conversão da cultura (MASE e CHORBA, 2019; WHO, 2019b).

3.8 ADESÃO AO TRATAMENTO

Embora o conceito de adesão ao tratamento possa variar entre os pesquisadores, o termo se refere ao esforço voluntário do paciente em seguir o plano determinado pelo médico. No caso da terapia medicamentosa, a adesão

envolve a administração adequada do medicamento no que se refere à sua quantidade, intervalo de uso, dose, entre outros (BRASIL, 2016).

Apesar da tuberculose ter cura, os dados mais recentes da OMS sugerem que a taxa de sucesso no tratamento é de aproximadamente 82% entre os infectados com cepas sensíveis. Esse percentual cai para 55% quando se trata de tuberculose multirresistente (WHO, 2018A). A principal causa dessa falha se deve à falta de adesão ao tratamento farmacoterapêutico prescrito e abandono do tratamento (BERALDO *et al.*, 2017).

Inúmeros são os fatores que levam o paciente a não realizar o tratamento da tuberculose de forma adequada. Entre eles estão os aspectos socioeconômicos (falta de dinheiro, depressão, falta de apoio, estigma, dependências químicas) e relacionados ao medicamento (falta de conhecimento sobre o tratamento, efeitos adversos, duração do tratamento, alívio dos sintomas, etc.) (ALIPANAH *et al.*, 2018; MULLER *et al.*, 2018; NAGARAJAN e DAS, 2019). Considerando que a tuberculose tem maior incidência em países de baixa renda e em condições de pobreza, a baixa adesão ao tratamento nesses locais é ainda mais preocupante.

O TDO é uma das estratégias para conter a falta de adesão ao tratamento. No Brasil, o MS considera TDO o tratamento em que é observada a ingestão dos comprimidos ao menos três vezes por semana durante todo o tratamento. O procedimento é realizado por profissionais de saúde ou profissionais capacitados, por exemplo, assistentes sociais sob supervisão de profissionais da saúde (BRASIL, 2019). Para a OMS o TDO também inclui a observação realizada por familiares ou amigos do paciente. Entretanto essa prática não é recomendada (WHO, 2017).

3.9 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE)

O grande número de artigos científicos e a velocidade com que os mesmos são publicados torna muito difícil o acompanhamento dos avanços em tecnologia pelos diversos profissionais da área da saúde. Além disso, a

interpretação dos estudos primários pelos clínicos não é simples, e pode gerar inúmeras dúvidas na tomada de decisão sobre a melhor alternativa terapêutica para cada paciente (GOVINDARAJAN e NARAYANASWAMI, 2018).

À busca pela melhor qualidade de tratamento, soma-se a necessidade de fazer bom uso dos recursos financeiros, tanto na gestão pública como na gestão privada dos serviços em saúde. Com isso, a pressão sobre os profissionais da área para implementar uma prática baseada em evidência tem crescido em todo o mundo (SAMPAIO e MANCINI, 2007).

Diante dessa necessidade, surgiu em meados dos anos 90 o termo "medicina baseada em evidências" (MBE), que foi inicialmente definido como "o uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais" (SACKETT *et al.*, 1996). Esse conceito se expandiu ao longo dos anos e hoje é baseado no processo de revisão, avaliação e uso sistemático dos resultados da pesquisa clínica para auxiliar na entrega de um atendimento clínico ideal aos pacientes (JASSEM, 2016).

A MBE envolve 4 etapas principais: 1) declaração do problema clínico como uma questão definida e que pode ser respondida; 2) pesquisa das evidências na literatura; 3) avaliação crítica da evidência e sua validade e 4) aplicação da evidência no contexto da situação, preferências e valores dos pacientes. Dessa maneira, ela incorpora uma integração sistemática das melhores evidências de pesquisa disponíveis com a experiência clínica e os valores do paciente (GOVINDARAJAN e NARAYANASWAMI, 2018).

Assim, com o advento da MBE, a prática baseada apenas na intuição, experiência clínica não-sistematizada e nas teorias fisiopatológicas, deixa de ser a principal fonte de informação para a tomada de decisão. O foco passa a ser na avaliação dos métodos em que elas foram obtidas, no desenho da pesquisa e na avaliação crítica da literatura, a fim de obter a evidência propriamente dita. (ATALLAH e CASTRO, 1998).

No campo da saúde pública, a MBE é aplicada especialmente nas avaliações de tecnologia em saúde – ATS, que visam contribuir para a equidade e acesso aos serviços de saúde, maior eficiência na alocação de recursos,

melhor efetividade e qualidade dos serviços e maior sustentabilidade financeira do sistema de saúde. Para isso, os governos de diversos países criam agências de ATS, que são instâncias especificamente voltadas para criar uma ponte entre o mundo da pesquisa e o mundo da tomada de decisão. Órgãos como *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) na Austrália, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) no Canadá, *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) no Reino Unido, *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) nos Estados Unidos, são exemplos das principais agencias do mundo (NOVAES e SOÁREZ, 2016). No Brasil, o órgão que realiza essas avaliações atualmente é a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, que realiza relatórios técnicos de recomendação baseado nas evidências disponíveis na literatura (CAETANO *et al.*, 2017).

3.9.1 Revisão sistemática e meta-análise

Numa revisão não sistemática narrativa, os autores, de modo geral, coletam os dados de forma seletiva, muitas vezes escolhendo dados que confirmam sua hipótese inicial. A coleta de informações é incompleta e o risco de parcialidade é alto. Ou seja, a capacidade de tirar conclusões e tomar decisões com base em tal revisão é limitada e pode ser equivocada (KOPERNY *et al.*, 2016).

Já a revisão sistemática sintetiza as informações sobre determinado tópico seguindo métodos científicos rigorosos, podendo ser reproduzida. Este tipo de estudo busca identificar vieses em todas as etapas, seguindo um método exigente de busca e seleção de pesquisas; avaliação da relevância e validade dos estudos; coleta; síntese e interpretação dos dados oriundos das pesquisas (GALVÃO *et al.*, 2004). Além disso, muitas vezes permitem uma análise estatística em que se associam todos os casos estudados (meta-análise), como se fizessem parte de um único estudo, obtendo-se um resultado do efeito terapêutico em conjunto, ou seja, aumenta o poder estatístico dos estudos da

análise e a precisão da estimativa dos dados, refletindo melhor a realidade (ATALLAH e CASTRO, 1998).

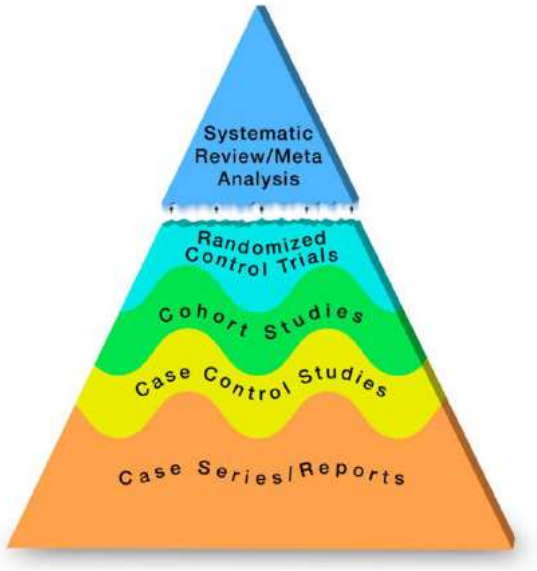
Dessa maneira, a revisão sistemática é considerada um estudo secundário retrospectivo, ou seja, é conduzida após a publicação de muitos estudos experimentais sobre um tema. Portanto, sua elaboração depende da qualidade da fonte primária da informação. Dentre suas vantagens estão: viabilizar de forma clara e explícita um resumo de todos os estudos sobre determinada intervenção e possibilitar a avaliação da consistência e generalização dos resultados entre populações ou grupos clínicos, assim como especificidades e variações de protocolos de tratamento (SAMPAIO e MANCINI, 2007).

Para avaliar eficácia e segurança de uma intervenção, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) são consideradas o padrão ouro para a tomada de decisão (KORETZ, 2019). Os ECRs têm dentro deles, pela natureza da randomização, a capacidade de ajudar a controlar o viés, que pode confundir o resultado de um estudo de modo que o estudo pode superestimar ou subestimar o verdadeiro efeito do tratamento. A randomização é capaz de superar isso não apenas controlando as variáveis prognósticas conhecidas, mas também controlando as variáveis prognósticas desconhecidas dentro de uma amostra populacional. Ou seja, o ato de randomização é capaz de criar uma distribuição igual das variáveis tanto no grupo controle quanto no grupo de tratamento em um estudo. Essa medida de controle de viés ajuda a obter uma estimativa mais precisa da verdade (PETRISOR e BHANDARI, 2007).

Diante dessas características, os diferentes tipos de estudo estão associados a diferentes níveis de confiabilidade e são geralmente ilustrados em uma "pirâmide de evidências". Por serem abrangentes e não tendenciosas, as revisões sistemáticas encontram-se no topo da pirâmide, seguida dos ensaios clínicos aleatórios ou randomizados, conforme FIGURA 5. A classificação é baseada na validade interna (ou seja, o grau em que os fatores do estudo interferem na coleta ou interpretação das observações) que o desenho do estudo possui. Os demais tipos de estudos possuem nível mais baixo de evidência, uma vez que não são controlados, randomizados ou não há como confirmar a

precisão ou o contexto das suas observações, gerando diversos tipos de vieses (KORETZ, 2019; MONTAGNA *et al.*, 2020).

FIGURA 5 - HIERARQUIA DE EVIDÊNCIA



Fonte: MURAD ET AL (2016);

A Colaboração Cochrane é organização internacional sem fins lucrativos que visa promover a tomada de decisões em saúde com base em evidências em todo o mundo, produzindo revisões sistemáticas de alta qualidade, relevantes e acessíveis (KOPERNY *et al.*, 2016). Considerando que o objetivo da revisão sistemática é responder a uma pergunta específica, a Cochrane recomenda que ela seja efetuada em sete passos (ROTHER, 2007; HIGGINS, 2019):

a) Formulação da pergunta: os autores da revisão devem garantir que a revisão trate de uma questão importante para aqueles que devem usar e agir de acordo com suas conclusões. Na sua elaboração são definidos os pacientes/doença e a intervenção, ou seja, é a base para decisão do que deve ou não ser incluído na revisão.

b) Localização e seleção dos estudos: a busca deve ser desenhada, documentada e reprodutível. Alguns exemplos de fontes são: Pubmed, Cinahl, Embase, Lilacs, *Cochrane Controlled Trials Database*, SciSearch.

c) Avaliação crítica dos estudos: são critérios para determinar a validade dos estudos selecionados. Permite determinar quais estudos deverão ser incluídos na revisão. Os estudos que não preencherem os critérios de inclusão deverão ser citados e o motivo de sua exclusão reportado.

d) Coleta de dados: é a extração dos dados do estudo relevantes para a resposta da pergunta inicial. Esses dados permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados.

e) Análise e apresentação dos dados: a forma como os resultados são apresentados (apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor.

f) Interpretação dos dados: é determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, determinando claramente os limites entre os benefícios e os riscos.

g) Aprimoramento e atualização da revisão: sugestões e críticas que devem ser incorporadas às edições subsequentes.

Para a elaboração da pergunta do estudo, que irá nortear a revisão sistemática, a questão clínica deve ser formulada de forma precisa e clara de acordo com o acrônimo PICO, PICOS ou PICOD. Ou seja, deve incluir a descrição da população (população - P), a intervenção a ser avaliada (intervenção - I), bem como a intervenção controle (comparação - C), os desfechos (*outcomes* - O) e o tipo de estudo (*study* – S ou desenho - D). Nessa perspectiva, a questão clínica define os critérios de inclusão dos estudos (KOPERNY *et al.*, 2016).

Os resultados de uma revisão sistemática podem ser apresentados de diferentes formas. As meta-análises são técnicas estatísticas para sintetizar quantitativamente estudos de uma revisão sistemática. Elas fornecem uma medida do tamanho do efeito e dizem se as diferenças nos resultados entre os grupos de tratamento são devidas a mais do que ao acaso. É importante inicialmente determinar se os dados são binários (sim/não, presente/ausente, etc.) ou contínuos (pressão arterial, peso, etc.). Variáveis binárias podem ser combinadas em medidas como razão de chance (*odds ratio* – OR), risco relativo

(RR), diferença de risco, taxa de incidência e número necessário para tratar (NNT). Dados contínuos podem ser sumarizados em médias entre os grupos. A significância estatística é um conceito matemático, frequentemente denotado por um valor de p <0,05. O valor de p é a probabilidade de que o tamanho do efeito seria pelo menos tão extremo quanto observado se não houvesse efeito. Um valor de p <0,05 significa que a diferença no tamanho do efeito entre os grupos tem menos de 5% de chance de ser devido ao acaso, e não devido aos efeitos da intervenção. Os intervalos de credibilidade (ICrs) também são usados para avaliar a significância estatística e fornecer informações adicionais sobre a magnitude e a direção do efeito e a precisão dos resultados. O IC é rotulado por uma porcentagem (tradicionalmente de 95%CI). Uma diferença é considerada significativa se o intervalo exclui o ponto de equivalência (sem diferença entre 2 grupos). Quando os dados são expressos como risco absoluto, o ponto de equivalência é 0,00; para riscos relativos (também conhecido como taxas de risco) ou *odds ratio* (OR), o ponto de equivalência é 1,00 (BERWANGER *et al.*, 2007; GOVINDARAJAN e NARAYANASWAMI, 2018; KORETZ, 2019).

No entanto, deve-se destacar um importante detalhe no uso de quaisquer dados combinados estatisticamente, a heterogeneidade. Considerando que nenhum estudo é exatamente igual, torna-se relevante saber quão diferente eles são; se os estudos forem substancialmente diferentes, não faz sentido combinar os dados deles; se forem semelhantes, é possível realizar a meta-análise com maior confiabilidade (KORETZ, 2019). As fontes de heterogeneidade entre os estudos são muitas: o acaso, as diferenças de delineamento, a forma de seleção de pacientes, as diferenças nas intervenções terapêuticas aplicadas e na forma em que os exames foram avaliados (PEREIRA e GALVÃO, 2014).

Nas meta-análises também é possível realizar análises de sensibilidade, que avaliam o quão sensível é o resultado a certas características dos estudos e alterações estatísticas empregadas na análise. Podem ser realizadas por meio de análise de subgrupo, agrupando estudos com características semelhantes ou determinados desfechos. Ademais, pode ser realizada a retirada hipotética e sequencial de estudos da meta-análise, variando-se a repercussão nos resultados. Havendo mudanças substanciais, os autores decidem a melhor

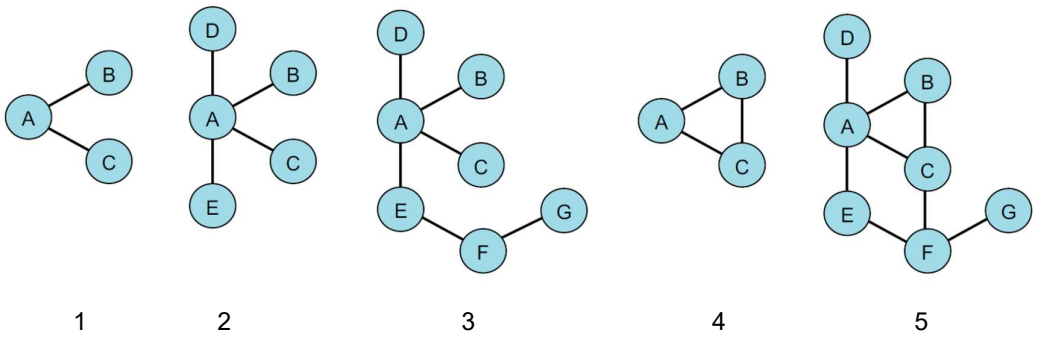
maneira de apresentar os resultados, ou seja, identificando as fontes de heterogeneidade e apresentam os achados em análises de subgrupo quando possível (PEREIRA e GALVÃO, 2014).

3.9.2 Meta-análise de Múltiplos Tratamentos (meta-análise em rede)

A abordagem de meta-análise convencional é útil, mas limitada, pois possibilita apenas a realização de meta-análises simples, com comparação de eficácia/segurança de pares de intervenções disponíveis para uma determinada condição. Infelizmente, as comparações diretas nem sempre estão disponíveis na literatura ou não são suficientes para responder a uma questão clínica específica. As meta-análises em rede podem superar esse limite. Trata-se de um desenvolvimento relativamente recente, que estende os princípios de meta-análise à avaliação de múltiplos tratamentos em uma única análise, ou seja, no contexto de uma revisão sistemática, refere-se a uma meta-análise em que três ou mais tratamentos são comparados usando quer as comparações diretas das intervenções de um estudo randomizado e controlado, quer as comparações indiretas entre ECRs que usem um comparador comum. Estas meta-análises são comumente designadas na literatura por *network meta-analysis* (NMA)*, multiple-treatments meta-analysis* (MTM) ou *mixed treatment comparisons meta-analysis* (MTC) (GRECO *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2016; ROUSE *et al.*, 2017).

As redes formadas por uma meta-análise são complexas. A FIGURA 6 mostra redes de complexidade crescente (da esquerda para direita) nas quais vários tratamentos foram comparados. Cada nó reflete uma intervenção, e uma linha conectando dois nós reflete um ou mais ECR. Para cada intervenção em uma rede, o efeito relativo de um tratamento pode ser estimado em relação a outra intervenção. Por exemplo, suponha que a comparação de interesse seja entre a intervenção C e B, mas nenhum estudo comparou essas intervenções diretamente. Na primeira rede da figura (rede 1), a intervenção B foi comparada à intervenção A em um ensaio AB, e C foi comparado a A em um ensaio AC, portanto, uma comparação indireta pode estimar o efeito do tratamento de C versus B (JANSEN *et al.*, 2011).

FIGURA 6 - REDES DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO



Exemplos de geometrias de rede de comparação entre tratamentos e evolução dos conceitos estatísticos. Primeira rede: Comparação de tratamento indireto ajustada proposta por Bucher (comparação indireta simples). Segunda e terceira redes: Meta-análise em rede proposta por Lumley ("*open loops meta-analysis*"). Quarta e quinta redes: Meta-análise comparativa de tratamentos mistos ou múltiplos proposta por Lu e Ades como uma extensão da meta-análise em rede de Lumley. Em conjunto, todas essas técnicas são denominadas "meta-análise em rede" e abrangem comparações diretas e indiretas em um único modelo. Fonte: JANSEN *et al.* (2011).

Existem vários métodos estatísticos para a realização de comparações indiretas que podem combinar os dados dos estudos preliminares quando estes são limitados ou simplesmente inexistentes, tais como: O método de Bucher também chamado de método das comparações indiretas ajustadas (ITC); a meta-regressão (abordagens inferenciais bayesianas e frequentistas); e os modelos hierárquicos bayesianos com base em redes de Markov Monte Carlo (SANTOS *et al.*, 2016).

O método de Bucher foi desenvolvido tendo o *odds ratio* (OR) como medida do efeito do tratamento e foi projetado especificamente para a comparação indireta de B versus C quando a evidência direta de A versus B e A versus C estava disponível. Dessa maneira, um efeito global, semelhante ao gerado pela meta-análise de pares, é criado para cada comparação (A versus B, A versus C e B versus C). No entanto, este modelo tem uma importante limitação, visto que só pode ser aplicado a dados gerados a partir de ensaios de dois braços envolvendo comparação indireta simples de três tratamentos (HOAGLIN *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2016; TONIN *et al.*, 2017).

No modelo frequentista de Lumey, que introduziu o termo "meta-análise de rede", a aplicação de abordagem de modelo linear misto para lidar com vários

tratamentos utiliza um parâmetro de variância para resumir a inconsistência na rede como um todo. Esse modelo é restrito a situações em que cada estudo incluído apresenta apenas dois grupos. Assim, as redes formadas são, em geral, uma sequência de ITC, o que lhes confere uma forma “aberta” (HOAGLIN *et al.*, 2011; GRECO *et al.*, 2015; TONIN, 2019).

Com o objetivo de reforçar a inferência sobre o efeito relativo de dois tratamentos, incluindo dados das comparações diretas e indiretas desses tratamentos, Lu e Ades criaram métodos estatísticos com abordagem bayesiana alternativa para realizar meta-análises de rede para estudos multi-braço implementando o algoritmo Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Este método de comparação simultânea de todas as intervenções disponíveis é muito importante, pois permite responder a principal preocupação de médicos e tomadores de decisões, a saber, qual tratamento é o melhor ou o pior entre várias alternativas. Outra vantagem do MTC é permitir a classificação das intervenções. Com base nos resultados, pode-se calcular a probabilidade de cada intervenção assumir uma determinada classificação (ser o melhor ou pior para um resultado específico). Ordens de classificação ou rankogramas (métodos gráficos) são geralmente empregados e facilitam a interpretação dos resultados (GRECO *et al.*, 2015; ROUSE *et al.*, 2017; TONIN *et al.*, 2017).

Assim como em qualquer revisão sistemática, a heterogeneidade também deve ser avaliada em uma meta-análise em rede. Além disso, a validade da NMA depende de uma série de conceitos e pressupostos como: transitividade e consistência ou coerência. O conceito de consistência refere-se ao grau de concordância entre as comparações diretas e indiretas. Já a transitividade, manifestação estatística da consistência, refere-se a supor que os estudos que comparam A e C não tenham relação com B e que os estudos que comparam A e B não tenham relação com C, considerando-se que a comparação B e C não existe. Se a intervenção B é melhor que A e a intervenção A é melhor que C, então pressupõe-se que B é melhor que C (SANTOS *et al.*, 2016; TONIN *et al.*, 2017; GARCÍA-PERDOMO, 2018).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e meta-análises descritas em "*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0*" e foi relatada conforme o PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (*LIBERATI et al., 2009; HIGGINS, 2019).

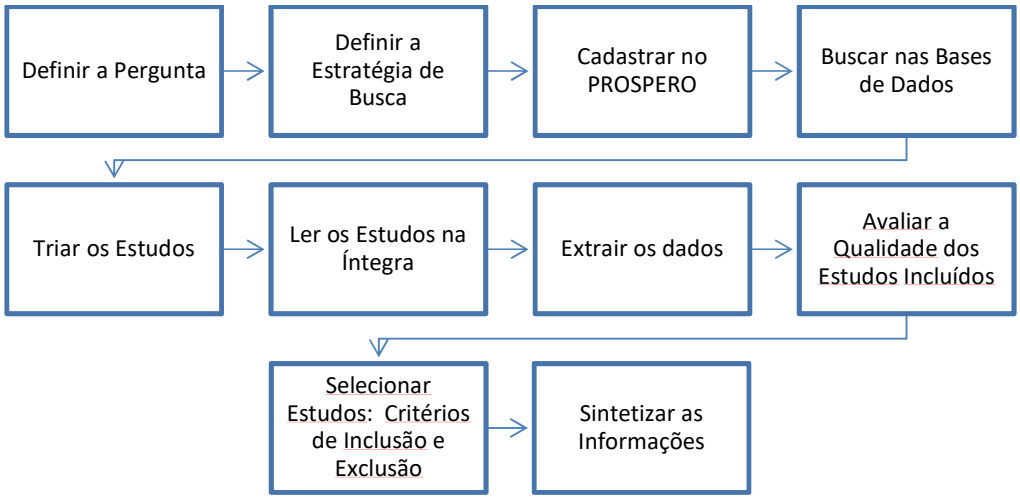
As seguintes bases de dados foram utilizadas para a pesquisa: Pubmed e Scopus e complementada através de busca manual nas referências dos ECRs incluídos. A busca foi atualizada em abril do ano de 2020. O protocolo do trabalho foi registrado na plataforma PROSPERO, sob registro CRD42019141463.

Para a busca, foram utilizados descritores referentes a doença, tratamentos e desenho do estudo, os quais foram combinados pelos operadores booleanos "and" e "or". A estratégia de busca completa encontra-se no Apêndice 1.

Dois revisores independentes realizaram a busca sistemática e selecionaram os artigos publicados com base no título e resumo (etapa de triagem). Após esta etapa, os revisores compararam os estudos incluídos. Se houvesse discordância, um terceiro revisor era consultado. Os artigos selecionados formam lidos na íntegra de forma independente (etapa de elegibilidade). Dos estudos incluídos após a leitura de texto completo, foi realizada extração de dados de eficácia, segurança e tolerabilidade do uso dos medicamentos em tabelas pré-elaboradas no Microsoft Excel. Foram selecionados estudos clínicos controlados e randomizados que avaliaram a eficácia ou segurança dos antimicrobianos citados em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

A FIGURA 7 demonstra de forma resumida as fases realizadas na elaboração da revisão sistemática.

FIGURA 7 - PROCESSO PARA A CONDUÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS



FONTE: adaptado de TONIN (2015)

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluidos estudos publicados até 18 de abril de 2020 (data da atualização da busca). Os estudos analisados foram aqueles que cumpriram com os critérios estabelecidos através do acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador (controle), desfechos (*outcomes*) e desenho do estudo – *study design*)), abaixo especificados:

a) População

Foram incluídos pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar ativa sensível a drogas, maiores de 18 anos, previamente tratados com antimicrobianos ou nunca tratados (virgens de tratamento).

b) Intervenção terapêutica

A intervenção terapêutica consistiu no uso de antimicrobianos por via oral, de qualquer classe farmacológica, utilizados como monodroga ou em associação a outros antimicrobianos, em qualquer dose, e em regime de uso diário por pelo menos duas semanas consecutivas.

c) Comparador (controle)

Foi considerado como controle qualquer droga antituberculosa, incluindo o esquema básico preconizado pela OMS, o qual consiste na associação de rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida durante os primeiros dois meses de tratamento, seguido pela associação de rifampicina e isoniazida por mais, pelo menos, quatro meses.

***Outcomes* (desfechos)**

- Eficácia: sucesso no tratamento determinado por: a) conversão na cultura de escarro (definida como duas culturas negativas com intervalo de pelo menos um mês entre os resultados), b) cultura de escarro negativa e c) atividade bactericida precoce (queda no número de unidades formadoras de colônia na cultura de escarro).
- Segurança/tolerabilidade: eventos adversos e eventos adversos sérios.

Desenho do estudo (*study design*)

Nesta revisão sistemática foram incluídos apenas ECRs.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluidos ensaios clínicos com o uso de antimicrobianos na prevenção de ativação de tuberculose latente, assim como estudos de

farmacocinética, de interação medicamentosa, revisões narrativas, editoriais, ensaios clínicos não-randomizados, relatos de caso, revisões sistemáticas, resumos de congressos, entre outros que não atendam aos critérios de inclusão.

4.1.3 Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática foi avaliada por meio da escala de JADAD. As perguntas respondidas para determinação do valor do escore para cada artigo foram:

a. O estudo foi descrito como randomizado?
b. O método de randomização é adequado?
c. O estudo foi descrito como duplo-cego?
d. O método de mascaramento foi usado adequadamente?
e. Foram descritas as perdas e desistências?

Nas as perguntas 1, 3 e 5, para cada resposta “sim” soma-se um ponto e cada resposta “não” soma-se zero pontos. Já nas perguntas 2 e 4 cada resposta “sim” soma-se um ponto e cada resposta “não” subtrai-se um ponto. Ao final, soma-se os pontos de todas as perguntas para se obter o valor final da escala para cada estudo. Estudos com escores iguais ou superiores a 3 são classificados como tendo uma boa qualidade metodológica (JADAD *et al.*, 1996).

O risco de viés dos estudos também foi avaliado através da ferramenta da *Cochrane Collaboration*, disponibilizada no Cochrane – Handbook de revisões sistemáticas de intervenções em saúde. De acordo com essa ferramenta, para cada estudo são avaliados diferentes domínios relacionados a risco de vieses (THE COCHRANE COLLABORATION, 2019):

a. Geração da sequência de randomização: avaliar o método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, que deve ser randomizado;
b. Sigilo da alocação: avaliar se o método para alocar os participantes aos grupos do estudo permite ao investigador saber para onde ele será alocado;

c. Mascaramento (cegamento) de participantes e equipe: avaliar se o paciente e a equipe do estudo desconhecem a que grupo o mesmo foi alocado;
d. Mascaramento (cegamento) na avaliação de desfecho: verificar se os avaliadores de desfecho desconhecerem ou não a que grupo os participantes foram alocados;
e. Dados incompletos de desfechos: corresponde a perdas de seguimento de participantes do estudo ou *missings* para determinados desfechos avaliados;
f. Relato seletivo de desfechos: verificar se os autores podem ter avaliado múltiplos desfechos, mas relatado apenas alguns de maior conveniência;
g. Outras fontes de vieses: outros potenciais vieses, que não os acima descritos (ex. interrupção precoce do estudo por benefício, entre outros).

4.2 TRATAMENTOS ESTATÍSTICOS DOS DADOS

As meta-análises em rede podem comparar simultaneamente a segurança e a eficácia entre os diferentes tratamentos, sendo recomendadas pela Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Resultados como uma técnica para sintetizar evidências de saúde (HOAGLIN *et al.*, 2011). Foi realizada uma NMA usando uma estrutura Bayesiana para cada desfecho (sempre que possível) com base na simulação de *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC). Foi optado por uma análise conservadora de antecedentes não informativos (*non-informative priors*). Foram utilizados dados dos resultados de cada braço dos estudos incluídos (tratamento ou controle). Para a inclusão de estudos de braços múltiplos, as correlações para a probabilidade entre os braços foram consideradas. Um parâmetro de heterogeneidade comum foi assumido para todas as comparações. Modelos de consistência foram construídos para cada desfecho, e os tamanhos de efeito relativos dos tratamentos foram

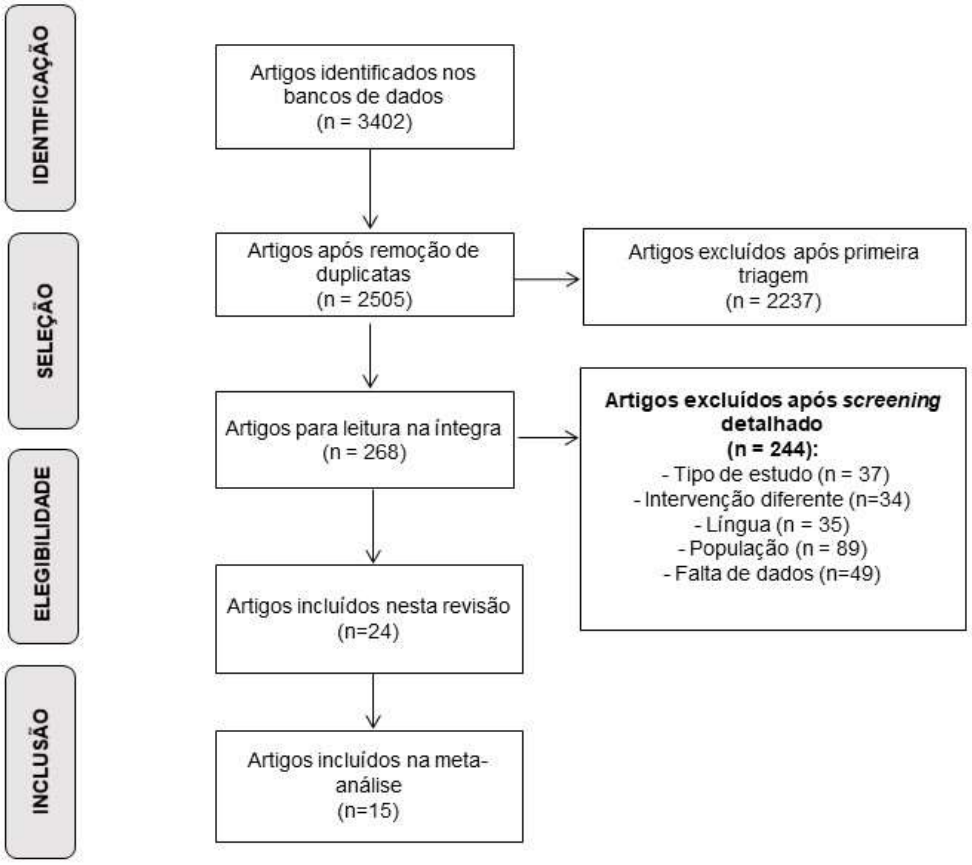
calculados como razão de chance (*odds ratio* - OR) e relatados com seus intervalos de credibilidade de 95% (ICrs). O modelo de efeitos randômicos (aleatório) foram selecionados de acordo com os critérios de informação de menor desvio (DIC). A convergência foi alcançada com base na inspeção visual dos gráficos de Brooks-Gelman-Rubin e fator de redução da escala de potencial (PSRF) (1 <PSRF ≤ 1,05). Para aumentar a precisão da estimativa dos tamanhos de efeito relativos das comparações e para contabilizar adequadamente as correlações entre os ensaios de múltiplos braços, foram construídas probabilidades de classificação (ranqueogramas) incluindo todos os tratamentos para cada resultado. Para melhor representar os resultados dessa classificação, foi realizada a análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA). Os valores SUCRA variam de 0 a 100%. Quanto mais alto o valor SUCRA e quanto mais próximo de 100%, maior a probabilidade do desfecho analisado ocorrer; quanto mais próximo de 0 o valor SUCRA, menor a probabilidade do desfecho ocorrer (JANSEN *et al.*, 2011; GRECO *et al.*, 2015; MBUAGBAW *et al.*, 2017). Para estimar a robustez da rede, foram realizadas análises de inconsistência e através do método *node-splitting* (valores de P <0,05 indicam inconsistências). Esse teste permite avaliar se os resultados diretos e indiretos em um determinado "nó" da rede de comparações estão em concordância ou não. Todas as análises foram realizadas no software Addis versão 1.16.6 (*Aggregate Data Drug Information System*; https://addis.drugis.org/). Os gráficos SUCRA foram realizados em planilhas no Microsoft Excel versão 2016. As figuras das redes foram elaboradas através do software Gephi versão 0.9.0 considerando seus parâmetros de geometria (https://gephi.org/).

5 RESULTADOS

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

A busca sistemática nas duas bases de dados (Apêndice 1) retomou 2505 artigos após eliminação das duplicatas. A triagem por título e resumo resultou na seleção de 268 estudos para leitura na íntegra, dos quais 244 estudos foram excluídos: 37 estudos por não se tratar de ensaios clínicos randomizados, 34 por possuírem intervenção diferente do estabelecido pela estratégia PICOS, 35 por terem sido publicados caracteres não romanos, 89 por estudarem população diferente da estratégia PICOS e 49 foram excluídos por falta de dados dos desfechos ou reporte de resultados. Ao final, 24 estudos foram elegíveis para compor a revisão sistemática e desses, 15 estudos foram utilizados para realização das meta-análises. As referências completas dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são apresentadas no Apêndice 2 e os motivos completos de exclusão dos registros por análise na íntegra estão no Apêndice 3. A FIGURA 8 representa o processo de seleção dos estudos nesta revisão sistemática. Nenhum estudo foi encontrado através de busca manual.

FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS



Dos 24 estudos incluídos (n= 8.478 pacientes), a maioria (n= 14; 58,0%) eram multicêntricos e multinacionais. Todos os pacientes eram virgens de tratamento, exceto aqueles do estudo de PERUMAL *et al.* (2020) (n= 196 pacientes), em que os pacientes tinham história de término de tratamento prévio para tuberculose. No entanto, esses pacientes não apresentavam resistência à rifampicina ou outro antibiótico, e por isso foram mantidos na revisão sistemática.

Na maioria dos estudos (n= 23; 96,0%), o comparador foi o regime padrão recomendado pela OMS, baseado no uso diário da combinação de rifampicina (10 mg/kg), isoniazida (5 mg/kg), etambutol (15 mg/mg) e pirazinamida (25 mg/kg) por dois meses (fase intensiva) seguido da combinação de rifampicina com isoniazida por mais quatro meses (fase de manutenção). O tempo de tratamento dos estudos incluídos variou de duas a 26 semanas. Os

estudos de tratamento de duas semanas avaliaram apenas a atividade bactericida precoce (queda nas unidades formadoras de colônias), enquanto os estudos de tratamento de oito semanas avaliaram os resultados da fase intensiva e os estudos com 16 a 26 semanas de tratamento avaliaram a eficácia final do regime.

Em grande parte dos estudos (n=20; 83,0%), a cultura de escarro, utilizada para avaliar a eficácia dos tratamentos, foi realizada utilizando-se meio de cultura líquido (MGIT - *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), meio de cultura sólido (*Löwenstein-Jensen*) ou ambos. Dois estudos (8,3%) utilizaram o meio de cultura sólido de *Ogawa*, três estudos (12,5%) utilizaram meio de cultura sólido *7H11* e outros três estudos (12,5%) não informaram o meio de cultura específico utilizado. Os estudos de Diacon et al. (2012, 2012b, 2013, 2015 e 2020), Kennedy et al. (1996), SHARIFI-MOOD *et al.* (2006) e Hagiwara et al. (2019) não foram incluídos na meta-análise da rede por falta de um comparador comum aos demais tratamentos ou porque os autores usaram um método (ou meio de cultura) diferente para avaliar a eficácia. A TABELA 2 resume as características principais dos estudos incluídos na revisão sistemática.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (N=24)

Autor, Ano	País de publicação	Braço	Combinação de drogos (fase intensiva + manutenção)	Duração total do tratamento (semanas)	Número de pacientes	Meio de cultura	Idade	Homens (%)	HIV+ (%)
Gonzalez-Montaner et al/1994	Reino Unido	Intervenção	Rfb150HEZ(8) + Rfb150H(18)	26	174	NR	29 (15-65)	66	NR
		Intervenção	Rfb300HEZ(8) + Rfb300H(18)		171		29 (15-67)	66	
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		175		29 (15-67)	65	
Kennedy et al/1996	EUA	Intervenção	HRCp(18) + HRCp(8)	26	98	L-J	33.9 (±11.8)	73	32
		Controle	RHEZ(18) + RH(8)		102		35.7 (±12.7)	64	37
Sharifi-Mood et al/2006	Paquistão	Intervenção	RHEZ(8) + RH(8)	16	33	NR	10(<40), 23(>40)	57	NA
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)	26	67		15(<40), 52(>40)	42	
Ruslami et al/2007	EUA	Intervenção	R15HEZ(8) + RH(18)	26	23	Ogawa	27 (18-55)	44	0
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		24		34 (19-55)	54	1
Rustomjee et al/2008	França	Intervenção	RHGZ(8) + RH(18)	26	54	MGIT and 7H11	31.2	35	57
		Intervenção	RHMZ(8) + RH(18)		50		32.2	35	53
		Intervenção	RHOZ(8) + RH(18)		55		31.3	72	63
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		50		31.3	65	62
Diacon et al/2012	EUA	Intervenção	Pa50(2)	2	15	MGIT and 7H11	30.5±9.7	46.7	0
		Intervenção	Pa100(2)		15		29.6±9.3	53.3	13.3
		Intervenção	Pa150(2)		15		26.9±8.9	46.7	6.7
		Intervenção	Pa200(2)		16		25.3±6.2	43.8	13.3
		Controle	RHEZ(2)		8		33.3±14.1	75	12.5
Diacon et al/2012(1)	Inglaterra	Intervenção	B400(2)	2	15	MGIT	31.3±11.60	73,0	NR
		Intervenção	B400Z(2)		15		29.1±8.67	80,0	
		Intervenção	B400Pa200(2)		15		33.3±8.47	73,0	
		Intervenção	Pa200Z(2)		15		29.7±8.93	73,0	
		Intervenção	Mpa200Z(2)		15		28.3±9.34	80,0	
		Controle	RHEZ(2)		10		27±6.63	60,0	
Diacon et al/2013	EUA	Intervenção	B100(2)	2	15	MGIT	29.5±9.4	9	1
		Intervenção	B200(2)		15		34.7±18.1	11	1
		Intervenção	B300(2)		15		31.4±7.4	8	1
		Intervenção	B400(2)		15		31.8±10.9	10	2
		Controle	RHEZ(2)		8		26.1±4.9	6	1
Gillespie et al/2014	EUA	Intervenção	RHMZ(17) + placebo(9)	26	655	MGIT and L-J	162(<25), 162(25-35), 190(>35)	69	7
		Intervenção	RMEZ(17) + placebo(9)		636		146(<25), 175(25-35), 203(>35)	70	8
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		640		160(<25), 145(25-35), 205(>35)	70	7

TABELA 5 (CONTINUA)

Autor, Ano	País de publicação	Braço	Combinação de drogos (fase intensiva + manutenção)	Duração total do tratamento (semanas)	Número de pacientes	Meio de cultura	Idade	Homens (%)	HIV+ (%)
Jindani et al/2014	EUA	Intervenção	RMEZ(8) + MRp900(8)	16	275	MGIT and L-J	132(18-37), 55(35-54), 6(>55)	63	28
		Intervenção	RMEZ(8) + MRp1200(18)	26	277		127(18-37), 78(35-54), 7(>55)	65	23
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		275		115(18-37), 66(35-54), 7(>55)	64	29
Merle et al/2015	EUA	Intervenção	RHGZ(8) + RHG(8)	16	848	L-J	30.9 (±9.1)	73	17.4
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)	26	844		30.6 (±9.0)	72.4	18.7
Dawson et al/2015(2)	Reino Unido	Intervenção	MPa100Z(8)	8	60	MGIT and 7H11	29.5 (±11)	63	20
		Intervenção	MPa200Z(8)		62		30.9 (±9)	65	13
		Controle	RHEZ(8)		59		30.4 (±10)	70	22
Dawson et al/2015	França	Intervenção	Rp450HEZ(8) + RH(18)	26	54	MGIT and L-J	29 (23-39)	75.9	18.5
		Intervenção	Rp600HEZ(8) + RH(18)		51		29 (24-38)	78.4	19.6
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		48		30 (25-36)	72.9	6.3
Diacon et al/2015	EUA	Intervenção	B200Pa200ZC(2)	2	15	Liquid	35.5±8.74	80	6.7
		Intervenção	B200Pa200Z(2)		15		33.4±14.22	80	6.7
		Intervenção	B200Pa200C(2)		15		33.3±11.15	46.7	20
		Intervenção	B200ZC(2)		15		30.9±13.12	60	0
		Intervenção	Z(2)		15		32.4±11.44	60	13.3
		Intervenção	C(2)		15		28.4±8.77	60	6.7
		Controle	RHEZ(2)		15		34.3±10.25	46.7	20
Dorman et al/2015	EUA	Intervenção	Rp10HEZ(8) + RH(18)	26	87	MGIT and L-J	29 (19-66)	72.4	6.9
		Intervenção	Rp15HEZ(8) + RH(18)		81		31 (18-69)	71.6	4.9
		Intervenção	Rp20HEZ(8) + RH(18)		81		31 (19-70)	66.7	13.6
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		85		33 (19-78)	64.7	5.9
Conde et al/2016	EUA	Intervenção	Rp450MHZ(8)	8	62	MGIT and L-J	33 (24-47)	76	0
		Controle	RHEZ(8)		59		30 (24-45)	61	0
Jindani et al/2016	França	Intervenção	R15HEZ(8) + R300(16)RH(18)	26	100	L-J	27.5 (16-67)	69	0
		Intervenção	R20HEZ(8) + R450(16)RH(18)		100		30 (19-66)	70	0
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		100		28.5 (18-67)	66	0
Boeree et al/2017	Reino Unido	Intervenção	R35HEZ(12) + RH(14)	26	63	MGIT and L-J	33 (23-40)	67	6
		Intervenção	RHSqZ(12) + RH(14)		59		32 (25-40)	64	8
		Intervenção	R20HSqZ(12) + RH(14)		57		34 (27-41)	79	5
		Intervenção	R20HMZ(12) + RH(14)		63		31 (24-38)	62	5
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		123		34 (26-41)	76	7

TABELA 5 (CONTINUA)

Autor, Ano	País de publicação	Braço	Combinação de drogos (fase intensiva + manutenção)	Duração total do tratamento (semanas)	Número de pacientes	Meio de cultura	Idade	Homens (%)	HIV+ (%)
Velasquez et al/2018	EUA	Intervenção	R15HEZ(8) + RH(18)	26	60	L-J	25 (20-35)	68.3	3.3
		Intervenção	R20HEZ(8) + RH(18)		60		27 (22-37)	56.7	1.7
		Controle	RHEZ(8) + RH(18)		60		24 (21-37)	65	3.3
Hagiwara et al/2018	Holanda	Intervenção	RHE(8) + RH(28)	36	45	Solid	84.3± 2.8	49	NR
		Controle	RHEZ(8) + RH(28)		44		84.7± 3.1	64	
Lee et al/2019	Reino Unido	Intervenção	RHZ(8)Lz(2) + RH(16)	24	143	MGIT and Ogawa	56 (40-70)	69	0
		Intervenção	RHZ(8)Lz(4) + RH(16)		143		55 (38-66)	67	2
		Controle	RHEZ(8) + RH(16)		142		56 (43-67)	71	0
Perumal et al/2019	EUA	Intervenção	RHMZ(8) + RHM(16)	26	98	MGIT and L-J	7(<25), 37(25-34), 35(35-45), 19(>45)	75.5	71.4
		Controle	RHEZ(8) + RH(16)		98		14(<25), 35(25-34), 32(35-45), 17(>45)	61.3	69.4
Tweed et al/2019	Reino Unido	Intervenção	B400PaZ(8)*	8	59	MGIT and L-J	35.1	76	14
		Intervenção	B200Pa200Z(8)		60		33.9	80	17
		Controle	RHEZ(8)		61		34	72	16
Diacon et al/2020	EUA	Intervenção	Lz300(2)	2	14	MGIT	29.7±7.66	85.7	0
		Intervenção	Lz300+300(2)**		15		30.7±11.32	93.3	0
		Intervenção	Lz600(2)		30		33.1±10.63	73.3	3.3
		Intervenção	Lz600+600(2)**		15		32.3±10.44	86.7	0
		Intervenção	Lz1200(2)		16		34±14.44	86.7	13.3
		Controle	RHEZ(2)		8		35.9±8.9	87.5	12.5

FONTE: o autor (2020)

Abreviações - B: bedaquilina (TMC-207) 200 mg, Cp: Ciprofloxacino 75 0mg, C: Clofazimina 100 mg, E: etambutol 15 mg/kg, G: gatifloxaxino 400 mg, H: isoniazida 5 mg/kg, Lz: linezolida 300 mg, 600 mg ou 1200 mg, M: moxifloxaxino 400 mg, O: oxifloxacino 800 mg, Pa: pretomanida 100 mg ou 200 mg (PA-824), Z: pirazinamida 25 mg/kg, Rfb: rifabutina 150 mg ou 300 mg, R: rifampicina 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg ou 35 mg/kg, Rp: rifapentina 450 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 10 mg/kg, 1 5mg/kg ou 20 mg/kg e Sq: SQ-109 300 mg.

* Braço de uso intermitente - excluído da revisão sistemática, ** Dose diária dividida em duas doses.

O número entre parênteses demonstra o número de semanas na fase intensiva e na fase de manutenção, separadas pelo sinal de mais. Por exemplo: RHEZ (8) + RH (18) significa uma fase intensiva de 8 semanas de rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida, seguida de uma fase de continuação de 18 semanas de rifampicina e isoniazida. As siglas também indicam a dose utilizada, que podem ser fixas ou dependente do peso do paciente. As doses utilizadas por kg podem variar ligeiramente, dependendo da disponibilidade das formulações em cada centro de estudo. As demais doses foram fixas

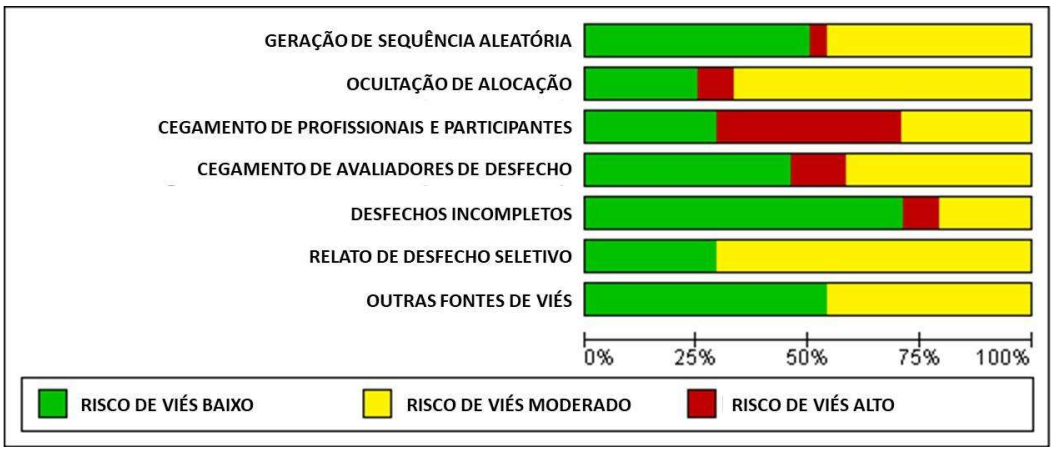
5.1.1 Avaliação da Qualidade Metodológica por Jadad

Os estudos incluídos na revisão sistemática demonstraram uma qualidade metodológica geral baixa-moderada, com um escore Jadad médio de 2,75 (variando de 2 a 4), porém, nenhum ensaio clínico obteve pontuação inferior a 2 na avaliação. Todos os estudos pontuaram, pelo menos, na randomização sendo que a maioria deles descreveu adequadamente os abandonos ou desistências do paciente (n= 21; 87%). No entanto, 41% (n= 10) dos estudos não demonstraram um método de randomização adequado. Apenas alguns estudos foram duplo-cegos (n= 6; 25%), com apenas um deles descrevendo com precisão o processo de cegamento. A pontuação completa para cada estudo está apresentada no Apêndice 4.

5.1.2 Avaliação do Risco de Viés

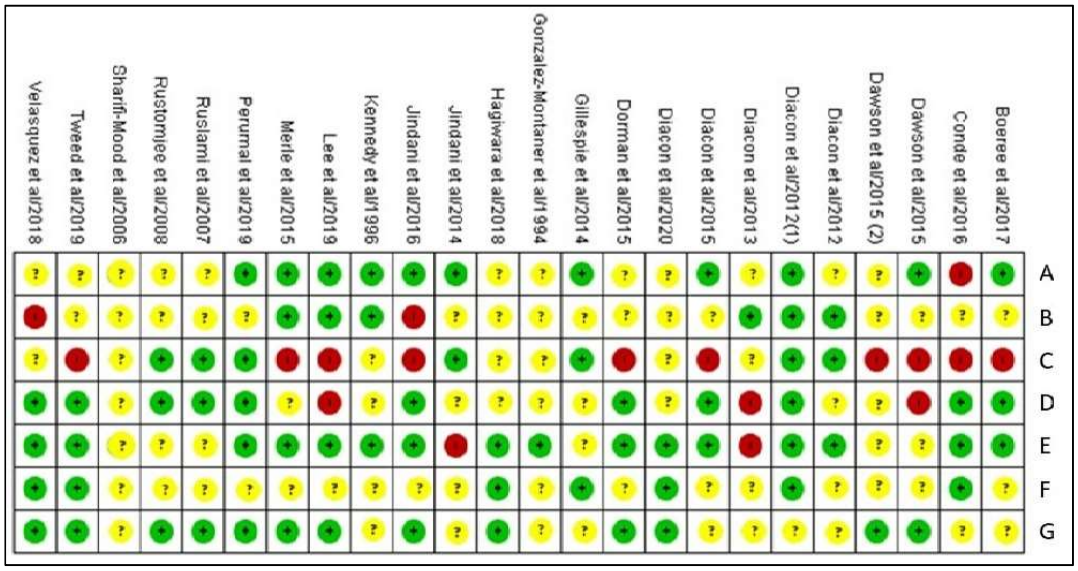
Com base nas recomendações da Colaboração Cochrane e através da ferramenta disponível pela mesma, foi possível elaborar um gráfico de risco de viés dos estudos incluídos. Observou-se que os estudos muitas vezes falharam em fornecer detalhes sobre os procedimentos de randomização (n= 12; 50%), não informaram ou não realizaram a ocultação de alocação e cegamento de avaliadores de desfecho (n= 18; 75% e n= 13; 54%, respectivamente). O relato seletivo foi julgado como com risco incerto de viés em 70% dos estudos (n=17). A maioria dos estudos (n= 17; 70%) não foi financiada pelas indústrias farmacêuticas. A falta de detalhes sobre o cegamento dos participantes e pessoal foi considerada de alto risco de viés, sendo que 42% dos estudos não cegaram os participantes (n= 10) e 29% dos estudos não forneceram essa informação (n= 7). As FIGURAS 9 e 10 detalham essa distribuição dos quesitos de qualidade. No entanto, como a maioria dos resultados era objetiva (exames laboratoriais), é improvável que esses resultados tenham sido afetados pela falta de cegamento. A análise completa para cada estudo está apresentada no Apêndice 5.

FIGURA 9 - AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE



FONTE: adaptado de REVIEW MANAGER (2014).

FIGURA 10 - AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: adaptado de REVIEW MANAGER (2014).

A - geração de sequência aleatória (viés de seleção), B - ocultação de alocação (viés de seleção), C - cegamento dos participantes e profissionais (viés de desempenho), D – cegamento de avaliadores de desfecho (viés de publicação), E - desfechos incompletos (viés de atrito), F - relato de desfecho seletivo (viés de publicação), G - outras fontes de viés.
Nota: Para cada domínio desta ferramenta (linha) os estudos (colunas) obtiveram uma resposta positiva quando cumpriam o quesito do domínio (círculos em verde), negativa quando não cumpriam os quesitos (círculos em vermelho). Quando as informações trazidas pelos estudos não estavam claras o suficiente, eram classificadas como incertas (círculos em amarelo).

5.2 META-ANÁLISES EM REDE

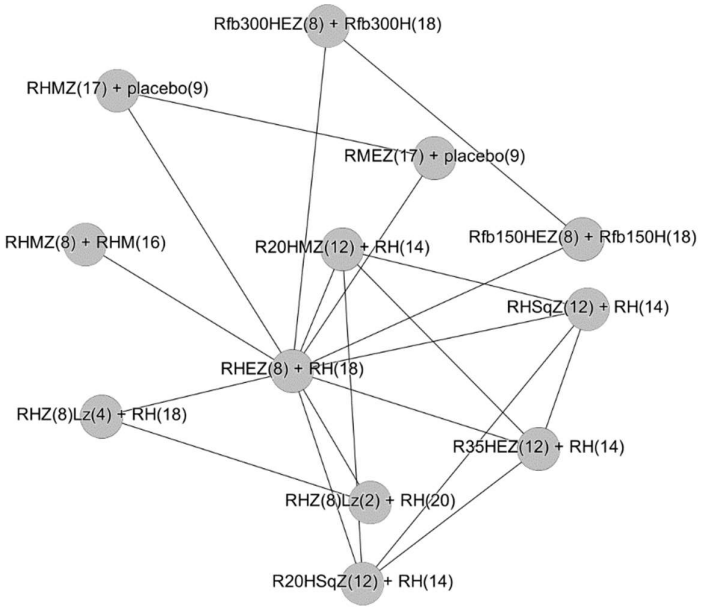
Após a seleção dos artigos para a revisão sistemática, foi possível construir cinco redes, uma para cada desfecho prosposto: (i) eficácia ao fim do tratamento (conversão de cultura), (ii) eficácia da fase intensiva de 8 semanas em meio MGIT, (iii) eficácia da fase intensiva de 8 semanas em meio Löwenstein-Jensen (LJ), (iv) incidência de eventos adversos e (v) incidência de eventos adversos graves.

Apesar de a maioria dos estudos apresentar o percentual de pacientes coinfectados com o vírus do HIV, não fomos capazes de diferenciar os resultados entre os subgrupos da população devido à falta de informações nos estudos primários.

5.2.1 Meta-análises de eficácia ao fim do tratamento

Para avaliar a eficácia do final do tratamento (fases intensivas + continuação), a rede incluiu cinco ensaios clínicos (n = 3.440 pacientes) com 12 combinações diferentes de medicamentos, que avaliaram a proporção de pacientes que obtiveram a conversão de cultura (FIGURA 11). Cada aresta comparou os regimes em apenas um estudo.

FIGURA 11 - NETWORK DE COMPARAÇÕES PARA DIFERENTES COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS NA CONVERSÃO DE CULTURA DO TRATAMENTO COMPLETO DE *M. TUBERCULOSIS*



FONTE: o autor (2020).

Cada círculo (nó) representa uma intervenção e as linhas representam comparações diretas. Abreviações - E: etambutol 15 mg/kg, H: isoniazida 5 mg/kg, Lz: linezolida 600 mg, M: moxifloxaxino 400 mg, Z: pirazinamida 25 mg/kg, Rfb: rifabutina 150 mg ou 300 mg, R: rifampicina 10 mg/kg, 20 mg/kg ou 35 mg/kg e. Sq: SQ-109 300 mg.

A partir dessa rede de comparações foi possível realizar a meta-análise de múltiplos tratamentos, que não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre regimes. A análise de consistência completa pode ser visualizada na Figura A6a do Apêndice 6. Para esse desfecho, devido a configuração da rede, não houve possibilidade de análise de node-splitting.

A classificação dos regimes em um ranqueamento permitiu a análise SUCRA (TABELA 3) (ver completo em Apêndice 7). O esquema RHMZ(8) + RHM(16) demonstrou maior probabilidade de ser a combinação mais eficaz (84,91% de probabilidade), enquanto RHZ(8)Lz(4) + RH(18) teve o pior resultado para este desfecho (17,64% de probabilidade).

TABELA 3 - RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA PARA EFICÁCIA AO FIM DO TRATAMENTO

COMBINAÇÃO/ DESFECHO	CONVERSÃO DE CULTURA
RHMZ(8) + RHM(16)	84,91%
RMEZ(17) + placebo(9)	66,64%
R20HSqZ(12) + RH(14)	66,45%
Rfb150HEZ(8) + Rfb150H(18)	55,18%
Rfb300HEZ(8) + Rfb300H(18)	53,09%
R20HMZ(12) + RH(14)	51,55%
RHEZ(8) + RH(18)	49,91%
R35HEZ(12) + RH(14)	45,27%
RHZ(8)Lz(2) + RH(20)	41,18%
RHMZ(17) + placebo(9)	38,82%
RHSqZ(12) + RH(14)	27,91%
RHZ(8)Lz(4) + RH(18)	17,64%

SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*. O valor de SUCRA varia de 0% 100% de probabilidade de o evento ocorrer. Quanto maior a probabilidade, maior a eficácia. Abreviações - E: etambutol 15 mg/kg, H: isoniazida 5 mg/kg, Lz: 600 mg M: moxifloxaxino 400 mg, Z: pirazinamida 25 mg/kg, Rfb: rifabutina 150 mg ou 300mg, R: rifampicina 10 mg/kg, 20 mg/kg ou 35 mg/kg, e Sq: SQ-109 300 mg.

5.2.2 Análise da atividade bactericida precoce (EBA)

Inicialmente, teve-se como objetivo realizar meta-análise em rede com desfechos de atividade bactericida precoce com os regimes dos estudos que avaliaram eficácia após 2 semanas de tratamento. Entretanto, esse desfecho de eficácia não pode ser analisado por meio de meta-análises, visto que não houve estudos suficientes com comparador comum. Dessa forma, para análises de todas as terapias foi possível apenas a realização de análises qualitativas dos ECRs.

Logo, foram então analisados de maneira qualitativa cinco artigos, que avaliaram ao menos a queda no número de unidades formadoras de colônia em dois dias e 14 dias após o início do tratamento. Os resultados obtidos constam na TABELA 4, abaixo:

TABELA 4 - RESULTADOS DA ATIVIDADE BACTERICIDA PRECOCE

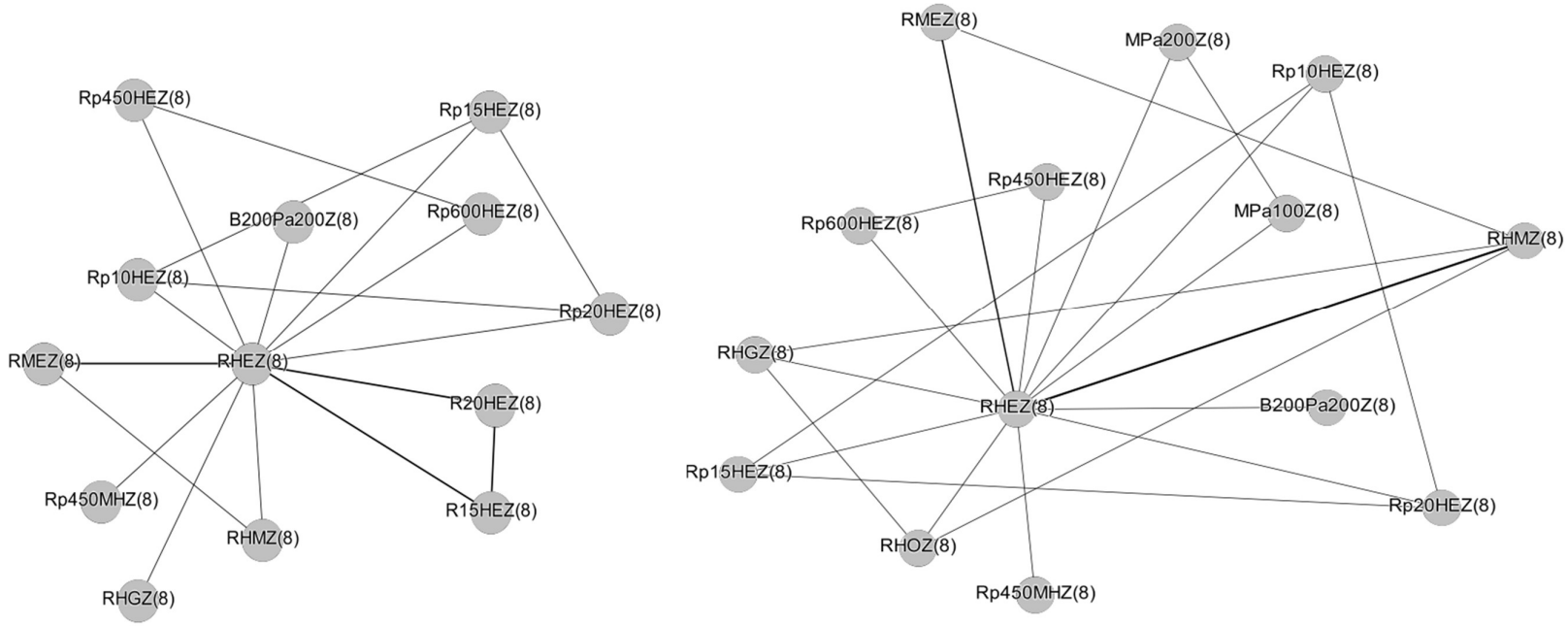
Autor/Ano	Tratamento	Log_{10}CFU/mL 0-2 dias	Log_{10}CFU/mL 0-14 dias
Diacon et al/2012	Pa (50mg)	0,093 (0,211)	0,063 (0,058)
	Pa (100mg)	0,111 (0,332)	0,091 (0,073)
	Pa (150mg)	-0,009 (0,290)	0,078 (0,074)
	Pa (200mg)	0,160 (0,255)	0,112 (0,070)
	RHEZ	0,470 (0,316)	0,177 (0,042)
Diacon et al/2012(2)	B	0,022 (0,121)	0,061 (0,068)
	BZ	0,079 (0,167)	0,131 (0,102)
	BPa	0,114 (0,149)	0,114 (0,050)
	PaZ	0,170 (0,082)	0,154 (0,040)
	PaMZ	0,315 (0,133)	0,233 (0,128)
	RHEZ	0,177 (0,188)	0,140 (0,094)
Diacon et al/2013	B (100mg)	0,004 (0,168)	0,040 (0,068)
	B	-0,033 (0,128)	0,056 (0,051)
	B (300mg)	0,015 (0,149)	0,077 (0,064)
	B (400mg)	0,093 (0,136)	0,104 (0,077)
	RHEZ	0,413 (0,291)	0,112 (0,077)
Diacon et al/2015	BPaZC	0,161 (0,042-0,279)	0,115 (0,039-0,189)
	BPaZ	0,196 (0,061-0,330)	0,167 (0,075-0,257)
	BPaC	0,062 (-0,045-0,161)	0,076 (0,005-0,145)
	BZC	0,132 (0,008-0,262)	0,124 (0,035-0,214)
	Z	0,008 (-0,028-0,209)	0,036 (-0,026-0,099)
	C	0,018 (-0,089-0,125)	-0,017 (-0,085-0,053)
	RHEZ	0,141 (0,039-0,251)	0,151 (0,071-0,232)
Diacon et al/2020	Lz (300mg)	0,006 (-0,138-0,116)	0.024 (–0.020; 0.071)
	Lz (300mg+300mg)*	0.110 (0.026- 0.230)	0.060 (0.008; 0.114)
	Lz (600mg)	0.177 (0.121- 0.238)	0.094 (0.060; 0.126)
	Lz (600mg+600mg)*	0.093 (0.008- 0.178)	0.072 (0.014; 0.127)
	Lz (1200mg)	0.071 (–0.071- 0.189)	0.104 (0.052; 0.158)
	RHEZ	0.238 (0.096-0.457)	0.167 (0.088; 0.245)

Resultados expressos em Taxa diária de variação no log10CFU de *M. tuberculosis* por mililitro de escarro e desvio padrão ou intervalo interquartil. Abreviações - B: bedaquilina 200mg, C: Clofazimina 100 mg, E: etambutol 15 mg/kg, H: isoniazida 5 mg/kg, Lz: linezolida 300 mg, 600 mg ou 1200 mg, M: moxifloxaxino 400 mg, Pa: pretomanida Z: pirazinamida 25 mg/kg, R: rifampicina 10 mg/kg; * Dose diária dividida em duas doses
FONTE: o autor (2020)

5.2.3 Meta-análises de eficácia da fase intensiva

Para comparação dos resultados de cultura negativa após oito semanas de tratamento tanto em meio L-J como em meio MGIT, foram incluídos nove estudos diferentes em cada, sendo analisados 13 e 14 regimes respectivamente. As redes foram construídas para o desfecho de acordo com o meio de cultura utilizado (FIGURA 12). Neste caso, as linhas mais espessas representam dois ou três estudos que comparam as mesmas intervenções.

FIGURA 12 - NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS E INDIRETAS PARA CULTURA NEGATIVA EM MEIO LÖWENSTEIN-JENSEN E MGIT



MEIO LÖWENSTEIN-JENSEN **MEIO MGIT**

FONTE: o autor (2020).

Cada círculo (nó) representa uma intervenção e as linhas representam comparações diretas. A espessura das linhas traçadas que une dois pontos corresponde à quantidade de estudos encontrados que comparam as intervenções. Abreviações - B: bedaquilina (TMC-207) 200 mg, E: etambutol 15 mg/kg, G: gatifloxaxino 400 mg, H: isoniazida 5 mg/kg, M: moxifloxaxino 400 mg, O: oxifloxacino 800 mg, Pa: pretomanida 100 mg ou 200 mg (PA-824), Z: pirazinamida 25 mg/kg, R: rifampicina 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg e Rp: rifapentina 450 mg, 600 mg, 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg

Para ambas as redes, a análise de consistência não demonstrou diferenças estatísticas entre as combinações de medicamentos, conforme demonstra Figuras A6b e A6c (Apêndice 6). Entretanto, a partir da análise SUCRA (TABELA 5) e Gráficos A7b e A7c (Apêndice 7), verificou-se que o regime Rp20HEZ(8) foi posicionado como potencialmente a melhor alternativa (83% de probabilidade em meio MGIT e 92,33% em meio L-J), seguido de B200Pa200Z(8) em meio MGIT e Rp900HEZ(8) em meio L-J. Na pior colocação ficou com a combinação RHOZ(8) em MGIT e Rp450MHZ(8) em L-J.

TABELA 5 - RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA PARA EFICÁCIA APÓS 8 SEMANAS

COMBINAÇÃO/DESFECHO	CULTURA NEGATIVA EM MEIO MGIT	CULTURA NEGATIVA EM MEIO L-J
R20HEZ(8)	-	49,75%
R15HEZ(8)	-	39,25%
Rp20HEZ(8)	**83,00%**	**92,33%**
B200Pa200Z(8)	77,85%	38,58%
Rp10HEZ(8)	64,23%	81,42%
MPa200Z(8)	62,92%	-
Rp600HEZ(8)	59,46%	71,50%
MPa100Z(8)	59,15%	-
Rp450MHZ(8)	57,00%	16,17%
Rp15HEZ(8)	53,77%	68,42%
Rp450HEZ(8)	52,62%	30,50%
RHGZ(8)	37,23%	21,50%
RMEZ(8)	34,62%	60,08%
RHMZ(8)	23,92%	49,00%
RHEZ(8)	20,92%	31,67%
RHOZ(8)	14,15%	-

SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*. O valor de SUCRA varia de 0% 100% de probabilidade de o evento ocorrer. Quanto maior a probabilidade, maior a efetividade. Abreviações - E: etambutol 15 mg/kg, G: gatifloxaxino 400 mg, H: isoniazida 5 mg/kg, M: moxifloxaxino 400 mg, O: oxifloxacino 800 mg, Pa: pretomanida 100 mg ou 200 mg (PA-824), Z: pirazinamida 25 mg/kg, R: rifampicina 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg e Rp: rifapentina 450 mg, 600 mg, 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg.

Para a cultura negativa em meio L-J, devido a configuração da rede, não houve possibilidade de análise de *node-splitting* para avaliação de

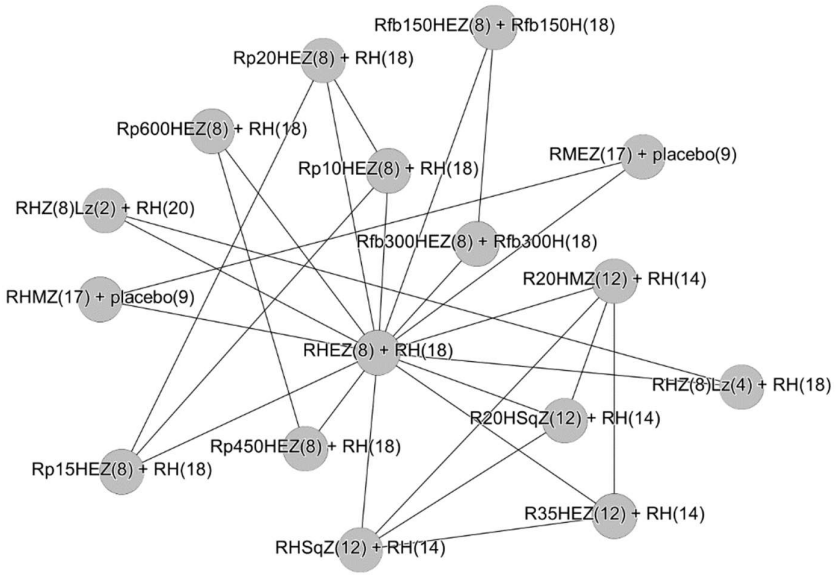
inconsistências. Já para a cultura negativa em meio MGIT a análise de *node-splitting* apresentou-se consistente, com valores de p superiores a 0,05, o que demonstra a robustez da rede para esse desfecho conforme Apêndice 8.

5.2.4 Meta-análises de segurança

A segurança dos regimes para tuberculose pulmonar foi avaliada levando-se em consideração a quantidade de eventos adversos e de eventos adversos sérios ocorridos ao longo do tratamento.

Na avaliação de eventos adversos foi possível construir uma rede a partir de seis estudos contendo 16 regimes de tratamento diferentes (n= 3.731). Cada linha foi avaliada por apenas um estudo, conforme FIGURA 13.

FIGURA 13 - NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS E INDIRETAS PARA OCORRÊNCIA DE QUAISQUER EVENTOS ADVERSOS

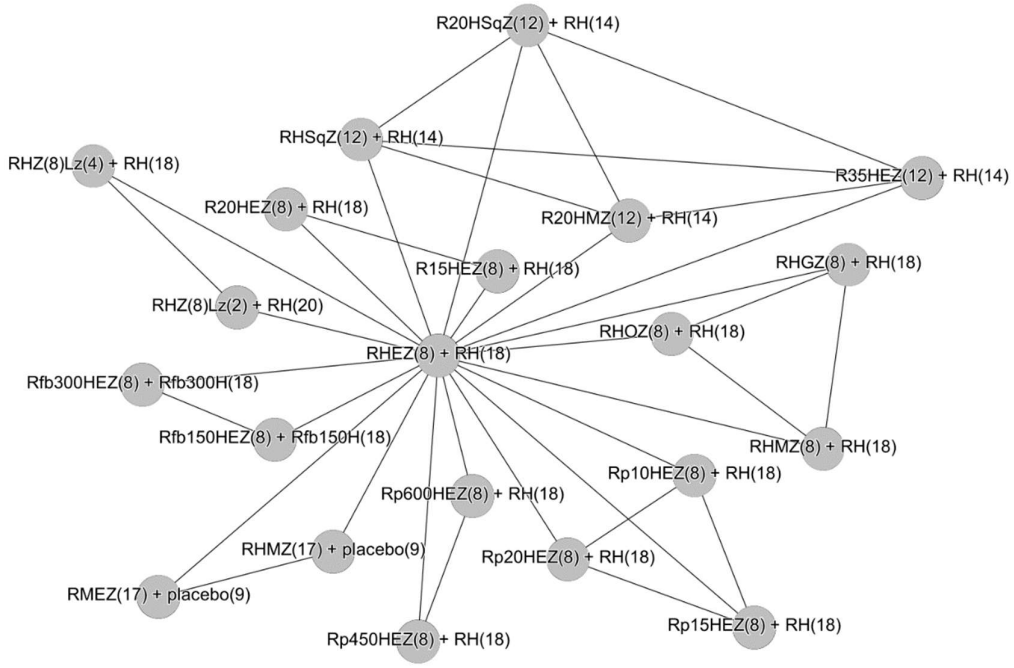


FONTE: o autor (2020)

Cada círculo (nó) representa uma intervenção e as linhas representam comparações diretas. Abreviações - E: etambutol 15 mg/kg, H: isoniazida 5 mg/kg, Lz: linezolida 60 0mg, M: moxifloxaxino 400 mg, Z: pirazinamida 25 mg/kg, Rfb: rifabutina 150 mg ou 300 mg, R: rifampicina 10 mg/kg, 20 mg/kg ou 35 mg/kg, Rp: rifapentina 450 mg, 600 mg, 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg e Sq: SQ-109 300 mg.

Na avaliação de eventos adversos sérios foi possível construir uma rede a partir de oito estudos contendo 21 regimes de tratamento diferentes (n= 4.128). Cada linha foi avaliada por apenas um estudo, conforme FIGURA 14.

FIGURA 14 - NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS E INDIRETAS PARA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS



FONTE: o autor (2020)

Cada círculo (nó) representa uma intervenção e as linhas representam comparações diretas. Abreviações - E: etambutol 15 mg/kg, G: gatifloxaxino 400 mg, H: isoniazida 5 mg/kg, Lz: linezolida 60 0mg, M: moxifloxaxino 400 mg, O: oxifloxacino 800 mg, Z: pirazinamida 25 mg/kg, Rfb: rifabutina 150 mg ou 300 mg, R: rifampicina 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg ou 35 mg/kg, Rp: rifapentina 450 mg, 600 mg, 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg e Sq: SQ-109 300 mg.

A análise de consistência não demonstrou diferenças estatísticas entre os regimes de medicamentos para o desfecho eventos adversos. Entretanto, a combinação Rp450HEZ(8)+RH(18) demonstrou ser estatisticamente mais segura do que todas as outras opções para a ocorrência de eventos adversos graves, exceto Rp600HEZ(8)+RH(18) com OD de 0.0 e ICrs conforme a seguir: R15HEZ(8)+RH(18) – (0,00, 0,53), R20HEZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,05), R20HMZ(12)+RH(14) - (0,00, 0,11), R20HSqZ(12)+RH(14) - (0,00, 0,07), R35HEZ(12)+RH(14) - (0,00, 0,10), RHEZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,11),

RHGZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,46), RHMZ(17)+placebo(9) - (0,00, 0,12), RHMZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,30), RHOZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,31), RHSqZ(12)+RH(14) - (0,00, 0,08), RHZ(8)Lz(2)+RH(20) - (0,00, 0,08), RHZ(8)Lz(4)+RH(18) - (0,00, 0,14), RMEZ(17)+placebo(9) - (0,00, 0,14), Rfb150HEZ(8)+Rfb150H(18) - (0,00, 0,97), Rfb300HEZ(8)+Rfb300H(18) - (0,00, 0,17), Rp10HEZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,18), Rp15HEZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,12) e Rp20HEZ(8)+RH(18) - (0,00, 0,04) . Na análise SUCRA, Rp450HEZ(8)+RH(18) seguido por outro regime contendo baixas doses de rifapentina, Rp600HEZ(8)+RH(18), aparecem na primeira e segunda posições, respectivamente conforme demonstra a TABELA 6 abaixo. As análises de consistência completas encontram-se nas figuras A6d e A6e (Apêndice 6) e análise SUCRA nos Gráficos A7d e A7e (Apêndice 7).

TABELA 6 - RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA PARA EVENTOS ADVERSOS

COMBINAÇÃO/ DESFECHO	EFEITOS ADVERSOS	EFEITOS ADVERSOS SÉRIOS
Rp450HEZ(8) + RH(18)	75,47%	**10,05%**
Rp600HEZ(8) + RH(18)	61,73%	**26,50%**
Rfb150HEZ(8) + Rfb150H(18)	**23,53%**	31,30%
RHGZ(8) + RH(18)	-	34,25%
R15HEZ(8) + RH(18)	-	38,75%
RHMZ(8) + RH(18)	-	40,65%
RHOZ(8) + RH(18)	-	41,15%
RHZ(8)Lz(4) + RH(18)	39,27%	51,05%
RMEZ(17) + placebo(9)	32,53%	51,40%
Rp10HEZ(8) + RH(18)	63,20%	52,10%
RHMZ(17) + placebo(9)	32,40%	54,10%
Rp15HEZ(8) + RH(18)	58,13%	54,95%
RHEZ(8) + RH(18)	37,40%	55,15%
Rfb300HEZ(8) + Rfb300H(18)	62,27%	56,60%
R20HMZ(12) + RH(14)	49,00%	59,75%
R35HEZ(12) + RH(14)	72,40%	59,80%
RHSqZ(12) + RH(14)	66,20%	61,85%
RHZ(8)Lz(2) + RH(20)	**27,27%**	65,60%
R20HSqZ(12) + RH(14)	38,13%	66,35%
R20HEZ(8) + RH(18)	-	74,80%
Rp20HEZ(8) + RH(18)	60,87%	77,65%

SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*. O valor de SUCRA varia de 0% 100% de probabilidade de o evento ocorrer. Para AE, quanto menor a probabilidade, maior a segurança do regime. Abreviações - E: etambutol 15 mg/kg, G: gatifloxaxino 400 mg, H: isoniazida 5 mg/kg, Lz: linezolida 600 mg, M: moxifloxaxino 400 mg, O: oxifloxacino 800 mg, Z: pirazinamida 25 mg/kg, Rfb: rifabutina 150 mg ou 300 mg, R: rifampicina 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg ou 35 mg/kg, Rp: rifapentina 450 mg, 600 mg, 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg e Sq: SQ-109 300 mg.

6 DISCUSSÃO

Até onde se tem conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática com meta-análises em rede de ensaios clínicos randomizados que avaliam diferentes terapias multifármacos (sem restrição) em regime diário para TB-DS. Revisões sistemáticas anteriores com meta-análise convencional foram limitadas a comparações diretas entre drogas (GAO *et al.*, 2009; LI *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2016), sem avaliação de diferentes dosagens (ZIGANSHINA *et al.*, 2013), ou então, meta-análises em rede disponíveis incluíram apenas pacientes com TB drogarresistente ou ainda restringiram as comparações a algumas classes de medicamentos (MIGLIORI *et al.*, 2017; BOLHUIS *et al.*, 2018; LIFAN *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2019). Logo, esses estudos podem não refletir os efeitos reais de todas as terapias disponíveis para TB-DS.

Na presente revisão, foram incluídos 24 estudos que avaliaram diversos regimes de medicamentos, incluindo antibióticos comumente usados para TB-DS, como rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida. Outros estudos incluídos avaliaram o efeito das fluoroquinolonas (moxifloxacino, gatifloxacino, oxifloxacino e ciprofloxacino) e drogas relativamente novas, como bedaquilina (aprovada pelo FDA em 12/2012 e na ANVISA em 02/2019), pretomanida (aprovada pelo FDA em 08/2019 e sem registro na ANVISA) e SQ-109 (composto experimental) ou drogas reaproveitadas (clofazimina e linezolida). Verificamos que os regimes RHMZ(8)+RHM(16) e RMEZ(17)+placebo(9) foram, potencialmente, os mais eficazes para o desfecho de conversão de cultura ao fim do tratamento, enquanto os regimes à base de rifapentina mostraram resultados mais promissores durante a fase intensiva (oito semanas), com perfil mais seguro em baixas doses. Uma meta-análise anterior, realizada por LI *et al.* (2015) demonstrou RHMZ e RMEZ durante 8 semanas como estatisticamente superior ao RHEZ (OR 1,32; 95% CrI [1,08-1,62] e OR 1,48; 95% CrI [1,19-1,84], respectivamente), entretanto os resultados obtidos não foram conclusivos em relação ao tratamento completo (16 a 24 semanas). Contudo, esses resultados não foram reproduzidos no nosso estudo.

A falta de adesão ao tratamento em pacientes com TB está relacionada, entre outras causas, à longa duração da terapia padrão atual (ao menos seis meses). Isso pode levar à falha do tratamento, aumentar a mortalidade e causar o desenvolvimento de bacilos resistentes aos medicamentos (MA *et al.*, 2010; ZUMLA *et al.*, 2014; ALIPANAH *et al.*, 2018). De acordo com VAN DEN BOOGAARD *et al.* (2011), a melhor estratégia para prevenir a falta de adesão é encurtar a duração do tratamento. STAGG *et al.* (2020) também sugeriram o uso de regimes mais curtos para TB-DS após verificar que a adesão piora ao longo do tratamento, especialmente durante a fase de continuação, na qual doses sub-ótimas foram verificadas e demonstraram ser três vezes maiores do que durante a fase intensiva. No nosso estudo foram avaliados apenas três regimes curtos de quatro meses de tratamento ((RHEZ(8)+RH(8), RMEZ(8)+MRp900(8) e RHGZ(8)+RHG(8)), sendo que nenhum deles foi considerado superior ao esquema padrão da OMS. Isso corrobora a revisão da Cochrane publicada em 2019, na qual os autores concluíram que as evidências disponíveis não apoiam o uso de qualquer regime de tratamento de curta duração para TB-DS em adultos. Esse estudo observou que os regimes de quatro meses que substituem o etambutol por moxifloxacino ou gatifloxacino aumentam substancialmente a recidiva em comparação com os regimes padrão de seis meses (GRACE *et al.*, 2019).

A rifampicina, um antibiótico bactericida que atua pela ligação e inibição da RNA polimerase dependente de DNA em células procarióticas, tem sido usada no tratamento da TB desde 1960 e permitiu a redução do tempo de tratamento de nove para seis meses (AL-HUMADI *et al.*, 2017). Ensaios clínicos adicionais foram realizados nos últimos anos para avaliar a segurança do uso de doses maiores do medicamento (> 10 mg / kg), na tentativa de reduzir ainda mais o tempo de tratamento (GROBBELAAR *et al.*, 2019). Os estudos de JINDANI *et al.* (2016) e VELASQUEZ *et al.* (2018) não demonstraram diferenças significativas na eficácia da terapia durante a fase intensiva ao modificar as doses de rifampicina (15 mg/kg a 20 mg/kg) e manter as doses padrão de isoniazida, etambutol e pirazinamida. Além disso, doses elevadas de rifampicina (> 35 mg/kg) por longos períodos (> oito semanas) foram associadas a maiores taxas de eventos

adversos graves, como artralgia, distúrbios do metabolismo e nutrição, distúrbios cutâneos, hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais, revelando nenhum benefício clínico adicional no uso desses regimes para TB (BOEREE *et al.*, 2017).

Alguns incluídos estudos na presente revisão combinaram rifapentina diária com isoniazida, etambutol e pirazinamida para a fase de tratamento intensivo, substituindo o primeiro pela rifampicina. Embora com mecanismo de ação semelhante ao da rifampicina, todos os regimes contendo rifapentina apresentaram altas taxas de eventos adversos gerais, como doenças de pele (prurido ou erupção cutânea), náuseas e neutropenia. Entretanto, somente doses altas de rifapentina (10, 15 e 20 mg/kg) foram associados a alta incidência de eventos adversos graves (hepatite, hematêmese e hiperglicemia). Isso pode ocorrer devido ao acúmulo de metabólitos da droga no sangue com o seu uso diário, visto que a rifapentina possui tempo de meia-vida prolongada (10-16 horas vs. 2-3 horas de rifampicina). Além disso, ela é um indutor enzimático que aumenta a atividade do citocromo P450 regulando seu próprio metabolismo. Devido a essas características, a rifapentina tem sido utilizada na clínica através de regimes intermitentes (BENATOR *et al.*, 2002; GAO *et al.*, 2009; DOOLEY *et al.*, 2012; SAVIC *et al.*, 2014). Por outro lado, o perfil de eficácia desta droga durante a fase de tratamento intensivo foi classificado como favorável: doses de 20 mg/kg foram classificadas em primeiro lugar para o resultado de cultura negativa em meio MGIT. Isso indica o grande potencial da droga no tratamento da TB, sendo necessário mais estudos para definir sua dose e posologia ótimas.

Nenhuma combinação contendo fluoroquinolonas foi considerada estatisticamente superior ao regime padrão da OMS. A combinação RHMZ(8)+RHM(16) foi a única terapia com moxifloxacino usada nas fases intensiva e de continuação que mostrou alguns resultados promissores, ocupando o primeiro lugar na análise SUCRA para conversão de cultura. No entanto, nenhum resultado de segurança foi apresentado para esse regime, impedindo novas conclusões sobre o seu perfil clínico. LEE *et al.* (2016) relataram em estudo anterior um maior número de reações adversas com o uso de fluoroquinolonas em comparação com o regime padrão da OMS. Por conta disso, o uso dessa classe de drogas tem sido desencorajado nos últimos anos devido

aos conhecidos efeitos adversos graves, alguns até incapacitantes e potencialmente permanentes, como ruptura de músculos, articulações, nervos e tendões, além de distúrbios do sistema nervoso central (MICHALAK *et al.*, 2017). Contrariamente aos nossos resultados, a meta-análise em rede realizada por LI *et al.* (2015) concluiu que os regimes contendo moxifloxacino foram superiores a outras terapias na avaliação de eficácia após oito semanas em meio L-J. Isso provavelmente ocorreu porque os autores incluíram estudos primários com regimes de uso intermitente (três ou cinco vezes por semana) em suas análises, o que pode ter levado a resultados estatísticos diferentes. Similar a nossos resultados, outra revisão sistemática publicada pela Cochrane também não encontrou nenhuma vantagem no uso de qualquer fluoroquinolona em pacientes com DS-TB (ZIGANSHINA *et al.*, 2013).

A substituição do etambutol por novos medicamentos como o SQ-109 na fase intensiva do regime padrão da OMS pode representar uma abordagem alternativa para o tratamento de TB-DS, especialmente se altas doses de rifampicina (20 mg/kg) forem combinadas. No entanto, segundo HEINRICH *et al.* (2015), o SQ-109 não demonstrou ser ativo isoladamente, nem aumentou a atividade da rifampicina durante 14 dias de tratamento. Além disso, é necessário cautela ao usar essa terapia, devido às altas taxas de eventos adversos, como náuseas ou desconforto gastrointestinal. Embora o mecanismo de ação do SQ-109 ainda não tenha sido totalmente elucidado, acredita-se que a droga atue na inibição da atividade do sistema de efluxo da proteína transmembrana MmpL3, evitando a biossíntese da parede celular bacteriana (TORFS *et al.*, 2019). Não identificamos outras pesquisas publicadas sobre o perfil do SQ-109 para tratamento de TB.

Para a avaliação da atividade bactericida precoce (EBA) foram incluídos cinco estudos com resultados de duas semanas de tratamento. A atividade bactericida é definida como a queda no $\log_{10}$ das unidades formadoras de colônias (UFC) de *M. tuberculosis* por mL de escarro por dia durante os primeiros dois dias de tratamento, embora, recentemente tenha-se estendido as análises para os primeiros 14 dias de tratamento. Este teste avalia a eficácia e o poder esterilizante do medicamento ou combinação de medicamentos (DONALD *et al.*,

2003; DIACON e DONALD, 2014). A pretomanida e as combinações contendo essa droga apresentaram os melhores resultados, ainda que muito inferiores ao RHEZ. Entretanto, optamos por não realizar a meta-análise desse desfecho, visto que além de não formar uma rede de comparações, o valor clínico deste desfecho é pequeno. A avaliação de EBA é mais utilizada para propor novos estudos clínicos ou indicar o uso de algum medicamento em combinações muito particulares para pacientes com TB-DR (PALACI *et al*, 2004).

Apesar da gravidade da TB em pessoas que vivem com HIV (MARAIS *et al.*, 2009; SULIS *et al.*, 2014), não fomos capazes de diferenciar os resultados entre os subgrupos da população devido à falta de informações trazidas pelos estudos primários. Além disso, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi julgada como baixa a moderada, especialmente devido à falta de informações sobre os procedimentos de randomização e cegamento dos participantes e dos pesquisadores, o que pode reduzir a confiança nas evidências disponíveis.

Finalmente, para equilibrar a relação risco-benefício clínico das terapias disponíveis para TB, os resultados econômicos devem ser considerados – apesar deste não ter sido um dos objetivos do presente trabalho. Sabe-se que o custo do regime padrão da OMS varia amplamente entre os países e em alguns casos o seu alto custo pode desafiar o sucesso do tratamento. Na Europa, o tratamento básico completo é estimado entre USD$ 94,00 (República da Moldávia) e USD$ 1.1665,00 (Suíça) (GÜNTHER *et al.*, 2015). No Brasil, o custo médio para tratamento de um caso novo de tuberculose para o sistema público de saúde é de aproximadamente R$ 293,91 segundo ARRUDA (2014). Por esse motivo, a OMS tem incentivado a pesquisa de regimes novos e mais curtos (UPLEKAR *et al.*, 2015). LIN *et al.* (2020) avaliaram o custo-efetividade de regimes de quatro meses em regiões de alta carga de tuberculose de Taiwan, onde o regime padrão da OMS custa USD$ 0,3 por dia de tratamento. Assumindo que a redução do tempo de tratamento promoveria melhores resultados, os autores descobriram que, para ser custo-efetivo, o preço dos medicamentos poderia chegar a USD$ 1,00 por dia de tratamento. Os mesmos custos foram obtidos por GOMEZ *et al.* (2016), que também encontraram regimes curtos da OMS como opções de baixo custo quando comparados ao PIB per capita de cada país,

mesmo que os novos medicamentos custem até USD $ 7,5 e USD $ 53,8 por dia na África do Sul e no Brasil, respectivamente. Ou seja, ainda há uma grade margem de preço que manteria os tratamentos de curta duração como custo-efetivos. Entretanto, este e outros estudos ainda não encontraram esquemas terapêuticos mais eficazes do que o padrão da OMS.

Nosso estudo tem algumas limitações. O uso intermitente, de acordo com a revisão da Cochrane e as recomendações da OMS (MWANDUMBA e SQUIRE, 2001; WHO, 2017), não demonstrou uma vantagem ou igualdade na eficácia, portanto, esse método foi excluído de nossas análises. Não diferenciamos os tratamentos usando combinações de medicamentos em dose fixa e formulação de medicamento único, pois, de acordo com GALLARDO *et al.* (2016), eles têm eficácia semelhante para o tratamento de pessoas com TB pulmonar recém-diagnosticada. Dada a falta de padronização no reporte de dados, alguns estudos não foram incluídos nas análises estatísticas. Como qualquer outro método, a meta-análise de rede não está livre de limitações e a validade dessa técnica depende da distribuição dos modificadores do efeito do tratamento relativo nas comparações. Os estudos incluídos diferem em termos de tamanho, risco de viés e validade externa. Tentamos evitar erros sistemáticos realizando análises de transitividade e sensibilidade. Os rankings de tratamento não devem ser interpretados isoladamente dos efeitos relativos do tratamento.

7 CONCLUSÃO

O regime padrão recomendado pela OMS (rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida) continua sendo uma alternativa eficaz e segura para tratamento da TB-DS. No entanto, para a fase intensiva (oito semanas), algumas combinações de medicamentos, especialmente à base de rifapentina e moxifloxacino, mostraram elevado potencial para reduzir a duração do tratamento, o que poderia levar à melhor adesão e taxa de sucesso do tratamento. Mais ensaios clínicos sobre o perfil de segurança desses novos medicamentos e suas combinações, bem como estudos farmacoeconômicos são necessários para melhor estabelecer essa evidência. Há necessidade de se padronizar a condução e reporte dos ECR em TB para permitir uma reunião e síntese de evidências mais completa e acurada.

REFERÊNCIAS

AL-HUMADI, H. W.; AL-SAIGH, R. J.; AL-HUMADI, A. W. Addressing the Challenges of Tuberculosis: A Brief Historical Account. **Frontiers in Pharmacology,** v. 8, p. 689, 2017.

ALIPANAH, N. et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. **PLoS Med,** v. 15, n. 7, p. e1002595, Jul 2018.

ARBEX, M. A. et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 36, p. 626-640, 2010.

ARRUDA, K. G. D. **Avaliação dos custos do tratamento de tuberculose em município de médio porte do nordeste brasileiro.** 59 f. Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2014 2014.

ASSEMIE, M. A. et al. Time to sputum culture conversion and its associated factors among multidrug-resistant tuberculosis patients in Eastern Africa: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases,** v. 98, p. 230-236, Jun 12 2020.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. **Revista da Imagem** v. 20, n. 1, 1998.

BALLESTERO, J. G. D. A. et al. Manejo da tuberculose multirresistente: elementos centrais das recomendaçõe brasileiras. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 46, n. 2, 2020.

BARBERIS, I. et al. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene,** v. 58, n. 1, p. E9-E12, Mar 2017.

BARREIRA, D. The challenges to eliminating tuberculosis in Brazil. **Epidemiologia e serviços de saúde,** v. 27, n. 1, p. e00100009, 2018.

BARRETO, M. L.; PEREIRA, S. M.; FERREIRA, A. A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. **Jornal de Pediatria,** v. 82, p. s45-s54, 2006.

BARTHOLOMAY, P. et al. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas. **Epidemiologia e serviços de saúde,** v. 28, n. 2, 2019.

BENATOR, D. et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. **The Lancet,** v. 360, n. 9332, p. 528-534, Aug 17 2002.

BERALDO, A. A. et al. Adesão ao tratamento da tuberculose na Atenção Básica: percepção de doentes e profissionais em município de grande porte. **Escola Anna Nery,** v. 21, n. 4, 2017.

BERWANGER, O. et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva,** v. 19, p. 475-480, 2007.

BISAGLIA, J. B. et al. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. **Boletim de Pneumologia Sanitária,** v. 11, p. 53-59, 2003.

BOEREE, M. J. et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases** v,. 17, n. 1, p. 39-49, Jan 2017.

BOLHUIS, M. S. et al. Linezolid-based Regimens for Multidrug-resistant Tuberculosis (TB): A Systematic Review to Establish or Revise the Current Recommended Dose for TB Treatment. **Clinical Infectious Diseases,** v. 67, n. suppl_3, p. S327-s335, Nov 28 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Síntese de evidências para polítcas de saúde : adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017, anexo V - Capítulo I. **Diário Oficial da União**, 03 de outubro, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Panorama da tuberculose no Brasil: diagnóstico situacional a partir de indicadores epidemiológicos e operacionais.** Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis., 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.** Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CAETANO, R. et al. Incorporation of new medicines by the National Commission for Incorporation of Technologies, 2012 to June 2016. **Ciência & Saúde Coletiva,** v. 22, n. 8, p. 2513-2525, Aug 2017.

CAMINERO LUNA, J. A. Update on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. **Revista Clínica Española,** v. 216, n. 2, p. 76-84, Mar 2016.

CAMPOS, H. S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Revista Pulmão RS,** v. 15, n. n. 1, p. 29 - 35, 2006.

CARDONA, P. J. Revisiting the natural history of tuberculosis. The inclusion of constant reinfection, host tolerance, and damage-response frameworks leads to a better understanding of latent infection and its evolution towards active disease. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis,** v. 58, n. 1, p. 7-14, Feb 2010.

CARVALHO, A. C. C. et al. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 44, p. 134-144, 2018.

THE COCHRANE COLLABORATION. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Oxford, England, Higgins JPT, Thomas J, editors. 2019.

DANIEL, T. M. The history of tuberculosis. **Respiratory Medicine,** v. 100, n. 11, p. 1862-1870, 2006.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. The biology of mycobacterium tuberculosis infection. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases,** v. 5, n. 1, p. e2013070, 2013.

DIACON, A. H.; DONALD, P. R. The early bactericidal activity of antituberculosis drugs. **Expert Review of Anti-infective Therapy,** v. 12, n. 2, p. 223-237, 2014.

DIAS, M. F. et al. Update on cutaneous tuberculosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia,** v. 89, n. 6, p. 925-938, 2014.

DONALD, P. R. et al. Early bactericidal activity of antituberculosis agents. **E Expert Review of Anti-infective Therapy,** v. 1, n. 1, p. 141-155, 2003.

DOOLEY, K. E. et al. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in healthy volunteers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics,** v. 91, n. 5, p. 881-888, 2012.

DUARTE, R.; VILLAR, M.; CARVALHO, A. Tratamento da tuberculose de infecção latente: As recomendações actuais. **Revista Portuguesa de Pneumologia,** v. 16, p. 809-814, 2010.

ENGSTROM, A. Fighting an old disease with modern tools: characteristics and molecular detection methods of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. **Infectious Diseases (London),** v. 48, n. 1, p. 1-17, 2016.

FATIMA, S. et al. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. **Life Sciences,** v. 252, p. 117594, 2020.

FRITH, J. History of Tuberculosis. Part 1 - Phthisis, consumption and the White Plague. **Journal of Military and Veterans' Health,** v. 22, n. 2, 2014.

FURIN, J.; COX, H.; PAI, M. Tuberculosis. **The Lancet,** v. 393, n. 10181, p. 1642-1656, 2019.

GALLARDO, C. R. et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 5, p. CD009913, 2016.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. [Systematic review: a resource that allows for the incorporation of evidence into nursing practice]. **Revista Latino-Americana de Enfermagem,** v. 12, n. 3, p. 549-556, 2004.

GAO, X. F. et al. Rifapentine vs. rifampicin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. **International Journal Tuberculosis Lung Diseases,** v. 13, n. 7, p. 810-819, 2009.

GARCÍA-PERDOMO, H. A. Network meta-analysis, a new statistical technique at urologists' disposal to improve decision making. **International Brazilian Journal of Urology,** v. 44, p. 422-428, 2018.

GETNET, F. et al. Do retreatment tuberculosis patients need special treatment response follow-up beyond the standard regimen? Finding of five-year retrospective study in pastoralist setting. **BMC Infectious Diseases** v. 17, n. 1, p. 762, 2017.

GOLETTI, D. et al. Can we predict tuberculosis cure? What tools are available? **European Respiratory Journal,** v. 52, n. 5, 2018.

GOMEZ, G. B. et al. Cost and cost-effectiveness of tuberculosis treatment shortening: a model-based analysis. **BMC Infectious Diseases,** v. 16, n. 1, p. 726, 2016.

GOVINDARAJAN, R.; NARAYANASWAMI, P. Evidence-based medicine for every day, everyone, and every therapeutic study. **Muscle Nerve,** v. 58, n. 4, p. 486-496, 2018.

GRACE, A. G. et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. **Cochrane Database Syst Rev,** v. 12, n. 12, p. Cd012918, 2019.

GRECO, T. et al. The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. **Heart Lung Vessel,** v. 7, n. 2, p. 133-142, 2015.

GROBBELAAR, M. et al. Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis. **Infection, Genetics and Evolution,** v. 74, p. 103937, 2019.

GÜNTHER, G. et al. Availability, price and affordability of anti-tuberculosis drugs in Europe: a TBNET survey. **European Respiratory Journal,** v. 45, n. 4, p. 1081-1088, 2015.

HEINRICH, N. et al. Early phase evaluation of SQ109 alone and in combination with rifampicin in pulmonary TB patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 70, n. 5, p. 1558-1566, 2015.

HERINGER, R. R. et al. Localização da lesão e achados do líquido cefalorraqueano na meningite tuberculosa: diferenças nos compartimentos lombar, cisternal e ventricular. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria,** v. 63, p. 543-547, 2005.

HOAGLIN, D. C. et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. **Value Health,** v. 14, n. 4, p. 429-437, 2011.

HOUBEN, R. M.; DODD, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLoS Medicine,** v. 13, n. 10, p. e1002152, 2016.

HUNTER, R. L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: an illustrated critical review. **Tuberculosis (Edinb),** v. 91, n. 6, p. 497-509, 2011.

ISEMAN, M. D. Tuberculosis therapy: past, present and future. **European Respiratory Journal,** v. 36, p. 87s-94s, 2002.

JACOB, J. T.; MEHTA, A. K.; LEONARD, M. K. Acute forms of tuberculosis in adults. **The American Journal of Medicine,** v. 122, n. 1, p. 12-17, 2009.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials,** v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JANSEN, J. P. et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. **Value Health,** v. 14, n. 4, p. 417-428, 2011.

JASSEM, J. Bright and dark sides of evidence-based medicine. **Polish Archives of Internal Medicine,** v. 126, n. 5, p. 347-352, 2016.

JINDANI, A. et al. A randomised Phase II trial to evaluate the toxicity of high-dose rifampicin to treat pulmonary tuberculosis. **International Journal Tuberculosis Lung Diseases,** v. 20, n. 6, p. 832-838, 2016.

JUNIOR, C. T. D. S. Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Renal e de Sistema Nervoso Central **Revista Pulmão RS,** v. 21, n. n. 1, p. 32 - 35, 2012.

KOPERNY, M. et al. The Cochrane collaboration – the role in the evolution of evidence-based medicine and development of cooperation in Poland. **Przegląd epidemiologiczny,** v. 70, n. 3, p. 508-520, 2016.

KORABLIOVIENE, J. et al. The historical experience and practice of fight against tuberculosis in country which is one of the high drug resistant-tuberculosis (DR-TB) burden countries in European Union (EU). **Journal of Preventive Medicine and Hygiene,** v. 59, n. 4, p. E328-e335, 2018.

KORETZ, R. L. Assessing the Evidence in Evidence-Based Medicine. **Nutrition in Clinical Practice,** v. 34, n. 1, p. 60-72, 2019.

KUMAR, K.; KON, O. M. Diagnosis and treatment of tuberculosis: latest developments and future priorities. **Annals of Research Hospitals,** v. 1, n. 5, 2017.

KURBATOVA, E. V. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. **The Lancet Respiratory medicine,** v. 3, n. 3, p. 201-209, 2015.

LEE, H. W. et al. The Effectiveness and Safety of Fluoroquinolone-Containing Regimen as a First-Line Treatment for Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One,** v. 11, n. 7, p. e0159827, 2016.

LI, D. et al. Effects of Fluroquinolones in Newly Diagnosed, Sputum-Positive Tuberculosis Therapy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **PLoS One,** v. 10, n. 12, p. e0145066, 2015.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **Bmj,** v. 339, p. b2700, 2009.

LIFAN, Z. et al. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal Tuberculosis Lung Diseases,** v. 23, n. 12, p. 1293-1307, 2019.

LIN, Y. J. et al. Shorter antibiotic regimens impact the control efforts in high tuberculosis burden regions of Taiwan. **International Journal of Infectious Diseases,** v. 97, p. 135-142, 2020.

MA, Z. et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. **The Lancet,** v. 375, n. 9731, p. 2100-2109, 2010.

MACNEIL, A. et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017. **US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention,** v. 68, n. 11, p. 263-266, 2019.

MARAIS, B. J.; HESSELING, A. C.; COTTON, M. F. Poverty and tuberculosis: is it truly a simple inverse linear correlation? **European Respiratory Journal,** v. 33, n. 4, p. 943-944, 2009.

MASE, S. R.; CHORBA, T. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. **Clinics in Chest Medicine,** v. 40, n. 4, p. 775-795, 2019.

MBUAGBAW, L. et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. **Systematic Reviews,** v. 6, n. 1, p. 79, 2017.

MCBRYDE, E. S. et al. The risk of global epidemic replacement with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. **International Journal of Infectious Diseases,** v. 56, p. 14-20, 2017.

MELO, M. C.; BARROS, H.; DONALISIO, M. R. Temporal trend of tuberculosis in Brazil. **Caderno de Saude Publica,** v. 36, n. 6, p. e00081319, 2020.

MICHALAK, K. et al. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity ,** v. 2017, p. 8023935, 2017.

MIGLIORI, G. B. et al. Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences,** v. 18, n. 2, 2017.

MONTAGNA, E.; ZAIA, V.; LAPORTA, G. Z. Adoption of protocols to improve quality of medical research. **Einstein (São Paulo),** v. 18, 2020.

MOREIRA, T. R. et al. [Prevalence of tuberculosis in incarcerated populations: systematic review and meta-analysisPrevalencia de tuberculosis en la población privada de libertad: revisión sistemática y metanálisis]. **Revista Panamericana de Salud Pública,** v. 43, p. e16, 2019.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculosis: immunological aspects in the infection and in the disease. **Revista Médicina de Minas Gerais,** v. 21, n. 1, p. 42-48, 2011.

MULLER, A. M. et al. Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis. **International Journal Tuberculosis Lung Diseases,** v. 22, n. 7, p. 731-740, 2018.

MURAD, M. H. et al, New evidence pyramid, **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016.

MWANDUMBA, H. C.; SQUIRE, S. B. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD000970, 2001.

NAGARAJAN, K.; DAS, B. Exploratory, cross-sectional social network study to assess the influence of social networks on the care-seeking behaviour, treatment adherence and outcomes of patients with tuberculosis in Chennai, India: a study protocol. **BMJ Open,** v. 9, n. 5, p. e025699, 2019.

NOVAES, H. M.; SOÁREZ, P. C. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. **Caderno de Saúde Pública,** v. 32Suppl 2, n. Suppl 2, p. e00022315, 2016.

OXLADE, O.; MURRAY, M. Tuberculosis and poverty: why are the poor at greater risk in India? **PLoS One,** v. 7, n. 11, p. e47533, 2012.

PALACI, M. et al. Atividade bactericida precoce: uma metodologia segura e necessária. Jornal Brasileiro de Epidemiologia, v. 30, n. 2, 2004.

PAN, Z. et al. The Gap Between Global Tuberculosis Incidence and the First Milestone of the WHO End Tuberculosis Strategy: An Analysis Based on the Global Burden of Disease 2017 Database. **Infection and Drug Resistance,** v. 13, p. 1281-1286, 2020.

PARSONS, L. M. et al. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. **Clinical Microbiology Reviews,** v. 24, n. 2, p. 314-350, 2011.

PATON, N. I. et al. Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis Infection in Asia: Review of Current Status and Challenges. **International Journal of Infectious Diseases**, 2019.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** v. 23, p. 775-778, 2014.

PEREIRA, S. M. et al. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. **Revista de Saúde Pública,** v. 41, p. 59-66, 2007.

PERUMAL, R. et al. A Moxifloxacin-based Regimen for the Treatment of Recurrent, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis: An Open-label, Randomized, Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases,** v. 70, n. 1, p. 90-98, 2020.

PETRISOR, B.; BHANDARI, M. The hierarchy of evidence: Levels and grades of recommendation. **Indian journal of orthopaedics,** v. 41, n. 1, p. 11-15, 2007.

RABAHI, M. F. et al. Tuberculosis treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 43, p. 472-486, 2017.

ROMANOWSKI, K. et al. Predicting tuberculosis relapse in patients treated with the standard 6-month regimen: an individual patient data meta-analysis. **Thorax,** v. 74, n. 3, p. 291-297, 2019.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem,** v. 20, p. v-vi, 2007.

ROUSE, B.; CHAIMANI, A.; LI, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. **Internal and Emergency Medicine,** v. 12, n. 1, p. 103-111, 2017.

SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **Bmj,** v. 312, n. 7023, p. 71-72, 1996.

SAGILI, K. D. et al. Cost-effectiveness of GeneXpert and LED-FM for diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review. **PLoS One,** v. 13, n. 10, p. e0205233, 2018.

SALGAME, P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. **Journal of Clinical Investigation,** v. 121, n. 5, p. 1686-1688, 2011.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia,** v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SANTOS, E. J. F. D.; FERREIRA, R. J. O.; MARQUES, A. A. Como Realizar e Interpretar uma Meta-Análise em Rede para Comparações Indiretas e Mistas: Estratégias Metodológicas Fundamentais. **Revista de Enfermagem Referência,** v. serIV, p. 133-140, 2016.

SARKAR, S.; GANGULY, A.; SUNWOO, H. H. Current Overview of Anti-Tuberculosis Drugs: Metabolism and Toxicities.

Mycobacterial Diseases, v. 6, n. 2, 2016.

SAVIC, R. M. et al. Population pharmacokinetics of rifapentine and desacetyl rifapentine in healthy volunteers: nonlinearities in clearance and bioavailability. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 58, n. 6, p. 3035-3042, 2014.

SEISCENTO, M.; CONDE, M. B.; DALCOLMO, M. M. P. Tuberculose pleural. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 32, p. S174-S181, 2006.

SENSI, P. History of the development of rifampin. **Reviews of Infectious Diseases,** v. 5 Suppl 3, p. S402-406, 1983.

SHARIFI-MOOD, B. et al. The Comparison of Six-month and Four-month Regimens of Chemotherapy in the Treatment of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis. **Journal of Medical Sciences,** v. 6, p. 108-111, 2006.

SILVA JR., J. B. D. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 30, p. S57-S86, 2004.

SINGH, B. et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Cochrane Database Syst Rev,** v. 3, n. 3, p. Cd012836, 2019.

STAGG, H. R. et al. Temporal Factors and Missed Doses of Tuberculosis Treatment. A Causal Associations Approach to Analyses of Digital Adherence Data. **Annals of the American Thoracic Society,** v. 17, n. 4, p. 438-449, 2020.

SULIS, G. et al. Tuberculosis: epidemiology and control. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases,** v. 6, n. 1, p. e2014070, 2014.

THAKUR, K. et al. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. **Seminars in Neurology,** v. 38, n. 2, p. 226-237, Apr 2018.

TONIN, F. S. R**evisão sistemática com meta-análise da eficácia e segurança de novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia.** 2015. 199 f. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba
2015.

TONIN, F. S. **Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica**. 2019. 244 f. Tese (doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2019.

TONIN, F. S. et al. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharmacy Practice (Granada),** v. 15, n. 1, p. 943, 2017.

TORFS, E. et al. Opportunities for Overcoming Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance: Emerging Mycobacterial Targets and Host-Directed Therapy. **International Journal of Molecular Sciences,** v. 20, n. 12, 2019.

TURNER, R. D.; BOTHAMLEY, G. H. Cough and the transmission of tuberculosis. **The Journal of Infectious Diseases,** v. 211, n. 9, p. 1367-1372, 2015.

UPLEKAR, M. et al. WHO's new end TB strategy. **The Lancet,** v. 385, n. 9979, p. 1799-1801, 2015.

VAN'T HOOG, A. H. et al. Symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative adults and adults with unknown HIV status. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2014.

VAN DEN BOOGAARD, J. et al. The complexity of the adherence-response relationship in tuberculosis treatment: why are we still in the dark and how can we get out? **Tropical Medicine & International Health,** v. 16, n. 6, p. 693-698, 2011.

VELASQUEZ, G. E. et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 198, n. 5, p. 657-666, 2018.

VIEIRA, D. E. O.; GOMES, M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 34, p. 1049-1055, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed**. Geneva: World Health Organization. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The end TB strategy: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015.** Geneva: World Health Organization
2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update**. Geneva: World Health Organization. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2018.** Geneva: World Health Organization. 2018a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.** Geneva: World Health Organization. 2018b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2019.** Geneva: World Health Organization. 2019a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization. 2019b.

ZIGANSHINA, L. E.; TITARENKO, A. F.; DAVIES, G. R. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2013.

ZUMLA, A. I. et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. **The Lancet Infectious Diseases,** v. 14, n. 4, p. 327-340, 2014.

ZWERLING, A.; HANRAHAN, C.; DOWDY, D. W. Ancient Disease, Modern Epidemiology: A Century of Progress in Understanding and Fighting Tuberculosis. **American Journal of Epidemiology,** v. 183, n. 5, p. 407-414, 2016.

APÊNDICE 01 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

MEDLINE (via PUBMED)

Tuberculosis[MH] OR tuberculosis[TIAB] OR “Koch Disease”[TIAB] OR tuberculoses[TIAB]
AND
“clinical trial”[TIAB] OR “clinical study”[TIAB] OR “clinical trials as topic”[MH] OR “clinical trial”[PT] OR random*[TIAB] OR “random allocation”[MH] OR (controlled[TIAB] AND (trial[TIAB] OR study[TIAB]))
AND
clofazimine[TIAB] OR ethambutol[TIAB] OR gatifloxacin[TIAB] OR levofloxacin[TIAB] OR linezolid[TIAB] OR moxifloxacin[TIAB] OR meropenem[TIAB] OR rifampicin[TIAB] OR pyrazinamide[TIAB] OR streptomycin[TIAB] OR amikacin[TIAB]) OR bedaquiline[TIAB] OR “tmc207”[TIAB] OR delamanid[TIAB] OR “opc67683”[TIAB] OR pasiniazide[TIAB] OR isoniazid[TIAB] OR streptomycin[TIAB] OR rifabutin[TIAB] OR “pa824”[TIAB] OR pretomanid[TIAB] OR capreomycin[TIAB] OR caprocin[TIAB] OR terizidone[TIAB] OR ethionamide[TIAB] OR ofloxacin[TIAB] OR fluoroquinolone[TIAB] OR pyrazinamide[TIAB] OR rifapentine[TIAB] OR kanamycin[TIAB] OR viomycin[TIAB] OR sparfloxacin[TIAB] OR clarithromycin[TIAB] OR prothionamide[TIAB] OR cycloserine[TIAB] OR terizidone[TIAB] OR “p-aminosalicylic acid”[TIAB] OR amoxicillin[TIAB] OR clavulanate[TIAB] OR impenem[TIAB] OR thioacetazone[TIAB]

SCOPUS

TITLE-ABS (tuberculosis OR tuberculoses) AND TITLE-ABS (clofazimine OR ethambutol OR gatifloxacin OR levofloxacin OR linezolid OR moxifloxacin OR meropenem OR rifampicin OR pyrazinamide OR streptomycin OR amikacin OR bedaquiline OR "tmc207" OR delamanid OR "opc67683" OR pasiniazide OR isoniazid OR streptomycin OR rifabutin OR "pa824" OR pretomanid OR capreomycin OR caprocin OR terizidone OR ethionamide OR ofloxacin OR fluoroquinolone OR pyrazinamide OR rifapentine

OR kanamycin OR viomycin OR sparfloxacin OR clarithromycin OR prothionamide OR cycloserine OR terizidone OR “p-aminosalicylic acid” OR amoxicillin OR clavulanate OR impenem OR thioacetazone) AND TITLE-ABS ("clinical trial" OR "clinical study" OR randomized OR "controlled trial")

APÊNDICE 02 – ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

BOEREE, M. J. et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases,** v. 17, n. 1, p. 39-49, 2017.

CONDE, M. B. et al. A Phase 2 Randomized Trial of a Rifapentine plus Moxifloxacin-Based Regimen for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. **PLoS One,** v. 11, n. 5, p. e0154778, 2016.

DAWSON, R. et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. **The Lancet,** v. 385, n. 9979, p. 1738-1747, 2015.

DAWSON, R. et al. Two-stage activity-safety study of daily rifapentine during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. **International Journal Tuberculosis Lung Diseases,** v. 19, n. 7, p. 780-786, 2015.

DIACON, A. H. et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 56, n. 6, p. 3027-3031, 2012.

DIACON, A. H. et al. Randomized dose-ranging study of the 14-day early bactericidal activity of bedaquiline (TMC207) in patients with sputum microscopy smear-positive pulmonary tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 57, n. 5, p. 2199-2203, 2013.

DIACON, A. H. et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 191, n. 8, p. 943-953, 2015.

DIACON, A. H. et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. **The Lancet,** v. 380, n. 9846, p. 986-993, 2012.

DIACON, A. H. et al. Fourteen-Day Bactericidal Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Linezolid in Adults with Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 64, n. 4, 2020.

DORMAN, S. E. et al. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 191, n. 3, p. 333-343, 2015.

GILLESPIE, S. H. et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. **The New England Journal of Medicine,** v. 371, n. 17, p. 1577-1587, 2014.

GONZALEZ-MONTANER, L. J. et al. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. Rifabutin Study Group. **Tubercle and Lung Disease,** v. 75, n. 5, p. 341-347, 1994.

HAGIWARA, E. et al. Safety of pyrazinamide-including regimen in late elderly patients with pulmonary tuberculosis: A prospective randomized open-label study. **Journal of Infection and Chemotherapy,** v. 25, n. 12, p. 1026-1030, 2019.

JINDANI, A. et al. A randomised Phase II trial to evaluate the toxicity of high-dose rifampicin to treat pulmonary tuberculosis. **International Journal Tuberculosis Lung Diseases,** v. 20, n. 6, p. 832-838, 2016.

JINDANI, A. et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. **The New England Journal of Medicine,** v. 371, n. 17, p. 1599-1608, 2014.

KENNEDY, N. et al. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases,** v. 22, n. 5, p. 827-833, 1996.

LEE, J. K. et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases,** v. 19, n. 1, p. 46-55, 2019.

MERLE, C. S. et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. **The New England Journal of Medicine,** v. 371, n. 17, p. 1588-1598, Oct 23 2014.

PERUMAL, R. et al. A Moxifloxacin-based Regimen for the Treatment of Recurrent, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis: An Open-label, Randomized, Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases,** v. 70, n. 1, p. 90-98, 2020.

RUSLAMI, R. et al. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 51, n. 7, p. 2546-2551, 2007.

RUSTOMJEE, R. et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. **International Journal Tuberculosis Lung Diseases,** v. 12, n. 2, p. 128-138, 2008.

SHARIFI-MOOD, B. et al. The Comparison of Six-month and Four-month Regimens of Chemotherapy in the Treatment of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis. **Journal of Medical Sciences,** v. 6, p. 108-111, 2006.

TWEED, C. D. et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. **The Lancet Respiratory Medicine,** v. 7, n. 12, p. 1048-1058, 2019.

VELASQUEZ, G. E. et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 198, n. 5, p. 657-666, 2018.

APÊNDICE 03 - ESTUDOS EXCLUÍDOS, APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA, DA REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS

Referência do estudo	Motivo da exclusão
Donaldson RI, 1949. Clinical study of the use of para-aminosalicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis. Edinburgh medical journal. v. ´56. n. '6. p. '245-9	Tipo de estudo
Goldman A, Friedman B, Sale J, Jr., 1952. Streptomycin therapy in pulmonary tuberculosis; a controlled study. The American journal of the medical sciences. v. ´223. n. '4. p. '370-7	Tipo de estudo
Lichtenstein MR, Mizenberg E, 1953. A controlled study of isoniazid and iproniazid. Transactions of the annual meeting National Tuberculosis Association. v. ´49. n. . p. '179-82	População
Payne HM, 1953. [Controlled study on comparative study of isoniazid; streptomycin with isoniazid, and streptomycin with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis; 20 weeks observation on 390 streptomycin-sensitive patients]. Revista mexicana de tuberculosis y enfermedades del aparato respiratorio. v. ´14. n. '68. p. '269-89	Falta de dados
Campagna M, Calix A, Hauser G, 1954. Observations on the combined use of pyrazinamide (Aldinamide) and isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis; a clinical study. American review of tuberculosis. v. ´69. n. '3. p. '334-50	Falta de dados
Fox W, Sutherland I, Daniels M, 1954. A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis; report to the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee of the Medical Research Council. The Quarterly journal of medicine. v. ´23. n. '91. p. '347-66	Tipo de estudo
Lichtenstein MR, Mizenberg E, 1954. A controlled study of isoniazid and iproniazid. Diseases of the chest. v. ´25. n. '5. p. '573-9	Tipo de estudo
Calov WL, Johnston GA, Ritchie FL, Whyte HM, 1955. Isoniazid treatment of pulmonary tuberculosis in out-patients: a clinical trial. Australasian annals of medicine. v. ´4. n. '1. p. '26-35	Falta de dados
Clegg JW, 1955. Clinical trial of P.A.S. salt of isoniazid in treatment of pulmonary tuberculosis. British medical journal. v. ´2. n. '4946. p. '1004-5	Tipo de estudo
Fox W, Sutherland I, 1956. A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin, para-aminosalicylic acid, and streptomycin plus para-aminosalicylic acid, in pulmonary tuberculosis. The Quarterly journal of medicine. v. ´25. n. '98. p. '221-43	População
Hutton PW, Lutalo YK, Williams AW, Tonkin IM, Fox W, 1956. Acute pulmonary tuberculosis in East Africans: a controlled trial of isoniazid in combination with streptomycin or PAS. Tubercle. v. ´37. n. '3. p. '151-65	Intervenção
Merenda P, Fortuni M, 1957. [Clinical study of the therapeutic action of cycloserine in chronic pulmonary tuberculosis]. Lotta contro la tubercolosi. v. ´27. n. '12. p. '1210-21	Falta de dados
Chicou J, Hetrick G, Lahlou M, Le Hir M, Mercier A, Neel R, Rist N, 1961. [Controlled trial of 3 types of oral treatment of pulmonary tuberculosis conducted at Morocco in Tangiers. (I.N.H. and Ethionamide, I.N.H. and P.A.S., I.N.H. only). Preliminary results after 1 year of observation]. Maroc medical. v. ´40. n. . p. '683-94	Falta de dados

Littlewood AP, Valentine J, 1962. High and low isoniazid dosage in the combined drug treatment of pulmonary tuberculosis. A controlled trial organised by the Research Committee of the Scottish Thoracic Society (Formerly the Tuberculosis Society of Scotland). Tubercle. v. ´43. n. '2. p. '130-8	População
Jancik E, Tousek J, Makova M, Zelenka M, 1963. A CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF ISONIAZID AND HETEROCYCLIC THIOSEMICARBAZONE COMPARED WITH ISONIAZID AND PAS IN PULMONARY TUBERCULOSIS. Tubercle. v. ´44. n. . p. '431-42	População
Lehir M, Chicou J, Hetrick G, Mercier A, Neel R, Rist N, 1964. [CLINICAL TRIAL OF 3 TYPES OF ORAL TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS. (ISONIAZID+ETHIONAMIDE, ISONIAZID + PAS, ISONIAZID ALONE)]. Bulletin of the World Health Organization. v. ´30. n. . p. '701-32	População
Sundberg T, 1964. A CONTROLLED TRIAL OF ETHIONAMIDE WITH ISONIAZID IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN HONG KONG. Tubercle. v. ´45. n. . p. '299-320	População
Boeszoermenyi M, Fauszt I, Barat I, Schweiger O, 1965. A CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF ETHIONAMIDE, CYCLOSERINE AND PYRAZINAMIDE IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS. Tubercle. v. ´46. n. . p. '143-50	Falta de dados
1966. [Clinical study on the therapy of pulmonary tuberculosis with Capreomycin]. Saishin igaku Modern medicine. v. ´21. n. '1. p. '164-77	japones
1966. Isoniazid plus thioacetazone compared with two regimens of isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South Indian patients. Bulletin of the World Health Organization. v. ´34. n. '4. p. '483-515	População
1966. Clinical efficacy of new anti-tuberculosis drugs ethionamide cycloserine and dextro-2-2′-(ethylenediimino)-di-1-butanol (ethambutol ebutol) in original treatment: Eighth series of controlled trials: Part 1. Tubercle. v. ´47. n. '4. p. '349-60	População
1966. Clinical efficacy of combinations of four anti-tuberculosis drugs: Seventh series of controlled trials. Tubercle. v. ´47. n. '4. p. '340-8	População
1966. Clincial efficacy of new anti-tuberculosis drugs ethionamide cycloserine and dextro-2-2′-(ethylenediimino)-di-1-butanol (ethambutol ebutol) in re-treatment: Eighth series of controlled trials: Part 2. Tubercle. v. ´47. n. '4. p. '361-9	População
Cohen SS, Yue WY, 1966. Capreomycin and ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis. Annals of the New York Academy of Sciences. v. ´135. n. '2. p. '1079-84	Tipo de estudo
Schless JM, Allison RF, Inglis RM, Topperman S, Trapp E, 1966. Capreomycin-ethionamide as a retreatment regimen for pulmonary tuberculosis. Annals of the New York Academy of Sciences. v. ´135. n. '2. p. '1085-97	Tipo de estudo
Bobrowitz ID, Robins DE, 1967. Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. The American review of respiratory disease. v. ´96. n. '3. p. '428-38	Intervenção

Lees AW, 1967. Ethionamide, 500 mg. daily, plus isoniazid, 500 mg. or 300 mg. daily in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. The American review of respiratory disease. v. ´95. n. '1. p. '109-11	Falta de dados
1968. Comparison of the clinical usefulness of ethionamide and prothionamide in initial treatment of tuberculosis: tenth series of controlled trials. Tubercle. v. ´49. n. '3. p. '281-90	Intervenção
Bignall JR, 1968. A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in re-treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. v. ´41. n. . p. '175-7	Falta de dados
Zierski M, Bek E, Bukalska Z, Graczyk J, Rozewska M, Zachara A, 1968. [Ethambutol in the treatment of chronic cavernous tuberculosis resistant to many antituberculous drugs]. Gruzlica i choroby pluc; tuberculosis et pneumonologia. v. ´36. n. '3. p. '215-27	polonês
Zierski M, Graczyk J, 1968. [Evaluation of the early results of chemotherapy of newly discovered pulmonary tuberculosis with the combination of streptomycin, isoniazid and isoxyl]. Gruzlica i choroby pluc; tuberculosis et pneumonologia. v. ´36. n. '10. p. '1035-9	polonês
1969. A controlled comparison of four regimens of streptomycin plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle. v. ´50. n. '2. p. '81-114	Intervenção
Favez G, Gonin JD, Guberan E, de Kalbermatten JP, Vulliemoz P, Willa C, 1969. [Comparative results of treatment of pulmonary tuberculosis with the compounds of benzoyl-PAS-Ca-isoniazide and streptomycin-isoniazid]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. v. ´99. n. '5. p. '150-6	Falta de dados
Grassi C, 1969. [Treatment of chronic tuberculosis with ethambutol and prothionamide associated with rifomycin of capreomycin]. Acta tuberculosea et pneumologica Belgica. v. ´60. n. '3. p. '450-4	Falta de dados
Gyselen A, Verbist L, Cosemans J, Lacquet LM, Prignot J, Simon-Pouthier F, Debrabandere R, Devriendt J, 1969. A cooperative study on rifampicin in original treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Acta tuberculosea et pneumologica Belgica. v. ´60. n. '3. p. '563-76	Falta de dados
Riska N, 1969. Hospital-based ambulatory treatment of tuberculosis with capreomycin, ethambutol, and-or rifampicin. Scandinavian journal of respiratory diseases Supplementum. v. ´69. n. . p. '75-9	Falta de dados
Rizzo A, Gomes A, Antunes G, 1969. [Cycloserine and terizidone in the treatment of pulmonary tuberculosis: clinical study of tolerance]. Revista brasileira de medicina. v. ´26. n. '2. p. '119-22	Falta de dados
Schutz I, 1969. A comparison of rifampicin, ethambutol and PAS in short-term monotherapy. Preliminary results of the third cooperative study of the WATL. Acta tuberculosea et pneumologica Belgica. v. ´60. n. '3. p. '437-41	Falta de dados
Shmelev NA, Korotaev GA, Poleshchuk AK, Utkin VV, Golitsyna LV, 1969. [Comparative clinical study of prothionamide and ethionamide in the treatment of pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza. v. ´47. n. '1. p. '27-33	russo

Ware M, Heinivaara O, Elo R, Tala E, 1969. Clinical experience of the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with rifampicin combined with ethambutol and capreomycin. Scandinavian journal of respiratory diseases Supplementum. v. ´69. n. . p. '59-63	Falta de dados
1970. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa--fifth investigation. A co-operative study in East African hospitals clinics and laboratories with the collaboration of the East African and British Medical Research Councils. Tubercle. v. ´51. n. '2. p. '123-51	População
Donomae I, Fujita S, Gomi J, Hibino S, Horai Z, 1970. [Clinical evaluation of Rifampicin in pulmonary tuberculosis. 2. A controlled trial on the clinical effects of chemotherapy with Rifampicin-INH-PAS and SM-INH-PAS for treatment of original cases of pulmonary tuberculosis]. Kekkaku : [Tuberculosis]. v. ´45. n. '8. p. '257-62	japones
Favez G, Gonin JD, Guberan E, De Kalbermatten JP, Willa C, Vulliemoz P, 1970. Results and randomized original treatment in cases of pulmonary tuberculosis with isoniazid-streptomycin versus isoniazid-thiocarlide. Chest. v. ´57. n. '3. p. '234-8	População
Hetrick C, Ras R, Turri M, 1970. [Combined rifampicin-ethambutol therapy of resistent pulmonary tuberculosis. Effectiveness of various rifampicin doses in combination with ethambutol]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). v. ´95. n. '36. p. '1830-3	População
Migueres J, Jover A, Garbarini A, 1970. [Clinical trial of combined prothionamide-ethambutol in treatment of common pulmonary tuberculosis (40 cases)]. Revue de tuberculose et de pneumologie. v. ´34. n. '1. p. '184-92	Falta de dados
Schutz I, Radenbach KL, Bartmann K, 1970. The combination of ethambutol, capreomycin and a third drug in chronic pulmonary tuberculosis with bacterial polyresistance. Antibiotica et chemotherapia Fortschritte Advances Progres. v. ´16. n. . p. '43-58	Falta de dados
1971. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberxulisis in East Africa. Tubercle. v. ´52. n. '3. p. '191-8	Intervenção
1971. Clinical effects of rifampicin for pulmonary tuberculosis patients: 1. Comparison of Rifampicin-Ethambutol-Isoniazid with Streptomycin-Paraaminosalcylic acid-Isoniazid in the Original Treatment of Pulmonary Tuberculosis Patients. Kekkaku(Tuberculosis). v. ´46. n. '10. p. '393-9	japones
Donomae I, Fujita S, Gomi J, Hibino S, Horai Z, 1971. [Clinical evaluation of rifampicin for pulmonary tuberculosis. 3. A controlled trial on the clinical effects of chemotherapy with rifampicin-ethambutol and viomycin-ethambutol in retreatment cases of pulmonary tuberculosis]. Kekkaku : [Tuberculosis]. v. ´46. n. '9. p. '371-7	japones
Ng KC, 1971. Ethambutol/INH. in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore medical journal. v. ´12. n. '3. p. '161-5	População
Singapore Tuberculosis S, 1971. A controlled clinical trial of the role of thiacetazone-containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore. Tubercle. v. ´52. n. '2. p. '88-116	População
1972. Streptomycin plus pas plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. East African medical journal. v. ´49. n. '1. p. '7-15	Intervenção

1972. Isoniazid with thiacetazone in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. East African medical journal. v. ´49. n. '1. p. '3-6	Intervenção
1972. CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF SHORT-COURSE (6-MONTH) REGIMENS OF CHEMOTHERAPY FOR TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCILS. The Lancet. v. ´299. n. '7760. p. '1079-85	Intervenção
Aquinas M, Citron KM, 1972. Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis, previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years chemotherapy. Tubercle. v. ´53. n. '3. p. '153-65	População
Boman G, 1972. Rifampin-isoniazid compared with PAS-isoniazid-streptomycin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A controlled cooperative trial. Chest. v. ´61. n. '6. p. '533-8	Intervenção
Dubra F, 1972. Controlled therapeutic trial with the combination rifampicin-isoniazid given for six months to previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. v. ´47. n. . p. '37-40	Falta de dados
Favez G, Chiolero R, Willa C, 1972. Rifampin-isoniazid compared with streptomycin-isoniazid in the original treatment of infectious pulmonary tuberculosis. Results of a controlled study. Chest. v. ´61. n. '6. p. '583-6	Intervenção
Salinger PL, Dormer BA, 1972. Rifampicin, ethambutol, ethionamide and hydronsan in advanced pulmonary tuberculosis. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. v. ´46. n. '13. p. '354-8	População
Zrilic V, Mijatovic M, Mirkovic S, Muzikravic T, 1972. [Results of clinical trials of a new antitubercular agent, terizidone (Terivalidine)]. Plucne bolesti i tuberkuloza. v. ´24. n. '2. p. '89-98	croata
1973. Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. A report from the British Medical Research Council. Tubercle. v. ´54. n. '2. p. '99-129	População
Boszormenyi M, 1973. [Triple placebo test for comparison of side effects of terizidone (terivalidin) and cycloserine]. International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology. v. ´8. n. '1. p. '37-41	Falta de dados
East African/British Medical Research C, 1973. CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF FOUR SHORT-COURSE (6-MONTH) REGIMENS OF CHEMOTHERAPY FOR TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS. Second Report. The Lancet. v. ´301. n. '7816. p. '1331-9	População
Engbaek HC, Larsen SO, Rasmussen KN, Vergmann B, 1973. [Treatment of tuberculosis with streptomycin and isoniazide combined with either aminosalyl or rifampicin]. Ugeskrift for laeger. v. ´135. n. '34. p. '1795-9	Holandês
1974. A controlled clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. A Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council investigation. Tubercle. v. ´55. n. '1. p. '1-27	População

1974. Controlled clinical trial of four short course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet (London England). v. ´2. n. '7889. p. '1100-6	População
1974. CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF FOUR SHORT-COURSE (6-MONTH) REGIMENS OF CHEMOTHERAPY FOR TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS. SECOND EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL STUDY. The Lancet. v. ´304. n. '7889. p. '1100-6	População
Chiolero R, 1974. [Rifampicin in the treatment of active pulmonary tuberculosis. Controlled trial of isoniazid-rifampicin-thiocarlide versus isoniazid-streptomycin-thiocarlide in untreated tuberculosis. Treatment of relapses with the combination rifampicin-ethambutol-thiocarlide]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. v. ´104. n. '10. p. '356-64	Falta de dados
Singapore Tuberculosis S, Brompton H, British Medical Research Council I, 1974. A controlled clinical trial of the role of thiacetazone-containing regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis in Singapore: Second report. Tubercle. v. ´55. n. '4. p. '251-60	População
Teixeira Do Prado W, De Carvalho Gomes S, 1974. Controlled trial of isoniazid plus thiacetazone in treatment of lung tuberculosis. Revista da Associacao Medica Brasileira. v. ´20. n. '11. p. '399-402	Falta de dados
Tousek J, Votruba R, 1974. Rifampicin plus isoniazid, rifampicin plus PAS, and isoniazid plus PAS in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. A controlled multicenter clinical trial. Chemotherapy. v. ´20. n. '3. p. '183-200	População
Trnka L, Toušek J, 1974. Interaction aspects of antimycobacterial drugs in the chemotherapy of tuberculosis: I. Role of individual antituberculous drugs in drug regimens used in the chemotherapy of human tuberculosis. Chemotherapy. v. ´20. n. '3. p. '165-77	Tipo de estudo
1975. A comparison of rifampicin ethambutol or PAS in short-term monotherapy in pretreated cavitary pulmonary tuberculosis. Pneumonologie Pneumonology. v. ´153. n. '1. p. '43-59	Tipo de estudo
1975. [Comparative daily followed clinical study of treatment of chronic pulmonary tuberculosis with various combinations of ethambutol and rifampicin. Daily and intermittent method]. Gruzlica i choroby pluc; tuberculosis et pneumonologia. v. ´43. n. '12. p. '1067-98	polones
1975. [Comparative clinical study of various daily and intermittent regimens of major antitubercular drugs including ethambutol]. Gruzlica i choroby pluc; tuberculosis et pneumonologia. v. ´43. n. '12. p. '1043-65	polonês
1975. A controlled trial of daily and intermittent rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis: results up to 30 months. Tubercle. v. ´56. n. '3. p. '179-89	População
1975. Controlled trial of 6- and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Tubercle. v. ´56. n. '2. p. '81-96	População
1975. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. Lancet (London England). v. ´1. n. '7899. p. '119-24	População

1975. Ethionamide+cycloserine+pas vs isoniazid+streptomycin+pas in initial antiburerculosis chemotherapy followed by the standard regimen. A controlled study with special reference to the microscopic enumeration of bacillia as a criterion of efficacy. Pneumonologie Pneumonology. v. ´151. n. '3. p. '167-84	Falta de dados
1975. A comparative clinical study of daily followed by intermittent regimens of ethambutol and rifampicin in retreatment of patients with chronic pulmonary tuberculosis (Polish). GRUZLICA CHORPLUC. v. ´43. n. '12. p. '1067-98	polonês
De Resende CL, Melo MV, Filho JS, 1976. Ethambutol: a clinical trial considering its use as a first choice drug on the therapy of pulmonary tuberculosis. Folha Medica. v. ´72. n. '3. p. '331-5	Falta de dados
Dubra FA, 1976. Short course treatment with two drugs, isoniazid plus rifampicin for six months: a controlled clinical trial with two treatment regimens. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. v. ´51. n. '1. p. '61-4	Falta de dados
Pregowski W, Stanczuk A, Znaniecka H, Cesarz-Fronczyk M, 1976. [Treatment of new and chronic tuberculous patients with ethambutol and Rifampicin (author's transl)]. Zeitschrift fur Erkrankungen der Atmungsorgane. v. ´145. n. '2. p. '220-6	Falta de dados
1977. Controlled trial of intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. The results up to 30 months. The American review of respiratory disease. v. ´116. n. '5. p. '807-20	População
1977. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. The American review of respiratory disease. v. ´115. n. '5. p. '727-35	População
1977. Controlled trial of 6 month and 9 month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong: The results up to 30 months. American Review of Respiratory Disease. v. ´115. n. '5. p. '727-35	População
Gupta DK, Mital OP, Agarwal MC, Kansal HM, Nath S, 1977. A comparison of therapeutic efficacy and toxicity of ethionamide and prothionamide in Indian patients. Journal of the Indian Medical Association. v. ´68. n. '2. p. '25-9	Falta de dados
Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF, 1977. Ethambutol plus isoniazid compared with rifampicin plus isoniazid in antituberculosis continuation treatment. Lancet (London, England). v. ´1. n. '8024. p. '1232-3	Tipo de estudo
1978. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. East African and British Medical Research Councils. Lancet (London England). v. ´2. n. '8085. p. '334-8	População
1978. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. First report. The American review of respiratory disease. v. ´118. n. '2. p. '219-28	População

1978. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report: Third East African/British Medical Research Councils study. The American review of respiratory disease. v. ´118. n. '1. p. '39-48	População
1979. Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis: controlled trial of 3-month and 2-month regimens of chemotherapy. Lancet (London England). v. ´1. n. '8131. p. '1361-3	População
Fox W, 1979. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. The American review of respiratory disease. v. ´119. n. '4. p. '579-85	População
Hong Kong Chest Service/British Medical Research C, 1979. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: The results up to 24 months. Tubercle. v. ´60. n. '4. p. '201-10	População
Long MW, Snider DE, Jr., Farer LS, 1979. U.S. Public Health Service Cooperative trial of three rifampin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. The American review of respiratory disease. v. ´119. n. '6. p. '879-94	População
Mehrotra ML, Gautam KD, Chaube CK, Misra JP, 1979. Semi-supervised clinical trial of nine months' chemotherapy without rifampicin in pulmonary tuberculosis. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. v. ´54. n. '1. p. '9	Falta de dados
1980. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. Tubercle. v. ´61. n. '2. p. '59-69	População
1980. [Controlled trial of isoniazid.rifampicin.ethambutol regimen and isoniazid.rifampicin.pyrazinamide regimen in the primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis (author's transl)]. Kekkaku : [Tuberculosis]. v. ´55. n. '1. p. '7-13	japones
1980. Short-term chemotherapy of pulmonary tuberculosis - A controlled trial. Indian Journal of Tuberculosis. v. ´27. n. '2. p. '48-53	Falta de dados
Bobrowitz ID, 1980. Ethambutol compared to rifampin in original treatment of pulmonary tuberculosis. Lung. v. ´157. n. '3. p. '117-25	População
Gomi J, 1980. Controlled trial of isoniazid · rifampicin· ethambutol regimen and isoniazid · rifampicin · pyrazinamide regimen in the primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Kekkaku(Tuberculosis). v. ´55. n. '1. p. '7-13	japones
Zierski M, Bek E, 1980. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. Tubercle. v. ´61. n. '1. p. '41-9	População
Zierski M, Bek E, Long MW, Snider DE, Jr., 1980. Short-course (6 month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 18 months after completion of treatment. The American review of respiratory disease. v. ´122. n. '6. p. '879-89	População

1981. A controlled trial of a 2-month 3-month and 12-month regimens of chemotherapy for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: the results at 30 months. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre Madras/British Medical Research Council. The American review of respiratory disease. v. ´124. n. '2. p. '138-42	Falta de dados
1981. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. Tubercle. v. ´62. n. '2. p. '95-102	População
1981. Ethambutol plus isoniazid for the treatment of pulmonary tuberculosis--a controlled trial of our regimens. Tubercle. v. ´62. n. '1. p. '13-29	População
1981. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. Second report of the 4th study. East African/British Medical Research Councils Study. The American review of respiratory disease. v. ´123. n. '2. p. '165-70	População
Nitti V, Delli Veneri F, Iuliano A, 1981. Activity and tolerance of 2 treatment programs including pyrazinamide in newly diagnosed cases of tuberculosis: Controlled clinical trial. Lotta Contro la Tuberculosi e le Malattie Polmonari Sociali. v. ´51. n. '2. p. '333-7	Falta de dados
Somner AR, 1981. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First Report: results during chemotherapy. British Thoracic Association. British journal of diseases of the chest. v. ´75. n. '2. p. '141-53	Falta de dados
Byoung Whui C, Yong Hoon K, Jun Hee W, 1982. Follow-up study of short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Respiratory Diseases. v. ´29. n. '4. p. '183-8	japones
Engbaek HC, Heckscher T, Hojgaard C, Larsen SO, Rasmussen KN, Vergmann B, 1982. Tuberculosis treated with rifampicin, ethambutol and isoniazid: Danish tuberculosis trial 1972-1974. European journal of respiratory diseases. v. ´63. n. '2. p. '84-93	Falta de dados
Spagnolo SV, Raver JM, 1982. Nine-month chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Southern medical journal. v. ´75. n. '2. p. '134-7, 42	Tipo de estudo
1983. Controlled clinical trial of 4 short-couse regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis. Tubercle. v. ´64. n. '3. p. '153-66	População
Chaulet P, Boulahbal F, Ait Khaled N, El Awadi Z, Tazir M, 1983. [Comparison of 3 6-month chemotherapy regimes in pulmonary tuberculosis in routine practice in Algiers. 18th-month results]. Revue francaise des maladies respiratoires. v. ´11. n. '5. p. '667-76	População
Fiala W, Hacki MA, Brandli O, 1983. [Pyrazinamide versus ethambutol in short-term therapy of lung tuberculosis. A randomized study]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. v. ´113. n. '51. p. '1956-9	Falta de dados
1984. A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. British Thoracic Society. British journal of diseases of the chest. v. ´78. n. '4. p. '330-6	Tipo de estudo

1984. A controlled trial of 2-month 3-month and 12-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 60 months. The American review of respiratory disease. v. ´130. n. '1. p. '23-8	Intervenção
Berkani M, Chaulet P, Darbyshire JH, 1984. Controlled clinical trial comparing a 6-month and a 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian Sahara. Algerian working group/British Medical Research Council cooperative study. The American review of respiratory disease. v. ´129. n. '6. p. '921-8	Intervenção
El Rifai I, Kanaa F, 1984. Controlled trial of chemotherapy of tuberculosis with short-course regimens including pyrazinamide used for the first time in Syria. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. v. ´59. n. '1-2. p. '8-11	Falta de dados
Larbaoui D, Lamrani Z, Boulahbal F, 1984. Final results of a controlled trial comparing four 'heavy' short-course chemotherapy regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. Bulletin of the International Union against Tuberculosis. v. ´59. n. '1-2. p. '30-3	Falta de dados
Nagasawa S, 1984. A controlled trial of 6-months and 12-months regimens after negative conversion of sputum in the original treatment for pulmonary tuberculosis - Report of the 21st Series of Controlled Trials of Chemotherapy Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of National Sanatoria in Japan (CSUCTNS). Kekkaku(Tuberculosis). v. ´59. n. '2. p. '81-9	japones
Nagasawa S, 1984. A comparison of PZA and EB in short course chemotherapy: —Report of the 22nd Series of Controlled Trial of Chemotherapy—. Kekkaku(Tuberculosis). v. ´59. n. '11. p. '575-80	japones
1985. Controlled clinical trial of two 6-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Tanzania/British Medical Research Council Study. The American review of respiratory disease. v. ´131. n. '5. p. '727-31	Intervenção
Fox W, Kee TS, 1985. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. The American review of respiratory disease. v. ´132. n. '2. p. '374-8	Intervenção
Gomi J, Aoyagi T, Fukuhara Y, Yamaguchi T, Matsumiya T, 1985. [The short course therapies by Ryoken's method. 9 month and 12 month regimens including rifampicin (RFP) plus isoniazid (INH) in bacteriologically proved pulmonary tuberculosis]. Kekkaku : [Tuberculosis]. v. ´60. n. '8. p. '435-45	japones
Hopewell PC, Ganter B, Baron RB, Sanchez-Hernandez M, 1985. Operational evaluation of treatment for tuberculosis. Results of 8- and 12-month regimens in Peru. The American review of respiratory disease. v. ´132. n. '4. p. '737-41	Tipo de estudo
Karrer W, Rothlisberger K, Bezel R, Hacki M, Rubin S, Brandli O, 1985. [Which is the best drug combination for the short-term therapy of tuberculosis? A prospective randomized study with 190 patients]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. v. ´115. n. '39. p. '1353-9	Falta de dados

Mazouni L, Tazir M, Boulahbal F, Chaulet P, 1985. [Controlled study comparing 3 daily chemotherapy regimens for six months in pulmonary tuberculosis in routine practice in Algiers. Results at 30 months]. Revue des maladies respiratoires. v. ´2. n. '4. p. '209-14	Falta de dados
1986. [Clinical trial of initial intensive short-course chemotherapy supplemented by pyrazinamide for pulmonary tuberculosis--report of the 26th A series of controlled trials of chemotherapy--Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of National Sanatoria in Japan (CSUCTNS)]. Kekkaku : [Tuberculosis]. v. ´61. n. '7. p. '363-9	japones
1986. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: final report. East and Central African/British Medical Research Council Fifth Collaborative Study. Tubercle. v. ´67. n. '1. p. '5-15	População
Aziz A, Ishaq M, Jaffer NA, Akhwand R, Bhatti AH, 1986. Clinical trial of two short-course (6-month) regimens and a standard regimen (12-month) chemotherapy in retreatment of pulmonary tuberculosis in Pakistan. Results 18 months after completion of treatment (Lahore Tuberculosis Study). The American review of respiratory disease. v. ´134. n. '5. p. '1056-61	Tipo de estudo
Baba H, Shinkai A, Izuchi R, Azuma Y, 1986. Long term result of short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. (1st study:) Twelve and eighteen-month chemotherapy with rifampicin-isoniazid and ethambutol. Kekkaku(Tuberculosis). v. ´61. n. '7. p. '371-7	japones
Farga V, Valenzuela P, Valenzuela MT, Schell G, Lagos A, Nunez A, Soto R, Fernandez M, Corradini, Araya D, et al., 1986. [Short-term chemotherapy of tuberculosis with 5-month regimens with and without pyrazinamide in the 2d phase (TA-82)]. Revista medica de Chile. v. ´114. n. '7. p. '701-5	População
Fox W, Kee TS, 1986. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. The American review of respiratory disease. v. ´133. n. '5. p. '779-83	Falta de dados
Onadeko BO, Awotedu AA, Ogunbanjo BO, Aderinto EB, 1986. Controlled clinical trial of three short-course regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in Nigeria--a preliminary report. Tubercle. v. ´67. n. '3. p. '189-95	População
Wundschock M, Radenbach KL, Hussels HJ, Göbel D, Jungbluth H, 1987. Treatment of advanced tuberculosis of the lungs using quadruple combinations in the intensive initial phase. Praxis und Klinik der Pneumologie. v. ´41. n. '3. p. '88-94	Falta de dados
Babu Swai O, Aluoch JA, Githui WA, Thiong'o R, Edwards EA, Darbyshire JH, Nunn AJ, 1988. Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. Tubercle. v. ´69. n. '1. p. '5-14	População
Hong YP, Kim SC, Chang SC, Kim SJ, Jin BW, Park CD, 1988. Comparison of a daily and three intermittent retreatment regimens for pulmonary tuberculosis administered under programme conditions. Tubercle. v. ´69. n. '4. p. '241-53	População

Brandli O, Haegi V, Villiger B, Bohn W, Baumann HR, Zach R, 1989. [Short-term therapy of lung tuberculosis using a fixed combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Results after 2 years]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. v. ´119. n. '10. p. '299-305	Falta de dados
Girling DJ, 1989. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. The American review of respiratory disease. v. ´139. n. '4. p. '871-6	População
Howell F, O'Laoide R, Kelly P, Power J, Clancy L, 1989. Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A randomised controlled trial of a six month versus a nine month oral regimen. Irish medical journal. v. ´82. n. '1. p. '11-3	Falta de dados
Santha T, Nazareth O, Krishnamurthy MS, Balasubramanian R, Vijayan VK, Janardhanam B, Venkataraman P, Tripathy SP, Prabhakar R, 1989. Treatment of pulmonary tuberculosis with short course chemotherapy in south India--5-year follow up. Tubercle. v. ´70. n. '4. p. '229-34	População
Balasubramanian R, Sivasubramanian S, Vijayan VK, Ramachandran R, Jawahar MS, Paramasivan CN, Selvakumar N, Somasundaram PR, 1990. Five year results of a 3-month and two 5-month regimens for the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in south India. Tubercle. v. ´71. n. '4. p. '253-8	População
Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, 1990. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. Annals of internal medicine. v. ´112. n. '6. p. '397-406	População
1991. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis under routine programme conditions: a comparison of regimens of 28 and 36 weeks duration in Algeria. Algerian Working Group/British Medical Research Council Cooperative Study. Tubercle. v. ´72. n. '2. p. '88-100	População
1991. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid rifampin and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. The American review of respiratory disease. v. ´143. n. '4 Pt 1. p. '707-12	População
Kino C, Sato M, Iwasaki T, Takase A, Kinoshita T, Yamaguchi T, Kinjo T, Odo A, Hara M, Hirata H, 1991. [Nine month chemotherapy with INH and rifampicin for non-cavitary pulmonary tuberculosis]. Kekkaku : [Tuberculosis]. v. ´66. n. '4. p. '291-7	japones
1992. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid streptomycin and rifampicin. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´73. n. '1. p. '59-67	Intervenção
1992. A controlled clinical trial of rifapentine containing chemotherapy regimens for bacillary tuberculosis - Results at three years. Chinese Journal of Antibiotics. v. ´17. n. '5. p. '313-22	Falta de dados

Chan SL, Yew WW, Ma WK, Girling DJ, Aber VR, Felmingham D, Allen BW, Mitchison DA, 1992. The early bactericidal activity of rifabutin measured by sputum viable counts in Hong Kong patients with pulmonary tuberculosis. Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´73. n. '1. p. '33-8	População
Brandli O, Dreher D, Morger D, 1993. Treatment of tuberculosis with isoniazid, rifampin and pyrazinamide. Schweizerische medizinische Wochenschrift. v. ´123. n. '25. p. '1300-6	Falta de dados
Kennedy N, Fox R, Kisyombe GM, Saruni AO, Uiso LO, Ramsay AR, Ngowi FI, Gillespie SH, 1993. Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. The American review of respiratory disease. v. ´148. n. '6 Pt 1. p. '1547-51	Tipo de estudo
Mohanty KC, Dhamgaye TM, 1993. Controlled trial of ciprofloxacin in short-term chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Chest. v. ´104. n. '4. p. '1194-8	População
Macnab MF, Bohmer PD, Seager JR, 1994. Evaluation of the 3-drug combination, Rifater, versus 4-drug therapy in the ambulatory treatment of tuberculosis in Cape Town. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. v. ´84. n. '6. p. '325-8	Tipo de estudo
Okwera A, Whalen C, Byekwaso F, Vjecha M, Johnson J, Huebner R, Mugerwa R, Ellner J, 1994. Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. The Makerere University-Case Western University Research Collaboration. Lancet (London, England). v. ´344. n. '8933. p. '1323-8	População
Wada M, Yosiyama T, Yosikawa M, Ogata H, Sugie T, Nakasono T, Sugita H, 1994. [Six-month short course chemotherapy containing pyrazinamide for initial treatment of pulmonary tuberculosis]. Kekkaku : [Tuberculosis]. v. ´69. n. '11. p. '671-80	japones
Chaulet P, Boulahbal F, 1995. [Clinical trial of a combination of three drugs in fixed proportions in the treatment of tuberculosis. Groupe de Travail sur la Chimiotherapie de la Tuberculose]. Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´76. n. '5. p. '407-12	Falta de dados
Gupta ML, Bhattacharya P, 1995. Rifabutin for the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational randomized comparative study versus rifampicin. Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´76. n. '6. p. '582-3	Tipo de estudo
Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, Portaels F, Willame JC, Mandala JK, Kaboto M, et al., 1995. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. The New England journal of medicine. v. ´332. n. '12. p. '779-84	Tipo de estudo
Punnotok J, Pumprueg U, Chakorn T, 1995. A comparison of two short course tuberculosis chemotherapy regimens, both using Rifater during an intensive phase, with a 3 year follow-up. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. v. ´78. n. '6. p. '298-304	População

Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, Lutalo T, Tugume S, Kityo C, Rubaramira R, Mugyenyi P, Okwera A, Mugerwa R, 1995. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. A single-blind randomized evaluation in Ugandan patients with HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis. Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´76. n. '3. p. '210-8	População
1996. A controlled trial of a 4-weekly supplement of rifampicin pyrazinamide and streptomycin in the continuation phase of a 7-month daily chemotherapy regimen for pulmonary tuberculosis. Tanzania/British Medical Research Council Collaborative Investigation. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. v. ´86. n. '8. p. '960-5	População
Lee CN, Lin TP, Chang MF, Jimenez MV, Dolfi L, Olliaro P, 1996. Rifabutin as salvage therapy for cases of chronic multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in Taiwan. Journal of chemotherapy (Florence, Italy). v. ´8. n. '2. p. '137-43	Tipo de estudo
McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, Mabuza B, Bredell M, Felten MK, Fourie PB, 1996. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. v. ´154. n. '5. p. '1462-7	População
Zhang LX, Kan GQ, Tu DH, Wan LY, Faruqi AR, 1996. Fixed-dose combination chemotherapy versus multiple, single-drug chemotherapy for tuberculosis. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental. v. ´57. n. '11. p. '849-56	População
Chambers HF, Kocagoz T, Sipit T, Turner J, Hopewell PC, 1998. Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. v. ´26. n. '4. p. '874-7	Intervenção
el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, Olibrice M, Medard F, Chirgwin KD, Mildvan D, Jones BE, Telzak EE, Klein O, Heifets L, Hafner R, 1998. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. v. ´26. n. '5. p. '1148-58	Intervenção
Tam CM, Chan SL, Lam CW, Leung CC, Kam KM, Morris JS, Mitchison DA, 1998. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis. Initial report. American journal of respiratory and critical care medicine. v. ´157. n. '6 Pt 1. p. '1726-33	População

Rabarijaona L, Boisier P, Ratsirahonana O, Razafinimanana J, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Ramarokoto H, Cauchoix B, Auregan G, 1999. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´3. n. '1. p. '42-6	Intervenção
Teo SK, 1999. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´3. n. '2. p. '126-32	População
Yew WW, Cheung SW, Chau CH, Chan CY, Leung CK, Cheng AF, Wong CF, 1999. Serum pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis during therapy. International journal of clinical pharmacology research. v. ´19. n. '3. p. '65-71	Intervenção
Wei S, Wenyi C, Cunzhi L, Yanhong Y, Yuzhen X, Zhaosheng S, 2000. A randomized controlled study of sparfloxacin and ofloxacin in the treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. Chinese Journal of Antibiotics. v. ´25. n. '1. p. '53-5	chines
Akbri MZ, Fatima N, ul Haque E, Shiekh AS, Bhatti MS, 2001. Liver function tests in patients of pulmonary tuberculosis using four different drug regimens. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC. v. ´13. n. '2. p. '5-10	Tipo de estudo
Donald PR, Sirgel FA, Venter A, Parkin DP, Van de Wal BW, Barendse A, Smit E, Carman D, Talent J, Maritz J, 2001. Early bactericidal activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid in patients with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis. Scandinavian journal of infectious diseases. v. ´33. n. '6. p. '466-9	Falta de dados
Donald PR, Sirgel FA, Venter A, Smit E, Parkin DP, Van de Wal BW, Mitchison DA, 2001. The early bactericidal activity of amikacin in pulmonary tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´5. n. '6. p. '533-8	Intervenção
Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, Tarun T, Yazicioglu O, Horzum G, Gemci I, Ongel A, Kapakli N, Aksoy E, 2001. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´5. n. '1. p. '65-9	Tipo de estudo
Su WJ, Perng RP, 2002. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´6. n. '11. p. '1029-32	Intervenção
Teo SK, Tan KK, Khoo TK, 2002. Four-month chemotherapy in the treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis: results at 30 to 60 months. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. v. ´31. n. '2. p. '175-81	Falta de dados

Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, Morris RW, Gillespie SH, 2003. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. v. ´168. n. '11. p. '1342-5	Intervenção
Gravendeel JM, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA, 2003. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. Tuberculosis (Edinburgh, Scotland). v. ´83. n. '1-3. p. '183-6	Intervenção
Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA, 2004. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. Lancet (London, England). v. ´364. n. '9441. p. '1244-51	População
Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H, 2004. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. Antimicrobial agents and chemotherapy. v. ´48. n. '3. p. '780-2	Intervenção
Santha T, Rehman F, Mitchison DA, Sarma GR, Reetha AM, Prabhaker R, 2004. Split-drug regimens for the treatment of patients with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis--a unique approach. Tropical medicine & international health : TM & IH. v. ´9. n. '5. p. '551-8	População
Zheng XM, Li SM, Xing BC, 2004. [Short-term effect of treatment protocol utilizing levofloxacin, pasiniazide and M. Vaccae on multi-drug resistant pulmonary tuberculosis]. Di 1 jun yi da xue xue bao = Academic journal of the first medical college of PLA. v. ´24. n. '5. p. '574-5, 8	chines
Marra F, Marra CA, Moadebi S, Shi P, Elwood RK, Stark G, FitzGerald JM, 2005. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events. Chest. v. ´128. n. '3. p. '1406-13	Tipo de estudo
Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, Choudhri S, Daley CL, Munsiff SS, Zhao Z, Vernon A, Chaisson RE, 2006. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. v. ´174. n. '3. p. '331-8	Intervenção
Chukanov VI, Komissarova OG, Maishin V, Abdullaev R, Kononets AS, 2006. [Efficiency of a new standard chemotherapy regimen in the treatment of patients with recurrent pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. v. . n. '8. p. '9-13	russo
Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, Daley CL, Peloquin CA, Eisenach KD, Jankus DD, Debanne SM, Charlebois ED, Maciel E, Palaci M, Dietze R, 2006. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´10. n. '6. p. '605-12	Intervenção
Zhang X, Li M, Hu CM, Yu J, Lin FS, Mao KJ, Zhang XR, Wu YJ, 2006. Clinic assessment of rifabutin in the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Chinese Journal of Antibiotics. v. ´31. n. '4. p. '223-4+42	chines

Zhu LZ, Fu Y, Chu NH, Ye ZZ, Xiao HP, Wang W, Yuan SL, Zhang X, Luo YA, Ma LP, 2006. [A controlled clinical trial of long course chemotherapy regimens containing rifabutin in the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis]. Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. v. ´29. n. '8. p. '520-3	chines
Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H, 2008. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´12. n. '2. p. '139-45	População
Li L, Zheng SH, Chu NH, Xie YG, Yang YZ, Li Q, Wang XM, Yan XL, Tan WG, Miao ZP, Duanmu HJ, 2008. [Effects of two treatment regimens for drug-resistant tuberculosis in tuberculosis control project areas: a comparative study]. Zhonghua yi xue za zhi. v. ´88. n. '48. p. '3387-91	chines
Sokolova GB, Khaimenova T, Lazareva Ia V, Khaimenov A, 2008. [Sparfloxacin in combined therapy for pulmonary tuberculosis]. Antibiotiki i khimioterapiia = Antibiotics and chemoterapy [sic]. v. ´53. n. '5-6. p. '21-7	russo
Alavi SM, 2009. Comparative evaluation of three and six month therapeutic regimens for smear negative pulmonary tuberculosis. Jundishapur Journal of Microbiology. v. ´2. n. '1. p. '14-7	População
Bartacek A, Schutt D, Panosch B, Borek M, 2009. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´13. n. '6. p. '760-6	População
Conde MB, Efron A, Loredo C, De Souza GR, Graca NP, Cezar MC, Ram M, Chaudhary MA, Bishai WR, Kritski AL, Chaisson RE, 2009. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. Lancet (London, England). v. ´373. n. '9670. p. '1183-9	Intervenção
Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, Pistorius C, Krause R, Bogoshi M, Churchyard G, Venter A, Allen J, Palomino JC, De Marez T, van Heeswijk RP, Lounis N, Meyvisch P, Verbeeck J, Parys W, de Beule K, Andries K, Mc Neeley DF, 2009. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. The New England journal of medicine. v. ´360. n. '23. p. '2397-405	População
Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, Heilig CM, Bernardo J, Choudhri S, Grosset JH, Guy E, Guyadeen P, Leus MC, Maltas G, Menzies D, Nuermberger EL, Villarino M, Vernon A, Chaisson RE, 2009. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. v. ´180. n. '3. p. '273-80	Intervenção
Kang WL, Xie YG, Tan WG, Chu NH, Li L, You YH, Yang YZ, Wang XM, Yan XL, Miao ZP, Duanmu HJ, 2009. [Study on the efficacy and safety of short-term treatment including fluoroquinolones anti-tuberculosis drugs for rifampicin resistant pulmonary tuberculosis].	chines

Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi. v. ´30. n. '2. p. '179-83	
Zaitzeva SI, Matveeva SL, Gerasimova TG, Pashkov YN, Butov DA, Pylypchuk VS, Frolov VM, Kutsyna GA, 2009. Treatment of cavitary and infiltrating pulmonary tuberculosis with and without the immunomodulator Dzherelo. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. v. ´15. n. '12. p. '1154-62	Tipo de estudo
Katiyar SK, Bihari S, Prakashi S, 2010. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Japanese Journal of Chest Diseases. v. ´69. n. '2. p. '172-3	chines
Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, Sreenivas V, Singh S, 2010. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. v. ´50. n. '6. p. '833-9	População
Udwadia ZF, Sen T, Moharil G, 2010. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective. The European respiratory journal. v. ´35. n. '4. p. '936-8; author reply 8-40	Tipo de estudo
Wang JY, Wang JT, Tsai TH, Hsu CL, Yu CJ, Hsueh PR, Lee LN, Yang PC, 2010. Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´14. n. '1. p. '65-71	Tipo de estudo
Nunn AJ, Jindani A, Enarson DA, 2011. Results at 30 months of a randomised trial of two 8-month regimens for the treatment of tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. v. ´15. n. '6. p. '741-5	População
Sajid MUD, Imran M, Siddiqique M, 2011. Addition of amikacin and levofloxacin is associated with higher culture conversion rate in pulmonary tuberculosis. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. v. ´5. n. '3. p. '450-4	pakistao
Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, Gao M, Awad M, Park SK, Shim TS, Suh GY, Danilovits M, Ogata H, Kurve A, Chang J, Suzuki K, Tupasi T, Koh WJ, Seaworth B, Geiter LJ, Wells CD, 2012. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. The New England journal of medicine. v. ´366. n. '23. p. '2151-60	População
Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, Singla N, Gupta S, Bali RK, Behera D, 2012. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. The European respiratory journal. v. ´39. n. '4. p. '956-62	Intervenção

Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, Okuda Y, Takashima T, Kamimura S, Fujio Y, Kawase I, 2013. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. European journal of clinical pharmacology. v. ´69. n. '5. p. '1091-101	Tipo de estudo
Kim SY, Yim JJ, Park JS, Park SS, Heo EY, Lee CH, Chung HS, Kim DK, 2013. Clinical effects of gemifloxacin on the delay of tuberculosis treatment. Journal of Korean medical science. v. ´28. n. '3. p. '378-82	População
Koh WJ, Lee SH, Kang YA, Lee CH, Choi JC, Lee JH, Jang SH, Yoo KH, Jung KH, Kim KU, Choi SB, Ryu YJ, Chan Kim K, Um S, Kwon YS, Kim YH, Choi WI, Jeon K, Hwang YI, Kim SJ, Lee YS, Heo EY, Lee J, Ki YW, Shim TS, Yim JJ, 2013. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. v. ´188. n. '7. p. '858-64	População
Petrenko VI, Radysh HV, 2013. [Treatment of drug resistant destructive pulmonary tuberculosis: gemifloxacin and other fluoroquinolones clinical efficiency and tolerance at the end of initial phase of treatment]. Likars'ka sprava. v. . n. '8. p. '55-63	ucraniano
Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, Cirule A, Leimane V, Kurve A, Levina K, Geiter LJ, Manissero D, Wells CD, 2013. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. The European respiratory journal. v. ´41. n. '6. p. '1393-400	Tipo de estudo
Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, Leimane V, Andries K, Bakare N, De Marez T, Haxaire-Theeuwes M, Lounis N, Meyvisch P, De Paepe E, van Heeswijk RP, Dannemann B, 2014. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. The New England journal of medicine. v. ´371. n. '8. p. '723-32	População
Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, Narunsky K, du Bois J, Venter A, Phillips PP, Gillespie SH, McHugh TD, Hoelscher M, Heinrich N, Rehal S, van Soolingen D, van Ingen J, Magis-Escurra C, Burger D, Plemper van Balen G, Aarnoutse RE, 2015. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. v. ´191. n. '9. p. '1058-65	Tipo de estudo
Gupta R, Geiter LJ, Wells CD, Gao M, Cirule A, Xiao H, 2015. Delamanid for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. The New England journal of medicine. v. ´373. n. '3. p. '291-2	Tipo de estudo
Song T, Lee M, Jeon HS, Park Y, Dodd LE, Dartois V, Follman D, Wang J, Cai Y, Goldfeder LC, Olivier KN, Xie Y, Via LE, Cho SN, Barry CE, 3rd, Chen RY, 2015. Linezolid Trough Concentrations Correlate with Mitochondrial Toxicity-Related Adverse Events in the Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. EBioMedicine. v. ´2. n. '11. p. '1627-33	Tipo de estudo

Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, Li M, Li F, Wu M, Zhu Y, Sun H, Gu J, Wang X, Zhang Z, 2015. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. v. ´60. n. '9. p. '1361-7	População
Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, Wu M, Zen L, Sun H, Liu Y, Gu J, Lin F, Wang X, Zhang Z, 2015. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. The European respiratory journal. v. ´45. n. '1. p. '161-70	População
Kang YA, Shim TS, Koh WJ, Lee SH, Lee CH, Choi JC, Lee JH, Jang SH, Yoo KH, Jung KH, Kim KU, Choi SB, Ryu YJ, Kim KC, Um S, Kwon YS, Kim YH, Choi WI, Jeon K, Hwang YI, Kim SJ, Lee HK, Heo E, Yim JJ, 2016. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. Annals of the American Thoracic Society. v. ´13. n. '3. p. '364-70	População
Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, Chen MP, Benator DA, Gordin F, Benson CA, Chaisson RE, Villarino ME, 2016. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS (London, England). v. ´30. n. '10. p. '1607-15	Tipo de estudo
Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, Khaidarkhanova Z, Mohr E, Sinha A, Skrahina A, Vambe D, Vasilyeva I, Lachenal N, Varaine F, 2017. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. Emerging Infectious Diseases. v. ´23. n. '10. p. '1746-8	Tipo de estudo
Naidoo A, Chirehwa M, McIlleron H, Naidoo K, Essack S, Yende-Zuma N, Kimba-Phongi E, Adamson J, Govender K, Padayatchi N, Denti P, 2017. Effect of rifampicin and efavirenz on moxifloxacin concentrations when co-administered in patients with drug-susceptible TB. The Journal of antimicrobial chemotherapy. v. ´72. n. '5. p. '1441-9	Tipo de estudo
Patel N, Jagannath K, Vora A, Patel M, Patel A, 2017. A Randomized, Controlled, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Risorine with Conventional Rifampicin in the Treatment of Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients. The Journal of the Association of Physicians of India. v. ´65. n. '9. p. '48-54	População
Svensson EM, Karlsson MO, 2017. Modelling of mycobacterial load reveals bedaquiline's exposure-response relationship in patients with drug-resistant TB. The Journal of antimicrobial chemotherapy. v. ´72. n. '12. p. '3398-405	Falta de dados
Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, Menon PA, Lakshman S, Chandrasekaran P, Sivaramakrishnan GN, Reddy D, Kannabiran BP, Agiboth HKK, Krishnamoorthy V, Rathinam S, Chockalingam C, Manoharan T, Ayyamperumal M, Jayanthi N, Satagopan K, Narayanan R, Krishnaraja R, Sathiyavelu S, Kesavamurthy B, Suresh C, Selvachitiram M, Arasan G, Susaimuthu S, Rathinam P, Angamuthu P, Jayabal L, Murali L, Ramachandran R, Tripathy SP, Swaminathan S, 2018. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine. v. ´178. n. '4. p. '485-93	Intervenção

Nageswari AD, Rajanandh MG, Uday MKRA, Nasreen RJ, Pujitha RR, Prathiksha G, 2018. Effect of rifampin with bio-enhancer in the treatment of newly diagnosed sputum positive pulmonary tuberculosis patients: A double-center study. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. v. ´12. n. . p. '73-7	Falta de dados
Wang Q, Pang Y, Jing W, Liu Y, Wang N, Yin H, Zhang Q, Ye Z, Zhu M, Li F, Liu P, Wu T, Chen W, Wu W, Qin Z, Qiu C, Deng Q, Xu T, Wang J, Guo R, Du Y, Wang J, Huang H, Chen X, Chu N, 2018. Clofazimine for Treatment of Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in China. Antimicrobial agents and chemotherapy. v. ´62. n. '4. p.	População
Yan L, Kan X, Zhu L, Xu K, Yin J, Jie L, Li Y, Yue J, Cui W, Du J, Wang L, Tan S, Jiang X, Zeng Z, Xu S, Wang L, Chen Y, He W, Gao X, Bai D, Zhao C, Yan X, Zhu Y, Fan Y, Xie L, Deng A, Zhang Q, Xiao H, 2018. Short-course Regimen for Subsequent Treatment of Pulmonary Tuberculosis: A Prospective, Randomized, Controlled Multicenter Clinical Trial in China. Clinical therapeutics. v. ´40. n. '3. p. '440-9	População
Duan H, Chen X, Li Z, Pang Y, Jing W, Liu P, Wu T, Cai C, Shi J, Qin Z, Yin H, Qiu C, Li C, Xia Y, Chen W, Ye Z, Li Z, Chen G, Wang S, Liu Y, Chu L, Zhu M, Xu T, Wang Q, Wang J, Du Y, Wang J, Chu N, Xu S, 2019. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. v. ´25. n. '2. p. '190-5	Tipo de estudo
Hagiwara E, Suido Y, Asaoka M, Katano T, Okuda R, Sekine A, Kitamura H, Baba T, Komatsu S, Ogura T, 2019. Safety of pyrazinamide-including regimen in late elderly patients with pulmonary tuberculosis: A prospective randomized open-label study. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. v. . n. . p.	População
Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, van Deun A, Dat PT, Lan N, Master I, Mebrahtu T, Meressa D, Moodliar R, Ngubane N, Sanders K, Squire SB, Torrea G, Tsogt B, Rusen ID, 2019. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. The New England journal of medicine. v. ´380. n. '13. p. '1201-13	Intervenção
von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Jr., Ticona E, Segura P, Cadena E, Yu C, Cirule A, Lizarbe V, Davidaviciene E, Domente L, Variava E, Caoili J, Danilovits M, Bielskiene V, Staples S, Hittel N, Petersen C, Wells C, Hafkin J, Geiter LJ, Gupta R, 2019. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. The Lancet Respiratory medicine. v. ´7. n. '3. p. '249-59	População
Borisov SE, Filippov AV, Ivanova DA, Ivanushkina TN, Litvinova NV, Garmash YUYU, 2019. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: Immediate and final results. Tuberculosis and Lung Diseases. v. 97(5). n. . p.	russo
Du Y, Qiu C, Chen X, et al, 2019. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China. Clin Infect Dis. v. . n. . p.	População

Morozova TI, Otpuschennikova ON, 2019. Experience of using rifapentine in continuation phase of treatment of adult tuberculosis cases. Tuberculosis and Lung Diseases. v. 97(6):31-35. n. . p.	russo
Tabassum MN, Gureja AW, Tabassum S, Sheikh MU, Noor S, Ikram N, 2019. Clinical trial of linezolid in treatment of multi drug resistant tuberculosis at public sector hospital lahore. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. v. 13(4):796-799. n. . p.	Falta de dados
Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mitarai S, Kurosawa K, Saito Y, Koh T, 2019. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of bedaquiline in Japanese patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An interim analysis of an open-label, phase 2 study. Respir Investig. v. 57(4):345-353. n. . p.	Intervenção
Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, et al, 2020. Early Bactericidal Activity of Different Isoniazid Doses for Drug Resistant TB (INHindsight): A Randomized Open-label Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. v. . n. . p.	Intervenção
Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al, 2020. High-dose rifapentine with or without moxifloxacin for shortening treatment of pulmonary tuberculosis: Study protocol for TBTC study 31/ACTG A5349 phase 3 clinical trial. Contemporary Clinical Trials. v. 90. n. . p.	Tipo de estudo
Kim JH, Kwon OJ, Kim YS, Park MS, Hwang S, Shim TS, 2020. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. Respir Investig. v. 58(1):45-51. n. . p.	Intervenção
Nabisere R, Musaazi J, Denti P, et al, 2020. Pharmacokinetics, SAfety/tolerability, and EFficacy of high-dose RIFampicin in tuberculosis-HIV co-infected patients on efavirenz- or dolutegravir-based antiretroviral therapy: Study protocol for an open-label, phase II clinical trial (SAEFRIF). Trials. v. 21(1). n. . p.	Tipo de estudo
Perumal R, Padayatchi N, Yende-Zuma N, Naidoo A, Govender D, Naidoo K, 2020. A Moxifloxacin-based Regimen for the Treatment of Recurrent, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis: An Open-label, Randomized, Controlled Trial. Clinical Infectious Diseases. v. 70(1):90-98. n. . p.	Tipo de estudo
Velayutham B, Jawahar MS, Nair D, et al, 2020. 4-month moxifloxacin containing regimens in the treatment of patients with sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India - a randomised clinical trial. Trop Med Int Health. v. . n. . p.	Intervenção

APÊNDICE 04 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA POR JADAD DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

ESTUDO (AUTOR/ANO)	O ESTUDO FOI DESCRITO COMO RANDOMIZADO?	A RANDOMIZAÇÃO FOI DESCRITA E É ADEQUADA?	O ESTUDO FOI DUPLO-CEGO?	O CEGAMENTO FOI DESCRITO E É ADEQUADO?	FORAM DESCRITAS AS PERDAS E EXCLUSÃO?	TOTAL JADAD
Gonzalez-Montaner et al/1994	1	0	0	0	1	2
Kennedy et al/1996	1	1	0	0	1	3
Sharifi-Mood et al/2006	1	1	0	0	1	3
Ruslami et al/2007	1	0	1	1	0	3
Rustomjee et al/2008	1	0	0	0	1	2
Diacon et al/2012	1	0	0	0	1	2
Diacon et al/2012	1	1	1	0	1	4
Diacon et al/2013	1	1	1	0	0	3
Gillespie et al/2014	1	1	1	0	1	4
Jindani et al/2014	1	1	1	0	0	3
Merle et al/2015	1	1	0	0	1	3
Dawson et al/2015(2)	1	1	0	0	1	3
Dawson et al/2015	1	0	0	0	1	2
Diacon et al/2015	1	1	0	0	1	3
Dorman et al/2015	1	0	1	0	1	3
Conde et al/2016	1	1	0	0	1	3
Jindani et al/2016	1	1	0	0	1	3
Boeree et al/2017	1	1	0	0	1	3
Velasquez et al/2018	1	0	0	0	1	2
Hagiwara et al/2018	1	0	0	0	1	2
Lee et al/2019	1	1	0	0	1	3
Perumal et al/2019	1	1	0	0	1	3
Tweed et al/2019	1	0	0	0	1	2
Diacon et al/2020	1	0	0	0	1	2

FONTE: O autor (2020)
NOTA: Pontuação obtida para cada estudo na Escala de Jadad. Total ≥ 3 pontos indica boa qualidade metodológica.

APÊNDICE 05 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA POR COCHRANE COLLABORATION

Autor/Ano	Geração da sequência de randomização	Sigilo da alocação	Cegamento de participantes e equipe	Cegamento na avaliação de desfecho	Dados incompletos de desfechos	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes de vieses
	Viés de Seleção		Viés de performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de relato	Outros vieses
Gonzalez-Montaner et al/1994	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
Kennedy et al/1996	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
Sharifi-Mood et al/2006	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Ruslami et al/2007	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO	BAIXO
Rustomjee et al/2008	INCERTO	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO
Diacon et al/2012	INCERTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
Diacon et al/2012	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO
Diacon et al/2013	INCERTO	BAIXO	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO
Gillespie et al/2014	BAIXO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO
Jindani et al/2014	BAIXO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO
Merle et al/2015	BAIXO	BAIXO	ALTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	BAIXO
Dawson et al/2015	BAIXO	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO
Dawson et al/2015	INCERTO	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO
Diacon et al/2015	BAIXO	INCERTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
Dorman et al/2015	INCERTO	INCERTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	BAIXO
Conde et al/2016	BAIXO	INCERTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO
Jindani et al/2016	BAIXO	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	BAIXO
Boeree et al/2017	BAIXO	INCERTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	INCERTO
Velasquez et al/2018	INCERTO	ALTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Hagiwara et al/2018	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Lee et al/2019	BAIXO	BAIXO	ALTO	ALTO	BAIXO	INCERTO	BAIXO
Perumal et al/2019	BAIXO	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	INCERTO	BAIXO
Tweed et al/2019	INCERTO	INCERTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Diacon et al/2020	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO

FONTE: O autor (2020)

APÊNDICE 06 – ANÁLISES DE CONSISTÊNCIA DAS META-ANÁLISE

FIGURA A6a – ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA PARA A CONVERSÃO DE CULTURA AO FIM DO TRATAMENTO

R20HMZ(12) + RH(14)	1,33 (0,34, 4,60)	0,92 (0,26, 2,92)	0,97 (0,28, 3,05)	0,83 (0,20, 3,79)	2,19 (0,35, 12,84)	0,68 (0,19, 2,20)	0,85 (0,17, 4,08)	0,55 (0,12, 2,67)	1,17 (0,28, 5,46)	1,03 (0,22, 4,65)	1,02 (0,21, 4,45)
	R20HSqZ(12) + RH(14)	0,67 (0,19, 2,58)	0,73 (0,23, 2,44)	0,66 (0,15, 3,07)	1,57 (0,27, 9,99)	0,50 (0,14, 1,92)	0,63 (0,13, 3,09)	0,42 (0,09, 2,04)	0,93 (0,21, 4,38)	0,78 (0,17, 3,78)	0,75 (0,16, 3,62)
		R35HEZ(12) + RH(14)	1,06 (0,35, 3,40)	0,93 (0,23, 4,48)	2,38 (0,43, 14,30)	0,75 (0,22, 2,54)	0,93 (0,21, 4,25)	0,60 (0,14, 2,93)	1,33 (0,32, 6,36)	1,13 (0,26, 5,40)	1,13 (0,25, 5,03)
			RHEZ(8) + RH(18)	0,87 (0,36, 2,29)	2,22 (0,60, 8,46)	0,71 (0,22, 2,14)	0,87 (0,32, 2,41)	0,58 (0,22, 1,60)	1,26 (0,51, 3,39)	1,09 (0,41, 2,92)	1,05 (0,39, 2,72)
				RHMZ(17) + placebo(9)	2,47 (0,48, 12,68)	0,82 (0,17, 3,23)	1,01 (0,25, 3,65)	0,68 (0,17, 2,48)	1,46 (0,55, 3,66)	1,25 (0,32, 4,60)	1,19 (0,29, 4,49)
					RHMZ(8) + RHM(16)	0,32 (0,05, 1,82)	0,39 (0,07, 2,06)	0,26 (0,05, 1,37)	0,57 (0,11, 3,02)	0,48 (0,10, 2,47)	0,50 (0,09, 2,40)
						RHSqZ(12) + RH(14)	1,24 (0,28, 5,62)	0,82 (0,19, 3,92)	1,80 (0,44, 8,36)	1,53 (0,35, 7,05)	1,55 (0,33, 6,57)
							RHZ(8)Lz(2) + RH(20)	0,68 (0,25, 1,82)	1,44 (0,38, 5,79)	1,25 (0,31, 5,23)	1,22 (0,30, 4,91)
								RHZ(8)Lz(4) + RH(18)	2,15 (0,56, 8,86)	1,85 (0,46, 7,46)	1,80 (0,44, 7,23)
									RMEZ(17) + placebo(9)	0,89 (0,22, 3,32)	0,83 (0,20, 3,20)
										Rfb150HEZ(8) + Rfb150H(18)	0,96 (0,35, 2,56)
											Rfb300HEZ(8) + Rfb300H(18)

As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita, e a proporção estimada está na célula em comum entre a coluna.

FIGURA A6b – ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA PARA A CULTURA NEGATIVA APÓS FIM DA FASE INTENSIVA EM MEIO L-J

B200Pa200Z(8)	1,05 (0,27, 6,20)	1,16 (0,27, 6,47)	0,92 (0,28, 4,20)	0,74 (0,18, 4,97)	1,14 (0,27, 6,85)	1,35 (0,34, 7,31)	2,14 (0,34, 14,01)	3,93 (0,65, 44,99)	0,76 (0,14, 6,17)	0,57 (0,10, 4,30)	2,18 (0,33, 16,77)	3,08 (0,48, 21,66)
	R15HEZ(8)	1,20 (0,48, 2,48)	0,93 (0,37, 1,96)	0,76 (0,21, 2,49)	1,19 (0,31, 3,59)	1,38 (0,40, 3,80)	1,96 (0,37, 7,59)	5,15 (0,70, 24,96)	0,90 (0,16, 3,47)	0,50 (0,12, 2,54)	2,26 (0,37, 9,49)	2,80 (0,49, 12,37)
		R20HEZ(8)	0,79 (0,35, 1,80)	0,60 (0,20, 2,30)	0,93 (0,30, 3,29)	1,05 (0,38, 3,49)	1,73 (0,33, 7,11)	3,93 (0,64, 23,91)	0,74 (0,15, 3,09)	0,45 (0,11, 2,37)	2,01 (0,36, 8,55)	2,52 (0,47, 12,05)
			RHEZ(8)	0,78 (0,34, 2,21)	1,22 (0,51, 3,11)	1,41 (0,68, 3,12)	2,22 (0,54, 7,27)	4,96 (1,03, 26,73)	0,93 (0,23, 3,23)	0,57 (0,19, 2,37)	2,64 (0,55, 9,05)	3,07 (0,75, 12,36)
				RHGZ(8)	1,55 (0,40, 5,68)	1,75 (0,50, 5,77)	2,80 (0,45, 11,15)	6,52 (0,91, 40,11)	1,22 (0,19, 5,08)	0,68 (0,16, 3,88)	3,27 (0,48, 14,56)	3,77 (0,70, 19,58)
					RHMZ(8)	1,13 (0,46, 2,90)	1,76 (0,32, 7,45)	4,28 (0,64, 25,26)	0,79 (0,14, 3,21)	0,44 (0,11, 2,46)	2,13 (0,33, 9,37)	2,46 (0,46, 12,38)
						RMEZ(8)	1,51 (0,30, 6,17)	3,77 (0,59, 21,30)	0,69 (0,13, 2,60)	0,38 (0,10, 2,01)	1,82 (0,31, 7,60)	2,10 (0,42, 10,17)
							Rp15HEZ(8)	2,13 (0,48, 13,66)	0,39 (0,07, 2,79)	0,27 (0,05, 2,11)	1,04 (0,16, 7,66)	1,43 (0,33, 6,57)
								Rp20HEZ(8)	0,18 (0,02, 1,42)	0,11 (0,02, 1,02)	0,52 (0,05, 4,39)	0,70 (0,10, 3,28)
									Rp450HEZ(8)	0,60 (0,11, 4,63)	2,86 (0,66, 10,04)	3,62 (0,50, 24,06)
										Rp450MHZ(8)	4,30 (0,51, 22,60)	5,28 (0,70, 29,24)
											Rp600HEZ(8)	1,42 (0,19, 10,29)
												Rp10HEZ(8)

As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita, e a proporção estimada está na célula em comum entre a coluna.

FIGURA A6c – ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA PARA A CULTURA NEGATIVA APÓS FIM DA FASE INTENSIVA EM MEIO MGIT

B200Pa200Z(8)	0,63 (0,09, 4,30)	0,68 (0,10, 4,92)	0,31 (0,07, 1,24)	0,40 (0,06, 2,50)	0,32 (0,06, 1,46)	0,23 (0,03, 1,43)	0,38 (0,07, 1,92)	0,55 (0,08, 3,73)	1,17 (0,15, 8,66)	0,54 (0,07, 4,05)	0,59 (0,08, 4,64)	0,64 (0,08, 4,40)	0,68 (0,10, 4,88)
	MPa100Z(8)	1,08 (0,28, 4,10)	0,48 (0,12, 1,95)	0,62 (0,09, 4,20)	0,50 (0,09, 2,35)	0,37 (0,05, 2,36)	0,59 (0,12, 2,95)	0,89 (0,13, 5,79)	1,83 (0,25, 13,00)	0,85 (0,12, 6,50)	0,95 (0,12, 7,48)	0,99 (0,13, 7,11)	1,11 (0,17, 7,60)
		MPa200Z(8)	0,46 (0,11, 1,73)	0,58 (0,08, 3,65)	0,47 (0,09, 2,05)	0,35 (0,05, 2,15)	0,57 (0,11, 2,75)	0,82 (0,12, 5,44)	1,67 (0,23, 12,97)	0,80 (0,11, 5,53)	0,91 (0,12, 7,13)	0,94 (0,14, 6,54)	1,07 (0,16, 6,76)
			RHEZ(8)	1,28 (0,34, 4,23)	1,05 (0,45, 2,01)	0,75 (0,20, 2,71)	1,22 (0,56, 2,85)	1,78 (0,48, 6,87)	3,69 (0,94, 16,38)	1,73 (0,45, 7,20)	1,94 (0,45, 8,85)	2,01 (0,50, 8,23)	2,28 (0,62, 8,82)
				RHGZ(8)	0,81 (0,22, 2,86)	0,60 (0,15, 2,38)	0,97 (0,24, 4,33)	1,45 (0,23, 8,84)	3,01 (0,47, 21,36)	1,34 (0,22, 9,77)	1,54 (0,24, 11,16)	1,59 (0,25, 11,21)	1,76 (0,31, 11,47)
					RHMZ(8)	0,72 (0,20, 2,78)	1,15 (0,51, 3,34)	1,72 (0,41, 8,65)	3,57 (0,80, 19,19)	1,66 (0,38, 9,17)	1,88 (0,38, 10,90)	1,96 (0,44, 9,85)	2,18 (0,54, 10,70)
						RHOZ(8)	1,63 (0,39, 7,58)	2,42 (0,41, 16,13)	4,83 (0,80, 38,17)	2,30 (0,36, 16,90)	2,59 (0,39, 19,62)	2,71 (0,41, 18,76)	2,99 (0,52, 21,46)
							RMEZ(8)	1,48 (0,30, 7,00)	3,01 (0,62, 16,02)	1,39 (0,28, 7,35)	1,59 (0,29, 8,55)	1,62 (0,31, 8,30)	1,84 (0,38, 8,67)
								Rp15HEZ(8)	2,09 (0,53, 8,54)	0,96 (0,14, 6,50)	1,07 (0,15, 8,14)	1,15 (0,16, 7,33)	1,24 (0,32, 4,91)
									Rp20HEZ(8)	0,47 (0,06, 3,06)	0,52 (0,07, 3,87)	0,54 (0,07, 3,75)	0,61 (0,14, 2,53)
										Rp450HEZ(8)	1,11 (0,14, 8,45)	1,19 (0,29, 4,67)	1,31 (0,20, 9,20)
											Rp450MHZ(8)	1,03 (0,13, 7,95)	1,20 (0,15, 8,48)
												Rp600HEZ(8)	1,12 (0,17, 8,26)
													Rp10HEZ(8)

As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita, e a proporção estimada está na célula em comum entre a coluna.

FIGURA A6d – ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA PARA OCORRÊNCIA DE QUALQUER EVENTO ADVERSO

R20HMZ(12) + RH(14)	0,79 (0,22, 2,88)	1,52 (0,40, 5,86)	0,81 (0,25, 2,83)	0,73 (0,15, 3,61)	1,41 (0,37, 5,59)	0,66 (0,14, 3,51)	0,79 (0,16, 4,16)	0,71 (0,15, 3,49)	0,50 (0,06, 3,88)	1,34 (0,20, 8,22)	1,27 (0,23, 7,29)	1,14 (0,21, 6,70)	1,22 (0,22, 6,92)	1,82 (0,31, 12,19)	1,32 (0,21, 8,58)
	R20HSqZ(12) + RH(14)	1,95 (0,54, 7,23)	1,02 (0,32, 3,49)	0,92 (0,18, 4,65)	1,80 (0,48, 6,79)	0,82 (0,17, 4,44)	1,00 (0,19, 5,49)	0,89 (0,18, 4,69)	0,64 (0,08, 4,95)	1,65 (0,26, 10,46)	1,58 (0,29, 8,87)	1,47 (0,27, 8,42)	1,54 (0,29, 8,40)	2,36 (0,38, 15,14)	1,66 (0,26, 11,44)
		R35HEZ(12) + RH(14)	0,53 (0,16, 1,84)	0,47 (0,10, 2,49)	0,92 (0,23, 3,69)	0,42 (0,09, 2,37)	0,51 (0,10, 2,78)	0,46 (0,10, 2,31)	0,32 (0,04, 2,62)	0,83 (0,13, 5,56)	0,83 (0,15, 4,63)	0,75 (0,14, 4,40)	0,79 (0,15, 4,54)	1,18 (0,19, 7,69)	0,85 (0,14, 5,78)
			RHEZ(8) + RH(18)	0,90 (0,32, 2,54)	1,75 (0,49, 5,98)	0,81 (0,27, 2,45)	0,98 (0,32, 2,97)	0,87 (0,31, 2,50)	0,62 (0,12, 3,03)	1,61 (0,39, 6,59)	1,57 (0,47, 5,13)	1,44 (0,42, 4,79)	1,52 (0,45, 4,91)	2,29 (0,57, 9,55)	1,61 (0,40, 6,92)
				RHMZ(17) + placebo(9)	1,93 (0,38, 9,65)	0,90 (0,20, 4,04)	1,09 (0,25, 4,94)	0,97 (0,34, 2,77)	0,68 (0,10, 4,56)	1,81 (0,30, 10,11)	1,75 (0,36, 8,28)	1,61 (0,35, 7,63)	1,71 (0,35, 8,17)	2,55 (0,48, 14,76)	1,84 (0,32, 10,73)
					RHSqZ(12) + RH(14)	0,46 (0,09, 2,52)	0,57 (0,11, 3,06)	0,50 (0,10, 2,62)	0,36 (0,04, 2,67)	0,92 (0,14, 5,89)	0,91 (0,16, 5,00)	0,81 (0,15, 4,74)	0,87 (0,16, 4,89)	1,30 (0,20, 9,08)	0,94 (0,15, 6,43)
						RHZ(8)Lz(2) + RH(20)	1,21 (0,41, 3,62)	1,08 (0,23, 4,75)	0,77 (0,10, 5,32)	1,98 (0,32, 11,76)	1,95 (0,39, 9,55)	1,80 (0,35, 9,11)	1,90 (0,37, 9,57)	2,85 (0,49, 16,53)	2,03 (0,34, 11,82)
							RHZ(8)Lz(4) + RH(18)	0,89 (0,19, 4,09)	0,64 (0,08, 4,54)	1,65 (0,26, 9,96)	1,59 (0,31, 8,00)	1,46 (0,28, 7,50)	1,56 (0,29, 7,85)	2,32 (0,40, 14,31)	1,65 (0,29, 10,28)
								RMEZ(17) + placebo(9)	0,71 (0,10, 4,78)	1,82 (0,31, 10,49)	1,81 (0,37, 8,73)	1,65 (0,34, 8,26)	1,74 (0,36, 8,47)	2,64 (0,49, 14,59)	1,87 (0,33, 10,82)
									Rfb150HEZ(8) + Rfb150H(18)	2,52 (0,54, 13,37)	2,52 (0,34, 19,78)	2,32 (0,30, 18,01)	2,45 (0,32, 18,58)	3,64 (0,43, 36,22)	2,69 (0,29, 23,47)
										Rfb300HEZ(8) + Rfb300H(18)	0,97 (0,14, 6,44)	0,89 (0,13, 5,77)	0,94 (0,15, 6,16)	1,43 (0,19, 10,63)	1,03 (0,13, 7,55)
											Rp10HEZ(8) + RH(18)	0,92 (0,28, 2,87)	0,98 (0,31, 3,02)	1,45 (0,23, 9,18)	1,03 (0,17, 6,64)
												Rp15HEZ(8) + RH(18)	1,05 (0,33, 3,33)	1,59 (0,27, 9,72)	1,14 (0,18, 7,35)
													Rp20HEZ(8) + RH(18)	1,52 (0,24, 9,71)	1,06 (0,17, 6,98)
														Rp450HEZ(8) + RH(18)	0,72 (0,18, 2,65)
															Rp600HEZ(8) + RH(18)

As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita, e a proporção estimada está na célula em comum entre a coluna.

FIGURA A6e – ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA PARA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS

R15HEZ(8) + RH(18)	7,52 (0,20, 624,02)	3,24 (0,02, 803,21)	5,04 (0,03, 1099,46)	3,58 (0,02, 721,02)	2,50 (0,05, 228,32)	0,84 (0,01, 233,92)	2,56 (0,02, 505,97)	1,32 (0,01, 327,24)	1,33 (0,01, 335,93)	3,61 (0,02, 847,81)	4,33 (0,03, 929,17)	2,28 (0,02, 574,35)	2,35 (0,02, 473,87)	0,65 (0,00, 243,33)	2,60 (0,01, 788,70)	2,52 (0,01, 639,29)	2,70 (0,01, 707,11)	8,80 (0,04, 1981,41)	**0,00 (0,00, 0,53)**	0,38 (0,00, 163,35)
	R20HEZ(8) + RH(18)	0,43 (0,00, 48,84)	0,62 (0,01, 66,75)	0,45 (0,00, 47,81)	0,34 (0,01, 10,49)	0,11 (0,00, 14,18)	0,33 (0,00, 28,50)	0,17 (0,00, 19,83)	0,17 (0,00, 16,71)	0,45 (0,00, 49,70)	0,54 (0,00, 59,64)	0,29 (0,00, 31,28)	0,31 (0,00, 23,96)	0,08 (0,00, 13,46)	0,34 (0,00, 43,09)	0,32 (0,00, 38,12)	0,37 (0,00, 42,23)	1,14 (0,01, 104,17)	**0,00 (0,00, 0,05)**	0,05 (0,00, 9,38)
		R20HMZ(12) + RH(14)	1,44 (0,06, 40,34)	1,00 (0,03, 26,95)	0,79 (0,03, 22,78)	0,26 (0,00, 35,04)	0,79 (0,01, 68,56)	0,41 (0,00, 39,33)	0,39 (0,00, 44,08)	1,11 (0,04, 30,00)	1,27 (0,02, 120,04)	0,70 (0,01, 73,19)	0,73 (0,01, 55,27)	0,19 (0,00, 25,65)	0,80 (0,01, 92,92)	0,73 (0,01, 85,37)	0,83 (0,01, 86,27)	2,50 (0,02, 255,60)	**0,00 (0,00, 0,11)**	0,12 (0,00, 19,17)
			R20HSqZ(12) + RH(14)	0,71 (0,02, 18,83)	0,52 (0,02, 13,85)	0,18 (0,00, 23,21)	0,53 (0,01, 37,85)	0,27 (0,00, 27,36)	0,27 (0,00, 26,86)	0,76 (0,03, 20,33)	0,84 (0,01, 77,28)	0,46 (0,01, 46,89)	0,48 (0,01, 40,52)	0,13 (0,00, 18,60)	0,54 (0,01, 58,97)	0,50 (0,00, 51,26)	0,55 (0,00, 53,09)	1,76 (0,02, 176,77)	**0,00 (0,00, 0,07)**	0,08 (0,00, 13,65)
				R3SHEZ(12) + RH(14)	0,75 (0,03, 21,09)	0,25 (0,00, 37,55)	0,76 (0,01, 66,38)	0,39 (0,00, 43,10)	0,38 (0,00, 40,90)	1,06 (0,04, 29,27)	1,19 (0,02, 130,56)	0,64 (0,01, 72,89)	0,69 (0,01, 55,14)	0,18 (0,00, 27,08)	0,78 (0,01, 89,69)	0,72 (0,01, 81,28)	0,79 (0,01, 85,62)	2,45 (0,03, 240,26)	**0,00 (0,00, 0,10)**	0,12 (0,00, 17,50)
					RHEZ(8) + RH(18)	0,34 (0,01, 10,29)	1,00 (0,05, 19,44)	0,51 (0,02, 12,36)	0,51 (0,02, 13,89)	1,43 (0,05, 31,97)	1,62 (0,07, 36,26)	0,88 (0,04, 21,31)	0,93 (0,04, 16,70)	0,25 (0,00, 9,77)	1,04 (0,03, 27,56)	0,92 (0,03, 27,01)	1,06 (0,03, 29,02)	3,20 (0,12, 78,86)	**0,00 (0,00, 0,11)**	0,16 (0,00, 6,62)
						RHGZ(8) + RH(18)	2,97 (0,04, 238,94)	1,56 (0,04, 40,76)	1,54 (0,05, 39,74)	4,28 (0,04, 356,13)	4,84 (0,05, 438,21)	2,73 (0,03, 234,11)	2,74 (0,03, 208,24)	0,77 (0,00, 90,70)	3,28 (0,02, 327,59)	2,83 (0,02, 302,78)	3,12 (0,02, 352,25)	9,68 (0,08, 864,45)	**0,00 (0,00, 0,46)**	0,48 (0,00, 75,47)
							RHMZ(17) + placebo(9)	0,52 (0,01, 38,93)	0,50 (0,01, 41,23)	1,45 (0,02, 96,78)	1,66 (0,02, 108,41)	0,89 (0,01, 67,26)	0,92 (0,05, 18,36)	0,24 (0,00, 28,67)	1,03 (0,01, 94,98)	0,90 (0,01, 80,60)	1,03 (0,01, 96,57)	3,18 (0,04, 230,45)	**0,00 (0,00, 0,12)**	0,16 (0,00, 18,00)
								RHMZ(8) + RH(18)	0,99 (0,04, 25,64)	2,74 (0,03, 255,12)	3,18 (0,03, 326,71)	1,71 (0,02, 154,58)	1,79 (0,02, 134,93)	0,47 (0,00, 62,94)	2,00 (0,02, 254,79)	1,87 (0,02, 184,39)	2,05 (0,02, 219,32)	6,49 (0,07, 566,76)	**0,00 (0,00, 0,30)**	0,30 (0,00, 51,27)
									RHOZ(8) + RH(18)	2,87 (0,03, 259,36)	3,29 (0,03, 302,38)	1,80 (0,02, 163,97)	1,86 (0,02, 123,50)	0,47 (0,00, 58,45)	2,07 (0,02, 214,03)	1,84 (0,02, 203,19)	2,02 (0,02, 234,13)	6,23 (0,06, 615,91)	**0,00 (0,00, 0,31)**	0,30 (0,00, 42,51)
										RHSqZ(12) + RH(14)	1,12 (0,02, 106,06)	0,62 (0,01, 62,65)	0,65 (0,01, 49,14)	0,18 (0,00, 24,21)	0,72 (0,01, 82,08)	0,69 (0,01, 70,62)	0,76 (0,01, 77,98)	2,33 (0,03, 218,70)	**0,00 (0,00, 0,08)**	0,11 (0,00, 16,58)
											RHZ(8)Lz(2) + RH(20)	0,55 (0,02, 12,83)	0,57 (0,01, 43,41)	0,14 (0,00, 18,37)	0,63 (0,01, 66,83)	0,56 (0,01, 50,62)	0,64 (0,01, 58,06)	2,04 (0,02, 150,52)	**0,00 (0,00, 0,08)**	0,10 (0,00, 12,35)
												RHZ(8)Lz(4) + RH(18)	1,05 (0,01, 63,60)	0,27 (0,00, 29,04)	1,16 (0,01, 110,62)	1,07 (0,01, 113,21)	1,17 (0,01, 115,17)	3,63 (0,04, 315,56)	**0,00 (0,00, 0,14)**	0,18 (0,00, 21,40)
													RMEZ(17) + placebo(9)	0,26 (0,00, 29,23)	1,11 (0,01, 100,94)	1,02 (0,01, 98,86)	1,13 (0,01, 94,10)	3,57 (0,05, 242,30)	**0,00 (0,00, 0,14)**	0,17 (0,00, 21,59)
														Rfb150HEZ(8) + Rfb150H(18)	4,19 (0,10, 282,29)	4,09 (0,03, 849,70)	4,47 (0,03, 846,91)	14,50 (0,10, 2522,17)	**0,00 (0,00, 0,97)**	0,67 (0,00, 160,80)
															Rfb300HEZ(8) + Rfb300H(18)	0,88 (0,01, 105,82)	1,06 (0,01, 117,82)	3,18 (0,03, 333,77)	**0,00 (0,00, 0,17)**	0,15 (0,00, 25,93)
																Rp10HEZ(8) + RH(18)	1,12 (0,03, 31,03)	3,44 (0,13, 102,42)	**0,00 (0,00, 0,18)**	0,16 (0,00, 27,38)
																	Rp15HEZ(8) + RH(18)	3,14 (0,11, 99,60)	**0,00 (0,00, 0,12)**	0,15 (0,00, 24,69)
																		Rp20HEZ(8) + RH(18)	**0,00 (0,00, 0,04)**	0,05 (0,00, 7,45)
																			Rp45OHEZ(8) + RH(18)	661173876?,76 (0,81, 92828116367093510000000000000,00)
																				Rp600HEZ(8) + RH(18)

As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita, e a proporção estimada está na célula em comum entre a coluna.

APÊNDICE 07 – GRÁFICOS COMPLETOS DA ANÁLISE SUCRA

Gráfico A7a - Conversão de cultura ao fim do tratamento

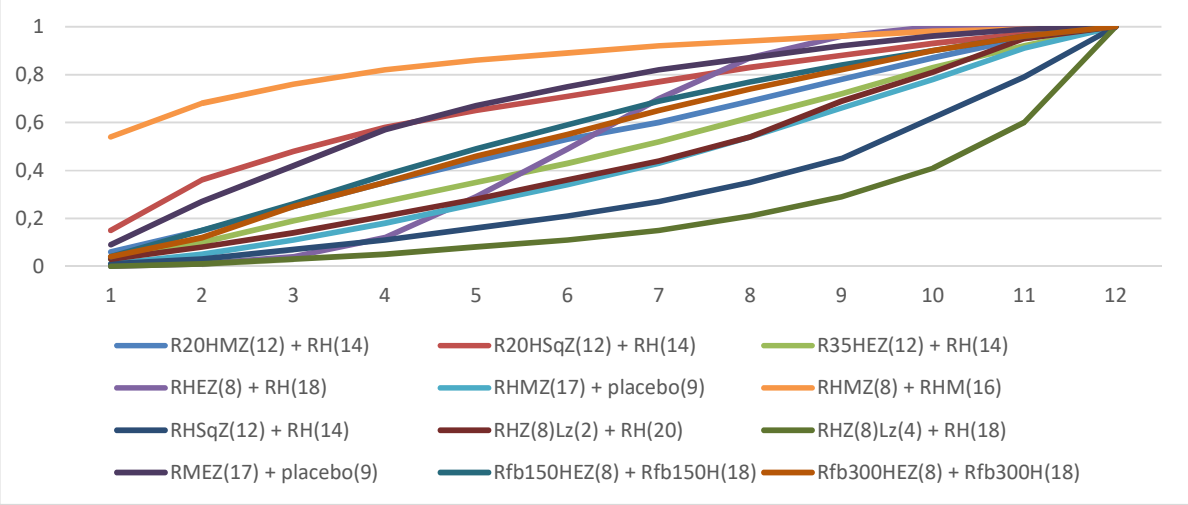


Gráfico A7b - Cultura negativa ao fim de 8 semanas em meio MGIT

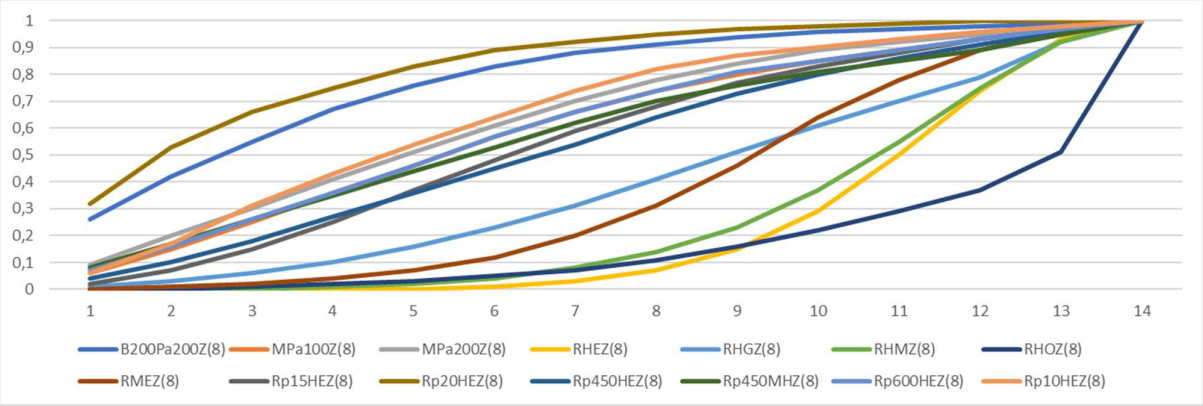


Gráfico A7c - Cultura negativa ao fim de 8 semanas em meio L-J

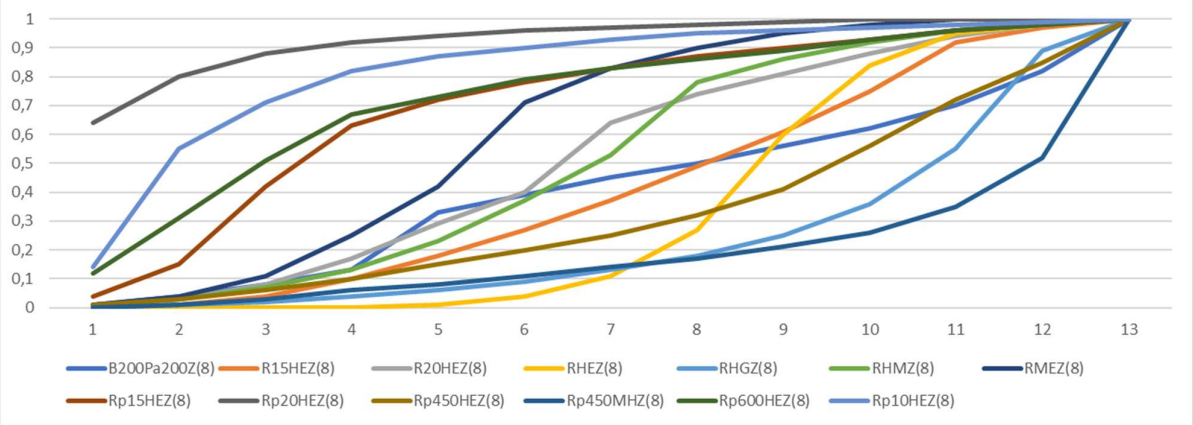


Gráfico A7d - Eventos adversos

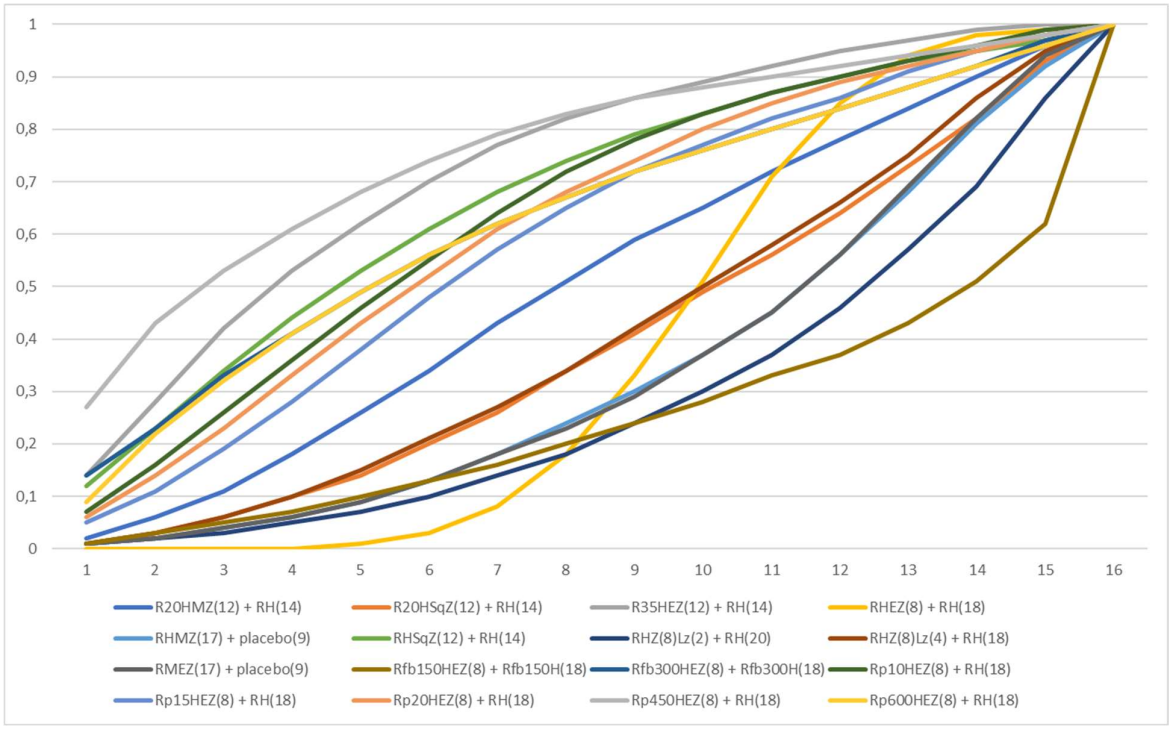
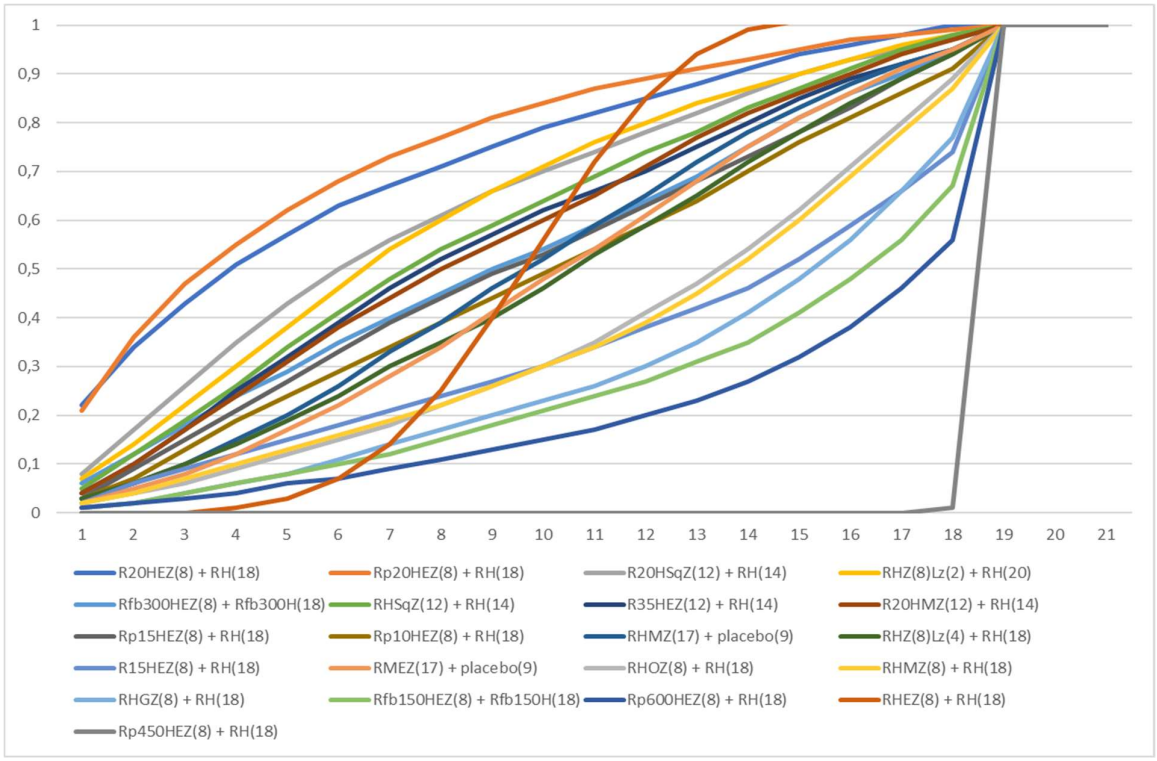


Gráfico A7e - Eventos adversos sérios



APÊNDICE 08 – ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA NA FASE INTENSIVA EM MEIO MGIT

RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA APÓS 8 SEMANAS EM MEIO MGIT.

Comparação	Efeito na direta	Efeito na indireta	Efeito na mista	Valor de p
RHMZ(8), RMEZ(8)	-0,03 (-1,47, 1,38)	0,50 (-1,16, 2,33)	0,14 (-0,67, 1,21)	0,5

FONTE: O autor (2020). Nota: os valores representam logaritmo de OR e intervalo de credibilidade para cada comparação. Um valor de p<0,05 representa uma significância estatística.