

Clezio Cordeiro de Sá Leitão

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E PADRÕES DE RESISTÊNCIA
ANTIMICROBIANA EM CASOS DE TUBERCULOSE PULOMONAR BACILÍFERA:
FATORES PROGNÓSTICOS PARA O DESFECHO DO TRATAMENTO.

ORIENTADORA

Maria de Fátima Militão de Albuquerque, MD., Ph.D.

CO-ORIENTADOR:

Wayner Vieira de Souza, M.Sc.

Recife - 1999

CLEZIO CORDEIRO DE SÁ LEITÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E PADRÕES DE RESISTÊNCIA
ANTIMICROBIANA EM CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR BACILÍFERA:
FATORES PROGNÓSTICOS PARA O DESFECHO DO TRATAMENTO.

Dissertação de mestrado apresentada ao Colegiado do
Curso de Mestrado em Medicina Interna do Centro de
Ciências da Saúde, para obtenção do grau de Mestre, sob
orientação da Prof- Maria de Fátima Militão de
Albuquerque e co-orientação do Profº Wayner Vieira de
Souza.

RECIFE, 1999

Leitão, Clezio Cordeiro de Sá

Perfil clínico-epidemiológico e padrões de resistência antimicrobiana em casos de tuberculose pulmonar bacilífera: fatores prognósticos para o desfecho do tratamento / Clezio Cordeiro de Sá Leitão - Recife: O Autor, 1999.

xi, 90 folhas: il., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 1999.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Tuberculose pulmonar - Resistência antimicrobiana - Tratamento. 2. Infecção pelo HIV. I. Título.

616.24-002.5	CDU (2.ed.)	UFPE
616.996	CDD (21.ed.)	BC-95-1 15

À minha mãe Ildenir, minha primeira professora, que fez de mim um ser humano e que me mostrou de forma fascinante os primeiros caminhos da leitura

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Maria de Fátima Militão, pela sua ousadia diante das dificuldades e pela sua capacidade de recriar o momento, sem esquecer o ontem e sem deixar que a vida se torne um cotidiano.

Ao meu co-orientador, Wayner Vieira de Souza, pela sua sensibilidade em estabelecer o limite preciso do rigor metodológico.

Ao Antônio Roberto Campeio, antes professor, agora professor e amigo, pela sua crença em poder fazer da sua profissão mais que isso: um compromisso social.

Ao professor Ricardo Ximenes, pelas aulas ministradas durante o curso e pela sua competência e dedicação na revisão estatística deste trabalho.

À enfermeira, Martha de Brito Cruz, pela sua disponibilidade, dedicação e carinho com o meu trabalho.

À Maria Madileuza Carneiro Neves, farmacêutica e bioquímica do LACEN do Estado de Pernambuco, pela seriedade profissional com que em meio às dificuldades, realiza os exames laboratoriais.

Ao Manoel Tavares Júnior antes meu aluno, agora meu amigo, pela sua forma carinhosa e séria de cuidar da minha tese como se fosse a sua.

A Paulo Safadi e a Paulo Marcelo Azevedo Freire que, apesar de "não entenderem absolutamente nada da área médica, por diversas vezes me ajudaram de forma ímpar, me fazendo duvidar que na verdade não eram engenheiros e sim médicos.

Aos amigos, residentes e preceptores, dos serviços de clínica médica do Hospital das Clínicas da UFPE e do Hospital Agamenom Magalhães, pela paciência com que souberam esperar o término desta jornada.

A todos, que foram muitos, sobretudo aos meus pacientes, que souberam compreender as dificuldades desse momento, sempre preocupados com a conclusão do trabalho, e sobretudo com o meu bem-estar.

Aos amigos do curso de mestrado, Dr. Carlos Brito, Dr. Creso Falcão e Dra. Norma Filgueira, pela presença marcante nos momentos difíceis.

À Suely Manzi, bibliotecária, pela dedicação na revisão bibliográfica.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos de tuberculose pulmonar atendidos no ambulatório de tuberculose do HC-UFPE, atendidos durante o período de agosto de 1994 a dezembro de 1998 e analisar a associação do desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose com alguns fatores de risco - biológicos socioeconômicos e clínicos - mediante um estudo tipo caso-controle. Os 447 doentes acompanhados no período caracterizaram-se por serem predominantemente do sexo masculino (65%), com idade entre 20 e 39 anos (57%) e com nível de instrução igual ou inferior ao 1-grau (70%). A maior parte da população estudada (70%) referia algum nível de ingestão de bebida alcoólica. O uso de drogas injetáveis, álcool, hemoderivados e a prática homossexual masculina foram maiores entre os indivíduos com coinfeção tuberculose/HIV. Entre os casos de resistência antimicrobiana, mais de 50% era apenas a uma droga, sendo tal resistência representada predominantemente pela Isoniazida e pela Estreptomicina. O maior percentual de resistência conjunta entre as drogas testadas foi encontrado na dupla Rifampicina e Isoniazida. A resistência antimicrobiana foi mais frequente entre os casos de retratamento do que entre os virgens de tratamento. Encontrou-se como fatores de risco - ou prognósticos - para o desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose pulmonar a resistência a duas ou mais drogas, a presença de coinfeção pelo HIV, história de retratamento e ingestão excessiva de bebida alcoólica. Alerta-se, portanto, para a necessidade de reestruturar as atividades de controle da tuberculose, principalmente no que diz respeito a minimizar a irregularidade e o abandono do tratamento, que podem levar ao desenvolvimento de resistência às drogas. Sugere-se a realização de cultivo para o bacilo da tuberculose com teste de sensibilidade entre os indivíduos com risco aumentado para o insucesso do tratamento.

ABSTRACT

This study was performed in two phases. Initially, a descriptive study was performed in order to describe the clinical and epidemiological profile of the cases of pulmonary tuberculosis from the HC-UFPE tuberculosis clinic. In order to correlate the association between unfavorable outcome and some risk factors -biological, socioeconomic and clinical phenomena - an analytical case control study was conducted, in which 447 cases were analyzed through August 1994 until December 1998. Most patients were male (65%), twenty to thirty-nine years old and had studied until middle school level. Most of the population studied has a history of alcohol ingestion (70%). The use of illicit drugs, alcohol and blood derivatives and male homosexuality was greater in individuals with tuberculosis and HIV. Among bacterial resistance cases more than 50% were resistant to only one drug, predominantly to isoniazid and streptomycin. If we consider resistance to more than one drug the more common association was rifampin and isoniazid. Bacterial resistance was greater among retreatment cases. The risk factors found for the development of unfavorable outcome were resistance to more than one drug, the presence of HIV coinfection, retreatment history and alcohol abuse. Therefore, this work emphasizes the need to reorganize the activities for the control of tuberculosis, especially the point related to incorrect treatment, which may lead to the development of bacterial resistance to drugs. This work also suggests the use of bacterial culture and antibiogram between individuals with increased risk for treatment failure.

SUMÁRIO

TABELAS, GRÁFICOS, FIGURAS E ANEXOS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 UM BREVE HISTÓRICO DA TUBERCULOSE	1
1.2 A LUTA CONTRA A TUBERCULOSE NO BRASIL	7
1.3O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DA TUBERCULOSE: DA ESTREPTOMICINA AO ESQUEMA TRÍPLICE DE CURTA DURAÇÃO	9
1.4 FATORES QUE INFLUENCIAM A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE	15
1.4.1 <i>Bases farmacológicas do tratamento da tuberculose - o papel da resistência bacteriana</i>	17
1.4.2 <i>A irregularidade e abandono do tratamento: o papel dos fatores socioeconômicos</i>	22
2 OBJETIVOS:.....	26
2.1 OBJETIVO GERAL:	26
2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	26
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS:	27
3.1 DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO	27
3.2 DESENHO DO ESTUDO	28
3.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	28
3.3.1 <i>Estudo descritivo</i>	28
3.3.2 <i>Estudo Caso-controle</i>	29
3.3.3 <i>Cálculo do tamanho da amostra:</i>	29
3.4 DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS	30
3.4.1 <i>Variável dependente</i>	30
3.4.2 <i>Variáveis independentes:</i>	30
3.5 PROBLEMAS METODOLÓGICOS:	32
3.6 COLETA DE DADOS:.....	33
3.6.1 <i>Pesquisa direta do BK no escarro e cultivo de BK no escarro com teste de sensibilidade:</i>	33
3.6.2 <i>Teste sorológico para o HIV e contagem de CD4</i>	33
3.6.3 <i>Realização do PPD</i>	34
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA:	34

4	RESULTADOS	36
4.1	ESTUDO DESCRITIVO.....	36
4.1.1	<i>Caracterização geral da população de estudo:</i>	36
4.1.2	<i>Padrão de resistência às drogas antituberculose apresentado pelos casos de tuberculose pulmonar</i>	45
4.2	ESTUDO CASO-CONTROLE.....	52
4.2.1	<i>Caso-controle utilizando desfecho 1:</i>	52
4.2.1-	<i>Caso-controle utilizando desfecho2:</i>	57
5	DISCUSSÃO	61
5.1	A RESPEITO DO ESTUDO DESCRITIVO:	61
5.1.1	<i>Características da população estudada:</i>	63
5.1.2	<i>Padrão de resistência às drogas apresentado pelos doentes de tuberculose pulmonar:</i>	69
5.2	A RESPEITO DO ESTUDO CASO-CONTROLE:	75
6	CONCLUSÕES	81
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
8	ANEXOS	1

TABELAS, GRÁFICOS, FIGURAS E ANEXOS

Tabela 1. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo sexo e grupo etário, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Tabela 2. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo os antecedentes pessoais e hábitos de vida, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

Tabela.3. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo resultados de exames complementares, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Tabela 4. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar HIV (+) e HIV (-) segundo categorias de risco para infecção pelo HIV, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Tabela 5: Padrão de resistência às drogas antituberculose entre os casos de tuberculose pulmonar acompanhados no PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98...

Tabela 6 - Padrão de resistência acumulada por número de casos e por drogas, em 319 indivíduos com tuberculose pulmonar atendidos no PCT/HC - UFPE de 08/94 a 12/98

Tabela 7: Padrão de resistência acumulada, primária e secundária, entre os doentes com tuberculose virgens de tratamento e retratamento

Tabela 8: Padrão de resistência acumulada, primária e secundária, entre os doentes com tuberculose virgens de tratamento e retratamento que realizaram teste sorológico para o HIV, PCT-HC/UFPE, 8/94 a 12/98

Tabela 9 - Odds ratio, Intervalos de confiança (IC), valores de "p" e de χ^2 para a associação entre desfecho I e variáveis demográficas e sociais, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Tabela 10 Odds ratio, Intervalos de confiança (IC), valores de "p" e χ^2 para a associação entre desfecho I e variáveis clínicas, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Tabela 11 - Odds ratio ajustados, intervalos de confiança, valores de p e χ^2 para a associação entre desfecho I e as variáveis hábito de beber, teste anti-HIV, retratamento para TB e grau de resistência, PCT- HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Tabela 12 - Odds ratio, Intervalos de confiança (IC), valores de " p" e χ^2 para desfecho 2 de acordo com variáveis demográficas e sociais

Tabela 13 - Odds ratio, Intervalos de confiança (IC) e valores de " p" e χ^2 Para desfecho 2 de acordo com variáveis clínicas

Tabela 14 - Odds ratio ajustados, intervalos de confiança e valores de " p" e y para a associação entre desfecho 2 e as variáveis soro positividade de para anti-HIV, retratamento e grau de resistência

Gráfico 1. Distribuição percentual dos casos de tuberculose Pulmonar segundo grau de escolaridade, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Gráfico 2. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar em indivíduos HIV positivo, segundo resultado da contagem de linfócitos T (CD₄), PCT- HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Gráfico 3. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo esquema de tratamento utilizado, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Gráfico 4. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo critérios de alta preconizados pelo Ministério da Saúde, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Gráfico 5. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo desfechos, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Figura 1 - Curva teórica da morbidade e mortalidade por TB após a doença ser introduzida pela primeira vez dentro de uma população virgem (Adaptado de Grigg ER: The arcana of tuberculosis. American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease 78:160, 1958)

Anexo - Protocolo de pesquisa - caso índice

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
BAAR	Bacilos álcool-ácido-resistente
BCG	Bacilo Calmette e Guérin
BK ou bK	Bacilo de Koch
CS	Ciclosserina
ELISA	Imunoensaio enzimático
EMB	Etambutol
ETH	Etionamida
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INH	Isoniazida
KM	Kanamicina
LACEN	Laboratório Central
MDR	Multidrogarresistente
MR	Multirresistente
PCT	Programa de Controle da Tuberculose
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	Derivado Protéico Purificado
PZA	Pirazinamida
RMP	Rifampicina
SM	Estreptomicina
TB	Tuberculose
TBMR	Tuberculose multirresistente
TC	Tioacetazona
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VM	Viomicina

1 INTRODUÇÃO

1.1 UM BREVE HISTÓRICO DA TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é uma doença de caráter crônico causada por um microorganismo pertencente à família das micobactérias. Na espécie humana o *Mycobacterium tuberculosis*, uma forma de transição entre eubactérias e os actinomicetos (MELO, 1997), é o responsável pelo desenvolvimento da doença. O pulmão é o órgão mais acometido pela doença, em função da via aérea ser a principal porta de entrada, embora seja importante lembrar que o microorganismo pode instalar-se em várias partes do corpo humano isoladamente ou de forma disseminada.

A doença recebe, desse modo, a denominação clínica em função do sistema acometido: tuberculose intestinal, pleural, ocular, renal, etc. Pode, portanto, causar doença em todos os órgãos do corpo, mais proeminentemente nos pulmões, caracterizado histologicamente por formação de granulomas (HAASefa/., 1995).

Seu agente etiológico foi descoberto em 1882 por Robert Koch, motivo pelo qual também é conhecido como bacilo de Koch (BK), que o isolou e o descreveu, conseguindo seu cultivo e reproduzindo a doença em animais de laboratório (DAVIS *et al.*, 1973). A transmissão da tuberculose de um indivíduo para outro, já era suspeitada pelos egípcios, que costumavam isolar os portadores da doença (BRIEF history...,1993). Sinais indicativos de lesões pulmonares foram detectados em múmias egípcias.

Hipócrates (460-370 a.C.) descreveu a doença denominando-a ptíase, que significa "consumido", "gasto". A natureza infecciosa da mesma foi questionada no século XVI, por Gerolamo Fracastoro de Verona, muito tempo antes de Pasteur inaugurar a era bacteriológica, na segunda metade do século passado. Acreditava-se então que a tuberculose poderia ser transmitida por via aérea, sendo tal fenômeno resultado da eliminação de um agente vivo pelos doentes (RONAN, 1987; citado em MELO, 1997).

Posteriormente, no século XVII, um holandês, Francisco Silvius de Hayden, usou o termo tubérculo para descrever as lesões nodosa

encontradas nos pulmões dos que morriam da doença. O termo tuberculose parece ter sido usado pela primeira vez em 1839 por Johan Schonlein (BRIEF history...,1993). Sua transmissão aerógena foi demonstrada experimentalmente em 1865, por Villemin, que promoveu o contato de doentes com animais de laboratório e constatou nesses últimos a presença da doença (BATES, 1980).

Estudos posteriores corroboraram a constatação da transmissibilidade da tuberculose graças aos trabalhos cooperativos entre o Hospital dos Veteranos de Baltimore e a Escola de Higiene e Saúde Pública da Universidade John Hopkins, em Maryland (EUA), além dos trabalhos de Wells, Ratcliffe e Crumbs (WELLS *et al.*, 1948).

Atualmente considera-se que o *Mycobacterium tuberculosis* constitui o protótipo de um complexo tuberculose, composto ainda pelo *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium africanum*, bacilo Calmette e Guérin (BCG), fenotípicos e geneticamente similares (MAGARÃO *et al.*, 1980; MARKS, 1993; WARREN *et al.*, 1995).

Apesar da reconhecida virulência, o bacilo da tuberculose permaneceu como uma agente sem importância até que o desenvolvimento de cidades populosas e a pobreza disseminada na Europa feudal produziram as modificações ambientais necessárias para desencadear uma epidemia que foi denominada de a *grande peste branca* (DUBOS *et al.*, 1952). Sua incidência cresceu no início do século XVII, propagando-se progressivamente durante este século e o seguinte por toda a Europa, em decorrência da acentuada deterioração das condições de vida da classe trabalhadora, durante o primeiro período da revolução industrial (COSTA, 1985). Naquele período foi responsabilizada por um quarto de todas as mortes em adultos neste continente.

A alta densidade populacional que caracterizava os aglomerados urbanos daquela época forneceu as condições ambientais necessárias para a disseminação desse patógeno, transmitido por via aérea entre as pessoas.

A partir dessa época, a epidemia disseminou-se para a América do Norte colonial à medida que os imigrantes europeus veiculavam o bacilo. Em 1886, a taxa de mortalidade por TB atingiu 9.000 por 100.000 pessoas naquele continente. Essas taxas foram dez vezes mais altas que as observadas na

Europa, no auge da epidemia, sendo as mais altas taxas já registradas em qualquer lugar (FERGUSON, 1955).

No continente africano a doença parecia não ser conhecida no período entre 1880 e 1910, época em que os nativos norte-americanos eram dizimados por ela. Só a partir de então, quando os europeus migraram para muitas áreas do sul da África e região Subsaariana, a doença começou a aparecer com frequência crescente entre os africanos (BATES *et al*, 1993). O continente asiático e as ilhas do Pacífico foram as regiões atingidas por último. A Índia e a China apresentaram picos de incidência de tuberculose no final do século XIX, mas até 1951 a tuberculose era ainda desconhecida nas regiões montanhosas de Papua, Nova Guiné e Indonésia.

Na América do Sul, em particular no Brasil, a tuberculose parece ter sido introduzida pelos colonizadores portugueses, particularmente pelos padres jesuítas. Estes, eram enviados ao Brasil em busca de cura para sua doença pelo bom clima aqui existente, base fundamental para tratamento naquela época. A infecção dos indígenas levou a inúmeras mortes e provocou, por parte deles, ações efetivas na profilaxia da doença. Os índios doentes eram afastados do convívio social quando começavam a tossir, pois sabiam que os portugueses tinham trazido uma doença que fazia tossir, emagrecer, escarrar sangue e morrer. Compreenderam, portanto, o caráter infeccioso da tuberculose, 400 anos antes de Robert Koch demonstrá-la (CAMPOS, 1996).

Em síntese, a tuberculose, tida durante séculos como uma doença relativamente rara em homens e animais, tornou-se uma doença epidêmica do homem no início da revolução industrial. Disseminou-se lentamente por todo o mundo a partir da exploração e colonização realizada pelos europeus. Atingiu seu pico na Europa ocidental e nos EUA no final do século XVIII e no começo do século XIX, e cerca de um século depois, no leste europeu, Ásia, África e América do Sul (DIAMOND, 1992), inclusive no Brasil, onde como dito antes a doença já era reconhecida desde sua colonização.

Tal comportamento deve-se ao fato de que geralmente uma epidemia de tuberculose atinge o seu pico dentro de 50 a 75 anos após ser introduzida pela primeira vez em uma determinada população. A partir de então, apresenta uma estabilização e um declínio mais lento, à medida que sobreviventes mais resistentes se reproduzem, aumentando, portanto, a proporção de indivíduos naturalmente resistentes na população. A taxa de declínio natural na incidência geralmente é de 1 a 2% por ano (BATES *et al*, 1993).

Foi baseado em tais observações, sobretudo a partir de extensos dados estatísticos, sobre mortalidade e morbidade, em diversas áreas dos Estados Unidos e Europa, que Grigg (GRIGG, 1958) idealizou uma curva teórica das taxas de morbimortalidade da tuberculose, ao longo do tempo, construída a partir do momento em que uma população imaginária tenha sido exposta (Figura 1).

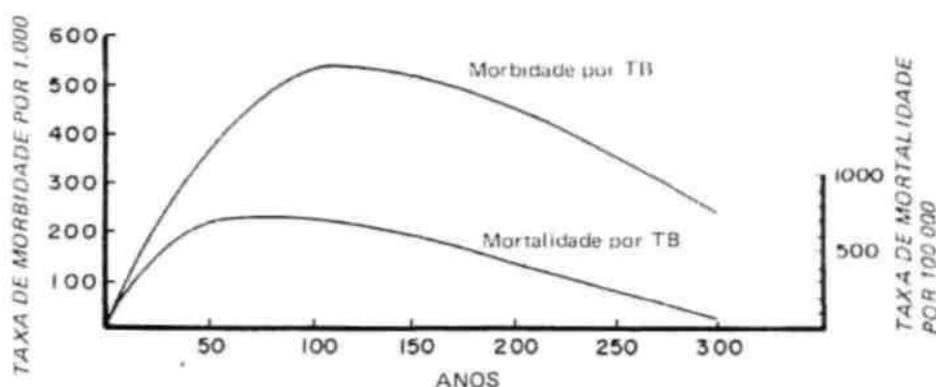


Figura 1 - Curva teórica da morbidade e mortalidade por TB após a doença ser introduzida pela primeira vez dentro de uma população virgem (Adaptado de Grigg ER: The arcana of tuberculosis. American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease 78:160. 1958).

O autor observou ainda que, na fase inicial da epidemia, a doença atinge principalmente as crianças e os adultos jovens. À medida que a epidemia progride, os grupos etários sob maior risco são os mais idosos.

Um dado importante é o fato que *"quando a tuberculose é introduzida pela primeira vez em uma população, ela produz uma doença devastadora de maneira que a morte chega tão rapidamente que ocorre pouca disseminação de infecção para outros. Aqueles que sobrevivem a essa fase estão sujeitos à doença crônica, a forma mais infecciosa"* (BATES, 1993).

Durante várias décadas deste século, a tuberculose esteve sobre controle nos países do primeiro mundo, sendo uma doença de pessoas idosas, indicando que novas infecções eram menos frequentes e que muitos casos

novos eram resultantes de reativação de infecção remota, reforçando deste modo a concepção de Grigg no seu modelo teórico.

Com profundas raízes sociais, a tuberculose mostra-se prevalente em áreas onde a fome atrelada à miséria e às más condições de moradia predominam (CAMPOS, 1996).

A partir da compreensão do papel que as condições socioeconômicas e culturais têm sobre a melhoria das condições de vida e saúde de uma população, é possível entender por que a tendência, nos países do primeiro mundo, foi em direção ao controle da tuberculose mesmo antes do advento da quimioterapia (COSTA, 1985).

Já nos países de economia capitalista periférica, onde a melhoria da qualidade de vida não ocorreu da mesma forma, a trajetória seguida pela doença foi sempre em direção à ascensão ou permanência, contrariando, portanto, o modelo teórico acima descrito.

Este perfil de comportamento fez com que, até o início dos anos oitenta, a doença pudesse ser utilizada como um indicador de subdesenvolvimento. Este quadro, no entanto, começou a mudar radicalmente, a partir do início da década de oitenta, após o surgimento da pandemia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Nos Estados Unidos, por exemplo, após anos de declínio das taxas de morbimortalidade, o número de casos de tuberculose voltou a crescer (BRAINARD *et al.*, 1997) e atualmente a doença é considerada "reemergente" naquele país (TAYLOR *et al.*, 1999).

Em regiões onde a tuberculose era considerada controlada, como na Escandinávia e Holanda, o número de casos de associação tuberculose/HIV/AIDS passou a crescer assustadoramente (CAMPOS, 1996).

Por outro lado, nos países em desenvolvimento, onde a tuberculose nunca deixou de ser um grave problema de saúde pública, a situação epidemiológica passou a ser ainda mais preocupante.

É importante ressaltar que o Brasil compartilha com outros países do terceiro mundo, o fato de conviver com a doença, de forma endêmica ao longo dos anos, independente das medidas de controle utilizadas a cada época. Seja na vigência do tratamento baseado na melhoria do estado nutricional, terapias de colapso (pneumotórax) e ressecção cirúrgica, passando pela quimioterapia

com a descoberta da estreptomicina e da isoniazida, na década de 40 e 50, respectivamente, até os dias atuais, quando se dispõe de um grande arsenal de drogas, as taxas de incidência da tuberculose nestes países, estão sempre acima da média dos países desenvolvidos (BRAUSCH *et al.*, 1993).

Assim, no contexto atual de recrudescimento da endemia, 95% de todos os casos mundiais ocorreu nos países em desenvolvimento (RAVIGLIONE *et al.*, 1995). Talvez, em função destas observações, seja mais coerente dizer que a tuberculose é uma doença reemergente nos países de primeiro mundo enquanto que nos de economia capitalista periférica, ela nunca deixou de ser um dos mais sérios problemas de saúde pública (BARATA, 1997).

Contudo, é importante salientar que não apenas a pandemia pelo HIV deve ser responsabilizada pelo aumento do número de casos de tuberculose nos países de primeiro mundo. Diversos outros fatores são também implicados na reemergência da doença, tais como, movimentos migratórios, guerras, deterioração socioeconômica, desnutrição, alto adensamento populacional na periferia dos centros, diminuição dos recursos para os programas de vigilância e o aumento da resistência às drogas antituberculose (RAVIGLIONE *et al.*, 1995). É por demais conhecido, que a grande maioria dos países em desenvolvimento, apresenta o conjunto das situações desfavoráveis acima descritas, em maior intensidade, o que favorece a persistência da endemia.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o *Mycobacterium tuberculosis* infecta 1,7 bilhões de pessoas em todo o mundo, o que representa um terço da população mundial, resultando em três milhões de mortes a cada ano. Isto significa que o bacilo de Koch é atualmente considerado o principal micro-organismo isolado, responsável por mortes em todo o mundo (RAVIGLIONE *et al.*, 1995; CAMPOS, 1996)

As estimativas da OMS são de que o número total de casos novos de doença, notificados em todo o mundo, crescerá de 7,5 milhões (143 casos/100 mil habitantes) em 1990 para 8,8 milhões (152 casos/100 mil habitantes) em 1995 e 10,2 milhões (163/100 mil) no ano 2000 (CAMPOS, 1996).

Caso as condições facilitadoras da transmissão da doença e a disponibilidade para o seu tratamento permaneçam inalteradas, é possível que ocorram 30 milhões de mortes, devido a tuberculose, na década seguinte. É lamentável constatar que 40% das mortes seriam evitáveis apenas com a implementação de programas de controle mais efetivos

Diante de todos esses fatos, em 1993, a OMS divulgou um documento considerando a tuberculose uma emergência global (GERHARDT FILHO *et al.*, 1993). Apesar dessa declaração, que implica em um compromisso de implementar intervenções efetivas para o controle da tuberculose, principalmente onde a endemia mostra-se mais grave, observam-se poucas mudanças na prática dos Programas de Controle que repercutam no cotidiano dos serviços de saúde a ponto de impactar favoravelmente a tendência da endemia. A situação acima descrita torna-se mais estarrecedora porque sabe-se que o esquema terapêutico atualmente proposto para casos novos é capaz de assegurar cura em pelo menos 97% dos doentes com um custo financeiro mínimo (CAMPOS, 1996).

1.2 A LUTA CONTRA A TUBERCULOSE NO BRASIL.

Para melhor entendimento da história natural da tuberculose em nosso país desde o século passado até os dias atuais algumas considerações se fazem necessárias. Devido às repercussões epidemiológicas e o aprimoramento do conhecimento científico, a expressividade da tuberculose ao longo deste século passou por etapas marcantes.

Assim como no velho mundo, no início do século XIX, o tratamento higienodietético prevaleceu como única forma de tratamento, embasado na concepção de cura espontânea do doente diante de condições favoráveis como repouso, alimentação e clima montanhoso, incluindo ainda o isolamento dos doentes nos chamados sanatórios e preventórios criados com esta finalidade (FERNANDES *et al.*, 1993; CAMPOS, 1996)

Na verdade, a história da tuberculose não só no Brasil, mas no mundo todo compreende duas fases nítidas: o período pré e pós quimioterápico. Nessas fases, estiveram sempre presentes as ações de saúde

sustentadas por diversas entidades que se sucederam ao longo desses anos, em que as tentativas de controle e tratamento da doença tinham como alicerce fundamental medidas empíricas, fruto do limitado conhecimento sobre o comportamento biológico do bacilo e da ausência de medicamentos capazes de atuar sobre o mesmo. O tratamento buscava, apenas, a utilização de medidas paliativas.

Apesar da primeira ação efetiva contra a doença em 1907 ter sido coordenada pelo setor público, a partir da proposta de Osvaldo Cruz. ao longo do século XX, a formação e suplementação das políticas de controle da tuberculose foram também assumidas, diversas vezes, por instituições filantrópicas, que atuaram de forma diferenciadas.

No distrito federal, em 1926, tanto o poder público como as entidades filantrópicas ampliaram a disponibilidade de atendimento a partir da criação de dispensários e enfermarias exclusivas para tuberculosos. Nesta mesma década dita pré-quimioterápica o tratamento era hospitalar, tendo como estratégia inicial a criação de um leito para cada óbito por tuberculose, meta impossível de ser atingida fazendo com que as autoridades investissem mais no tratamento dispensarial. Os dispensários correspondiam aos serviços de saúde que desempenhavam o atendimento a nível ambulatorial.

Nos anos trinta foram estabelecidos como obrigatoriedade recursos como BCG, baciloscopia, abreugrafia, pneumotórax e outras cirurgias torácicas.

Apesar dessas medidas a tuberculose continuou a avançar. O papel da imunização e quimioprofilaxia por si só não respondiam pelo controle da doença. As ações de saúde pública que vinham sendo desenvolvidas no nosso país desde 1907 por Osvaldo Cruz, já enfocavam naquela época que a prevenção do abandono de tratamento e do surgimento de bacilos resistentes era imprescindível para o controle da doença. E isto não se fez presente ao longo dos anos no Brasil, a exemplo do que fizeram e fazem os países do primeiro mundo. A quebra da continuidade de programas a partir do enfraquecimento dos mesmos, a falta de espaço adequado e de profissionais treinados para o atendimento correto dos doentes, estimulavam e ainda continuam a estimular o abandono quimioterápico por parte dos mesmos.

A atenção do estado se fez mais presente em 1941 com a criação do serviço nacional de tuberculose, e em 1946 da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), tendo esta última, papel ímpar no combate à doença. A CNCT assumiu então como meta expandir a estrutura hospitalar e sanatorial por todo o país. A ampliação desta estrutura trazia como ideias principais: uniformização e interiorização no atendimento com a monitorização das ações de saúde e formação de recursos humanos a nível médio e superior.

Atualmente é responsabilidade do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), gerenciado pelo Ministério da Saúde (PNCT/MS), a padronização das ações de controle da tuberculose. (CONCENSO BRASILEIRO...,1997).

1.3 O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DA TUBERCULOSE: DA ESTREPTOMICINA AO ESQUEMA TRÍPLICE DE CURTA DURAÇÃO

A quimioterapia para a tuberculose sofreu várias modificações desde que Hinshaw e Feldman relataram pela primeira vez, em 1942, a melhora clínica de doentes portadores da doença (HINSHAW *et al.*, 1945), após o uso da estreptomicina (SM). Em 1949, os trabalhos de Karlson e Pfuetzern (BRAUSCH *et al.*, 1993), reforçaram esse achado embora tenham demonstrado que o uso isolado da SM em doentes com tuberculose pulmonar levava ao desenvolvimento rápido de resistência antimicrobiana.

Gradualmente, com a descoberta de novas drogas, começou a ser possível utilizar a quimioterapia associada. O ácido para-amino-salicílico (PAS) em 1946, a isoniazida (INH) em 1952 e a rifampicina (RMP) em 1957, foram as principais drogas incorporadas ao tratamento da tuberculose.

Trabalhos da literatura mundial publicados em 1950, pelo Medical Research Council, descreveram uma melhora clínica dos doentes, superior com o uso associado da SM ao ácido PAS, quando comparado ao uso isolado dessas drogas. Salientava-se a diminuição do aparecimento de resistência antimicrobiana à SM (MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1950). Em contrapartida, os efeitos colaterais gastrointestinais encontrados na maioria dos doentes que receberam o PAS limitaram sua utilização.

Também na década de cinquenta, passou-se a utilizar a INH em combinação com o PAS e a SM. Esta associação demonstrou ser capaz de reduzir o número de recaídas para apenas 4% quando administrada por 2 anos. Contudo, quando esse esquema era utilizado por períodos mais curtos ocorria aumento do número de recaídas (MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1962).

Em 1956, ficou finalmente estabelecido, através de vários estudos controlados realizados em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, que a quimioterapia se constituía na medida primordial para a cura quando comparada com o repouso, as dietas enriquecidas, e demais cuidados especiais (PICON *et al.*, 1993). O uso da quimioterapia coincidiu, efetivamente, com o aumento do ritmo da queda da mortalidade pela tuberculose (COSTA, 1985).

Ainda por alguns anos, o tratamento dos doentes portadores de tuberculose, era realizado em hospitais, porém a combinação de drogas orais tais como a INH e o PAS, (DAWSON *et al.*, 1966), demonstrou que o tratamento domiciliar era tão promissor quanto o tratamento hospitalar.

Outra observação importante foi a de que do ponto de vista prático o risco de contágio tornava-se desprezível após o início do tratamento (BATES, 1980; ROSEMBERG, 1983; KRITSKI *et al.*, 1993). Assim, diante da eficácia das drogas antituberculose, o tratamento hospitalar foi gradativamente cedendo lugar ao tratamento ambulatorial, auto administrado, com o doente podendo conviver com a comunidade, sem maiores riscos de contágio (PICON *et al.*, 1993), com as mesmas chances de cura e menor custo.

No Brasil, em 1947, a Sociedade Brasileira de Tuberculose (SBT) já orientava priorizar o tratamento ambulatorial nos chamados dispensários, embora as recomendações da Campanha Nacional contra a Tuberculose (Campanha Nacional Contra a Tuberculose) ligada ao Ministério da Saúde, fossem no sentido de manter o tratamento sanatorial, aumentando em 30% o número de leitos no período entre 1946 a 1950.

Finalmente, na década de cinquenta a CNCT passou a equipar melhor os dispensários admitindo ser importante aumentar seu número, e interiorizou as ações de controle da tuberculose, através de unidades móveis. O crescimento do número de casos, associado ao alto custo de tratamento

hospitalar foi o motivo que fez a CNCT perceber que seria mais aceitável reforçar o tratamento ambulatorial, tornando o diagnóstico e o tratamento mais precoces.

Apesar da grande eficácia, alta tolerabilidade e baixo custo da INH a intolerância ao PAS chegava a inviabilizar seu uso em 30% dos indivíduos em tratamento.

Ainda nos anos 1950 teve início a utilização da pirazinamida (PZA) com abandono imediato do seu uso pelos numerosos casos de hepatite em função das doses elevadas que eram preconizadas naquela época (MORRONE *et al.*, 1993).

A partir de 1963 foram reiniciados, na Índia, estudos utilizando a Tioacetazona (TC), fármaco de eficácia comprovada na década de 40, porém abandonado após o surgimento da INH e também em função de sua toxicidade quando usado em altas doses. Com a redução de sua posologia foi possível usá-la no lugar do PAS em combinação com a INH e SM, tendo esta última seu tempo de uso reduzido de três meses para um mês.

Com isto o novo esquema recomendado, denominado de "esquema de primeira linha" (SM, INH e TC) em substituição ao esquema considerado até então mais eficaz, embora mais tóxico (SM, PAS e INH) passou a ser largamente utilizado pelos países em desenvolvimento, com a vantagem adicional de ser mais barato (PICON *et al.*, 1993).

Outros esquemas (BOBROWITZ *et al.*, 1967) utilizando a INH em combinação com o Etambutol (EMB), mostraram ser tão eficazes quanto a combinação de INH e PAS, com a vantagem de causarem muito menos efeitos colaterais. Porém o tempo de uso necessário para sua eficácia máxima era de 18 a 24 meses de terapia com conseqüente aumento nos índices de abandono.

Novas tentativas para redução do tempo de tratamento da tuberculose foram sendo realizadas com o intuito de obter maior colaboração dos doentes, evitando, conseqüentemente o abandono. O grande desafio era reduzir o tempo de tratamento, com esquemas eficazes do ponto de vista da cura da doença que causassem uma baixa freqüência de efeitos adversos. A eficácia dos esquemas até então utilizados do ponto de vista de cura da tuberculose parecia animadora, mas a intolerância aos fármacos tornava, de certa forma, o tratamento exaustivo com índices de abandono desanimadores.

A partir de 1966 surgiram novos protocolos de tratamento quando se constatou, experimentalmente, que a INH e a Pirazinamida (PZA) tinham a capacidade de destruir os bacilos persistentes. A destruição destes bacilos, responsáveis pelas recidivas após tratamento, proporciona a completa esterilização das lesões. A INH age rapidamente, sendo capaz de atuar sobre os bacilos que permanecem dormentes, em baixo metabolismo, e momentaneamente se reproduzem. A PZA, por ser o único medicamento que age eficazmente em meio intracelular, destrói a população de bacilos residuais que permanece neste nível (PICON et al., 1993).

Posteriormente, Snide et al. publicaram em 1982 e 1984 seus estudos sobre a combinação de RMP, INH, e PZA associadas ou não a SM, com esquemas variando de 6 a 9 meses. Ao final dos estudos foi possível concluir que as taxas de cura e de recaídas não foram estatisticamente diferentes, mas a taxa de adesão foi melhor no protocolo mais curto que preconizava o uso de RMP, INH e PZA por dois meses, seguidas por mais quatro meses apenas com a INH e RMP (BOBROWITZ *et al.*, 1967).

Sendo assim, com a acumulação de conhecimentos experimentais, ficou demonstrada a eficácia dos esquemas de curta duração para tratamento da tuberculose, chegando-se às seguintes conclusões (PICON *et al.*, 1993):

1. As taxas de curas obtidas com os tratamentos de 6 meses foram superiores a 95%;
2. As menores taxas de recidiva foram obtidas com os esquemas que continham RMP e PZA, comparáveis aos esquemas de 12 meses;
3. As recidivas observadas foram determinadas por bacilos inteiramente susceptíveis às drogas antituberculose usadas, devendo-se, portanto, a bacilos persistentes em vez de mutantes resistentes;
4. Os fármacos bacteriostáticos (TC, EMB e PAS) não contribuem em nada para a composição dos esquemas de curta duração.

Portanto, desde a utilização da estreptomicina nos anos 40, até os dias de hoje, a quimioterapia contra a tuberculose passou por várias modificações. O que ficou bem estabelecido ao longo destes anos é que são necessários mais de um agente aos quais os bacilos são sensíveis para

prevenir a resistência; além disto, a terapia deve ser iniciada com pelo menos 3 medicamentos, para que o tratamento de curto prazo (6 meses) tenha sucesso.

No Brasil, o processo de acumulação de conhecimentos a respeito da quimioterapia antituberculose seguiu, praticamente, a mesma trajetória daquela observada em outros países.

No final da década de cinquenta começaram a surgir os primeiros relatos acerca do crescimento da resistência microbiana aos fármacos utilizados para o tratamento da tuberculose, especificamente a SM, INH, e o PAS. Um estudo realizado pelo laboratório central de tuberculose, em 1959, demonstrou a existência de resistência a pelo menos duas drogas em 68% dos doentes hospitalizados e em 66% dos tratados em ambulatórios (CAMPOS, 1996).

Tais resultados desfavoráveis da quimioterapia levaram a CNCT, na época o setor do Ministério da Saúde responsável pelas atividades de controle da endemia, a estabelecer normas padronizadas para o tratamento da doença de maneira que, a partir de 1964, passou-se a classificar o doente visando estabelecer o prognóstico de recuperação:

VT: Virgens de tratamento e sensíveis às drogas;

PS: Provavelmente sensíveis às drogas;

C1: Crônico passível de recuperação cirúrgica;

C2: Crônico grave não passível de recuperação cirúrgica.

Os doentes ditos VT e PS eram então tratados durante 18 meses com esquemas que incluíam SM, INH e PAS. Para os doentes crônicos foram reservados esquemas de "segunda linha" que incluíam EMB, ETH, PZA, VIOMICINA (VM) e CAPREOMICINA (CM) primordialmente.

Em 1965 o esquema inicial foi então reduzido para 12 meses (três meses de SM+INH+PAS; três meses de INH+PAS; seis meses de INH) e para os casos de retratamento era feito o esquema com quatro meses de EMB + PZA + ETH seguidos por oito meses de EMB + ETH.

É importante ressaltar que o Brasil foi o primeiro país no mundo a utilizar o esquema com 12 meses de duração de forma padronizada.

No período compreendido entre 1966 e 1968 tais esquemas padronizados mostraram cura em cerca de 69% dos doentes e o índice de abandono era em torno de 14%. Foi então que em 1971 introduziu-se uma nova modificação no esquema recomendado, passando-se a prescrever três meses de SM+INH+TC seguido por nove meses de INH+TC.

Posteriormente, o esquema foi novamente modificado e passou a ser composto por (dois meses de RMP+INH+PZA e quatro meses de RMP+INH). Apesar de ser 20 vezes mais cara que a anterior, esta associação de drogas mostrou-se mais eficaz, menos demorada e mais tolerada (PICON et al., 1993; CAMPOS, 1996).

Finalmente a partir de 1980 o esquema acima é padronizado em todo o país com exceção do Rio Grande do Sul que só o adotou a partir de outubro de 1982. Tal esquema é utilizado até os dias de hoje como esquema de primeira linha, para os casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, exceto a forma meníngea, sendo conhecido como esquema I.

Outros esquemas atualmente também fazem parte da padronização, tais como: o esquema IR (esquema I reforçado) onde o EMB é acrescentado ao esquema I em toda a sua duração, sendo utilizado nos casos de retratamento por abandono ou recidiva; o esquema II, composto de dois meses de RMP + INH + PZA e sete meses de RMP + INH, indicado na meningite tuberculosa, em associação ao corticóide no início do tratamento e com doses superiores às utilizadas no esquema I.

O esquema utilizado para os doentes HIV positivos com ou sem AIDS é o esquema I, porém com a diferença de que a isoniazida e a rifampicina devem ser utilizadas por 7 meses, ao invés de 4, durante a segunda fase do tratamento. E por fim o esquema III, composto por três meses de SM + PZA + EMB + ETH e nove meses de EMB + ETH, indicado para os casos de falência ao tratamento com os esquemas I, IR e II (BRASIL MS, 1997).

1.4 FATORES QUE INFLUENCIAM A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

O PNCT, gerenciado pelo Ministério da Saúde, apresenta normas padronizadas nos níveis federal, estadual e municipal (GERHARDT et al., 1993). As atividades preconizadas baseiam-se na detecção dos casos de tuberculose e no seu tratamento.

No nível individual o objetivo é prevenir a morte e a incapacidade causadas pela doença. Em termos de saúde pública pretende-se, com a detecção e tratamento dos casos, reduzir a transmissão da infecção (BRASIL MS, 1997). O impacto destas medidas é avaliado pela tendência da morbimortalidade da doença ao longo do tempo.

As padronizações adotadas pelo PNCT começam pela definição de um caso de tuberculose como "todo indivíduo que tem esse diagnóstico confirmado pelo exame baciloscópico ou pelo cultivo do *Mycobacterium tuberculosis*, e aquele diagnosticado por um médico como sendo portador de tuberculose baseado nos sintomas e sinais clínicos apenas, ou corroborados por outros exames laboratoriais" (BRASIL MS, 1997).

Um caso novo é definido como um doente que nunca tomou drogas antituberculose, ou tomou-as por menos de um mês. Os indivíduos já tratados anteriormente por 30 dias ou mais que venham a necessitar de novo tratamento, são denominados casos de retratamento.

Identificam-se três principais motivos para o retratamento da tuberculose. O mais freqüente, é a interrupção prematura da medicação decorrente do seu **abandono** pelo doente *"que deixou de comparecer à unidade por mais de trinta dias consecutivos, após a data aprazada para seu retorno*. Considera-se como **recidiva**, o *"retorno do indivíduo ao esquema de tratamento após alta por cura, comprovada, ou alta administrativa"*. O terceiro motivo para o retratamento é a falência do esquema quimioterápico, definida com base na persistência da positividade no final do tratamento. (BRASIL MS, 1997).

Sendo assim, o acompanhamento do resultado do tratamento da tuberculose é classificado de forma padronizada, na dependência do tipo de 'alta' que o doente venha a ter do programa.

Independentemente do esquema terapêutico utilizado, os critérios para alta estabelecidos pelo MS são os seguintes:

- **Alta por cura comprovada** para os doentes pulmonares inicialmente positivos (bacilíferos), que ao completar o tratamento, apresentem duas baciloscopias negativas. Para os doentes inicialmente negativos ou extrapulmonares a alta será dada quando for completado o tratamento e com base em critérios clínico-radiológicos;

- **Alta por cura não comprovada, ou alta administrativa**, será dada quando, ao completar o tratamento, o doente não tiver realizado as baciloscopias para encerramento do caso, ou não comparecer para avaliação clínico-radiológica;

- **Alta por abandono de tratamento**, será dada ao doente que deixou de comparecer à unidade, por mais de 30 dias consecutivos, após a data aprazada para seu retorno.

- **Alta por óbito**, será dada por ocasião do conhecimento da morte do doente, durante o tratamento e independente da causa.

- **Alta por falência do tratamento**, quando houver persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. Os doentes que, no início do tratamento, são fortemente positivos e mantêm essa situação até o quarto mês, ou com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento, são também classificados como caso de falência.

- **Alta por mudança de diagnóstico**, será dada quando for constatado erro no diagnóstico.

- **Alta por transferência**, será dada quando o doente for transferido para outro serviço de saúde

1.4.1 Bases farmacológicas do tratamento da tuberculose – o papel da resistência bacteriana.

A quimioterapia da tuberculose fundamenta-se em duas premissas: no conhecimento da existência de diferentes populações de bacilos (intracelulares, intracaseosos e intracavitários, de forma concomitante, porém com comportamentos biológicos diferentes), e na resistência natural do BK. A micobactéria se adapta ao meio ambiente, modulando seu metabolismo. No tocante às bases farmacológicas da terapia, três características do *Mycobacterium tuberculosis* são importantes para entendimento da atuação dos fármacos: a aerobiose estrita, a multiplicação lenta e a alta proporção de mutantes resistentes.

Assim os bacilos fagocitados pelos macrófagos - meio ácido e concentração baixa de oxigênio - diminuem seu metabolismo e passam a se multiplicar em intervalos maiores que 20 horas. Já os bacilos no interior da lesão caseosa dura - pH ácido e teor de O₂ muito baixo - deprimem ainda mais sua atividade metabólica, passando a dividir-se em intervalos de dias, meses ou anos (**bacilos dormentes**), os verdadeiros responsáveis pela **persistência bacteriana**. Estes são os bacilos responsáveis pela longa duração do tratamento, já que as drogas só atuam em presença de atividade metabólica; são também comumente responsáveis pela recidiva da doença. No meio intracavitário, a situação é totalmente favorável ao BK - a concentração de O₂ é alta e o pH tende a alcalino (**aerobiose estrita clássica**). O bacilo está em franca atividade metabólica, dividindo-se a intervalos de 14 horas, em média.

A coexistência, portanto, de diferentes populações de bacilo em um mesmo indivíduo faz com que seja necessário o uso de duas ou mais drogas no tratamento. Assim, no interior dos macrófagos agem as drogas que melhor se difundem no meio intracelular e atuam em pH ácido, no caso a RMP, PZA e EMB. Nas lesões fechadas, com um crescimento bacilar intermitente, a droga mais efetiva e de maior rapidez de ação é a RMP, seguida pela INH. Na parede cavitária onde o pH é neutro têm melhor ação RMP, INH e SM (MELO *et al.*, 1993).

Com relação à **resistência natural** (mutantes resistentes) esta é uma característica inerente ao bacilo. Trata-se de uma condição geneticamente definida que lhe confere resistência aos quimioterápicos em proporções diferentes. É rara para a RMP, em maiores proporções para a INH, SM, e EMB, e em maiores ainda para a PZA e ETH.

É importante salientar que esta resistência natural se deve a mutações genéticas e existe previamente nas populações bacilares, antes de serem expostas às drogas. Como a população bacteriana no organismo doente é enorme, o número de bacilos resistentes também é elevado, novamente tornando-se necessário associar duas ou mais drogas no tratamento. Desta forma, os bacilos naturalmente resistentes a uma droga, serão destruídos pelas outras e vice-versa.

O uso irregular de tais medicações ou a interrupção do tratamento, antes de uma completa esterilização dos germes, a utilização de doses subterapêuticas, ou ainda fatores de imunodepressão, associados à AIDS, ou doenças crônico-degenerativas, levam ao surgimento de cepas resistentes, constituindo a assim chamada **resistência adquirida**, também denominada de resistência pós-primária ou **secundária** às drogas.

Estes bacilos, assim selecionados, além de exigirem medicamentos mais potentes podem ser transmitidos para outros indivíduos, que mesmo sem qualquer tratamento prévio, serão infectados por bacilos já resistentes, caracterizando desta forma a chamada **resistência primária** (GROSSET, 1980; LIMA FILHO *et al.*, 1980; VALENZUELA, 1997).

A partir deste entendimento, para prevenir a falência do tratamento devido à resistência adquirida, associam-se drogas de alto poder bactericida na fase inicial do tratamento (fase de ataque), com o intuito de reduzir rapidamente a população de bacilos e a proporção de mutantes naturalmente resistentes além de assegurar a eliminação de germes com resistência primária e o uso regular das medicações (COMMISSION DU TRAITEMENT DE L'UICT, 1976).

O prolongamento do tratamento - fase de manutenção - tem por objetivos a eliminação de germes persistentes e a consequente prevenção de recaídas e recidivas. Entende-se por **persistência bacilar** o período de

inatividade metabólica dos germes que permanecem nas lesões em estado de latência sem se multiplicarem e, portanto, sem sofrerem ação das drogas.

Em síntese, a **resistência bacteriana** é responsável pelo fenômeno de recaída, ou **falência** que é o retorno da positividade do bacilo no exame de escarro durante o tratamento; enquanto que a **persistência bacilar** é responsável pela **recidiva**, que é o retorno da doença após término do tratamento por cura.

Um esquema terapêutico só é eficaz quando evita a resistência e sobrepuja a persistência bacteriana. Para evitar a resistência, usa-se a associação de drogas, enquanto que para superar a persistência o esquema terapêutico deve ser usado por um tempo eficaz. O tempo necessário para sobrepujar a persistência depende pois, do esquema que está sendo utilizado. Atualmente, graças ao uso de drogas esterilizantes que têm a propriedade de atuarem nos bacilos em crescimento lento o tempo pode ser reduzido para seis meses.

O poder bactericida de um esquema se mede pelo número de recaídas bacterianas (falência do tratamento), enquanto que o poder esterilizante pelo número de recidivas (retorno da doença após cura).

Ainda com relação às bases farmacológicas, duas questões importantes devem ser consideradas: 1 - o mecanismo de ação e 2 - o sítio de ação das drogas sobre o bacilo e como se processa a interação do organismo com estas, como são administradas e absorvidas, como se difundem, qual sua biodisponibilidade, o seu metabolismo e sua excreção.

Dados pré-clínicos tais como, mensuração *in vitro* de atividade de drogas e farmacocinética são usados em estudos experimentais para avaliação de novos regimes de tratamento. As medidas *in vitro* de atividade de drogas predizem o potencial de uma droga em prevenir a emergência de resistência do micro-organismo a outras, mas não predizem a atividade esterilizante de uma droga ou a atividade de drogas combinadas. Além disso, mensurar a atividade de drogas *in vitro* também não permite estabelecer quando um organismo deve ser considerado resistente *in vivo*. Ensaio de penetração de drogas em tecidos e atividade contra bacilos intracelulares adicionam modesto valor preditivo à medida *in vitro* de atividade de droga além de não predizerem também sua atividade esterilizante.

Contudo, na prática clínica, o teste de sensibilidade é utilizado para selecionar novos tratamentos para doentes que apresentam fracasso terapêutico em um tratamento anterior (falência), ou recidiva após alta por cura.

Do ponto de vista epidemiológico o teste de sensibilidade é um instrumento de vigilância que permite conhecer a frequência de resistência primária entre doentes novos, ou secundária, em casos de retratamento de tuberculose (VALENZUELA, 1997).

Infelizmente, no Brasil, rotineiramente não são feitos testes de antibiograma nem cultura para o *Mycobacterium tuberculosis*, o que dificulta a análise da real situação em nosso país.

Tais dados são obtidos apenas a partir das pesquisas realizadas em centros de referência. Gonçalves e cols., nos anos de 88 e 89, e Barreto e cols. em 86, 87 e 88 avaliaram o grau de resistência primária do *M. tuberculosis* à RMP, INH e SM, comparando dados do Brasil com os da grande São Paulo.

Estes estudos mostraram uma resistência baixa para a RMP, principalmente quando associada a INH, sendo mais alta para a SM e INH. A resistência era bem mais alta para uma droga quando comparada a duas e insignificante para três drogas.

O fato do estudo mostrar resistência menor à INH e SM em São Paulo quando comparado ao resto do Brasil pareceu dever-se ao fato de que na década de 70, antes da introdução da RMP, a INH e SM eram usadas em associação ao EMB, uma droga forte e protetora, ao invés da TC, uma droga com limitada eficácia, mas que era utilizada no resto do país.

Um outro importante dado do estudo de São Paulo, é o preocupante aumento de resistência primária a RMP que de 0,3% nos anos de 1976/77 quando ainda não fazia parte de esquemas normatizados, mais do que triplica após 8 anos de uso rotineiro (1988/1989 - 1%). Aumento idêntico também foi observado em outros países da América do Sul.

Ainda em 1988, Barreto e Martins apresentaram um estudo de 928 amostras de *M. tuberculosis* isoladas de doentes com tuberculose pulmonar virgens de tratamento provenientes de dez estados brasileiros. Os mesmos encontraram um total de 0,4% de resistência a RMP quando em associação a

INH+SM. Resistência primária isolada a INH foi 6,79%, à SM 11,79% e INH+SM 3,44% (MELO *et al.*, 1993a).

Apenas em 1992 o Ministério da Saúde declara não existirem dados confiáveis acerca de doentes crônicos, com fracassos no primeiro e segundo tratamentos, embora neste mesmo ano a questão da tuberculose multirresistente (TBMR) é discutida amplamente no centro de referência Prof. Hélio Fraga no Rio de Janeiro, por peritos no assunto. Nesta reunião se estabeleceu uma proposta de classificação e conceituação de casos de tuberculose e esquemas alternativos para formas (MELO *et al.*, 1993a).

Mais recentemente, já nesta década, Marques em sua tese de Mestrado analisou o grau de resistência primária em comunicantes de multidrogarresistentes (MDR) tratados no Instituto de Tisiologia e Pneumologia -RJ e encontrou entre 218 comunicantes, 18 doentes (7,8%), e entre estes comunicantes intradomiciliares com doença ativa, um percentual de 77% (10 casos) de resistência à RMP + INH (MDR). Mais relevante ainda foi o fato de que dos 10 casos, 6 (46%) tinham o mesmo padrão de resistência dos casos índices (MELO *et al.*, 1993).

Um artigo de revisão publicado em revista internacional (YEW *et al.*, 1995), fez considerações importantes acerca do crescimento da resistência às drogas antituberculose nos anos 90. Abordou o alarmante ressurgimento da tuberculose em várias partes do mundo desde a década passada, sendo o mais catastrófico fenômeno o surgimento de cepas MDR que causaram e têm causado uma explosão de epidemia em hospitais e profissionais de saúde nos EUA e em alguns centros europeus.

Quanto ao papel do HIV na disseminação da tuberculose, sobretudo da tuberculose MDR, ainda há muita discussão acerca do seu verdadeiro papel como agente facilitador.

Além disso, a infecção pelo HIV é um fator de risco para o desenvolvimento de tuberculose principalmente por reativação endógena de uma infecção latente em área onde o risco anual de infecção pela tuberculose normalmente seria baixo. Mas, provavelmente, também seria um fator de risco para infecção exógena ou reinfeção com o *Mycobacterium* naqueles indivíduos que residem em área com alta taxa de infecção micobacteriana.

Vale salientar que o conceito de multidrogarresistência usado no EUA e na literatura internacional difere, entretanto, do que está sendo discutido no Brasil. O conceito reconhecido internacionalmente refere-se a cepas de bacilos resistentes a pelo menos RMP e INH (SNIDER *et al.*, 1992). No Brasil, que adota, além de um esquema de 1ª linha, um outro de reserva, a tendência é de se considerar como MDR as formas de tuberculose que apresentam falência aos esquemas I e III (uma definição operacional e não bacteriológica), portanto com um espectro de resistência bacilar mais amplo, que inclui além de RMP e INH, a SM e ou o EMB (BRASIL MS, 1993).

1.4.2 A irregularidade e abandono do tratamento: o papel dos fatores socioeconômicos.

Várias são as etapas implicadas no processo de luta contra a tuberculose. A realização do teste cutâneo, os resultados do exame de escarro, as radiografias de tórax, o diagnóstico da tuberculose, a prescrição das medicações apropriadas. Enfim, a chance de o doente ser curado. Todos estes esforços para um cenário perfeito tornam-se inúteis quando o doente não adere ao tratamento. Garantir a ingestão regular dos medicamentos para alcançar a cura é tão importante quanto fazer o diagnóstico de tuberculose. Seguramente não é suficiente apenas prescrever os medicamentos (POZSIK, 1993).

Uma das causas da ressurgência da tuberculose nos EUA é a não adesão dos doentes ao tratamento completo. Isso tem levado tanto à transmissão da doença para outras pessoas vulneráveis como à emergência de um número significativo de casos de resistência às drogas.

Em 1992 mais de 30% das cepas de *M. tuberculosis* nos EUA mostravam resistência a pelo menos uma das drogas ditas de primeira linha testadas (RMP, INH, PZA, EMB) e aproximadamente 20% destas cepas eram resistentes às 2 principais drogas, RMP e INH (CAMPOS, 1996).

No Brasil a TBMR, em sua maioria, é conseqüência de falhas no tratamento, tais como a irregularidade, o abandono e prescrições inadequadas. Devem ser considerados, ainda, a troca por efeitos adversos, mudanças

precipitadas do esquema I para o esquema III e, em alguns momentos, a não disponibilidade dos medicamentos para fornecimento aos doentes, como admite o próprio Ministério da saúde. Assim, a resistência entre nós é principalmente adquirida, sendo a primária bem menos (MELO *et al.*, 1993a).

Com relação a coinfeção, muito mais alarmante que o risco da disseminação da tuberculose por indivíduos coinfectados, é a disseminação dos bacilos nesta transmissão na sua forma resistente, já que o índice de abandono de tratamento ou uso irregular dos medicamentos pelos doentes com AIDS é consideravelmente alto. Os efeitos colaterais associados à inevitável utilização de várias medicações para diferentes infecções oportunistas, além das implicações psicossociais do doente respondem pelo maior número de casos de abandono.

Vários estudos tentam enfocar qual(ais) intervenção(ões) poderia(m) ser feita(s) para melhorar a adesão do doente ao tratamento, já que a não adesão é citada como a principal barreira para o controle e eliminação da tuberculose ao nível de saúde pública (SUMARTOJO, 1993).

Dados do CDC indicam que aproximadamente um quarto dos doentes com tuberculose ativa falham em completar o curso usual de seis meses de tratamento, e que aproximadamente um terço falham em completar a quimioprofilaxia. Também foi verificado que 90% desta não aderência é formada por alcoolistas e desabrigados (POLZSIK, 1993).

Há diversas estratégias para se lidar com a não-adesão, como contagem de pílulas e ensaios de presença de droga na urina. Porém se ao final destas tentativas o profissional de saúde considerá-las ineficazes, o doente deve ser submetido a métodos mais rigorosos, como a terapia diretamente observada (TDO) que é a administração de droga supervisionada.

Um trabalho realizado nos EUA (SCHLUGER *et al.*, 1995), utilizando o controle de tratamento de doentes com tuberculose pela terapia diretamente observada (TDO), obteve um percentual de aderência de 88%, com taxa de recidiva baixíssima após 12 meses de alta do tratamento. A medida mais importante para controlar a atual epidemia de tuberculose é garantir adesão ao tratamento até o término, principalmente para aqueles grupos que estão mais em risco de abandonarem o tratamento.

O conhecimento acerca dos fatores associados com a pobre adesão pode também sugerir como a intervenção deva se dar. Por exemplo, as seguintes características foram observadas nos doentes atendidos nos serviços de referência em tuberculose capazes de prever a baixa aderência: desabrigados, usuários de drogas incluindo álcool, portadores de distúrbios emocionais e os com problemas comportamentais, portadores de retardo mental, falta de transporte e insatisfação com o serviço. No entanto, nenhum elemento pareceu mais relevante do que a relação médico-paciente, onde o esclarecimento acerca da doença e a atenção desprendida pelos profissionais de saúde para com os doentes impuseram-se como principais fatores determinantes da adesão eficaz ao tratamento (SUMARTOJO, 1993).

Assim é que as diversas razões para a interrupção do tratamento devem ser discutidas em duas instâncias: as por falha do sistema de saúde e as definidas pelo doente. Na primeira, a falta de remédio, de orientação médica, a existência de um sistema efetivo de busca de faltosos na maioria das unidades de saúde e o interesse da equipe de saúde no bem-estar do doente são os mais relevantes. Na Segunda a disponibilidade do doente em encarar a doença como um problema sério, porém passível de resolução a partir da sua colaboração.

A maior parte do controle da tuberculose sempre foi delegada a estabelecimentos de saúde pública. Entretanto, as modificações nos padrões epidemiológicos da tuberculose, resultando em problemas terapêuticos mais difíceis, bem como o desenvolvimento dos surtos da doença resistente, criaram maiores dificuldades para a capacidade dos departamentos de saúde em arcar com essa incumbência de saúde pública. Além disso, essas demandas aumentadas chegaram em um momento de recursos diminuídos em nível de saúde pública.

No entanto cabe a um programa de controle de tuberculose em saúde pública várias funções:

- 1- Prevenir a morbidade e a mortalidade relacionadas com a tuberculose, assegurando-se que todos os casos de tuberculose ativa sejam prontamente diagnosticados e introduzidos em um curso completo,

adequado e apropriado de quimioterapia enumerando os fatores de risco para a não execução de tais metas;

- 2- Prevenir a transmissão da doença a outras pessoas na comunidade;
- 3- Identificar pessoas infectadas por tuberculose que estão sujeitas a alto risco de desenvolvimento de doença e proporcionar a terapia preventiva quando indicada (ETKIND *et al*, 1993).

Para alcançar esses objetivos, é necessária uma colaboração entre médicos, outros profissionais de saúde e o departamento de saúde.

O reconhecimento pela OMS de que a tuberculose é um dos mais negligenciados dentre os grandes problemas de saúde pública, e que está fora de controle em vários países, fez com que importantes organismos passassem a lhe dar a devida atenção e a injetar recursos humanos, para reduzir os graves prejuízos humanos e econômicos que ela causa.

Em função destes dados a Assembleia Mundial de Saúde, na sua 44^a reunião realizada em 1991, estabeleceu como meta: descobrir pelo menos 70% dos doentes até o ano 2000. E destes curar no mínimo 85% dos bacilíferos.

Nosso trabalho visa, portanto, avaliar, em termos de saúde pública, o que representa a utilização do esquema 1 sobretudo, e do esquema 1R desde suas padronizações até os dias atuais. Qual a frequência de resistência primária e adquirida encontrada nos indivíduos que deles ainda fazem uso a partir da análise dos testes de antibiogramas obtidos a partir dos cultivos? E qual a influência que estes achados *in vitro* exercem sobre a resposta *in vivo*, traduzidos no desfecho favorável ou desfavorável à terapêutica, sobretudo quando estes achados são analisados em conjunto aos demais fatores de risco (doenças associadas, idade, sexo, nível de escolaridade, tabagismo, alcoolismo e outras drogas, presença do HIV e abandono do tratamento) implicados na recrudescência da doença.

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo geral:

Descrever e analisar o perfil epidemiológico dos casos de tuberculose pulmonar atendidos no ambulatório de tuberculose do HC/UFPE, durante o período de agosto de 1994 a dezembro de 1998, identificando quais os principais fatores prognósticos associados ao desfecho do tratamento com o esquema I e IR entre aqueles que realizaram cultivo para BK, foram positivos e tiveram teste de sensibilidade.

2.2 - Objetivos específicos:

2.2.1 - Verificar algumas características demográficas, sociais e clínico/laboratoriais dos casos de tuberculose pulmonar atendidos durante o período do estudo;

2.2.2 - Identificar o papel de fatores demográficos e sociais, tais como, sexo, idade, grau de instrução, hábito de fumar e hábito de ingerir bebidas alcoólicas, como fatores prognósticos do desfecho do tratamento;

2.2.3 - Verificar o perfil de resistência antimicrobiana para as drogas utilizadas no tratamento da tuberculose.

2.2.4 - Identificar o papel de fatores biológicos e clínicos, tais como, resposta ao teste tuberculínico, resultado da sorologia anti-HIV, história de tratamento anterior para tuberculose, grau de resistência às drogas antituberculose (resultado do teste de sensibilidade) e utilização de esquema I ou IR como fatores prognósticos do desfecho do tratamento.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS:

3.1 DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de tuberculose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Esse serviço é responsável pelo acompanhamento de todos os doentes com diagnóstico de tuberculose e pela investigação diagnóstica dos casos suspeitos atendidos a nível ambulatorial ou internados neste hospital.

Estes doentes são encaminhados ao ambulatório de tuberculose por diversos setores do próprio hospital ou de outros serviços de saúde da cidade do Recife ou municípios do interior do Estado de Pernambuco.

O ambulatório de tuberculose funciona desde 1991 e foi reestruturado em 1994 fazendo parte do mesmo uma equipe multidisciplinar composta por uma auxiliar administrativa, uma assistente social, uma enfermeira com curso de especialização em pneumologia sanitária, uma médica clínica e um médico pneumologista. Os doentes com confirmação diagnóstica após o atendimento médico são orientados pela enfermeira e pela assistente social sobre a importância do tratamento além da necessidade de investigação clínica dos comunicantes de acordo com o manual de normas do Ministério da Saúde (BRASIL MS, 1997).

O acompanhamento dos doentes é feito mensalmente até a data da alta do seu tratamento e, à cada consulta, momento em que o doente recebe a medicação do mês seguinte, é interrogado sobre o uso regular da medicação e as possíveis causas de irregularidade no uso da mesma. O acompanhamento do tratamento neste ambulatório segue as normas do Ministério da Saúde que preconiza a realização de baciloscopias de controle, mensalmente, sendo indispensáveis as do 2º, 3º e 6º meses, nos esquemas I e IR e nos 3º, 6º, 9º e 12º meses, no caso do esquema III e esquema para MDR. Este serviço é de referência e em termos de número de atendimentos é o segundo maior da área metropolitana do Recife.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho desenvolveu-se em duas etapas. Na primeira delineou-se um estudo descritivo visando conhecer o perfil clínico-epidemiológico dos casos de tuberculose pulmonar atendidos no ambulatório de tuberculose do HC/UFPE durante o período do estudo. Esta primeira abordagem foi necessária para a coleta de informações relevantes sobre a população estudada, sendo de grande utilidade tanto para o conhecimento de suas características como para o planejamento das atividades do ambulatório de tuberculose.

Em um segundo momento efetuou-se um estudo analítico tipo caso-controle, onde o evento estudado foi o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar. Definiu-se como "casos" os indivíduos que apresentaram "desfecho desfavorável do tratamento", e como "controles" os indivíduos que apresentaram "desfecho favorável do tratamento".

O objetivo desta etapa do trabalho foi identificar o papel de alguns fatores de risco biológicos, sociais e clínicos, atuando como fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar. Os estudos caso-controle têm a vantagem de possibilitar a investigação de vários fatores de risco simultaneamente e são relativamente de baixo custo.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

3.3.1 Estudo descritivo

A população do estudo descritivo foi composta por todos os indivíduos diagnosticados ou encaminhados com o diagnóstico de tuberculose pulmonar para serem acompanhados e tratados no ambulatório do programa de controle de tuberculose do hospital das clínicas (PCT/HC/UFPE), durante o período de 1 de agosto de 1994 a 31 de dezembro de 1998, tanto casos novos como casos de retratamento de tuberculose.

3.3.2 Estudo Caso-controle

A população do estudo caso-controle foi composta por todos os indivíduos portadores de tuberculose pulmonar atendidos no ambulatório de tuberculose do HC/UFPE, durante o período de 1 de agosto de 1994 a 31 de dezembro de 1998, levando em consideração os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

3.3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos apenas os indivíduos que apresentaram cultura de escarro positiva para BK e realizaram teste de sensibilidade (antibiograma), às drogas antituberculose, e foram tratados com o esquema I ou IR.

3.3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os doentes que tiveram alta do programa por mudança de diagnóstico ou transferência para outro serviço de saúde. Também foram excluídos aqueles doentes de tuberculose pulmonar encaminhados ao ambulatório do HC/UFPE já diagnosticados como casos de falência clínica e ou laboratorial, ao esquema I, IR ou III.

3.3.3 Cálculo do tamanho da amostra:

O tamanho da amostra foi dimensionado utilizando-se o programa "Epi-Info" com o propósito de estimar uma medida de risco da ordem de 3,00 (odds ratio = 3), tomando-se uma relação caso-controle de 1 para 4 e com uma prevalência de exposição entre os controles de 10% (em relação a variável grau de resistência), identificada em um estudo-piloto realizado pelo autor antes de iniciar a coleta de informações para a presente pesquisa.

Adotando-se um "power" de 80% e um grau de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$), os números obtidos foram:

Número de casos necessários (n1): 75 Número de

controles necessários (n2): 300

Total da amostra (n): 375

3.4 - DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS

3.4.1 Variável dependente

A variável dependente ou evento do estudo foi o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar. Definiu-se como "casos" os indivíduos que apresentaram "desfecho desfavorável", conceituado como o agrupamento das altas do programa por motivo de "abandono", "óbito" ou "falência" do esquema I ou IR.

Definiu-se como "controle" o desfecho favorável, conceituado como o agrupamento das altas do programa por "cura" ou "alta administrativa".

Esta primeira conceituação do "desfecho desfavorável" pretendeu contemplar também os eventos relacionados à alta do doente que são influenciados por circunstâncias não apenas clínicas e têm repercussões para a saúde pública, como o abandono do tratamento (desfecho 1).

Em um segundo momento a análise foi operacionalizada definindo-se a variável dependente do estudo (desfecho do tratamento de tuberculose pulmonar) como "desfecho 2, com vista a contemplar apenas os eventos clínicos, excluindo-se assim os casos que tiveram alta por abandono. Manteve-se a conceituação para desfecho "favorável" (alta por cura e alta administrativa).

3.4.2 Variáveis independentes:

Sexo: categorizado em sexo masculino e feminino;

Grupo etário (em anos): categorizado em 0 a 19; 20 a 39; 40 a 59 e > 60;

Grau de instrução: categorizado em analfabeto; 1º grau (completo ou incompleto); 2º - grau (completo ou incompleto); 3º grau (superior). Para efeito de análise no estudo de caso controle a variável foi reagrupada em duas categorias: analfabeto/1- grau e 2º grau/3- grau.

Retratamento para TB: definida como história de tratamento anterior para tuberculose e categorizada em sim e não.

Resposta ao PPD: resposta ao teste tuberculínico. realizado com o derivado protéico purificado (PPD). A substância é aplicada na face anterior do antebraço, fazendo-se a leitura depois de 72 horas, pois a reação tuberculínica é do tipo de sensibilidade retardada. Medindo-se a induração formada pela reação tecidual, os resultados são classificados em 3 grupos: "não reator" quando há ausência de induração ou induração igual ou menor que 4mm de diâmetro transversal; "reator fraco" quando a induração vai de 5 a 9mm; e " reator forte" quando a induração é igual ou superior a 10mm;

Teste sorológico para HIV: análise qualitativa da presença do vírus com testes sorológicos categorizada como reagente (positivo), não reagente (negativo) ou inconclusivo.

Grau de resistência: definida como a resposta ao teste de sensibilidade do bacilo de Koch aos antimicrobianos utilizados no esquema I ou IR, após cultivo do bacilo em meio Lowenstein-Jensen. Esta variável foi categorizada para fins do estudo em: "sensível à todas as drogas"; "resistente a uma droga" e "resistente a duas ou mais drogas".

Hábito de fumar: Hábito de fumar cigarros, categorizado em "Fumantes" (independente da intensidade do hábito de fumar), "Ex-fumantes" e "Não fumantes".

Hábito de ingerir bebidas alcoólicas: categorizado na análise descritiva em sim: excessivamente (para os que bebem diariamente ou compulsivamente) e socialmente (para os que bebem semanalmente ou raramente); e não. Para efeito do estudo analítico a variável foi reagrupada em duas categorias: " bebe excessivamente" e " bebe socialmente/ não bebe".

Determinação da população de linfócitos tipo CD4 (circulante): por técnica de citometria de fluxo, com os valores de normalidade sendo expresso em função de faixa etária e sexo conforme tabelas padronizadas pelo laboratório com " cut-off" de 350 células/mm³ como limite para definição de caso de AIDS adotado no Brasil (será realizado no LACEN) (BRASIL MS, 1996).

Transusão de sangue ou uso de hemoderivados: Definido como a hemotransusão com sangue total ou hemoderivados de qualquer natureza e categorizados em "sim" e "não";

Uso de drogas injetáveis: Definido como o relato de fazer ou já ter feito uso de drogas injetáveis em qualquer época de suas vidas e categorizados em "sim" e "não";

Homo/Bissexualismo masculino: Definido como a prática entre homens de fazer sexo com homens e categorizado em "sim" e "não";

Resultado das baciloscopias: Definido como o resultado da pesquisa direta de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR) no escarro e categorizada em "positivo" e "negativo";

Esquema terapêutico utilizado: Definido como a utilização do esquema I ou IR, padronizados pelo Ministério da Saúde, para o tratamento da tuberculose em casos virgens de tratamento e em casos de retratamento, respectivamente.

3.5 PROBLEMAS METODOLÓGICOS:

O presente estudo permite conhecer as características dos casos de tuberculose pulmonar e identificar os principais fatores preditivos do desfecho do tratamento neste grupo de doentes acompanhados no ambulatório de tuberculose do HC/UFPE. Contudo, os resultados produzidos não poderão ser generalizados para a população devido aos indivíduos estudados não constituírem uma amostra de base populacional e sim o produto de uma demanda de serviço de saúde.

Em relação ao estudo caso-controle tentou-se evitar "viés de seleção" excluindo-se os doentes de tuberculose pulmonar já encaminhados como casos de falência clínica e/ou laboratorial aos esquemas I, IR e III.

Quanto à possibilidade da ocorrência de "viés de informação", por se tratar de uma pesquisa com um período de referência muito longo (1994 a 1998), padronizou-se um protocolo para a identificação das informações necessárias ao estudo, o que permitiu a construção de um banco de dados único, a partir de dois protocolos utilizados ao longo do período.

3.6 COLETA DE DADOS:

Os dados da entrevista inicial foram coletados por quatro profissionais da equipe, responsáveis pelo atendimento dos doentes. A utilização de questionário visou garantir a padronização das entrevistas. O protocolo para identificação das informações consta em anexo (anexo 1).

3.6.1 Pesquisa direta do BK no escarro e cultivo de BK no escarro com teste de sensibilidade:

Os doentes foram orientados a colher 3 (três) amostras de escarro pela manhã ao acordarem, em três dias consecutivos, em recipientes fornecidos pelo ambulatório. As amostras serviram para a realização da pesquisa direta de BAAR, pela técnica de Ziehl-Neelsen, no laboratório do HC-UFPE.

Todos os doentes foram também solicitados a coletar uma outra amostra de escarro, como orientado acima, em recipiente disponibilizado pelo serviço, para ser enviado ao Laboratório Central do Estado (LACEN) para a repetição da baciloscopia e para o isolamento (cultivo) do bacilo pelo meio de Lowenstein-Jensen e realização dos testes de sensibilidade às drogas antituberculose, seguindo os procedimentos técnicos do PCT.

3.6.2 Teste sorológico para o HIV e contagem de CD4

O teste sorológico para o HIV foi realizado segundo as técnicas de ELISA 1 e 2 (imunoensaio enzimático), Imunofluorescência e Westem-blott, no laboratório de Virologia da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Foi necessária a realização de dois tipos de testes por técnicas diferentes - ELISA 1 e 2, inicialmente, com posterior realização da imunofluorescência nos casos positivos pela técnica de ELISA. Os doentes com ELISA negativos tinham o resultado liberado como não reagente. Nos casos onde o ELISA e a Imunofluorescência eram positivos o resultado era liberado como reagente. E nos casos onde havia discordância uma terceira etapa pela técnica de Western Blotting era realizado como forma de evitar resultados inconclusivos, que nem

sempre era possível sendo nestes casos os resultados liberados como inconclusivos.

Para os doentes que tiveram o teste HIV positivo foi solicitado a contagem de Linfócitos T (CD4) no sangue, segundo técnica de citometria de fluxo.

3.6.3 Realização do PPD

O teste de sensibilidade ao PPD era sempre realizado pela enfermeira chefe do ambulatório de tuberculose segundo a técnica preconizada: a tuberculina usada era o PPD RT23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml. A leitura da prova tuberculínica era realizada 72 a 96 horas após a aplicação, medindo-se, com régua milimetrada, o maior diâmetro transverso da área de induração palpável. O resultado era registrado em milímetros conforme descrito no tópico 3.4.2 (variáveis independentes).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Para o estudo descritivo realizou-se a análise das distribuições de frequências de cada variável independentemente, calculando-se média e desvio padrão dos mesmos.

Para o estudo caso-controle, estudou-se a presença de associação do desfecho do tratamento - variável dependente - com cada uma das variáveis independentes selecionadas e categorizadas conforme consta no capítulo de casuística e métodos.

Estudou-se a associação entre duas variáveis categóricas mediante a análise univariada, testando-se a significância através do teste de "Qui-quadrado" (χ^2) - A análise foi realizada inicialmente utilizando-se o Programa EPI-INFO, versão 6.04.

Em seguida, utilizando-se o Programa SPSS-PC, versão 8.0, a associação entre os potenciais fatores prognósticos (variáveis independentes) e o desfecho do tratamento (variável dependente) foi avaliada através das "Odds ratios" (OR) e respectivos Intervalos de Confiança (IC) de 95%,

tomando-se sempre como nível de referência a categoria de menor risco presumível para o desfecho desfavorável. Algumas variáveis que apresentavam mais de três categorias foram reagrupadas, respeitando-se uma lógica biológica, clínica ou social, para garantir maior estabilidade dos resultados.

Realizou-se análise multivariada mediante um modelo de Regressão Logística, com o objetivo de controlar os fatores de confusão, ajustando-se as "odds ratios" e selecionando-se entre as variáveis independentes que mostraram associação estatisticamente significativa na análise univariada, um conjunto restrito, mais provável de predizer a ocorrência de desfecho desfavorável.

O erro máximo fixado para rejeição da hipótese nula, adotado em todos os testes estatísticos, foi de $\alpha = 5\%$, ou seja, um nível de significância $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 ESTUDO DESCRITIVO

4.1.1 Caracterização geral da população de estudo:

Foram estudados 447 casos de tuberculose pulmonar diagnosticados no ambulatório do programa de controle da tuberculose do Hospital das Clínicas da UFPE (PCT-HC/UFPE) ou encaminhados por outro serviço com esse diagnóstico, durante o período de 01/08/94 a 31/12/98.

Do total de casos estudados, 292 (65,3%) eram do sexo masculino e 155 (34,7%) do sexo feminino. Em relação à idade dos doentes, encontrou-se uma variação de 2 a 83 anos, com uma média de 36,9 anos e desvio-padrão (DP) de 14,4 anos. Quando agrupados por faixa etária, 255 casos, ou seja, aproximadamente 60% dos indivíduos estudados, encontravam-se no grupo etário de 20 a 39 anos e 125 (28%) entre 40 a 59 anos. Os 67 restantes (15%) encontravam-se abaixo de 19 e acima de 65 anos de idade (tabela 01).

Quando se analisou a distribuição etária dos casos segundo o sexo, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa. Chama atenção o predomínio de casos do sexo feminino no grupo etário abaixo dos 20 anos. Na faixa etária acima dos 60 anos, observou-se uma relação inversa, encontrando-se apenas 9 casos (5,8 %) entre 155 mulheres contra 30 casos (10,3%) dos 292 homens (tabela 01).

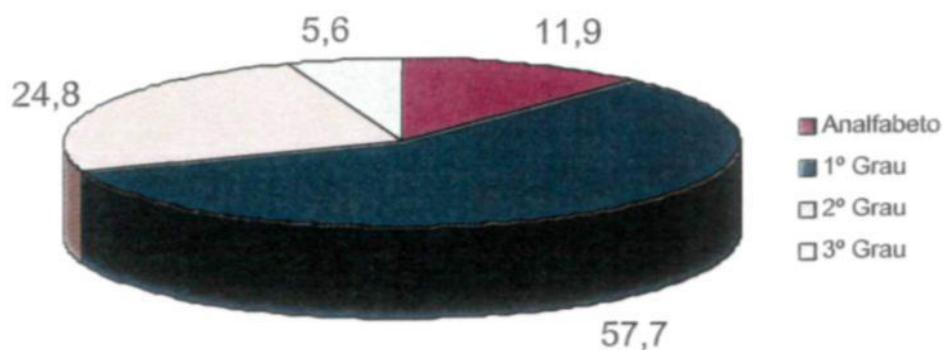
Tabela 1. **Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo sexo e grupo etário, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.**

Grupo	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%	n	%
< 19 anos	11	3,8	17	11,0	28	(6,3)
20 - 39 anos	164	56,2	91	58,7	255	(57,0)
40 - 59 anos	87	29,8	38	24,5	125	(28,0)
>60	30	10,3	09	5,8	39	(8,7)
Total	292	(65,3)	155	(34,7)	447	(100,0)

$\chi^2=11.82$; $p = 008$; $gl=3,0$

Ao analisar o grau de escolaridade, observou-se que a maioria dos doentes, 256 (57,7%), haviam cursado o 1º grau, completo ou incompleto. Quando somamos a esta parcela da população os indivíduos analfabetos observamos que cerca de 70% dos doentes tinham nível de instrução igual ou inferior ao 1º grau (gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição percentual dos casos de tuberculose pulmonar segundo grau de escolaridade, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.



Com relação ao hábito de vida, observou-se que do total de casos estudados para cada exposição, conforme consta na tabela 2, (2,5%) referiram uso, prévio ou atual, de drogas injetáveis.

Com relação ao hábito de fumar, dos 443 doentes entrevistados, 140 (31,6%) fumavam, 72 (16,3%) eram ex-fumantes e 231 (52,1%) não fumavam. Em relação ao hábito de ingerir bebidas alcoólicas, dentre 447 doentes, 317 (70,9%) referiam algum nível de ingestão de álcool, sendo que 199 (62,8%) destes bebiam excessivamente, 76 (24%) socialmente e 42 (13,2%) raramente, enquanto que 130 casos (29,1%) negavam qualquer nível de ingestão de bebida alcoólica (tabela 2).

Quanto à história de tratamento anterior para a tuberculose, 97 doentes (21,7%) já haviam se tratado anteriormente, independentemente de ter concluído o tratamento, enquanto 349 (78,3%) eram virgens de tratamento (tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo os antecedentes pessoais e hábitos de vida, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

Variáveis	n	%
Uso de drogas injetáveis		
Sim	11	2,5
Não	434	97,5
Total ¹	445	100,0
Hábito de fumar		
Sim	140	31,6
Parou de fumar	72	16,3
Não	231	52,1
Total ²	443	100,0
Hábito de ingerir bebidas alcoólicas		
Sim	317	(70,9)
Excessivamente	199	62,8
Socialmente	76	24,0
Raramente	42	13,2
Não	130	(29,1)
Total	447	(100,0)
Tratamento anterior para tuberculose		
Sim	97	21,7
Não	349	78,0
Total ³	446	100,00

1. Dos casos sem informação
2. Quatro casos sem informação
3. Um caso sem informação

Analisando-se a distribuição dos casos estudados segundo resultados de exames complementares, observou-se que apenas 59,1% dos doentes realizaram o teste tuberculínico, dentre os quais 63 (23,9%) foram "não reatores". Em relação ao resultado da baciloscopia, verificou-se que, dos 427 doentes que realizaram o exame, 331 (77,5%) foram positivos e 96 (22,5%) foram negativos. Quanto ao cultivo de escarro para BK, dentre os 395 doentes que o realizaram, chama a atenção que 52 casos (13,2%) apresentaram resultados negativos (tabela 3).

Investigou-se também a presença de infecção pelo HIV mediante a realização do teste sorológico anti-HIV em 372 doentes da população do estudo, encontrando-se um percentual de 12,6% de positividade (tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo resultados de exames complementares, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

Variáveis	n	%
Teste tuberculínico		
Não reator (< 4mm)	63	23,9
Reator fraco (5 a 9mm)	28	10,6
Reator forte (> 10mm)	173	65,5
Total ¹	264	100,0
Baciloscopia do escarro		
Positiva	331	77,5
Negativa	96	22,5
Total ²	427	100,0
Cultura para BK		
Positiva	343	86,8
Negativa	52	13,2
Total ³	395	100,0
Teste anti-HIV		
Positivo	47	12,6
Negativo	325	87,4
Total ⁴	372	100,0

1. Teste não realizado em 183 casos
2. Informação não disponível em 20 casos
3. Teste não realizado em 52 casos
4. Teste não realizado em 75 casos

Descreveu-se ainda a ocorrência de comportamento de risco para infecção pelo HIV entre os doentes de tuberculose pulmonar. Observou-se, conforme demonstra a tabela 4, maiores frequências de exposições de risco -transfusão de sangue ou uso de hemoderivados, uso de drogas injetáveis e homo/bissexualismo masculino e hábito de ingestão de álcool - entre os casos de coinfeção tuberculose/HIV. É importante ainda destacar que todos os 4 fatores apresentaram associação estatisticamente significativa com doentes coinfectados. (tabela 4).

Tabela 4. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar HIV (+) e HIV (-) segundo categorias de risco para infecção pelo HIV, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

Variáveis		TB HIV (+)		TB HIV (-)		Total	
		n	%	n	%	n	%
Transfusão de sangue ou uso de hemoderivados —	Sim	14	35,0	26	65,0	40	(10,8)
	Não	33	10,0	298	90	331	(89,2)
	Total	47	(12,7)	32	(87,3)	371	(100,0)
Uso de droga injetável	Sim	05	45,5	06	54,5	11	(3,0)
	Não	42	11,7	317	88,3	359	(97,0)
	Total	47	(12,7)	323	(87,3)	370	(100,0)
Homo/bissexual masculino	Sim	21	63,3	12	36,4	33	(13,8)
	Não	17	8,3	189	91,7	206	(86,2)
	Total	38	(15,9)	201	(84,1)	239	(100,0)
Hábito de ingestão de álcool	Sim	24	15,5	131	84,5	155	(57,6)
	Não	07	6,1	107	93,3	114	(42,4)
	Total	31	(11,5)	238	(88,5)	269	(100,0)

* Hemoderivados: $\chi^2 = 18,01$; $p = 0,000...$

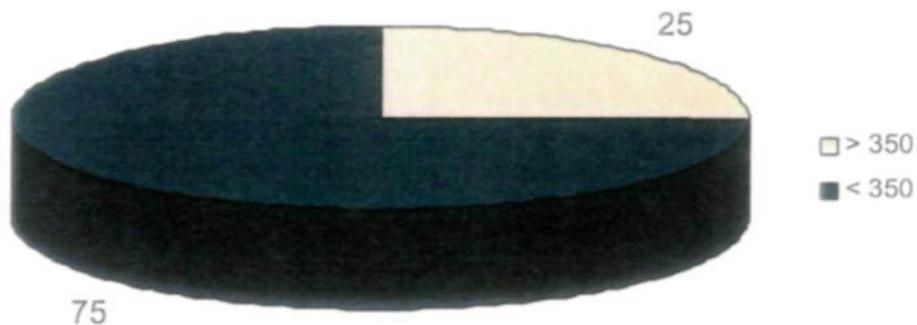
Droga injetável: $\chi^2 = 18,13$; $p = 0,007$

Homossexualismo masculino: $\chi^2 = 61,17$; $p = 0,000...$

Álcool: $\chi^2 = 4,75$; $p = 0,030$

Com relação a contagem de linfócitos T (CD4) entre os indivíduos HIV positivo, e considerando o ponto de corte adotado para a definição de caso de AIDS, conforme critérios de Caracas/Rio de Janeiro (BRASIL MS, 1996) adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil, encontrou-se que dos 32 casos estudados, o maior percentual (75%), encontrava-se na faixa abaixo de 350 células/mm³, (gráfico 2).

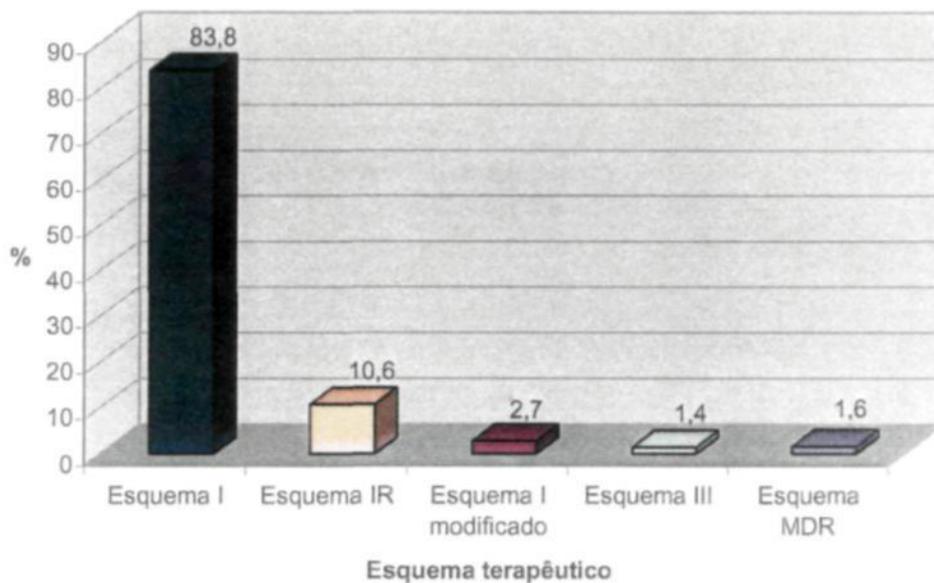
Gráfico 2. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar em indivíduos HIV positivo, segundo resultado da contagem de linfócitos T {CD₄}, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.



Verificou-se ainda a distribuição de casos de tuberculose pulmonar segundo o esquema de tratamento utilizado. Dentre os 444 doentes estudados, observou-se que 372 (83,8%) fizeram uso do esquema I, 47 (10,6%) do esquema IR, 12 (2,7%) do esquema I modificado, 06 (1,4%) do esquema III e 07 (1,6%) do esquema para MDR. Três doentes não foram incluídos nessa análise por terem feito uso de esquemas não padronizados pelo Ministério da Saúde (gráfico 3).

Vale salientar que 23 casos de retratamento (5%) neste estudo foram acompanhados antes de 1996 quando ainda era preconizado a utilização do esquema 1 para os mesmos de maneira que 5% da população apresentada no gráfico como tendo feito uso do esquema I (83,8%) eram casos de retratamento.

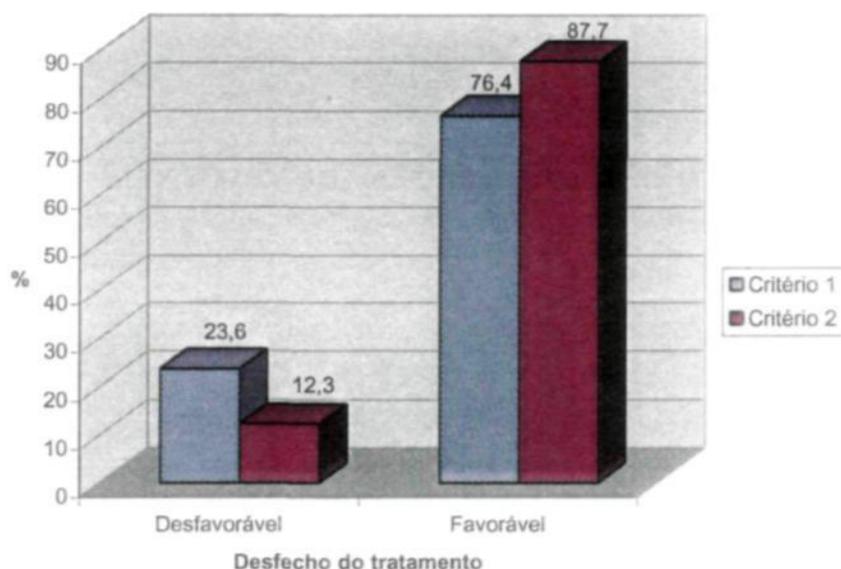
Gráfico 3. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo esquema de tratamento utilizado, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.



Dentre os que fizeram uso do esquema 1, apenas 1.2 (3,1%) dos casos estudados apresentaram intolerância medicamentosa, sendo 4 (33,3%) à rifampicina, 2 (16,7%) à isoniazida e 6 (50%) à pirazinamida.

Considerando os critérios de alta preconizados pelo MS (BRASIL MS, 1997), dos 447 doentes acompanhados durante o tratamento, 223 (49,9%) tiveram alta por cura clínica, 55 (12,3%) por abandono, 30 (6,7%) por óbito, 16 (3,6%) por falência, 107 (23,3%) por alta administrativa, 01 (0,2%) por mudança de diagnóstico e 18 (4,0%) por transferência para outros serviços (gráfico 4).

Gráfico 5. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo desfechos, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

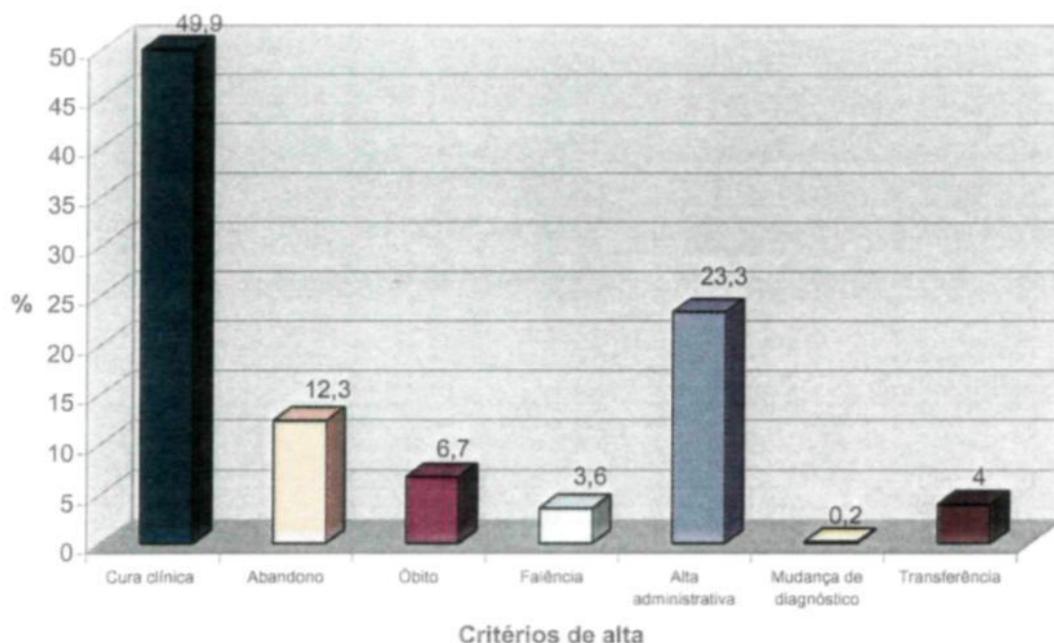


4.1.2 - Padrão de resistência às drogas antituberculose apresentado pelos casos de tuberculose pulmonar

Verificou-se que dos 319 doentes que tiveram culturas de escarro para BK positivas e realizaram teste de sensibilidade, 74 (23,2% do total estudado) apresentaram resistência a uma ou mais das seis drogas testadas (RMP, INH, PZA, EMB, ETH, SMT), sendo o restante (245) sensíveis à todas as drogas. A distribuição da resistência entre os 74 casos apresentou o seguinte padrão: 42 casos (13,2%) eram resistentes a apenas uma droga, 23 (7,2%) a duas e 9 (2,8%) a três drogas (tabela 5).

As drogas mais frequentemente encontradas como resistência única foram a INH e a SMT, com 15 casos (4,7%), cada uma. No padrão de resistência dupla predominou a associação RMP + INH com 11 casos (3,4%), seguido da associação INH + SMT com 5 casos (1,6%). Dentre os 9 casos de resistência concomitante à três drogas, a associação mais frequente foi RMP + INH + SMT com 4 casos (1,3%) (tabela 5)

Gráfico 4. Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo critérios de alta preconizado pelo Ministério da Saúde, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.



Reagrupando os critérios de alta, e, excluindo-se 74 casos que tiveram alta do programa por transferência ou mudança de diagnóstico, construiu-se a distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo duas conceituações: desfecho 1 (incluindo como "desfecho desfavorável" os casos de abandono, óbito e falência) e desfecho 2 (incluindo como "desfecho desfavorável" apenas os óbitos e falências), que pode ser visualizada no gráfico 5. Em ambas conceituações o desfecho favorável é o reagrupamento das altas por cura e alta administrativa.

Nenhum caso de resistência isolada foi encontrado para as drogas PZA e ETH, assim como nenhum caso de associações de ETH com RMP ou PZA, ou PZA com EMB ou SMT. Padrão de resistência a mais de três drogas também não foi observado (tabela 5).

Tabela 5: Padrão de resistência às drogas antituberculose entre os casos de tuberculose pulmonar acompanhados no PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98

Resistência	Nº de doentes	%
Única	42	13,2
RMP	6	1,9
INH	15	4,7
PZA	-	-
EMB	6	1,9
ETH	-	-
SMT	15	4,7
Dupla	23	7,2
RMP + INH	11	3,4
INH + SMT	5	1,6
INH + PZA	1	0,3
INH + EMB	1	0,3
EMB + SMT	3	0,9
ETH + SMT	2	0,6
Tripla	9	2,8
RMP + INH + PZA	1	0,3
RMP + INH + EMB	1	0,3
RMP + INH + SMT	4	1,3
INH + EMB + SMT	2	0,6
EMB + ETH + SMT	1	0,3
Total de resistentes	74	23,2
Sensíveis	245	76,8
Total *	319	100,0

* Foram excluídos da análise 128 casos que não realizaram antibiograma.

Analisou-se também o padrão de resistência acumulada, ou seja, o número de vezes que cada droga isolada ou em combinação foi alvo de resistência, observando-se o maior percentual de resistência isolada à INH (12,9%) seguida pela SMT (10,0%) e RMP (7,2%). A droga que menos frequentemente foi alvo de resistência isolada foi a PZA (0,6%).

Entre os padrões de resistência dupla a associação RMP e INH predominou com 17 casos (5,3%) seguida pela associação INH e SMT com 11 casos (3,4%). Nenhum padrão de resistência de associação entre ETH com RMP ou PZA assim como entre PZA com EMB ou SMT foram observados (tabela 6).

Tabela 6 - Padrão de resistência acumulada por número de casos e por drogas, em 319 indivíduos com tuberculose pulmonar atendidos no PCT/HC - UFPE de 08/94 a 12/98.

Antimicrobianos	Resistência acumulada	%
RMP	23	7,2
INH	41	12,9
PZA	2	0,6
EMB	14	4,4
ETH	3	0,9
SMT	32	10,0
RMP + INH	17	5,3
RMP + PZA	1	0,3
RMP + EMB	1	0,3
RMP + SMT	4	1,3
INH + EMB	4	1,3
INH + SMT	11	3,4
INH + PZA	2	0,6
EMB + SMT	6	1,9
ETH + SMT	3	0,9
RMP+INH+SMT	4	1,3
RMP-INH+EMB	1	0,3
RMP-INH-PZA	1	0,3
INH+EMB+SMT	2	0,6
EMB+ETH+SMT	1	1,3
Total de resistentes	74	23,2
Única	42	13,2
Dupla	23	7,2
Tripla	9	2,8
Sensíveis	245	76,8
Total *	319	100,0

* Foram excluídos da análise 128 casos que não realizaram antibiograma.

Analisou-se posteriormente o padrão de resistência estratificando-se os casos em indivíduos virgens de tratamento (239 casos) e os com história de tratamento anterior (80 casos).

Dentre os virgens de tratamento, 200 (83,7%) eram sensíveis a todas as drogas e 39 (16,3%) apresentavam resistência primária, sendo 28 casos (11,7%) a uma droga, 9 (3,8%) a duas e 2 (0,8%) a três drogas (tabela 7). Ao se estratificar os casos virgens de tratamento em HIV (+) e HIV (-), verificou-se a existência de um maior percentual de resistência primária acumulada entre os casos de coinfeção tuberculose/HIV (38,9%) quando comparados com os casos de tuberculose HIV (-), 16,4% (tabela 8).

Quanto ao perfil de resistência primária acumulada entre os 239 virgens de tratamento, a amostra apresentou um predomínio da SMT sobre a INH diferentemente do que foi observado na análise anterior, agregando todos os doentes (tabela 7). Este padrão manteve-se quando os casos foram estratificados em virgens de tratamento HIV positivos e negativos. Chama atenção que o predomínio é mais acentuado entre os casos de coinfeção tuberculose/HIV (tabela 9).

No grupo de 80 indivíduos em retratamento para tuberculose o percentual de resistência acumulada, secundária, elevou-se para 43,8% no seu total e foi mais expressivo tanto para uma, duas ou três drogas quando comparados com os casos virgens de tratamento. Além disso, o total de resistência a uma droga foi idêntico ao encontrado para duas drogas (17,5%) (tabela 7). Entre os casos de retratamento a maior proporção de resistência secundária acumulada ocorreu entre os doentes HIV negativos ao contrário do encontrado entre os virgens de tratamento onde o maior percentual de resistência esteve entre os HIV positivos (tabela 8). Ainda entre os casos de retratamento observou-se elevação considerável da frequência de resistência à INH, RMP e às associações RMP+INH, RMP+SMT, INH+SMT e RMP+INH+SMT. Quando os indivíduos em retratamento foram estratificados em HIV positivos e negativos a resistência secundária acumulada observada foi maior entre os HIV negativos para as drogas RMP, INH assim como para a associação RMP/INH (tabela 8).

Tabela 7: Padrão de resistência acumulada, primária e secundária, entre os doentes com tuberculose virgens de tratamento e retratamento. PCT/HC -UFPE de 08/94 a 12/98

Resistência Acumulada	Virgens de tratamento		Retratamento	
	N	%	n	%
RMP	4	1,7	19	23,8
INH	15	6,3	26	32,5
PZA	2	0,8	-	-
EMB	8	3,3	6	7,5
ETH	2	0,8	1	1,3
SMT	21	8,8	11	13,8
RMP + INH	2	0,8	15	18,8
RMP + PZA	1	0,4	-	-
RMP + EMB	-	-	1	1,3
RMP + ETH	-	-	-	-
RMP + SMT	-	-	4	5,0
INH + EMB	1	0,4	3	3,8
INH + SMT	4	1,7	7	7,5
INH + PZA	2	0,8	-	-
EMB + SMT	3	1,3	3	3,8
ETH + SMT	2	0,8	1	1,3
RMP+INH+SMT	-	-	4	5,0
RMP-INH+EMB	-	-	1	1,3
RMP+INH+PZA	1	0,4	-	-
INH+EMB+SMT	1	0,4	1	1,3
EMB+ETH+SMT	-	-	1	1,3
Total de resistentes	39	16,3	35	43,8
Única	28	11,7	14	17,5
Dupla	9	3,8	14	17,5
Tripla	2	0,8	7	8,8
Sensíveis	200	83,7	45	56,2
Total *	239	100,0	80	100,0

* Foram excluídos da análise 208 casos que realizaram antibiograma e que não fizeram uso do esquema I ou IR.

Tabela 8: Padrão de resistência acumulada, primária e secundária, entre os doentes com tuberculose virgens de tratamento e retratamento que realizaram teste sorológico para o HIV, PCT-HC/UFPE, 8/94 a 12/98.

Resistência Acumulada	Virgens de tratamento *				Retratamento **			
	HIV -		HIV -		HIV +		HIV -	
	n	%	n	%	n	%	n	%
RMP	-	-	3	1,6	1	12,5	17	31,5
INH	3	16,7	12	6,6	1	12,5	20	37,0
PZA	-	-	2	1,1	-	-	-	-
EMB	1	5,6	6	3,3	-	-	5	9,3
ETH	-	-	2	1,1	-	-	1	1,9
SMT	5	27,8	15	8,2	2	25,0	9	16,7
RMP + INH	-	-	1	0,5	1	12,5	13	24,1
RMP + PZA	-	-	1	0,5	-	-	-	-
RMP + EMB	-	-	-	-	-	-	1	1,9
RMP + ETH	-	-	-	-	-	-	-	-
RMP + SMT	-	-	-	-	1	12,5	2	3,7
INH + EMB	-	-	1	0,5	-	-	2	3,7
INH + SMT	-	-	4	2,2	1	12,5	6	11,1
INH + PZA	-	-	2	1,1	-	-	1	1,9
EMB + SMT	1	5,6	2	1,1	-	-	2	3,7
ETH + SMT	-	-	2	1,1	-	-	1	1,9
RMP+INH+SMT	-	-	-	-	1	-	3	5,6
RMP+INH+EMB	-	-	-	-	-	-	1	1,9
RMP+INH+PZA	-	-	1	0,5	-	-	-	-
INH+EMB+SMT	-	-	1	0,5	-	-	1	1,9
EMB+ETH+SMT	-	-	-	-	-	-	1	1,9
Total de resistentes	7	38,9	30	16,4	2	25,0	28	51,9
Única	6	33,3	21	11,5	1	12,5	10	18,5
Dupla	1	5,6	2	1,1	1	12,5	6	11,1
Tripla	-	-	2	1,1	1	12,5	6	11,1
Sensíveis	11	61,1	153	83,6	6	75,0	26	48,1
Total	18	100,0	183	100,0	8	100,0	54	100,0

* Foram excluídos da análise 246 que não preencheram os critérios para a análise.

** Foram excluídos da análise 385 casos que não preencheram os critérios para a análise.

4.2 ESTUDO CASO-CONTROLE

Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão para o estudo caso controle, descritos no capítulo de casuística e métodos, realizou-se com um grupo de 297 casos, inicialmente uma análise univariada, utilizando-se o programa SPSS-PC versão 8.0. Esta análise objetivou identificar a existência de associações estatisticamente significantes, mediante o cálculo das "Odds ratio", entre as variáveis independentes e a variável dependente (desfecho do tratamento) operacionalizada em "desfecho T e" desfecho 2.

As variáveis independentes selecionadas foram aquelas que teoricamente foram consideradas como potenciais fatores prognósticos para o desfecho do tratamento. São elas: sexo, idade, grau de instrução, hábito de fumar, hábito de ingerir bebida alcoólica, resposta ao PPD, resposta ao teste anti-HIV, retratamento para tuberculose, grau de resistência antimicrobiana e esquema terapêutico utilizado. Considerou-se, sempre, como nível de referência para cada variável independente o nível de menor risco presumível (exposição).

4.2.1- Caso-controle utilizando desfecho 1:

4.2.1.1-Análise univariada

Dentre as variáveis independentes, descritas acima, sexo, grupo etário, grau de instrução e resposta ao PPD não demonstraram associação estatisticamente significativa com o desfecho 1 (tabelas 9 e 10).

Por outro lado, encontrou-se associação estatisticamente significativa entre as variáveis independentes, "hábito de fumar, "hábito de ingerir bebida alcoólica" "retratamento para tuberculose, "teste anti-HIV" , "grau de resistência" e "esquema terapêutico utilizado e a variável dependente " desfecho T (tabela 9 e 10).

Os "fumantes" apresentaram um $OR=2,38$, ou seja, um risco de desfecho desfavorável cerca de 2,4 vezes maior que os "não fumantes". Em relação ao "hábito de ingerir bebida alcóolica, "beber excessivamente" representou um risco para um desfecho desfavorável do tratamento 2,35 vezes maior do que "beber socialmente ou não beber" (tabela 9).

Ser positivo para o "teste anti-HIV" representou um risco cerca de 3 vezes maior para um desfecho desfavorável quando comparado com ser HIV negativo; O "retratamento para tuberculose significou um risco 4,76 vezes maior para vir a desenvolver um desfecho desfavorável do tratamento quando comparado a ser um caso virgem de tratamento (tabela 10).

Analisando-se a associação entre "grau de resistência" e desfecho desfavorável do tratamento, verificou-se que o grupo de indivíduos com resistência a duas ou mais drogas apresentou um risco 4,7 vezes maior que os indivíduos sensíveis a todas as drogas. No entanto, não se observou associação estatisticamente significativa entre apresentar resistência a apenas uma droga e vir a desenvolver um desfecho desfavorável do tratamento (tabela 10).

Quanto ao esquema terapêutico utilizado, observou-se que os doentes tratados com o esquema I apresentaram um risco de desfecho desfavorável cerca de 60% menor que os doentes tratados com o esquema IR (tabela 10).

Tabela 9 - Odds ratio, Intervalos de confiança (IC), valores de "p" e de χ^2 para a associação entre desfecho I e variáveis demográficas e sociais, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

VARIÁVEIS * *	Casos(%)	Controles(%)	OR (IC 95%)	Valor de "p"
Sexo				
Masculino	46 (24,2)	144 (75,8)	1,72 (0,91 – 3,28)	0,097
Feminino	15 (15,6)	81 (84,4)	1,00 *	
$\chi^2 = 2,92$ g.l = 1				
Grupo etário				
20 – 39 anos	40 (23,3)	132 (76,7)	2,27 (0,50 – 10,33)	0,290
40 – 59 anos	16 (20,8)	61(79,2)	1,96 (0,41 – 9,47)	0,401
≥ 60 anos	03 (15,0)	17 (85,0)	1,32 (0,19 – 9,00)	0,776
≤ 19 anos	02 (11,8)	05 (88,2)	1,00 *	
$\chi^2 = 1,97$ g.l = 3				
Grau de Instrução				
Analfabeto/1º Grau	49 (23,7)	158 (76,3)	1,86 (0,87 – 4,06)	0,119
2º Grau / 3º Grau	11 (14,3)	66 (85,7)	1,00	
$\chi^2 = 2,43$ g.l = 1				
Hábito de fumar				
Fumante	31 (32)	66 (68)	2,38 (1,30 – 4,37)	0,005
Ex-fumante	05 (13,5)	32 (86,5)	0,79 (0,28 – 2,24)	0,662
Não fumante	25 (16,4)	127 (83,6)	1,00 *	
$\chi^2 = 9,70$ g.l = 2				
Hábito de ingerir bebida alcoólica				
Bebe excessivamente	42 (27,8)	109 (72,2)	2,35 (1,29 – 4,29)	0,005
Bebe socialmente / não bebe	19 (14,1)	116 (85,9)	1,00 *	
$\chi^2 = 8,21$ g.l = 1				

* Nível de referência

** Foram excluídos da análise os casos que não tinham as informações necessárias para a análise das variáveis

Tabela 10 - Odds ratio, Intervalos de confiança (IC), valores de "p" e *gl* para a associação entre desfecho I e variáveis clínicas, PCT-HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

VARIÁVEIS **	Casos(%)	Controles(%)	OR (IC 95%)	Valor de "p"
Retratamento para TB				
Sim	29 (44,6)	36 (55,4)	4,76 (2,57 – 8,81)	0,000...
Não	32 (14,5)	189 (85,5)	1,00 *	
$\chi^2 = 24,3$ g.l = 1				
Resposta ao PPD				
≤ 4 mm	08 (26,7)	22 (73,3)	2,18 (0,83 – 5,74)	0,114
5 – 9 mm	01 (5,6)	17 (94,4)	0,35 (0,44 – 2,84)	0,328
≥ 10 mm	16 (14,3)	96 (85,7)	1,00*	
$\chi^2 = 4,30$ g.l = 2				
Teste anti-HIV				
Positivo	09 (40,9)	13 (59,1)	3,14 (1,25 – 7,87)	0,015
Negativo	39 (18,1)	177 (81,9)	1,00 *	
$\chi^2 = 5,52$ g.l = 1				
Grau de resistência				
Resistente a duas ou mais drogas	13 (52,0)	12 (48,0)	4,70 (2,00 – 11,06)	0,000...
Resistente a apenas uma droga	07 (18,9)	30 (81,1)	1,01 (0,42 – 2,47)	0,977
Sensível a todas	41 (18,7)	178 (81,3)	1,00 *	
$\chi^2 = 12,34$ g.l = 2				
Esquema terapêutico				
I	50 (19,5)	206 (80,5)	0,42 (0,19 – 0,94)	0,034
IR **	11 (36,7)	19 (63,3)	1,00 *	
$\chi^2 = 4,18$ g.l = 1				

* Nível de referência

** Foram excluídos da análise os casos que não tinham as informações necessárias para a análise das variáveis

4.2.1.2 - Análise Multivariada

Com o objetivo de ajustar as "Odds ratio" encontradas, ou seja, ajustar o efeito de cada variável independente pelo efeito de cada uma das outras que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho¹ do tratamento, realizou-se uma análise multivariada utilizando um modelo de regressão logística.

Entraram no modelo: hábito de fumar, hábito de ingerir bebida alcoólica, teste anti-HIV, retratamento para tuberculose, grau de resistência e esquema terapêutico. O modelo inicial foi saturado com a inclusão de todas as variáveis e, usando-se a técnica "backward stepwise", foram sendo retiradas, uma a uma, aquelas variáveis que apresentaram menor grau de explicação da variável dependente, verificada pela significância do logaritmo da razão de máxima verossimilhança.

Portanto, permaneceram, no modelo, ao final da análise multivariada: "hábito de ingerir bebida alcoólica", "teste anti-HIV", "retratamento para tuberculose" e "grau de resistência" antimicrobiana, por apresentarem força de associação estatisticamente significativa com o desfecho, após todos os ajustes. A variável grau de resistência não foi excluída, apesar de uma de suas categorias (resistência a apenas uma droga) não ter apresentado significância estatística, porque a outra categoria (duas ou mais) teve um grau de associação significativa. (tabelas 11).

Tabela 11 - Odds ratio ajustados, intervalos de confiança, valores de p e χ^2 para a associação entre desfecho 1 e as variáveis hábito de beber, teste anti-HIV, retratamento para TB e grau de resistência, PCT- HC/UFPE, de 08/94 a 12/98.

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	Valor de "p"
Hábito de ingerir bebida alcoólica			
Bebe excessivamente	2,58	1,21 - 5,48	0,014
Bebe socialmente/não bebe	1,00*		
Teste anti-HIV			
Positivo	3,40	1,15 - 10,14	0,028
Negativo	1,00*		
Retratamento para Tuberculose			
Sim	4,89	2,27 - 10,57	0,000
Não	1,00*		
Grau de resistência			
Resistente a duas ou mais drogas	3,49	1,25 - 9,68	0,017
Resistente a apenas uma droga	0,72	0,24 - 2,11	0,547
Sensível a todas	1,00*		
χ^2 (sumarizado) = 46,04; gl=5 p=0,000...			

* Nível de referência

4.2.2- Caso-controle utilizando desfecho 2:

4.2.2.1- Análise univariada

A análise univariada não revelou associação estatisticamente significativa entre as variáveis independentes: sexo, grupo etário, grau de instrução, resposta ao PPD, hábito de fumar, hábito de ingerir bebida alcoólica e esquema terapêutico, e a variável dependente desfecho2.

Por outro lado, encontrou-se associação estatisticamente significativa entre as variáveis independentes, retratamento para tuberculose, teste anti-HIV, grau de resistência antimicrobiana e a variável dependente desfecho2 (tabela 12 e 13).

Analisando a associação entre teste anti-HIV e o desfecho clínico do tratamento, observou-se que os doentes com teste anti-HIV positivo apresentaram risco de desfecho desfavorável cerca de quatro vezes maior que

aqueles com anti-HIV negativo. Ser caso de retratamento representou um risco de desfecho desfavorável de 8,75 vezes maior que os indivíduos virgens de tratamento (tabela 12). Observou-se também, que os doentes com resistência "in vitro" a duas ou mais drogas antituberculosas apresentaram risco elevado de desfecho desfavorável, porém o mesmo não foi observado nos doentes com resistência a apenas uma droga (tabela 13).

Tabela 12 - Odds ratio, Intervalos de confiança (IC) , valores de "p" e χ^2 para desfecho 2 de acordo com variáveis demográficas e sociais.

VARIAVEIS	Casos	Controles	OR (IC 95%)	Valor de "p"
Sexo				
Masculino	15 (9,4)	144 (90,6)	0,94 (0,39 – 2,24)	0,884
Feminino	09 (10,0)	81 (90,0)	1,00	
$\chi^2 = 0,02$ g.l = 1				
Grupo etário				
≤ 19 anos	01 (6,3)	15 (93,8)	1,00	
20 – 39 anos	15 (10,2)	132 (89,8)	1,70 (0,21 – 13,82)	0,618
40 – 59 anos	06 (9,0)	61 (91,0)	1,47 (0,16 – 13,19)	0,728
≥ 60 anos	02 (10,5)	17 (89,5)	1,76 (0,15 – 21,46)	0,656
$\chi^2 = 0,35$ g.l = 3				
Grau de Instrução				
Analfabeto/1º Grau	18 (10,2)	158 (89,8)	1,25 (0,44 – 3,71)	0,825
2º Grau / 3º Grau	6 (8,3)	66 (91,7)	1,00	
Hábito de fumar				
Fumante	05 (7,0)	66 (93,0)	0,64 (0,22 – 1,84)	0,410
Ex-fumante	04 (11,1)	32 (88,9)	1,06 (0,33 – 3,41)	0,924
Não Fumante	15 (10,16)	127 (89,4)	1,00	
$\chi^2 = 0,82$ g.l = 2				
Hábito de ingerir bebida alcoólica				
Bebe excessivamente	14 (11,4)	109 (88,6)	1,49 (0,64 – 3,49)	0,359
Bebe socialmente	10 (7,9)	116 (92,1)	1,00	
/não bebe				
$\chi^2 = 0,85$ g.l = 1				

Tabela 13 - Odds ratio, Intervalos de confiança (IC) e valores de "p" e χ^2 para defecho 2 de acordo com variáveis clínicas.

VARIAVEIS	Casos	Controles	OR (IC 95%)	Valor de "p"
Retratamento para TB				
Sim	15 (29,4)	36 (70,6)	8,75 (3,55 – 21,52)	0,000...
Não	09 (4,5)	189 (95,5)	1,00*	
$\chi^2 = 22,89$ g.l = 1				
Resposta ao PPD				
≤ 4 mm	04 (15,4)	22 (84,6)	3,49 (0,86 – 14,07)	0,079
5 – 9 mm	01 (5,6)	17 (94,4)	1,13 (0,12 – 10,28)	0,914
≥ 10 mm	05 (5,1)	96 (95,0)	1,00	
$\chi^2 = 2,92$ g.l = 2				
Teste anti-HIV				
Positivo	05 (27,8)	13 (72,2)	4,25 (1,34 – 13,45)	0,014
Negativo	16 (8,3)	177 (91,7)	1,00*	
$\chi^2 = 5,16$ g.l = 1				
Grau de resistência				
Resistente a duas ou mais drogas	08 (40,0)	12 (60,0)	9,13 (3,17 – 26,26)	0,000...
Resistente a apenas uma droga	03 (9,1)	30 (90,9)	1,37 (0,37 – 5,09)	0,639
Sensível a todas	13 (6,8)	178 (93,2)	1,00*	
$\chi^2 = 14,88$ g.l = 2				
Esquema terapêutico				
I	20 (8,8)	206 (91,2)	0,46 (0,14 – 1,49)	0,196
IR **	4 (17,4)	19 (82,6)	1,00	
$\chi^2 = 4,18$ g.l = 1				

4.2.2.2-Análise Multivariada

Utilizando-se a mesma técnica já descrita, incluindo apenas as variáveis: teste anti-HIV, retratamento e grau de resistência que mostraram ter uma associação estatisticamente significativa com o defecho2 do tratamento, realizou-se uma análise multivariada com o objetivo de ajustar o efeito de cada

variável independente pelo efeito das outras. A análise multivariada demonstrou que a presença de anti-HIV positivo, ser caso de retratamento e apresentar resistência a duas ou mais drogas antituberculosas foram as únicas variáveis independentemente associadas ao desfecho clínico desfavorável (tabela 14).

Tabela 14 - Odds ratio ajustados, intervalos de confiança e valores de "p" e χ^2 para associação entre desfecho 2 e as variáveis soro positividade para anti-HIV, retratamento e grau de resistência.

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	Valor de p
Teste anti-HIV			
Positivo	5,26	1,40 - 19,81	0,014
Negativo	1,00*		
Retratamento			
Sim	9,71	3,33 - 28,30	0,000.
Não	1,00*		
Grau de resistência			
Resistente a duas ou mais drogas	4,91	1,34 - 17,94	0,016
Resistente a apenas uma droga	1,15	0,28 - 4,77	0,845
Sensível a todas	1,00*		

χ^2 (sumarizado) = 36,40; gl=4 p=0,000...

5 DISCUSSÃO

5.1 A RESPEITO DO ESTUDO DESCRITIVO:

Apesar das diretrizes recentes da OMS no sentido de incentivar as autoridades governamentais a investirem em pesquisas e na capacitação de recursos técnicos e humanos para o controle da tuberculose, nos países em desenvolvimento estes investimentos estão bem aquém do que seria necessário para reverter a atual tendência da endemia.

No Brasil, até a década de 80, vinha-se observando uma redução no número de casos notificados numa velocidade que não se manteve durante a primeira metade da década atual. Na verdade, em alguns Estados e Regiões verificou-se uma tendência de aumento da notificação de casos, em particular nas áreas de maior prevalência de casos de infecção pelo HIV (CONSENSO brasileiro..., 1997).

Em resposta às diretrizes da OMS, que considera a tuberculose uma emergência global, as principais medidas adotadas pelo MS, no Brasil, foi a elaboração em 1994 de um plano emergencial de combate à tuberculose, concentrando esforços em 230 municípios prioritários, cujo conjunto detém 75% dos casos no país. Suas metas implicam em integrar na luta contra a doença, 80% das unidades básicas de saúde, descobrir 90% dos casos existentes e curar 85% dos casos diagnosticados.

É obvio, no entanto, que para atingir tais metas seria necessário reformular as estratégias do PNCT na perspectiva de introduzir mudanças no modelo de vigilância da tuberculose. Além da reestruturação do atendimento nos serviços, da criação de uma rede pública de laboratórios e do fornecimento contínuo dos esquemas terapêuticos, seria necessário estender as atividades de vigilância para além do indivíduo doente, garantindo a atenção ao grupo familiar do portador de tuberculose. (CASTELO FILHO *et al.*, 1983).

Em meio a uma crise econômica e social crônica, que vem se agravando nos últimos anos, a realidade a ser enfrentada, em termos da situação epidemiológica da tuberculose, no Brasil, apresenta números bem objetivos.

Somente a partir de 1981 o MS vem tentando manter de forma regular a notificação de casos novos através da obrigatoriedade no preenchimento de fichas padronizadas a partir do atendimento nas unidades básicas de saúde que são encaminhadas para as secretarias estaduais. Através de tais medidas foi possível saber que em torno de 80 mil casos de tuberculose foram notificados por ano na década de 80 em todo o território nacional.

Considerando o país como um todo, em 1997, foram notificados 91.013 casos de tuberculose, dentre os quais 45.650 eram casos bacilíferos de um total de 76.859 da forma pulmonar. Em relação aos casos novos, os coeficientes de detecção anuais vêm se mantendo em torno de 50,0 por 100.000 habitantes. Os percentuais de casos pulmonares permanecem em torno de 85% e dentre eles, cerca de 60% são bacilíferos (CASOS de agravos..., 1998).

Em Pernambuco, segundo dados dos SINAN (Sistema de Informação e Notificação), fornecido pela Secretaria Estadual de Saúde/PE, quando se analisa o comportamento da Tuberculose desde o início da década de noventa, observa-se que entre 1990 e 19997 o coeficiente de detecção de casos novos ascendeu de 53 por 100.000 habitantes em 1990 para 71 por 100.000 em 1995. Nos dois anos seguintes voltou a diminuir para 58,3 e 53,2 por 100.000 habitantes respectivamente (SINAN-SES/PE).

A situação epidemiológica da tuberculose no município do Recife mostra-se ainda mais grave, quando comparada com o estado como um todo. O coeficiente de incidência manteve-se em torno de 100 por 100.000 habitantes durante os anos de 990 e 1993, ascendendo para 142, 2 em 1995 e diminuindo para 100,6 em 1997. Os percentuais de caso pulmonares em 1997 foram de 85,9% e, entre estes, os bacilíferos representam 61,1% dos casos (CASOS de agravos..., 1998)

Se partirmos do pressuposto de que em média cada tuberculoso bacilífero, não tratado, infecta entre os seus contatos, 10 a 15 pessoas por ano (BRASIL MS, 19987) não é difícil estimar o papel que estes têm manutenção da cadeia de transmissão da infecção e conseqüentemente na incidência anual de casos de tuberculose.

Além disto, deve-se levar em consideração o perigo que tais cifras representam, uma vez que na questão da transmissão estão inseridas não só a disseminação do bacilo, mas suas características biológicas em relação ao perfil de virulência e resistência antimicrobiana às drogas antituberculose. Também é um dado relevante o percentual de bacilíferos encontrados entre os casos notificados no Brasil, que está abaixo do estimado pelos dados da literatura mundial. Esta informação deve estar relacionada ao fato que no Brasil, um percentual considerável de portadores de tuberculose pulmonar, acima de 15 anos, são diagnosticados e tratados sem a realização de baciloscopias. No município do Rio de Janeiro, por exemplo, 25% dos casos são diagnosticados sem a realização de baciloscopias (CONSENSO brasileiro..., 1997).

Esse fato chama a atenção para a necessidade de reestruturar os serviços de saúde para o atendimento ao doente de tuberculose, ampliando as atividades de vigilância para o ambiente do domicílio. Além disso é de extrema importância contar com uma rede laboratorial de apoio para execução dos exames complementares de rotina.

Os estudos descritivos realizados nos serviços têm muito a contribuir para esta reestruturação do sistema de vigilância à tuberculose, na medida que identificam, no nível local, os principais obstáculos ao acompanhamento efetivo do tratamento dos doentes.

5.1.1 Características da população estudada:

O presente trabalho representa uma contribuição ao estudo da tuberculose no Recife e da efetividade do seu tratamento. Foram estudados 447 casos de tuberculose pulmonar com o objetivo de descrever as suas características e analisar o papel de alguns fatores prognósticos para o sucesso ou fracasso do tratamento. Considerou-se para a análise o padrão de sensibilidade ou resistência antimicrobiana e outros fatores clínico-epidemiológicos que podem influenciar este desfecho.

A análise descritiva revelou alguns aspectos dos casos que por sua relevância precisam ser discutidos no contexto da literatura existente a respeito. Verificou-se uma idade média de 36,9 anos e desvio padrão de 14,4

com um predomínio (65,3%) do sexo masculino. Tais achados são condizentes com dados da literatura nacional (BELLUOMINI *et al.*, 1984; CAMPOS, 1987; DINIZ *et al.*, 1995) e estrangeira (KRITSKI *et al.*, 1997) incluindo dados da OMS que demonstraram um maior acometimento dos indivíduos do sexo masculino, na faixa entre 20 e 40 anos. (TUBERCULOSIS..., 1991).

Uma maior frequência de casos entre os homens é também encontrada entre os indivíduos com 60 ou mais anos o que permanece coerente com a literatura publicada, que cita que entre os idosos portadores de tuberculose existe um predomínio do sexo masculino (DUTT *et al.*, 1993).

A tuberculose, portanto, parece acometer predominantemente indivíduos do sexo masculino possivelmente pelo fato dos homens terem uma maior exposição ambiental. É interessante salientar que de um modo geral os homens procuram menos assistência médica, dando a falsa impressão de que eles adoecem menos. É possível, portanto, que o percentual de homens com tuberculose quando comparado ao percentual feminino seja maior do que o encontrado, não apenas neste trabalho, mas também na literatura, sobretudo porque a maioria dos estudos são realizados nos serviços de saúde onde o diagnóstico da doença está na dependência da demanda espontânea do doente e não através de inquéritos.

Seguindo tais considerações, chama a atenção o percentual maior de mulheres com tuberculose abaixo de 20 anos, quando comparado aos homens para o mesmo grupo etário, o que poderia sugerir uma maior captação das mulheres jovens pelo serviço (HC) ao procurarem inicialmente atendimento em outras especialidades. No entanto é difícil justificar estes resultados com base nesta suposição já que nas demais faixas etárias femininas isto não acontece. Talvez haja uma resistência maior entre os homens mais jovens em procurar assistência médica.

Quanto ao grau de escolaridade é importante salientar que 70% dos doentes eram analfabetos ou cursavam o 1º grau (11,9% e 57,7% respectivamente) sugerindo que o nível de instrução guarda uma relação inversa com o risco de adoecer de tuberculose. Este achado justifica-se considerando-se que um menor grau de escolaridade é frequentemente encontrado nas populações onde as condições socioeconômicas são precárias e que nesta população o grau de esclarecimento quanto aos riscos

de adoecer é consideravelmente inferior quando comparado as populações socioeconomicamente mais favorecidas.

Além disto, estes achados revestem-se de grande relevância ao se considerar a importância do grau de escolaridade para a compreensão das orientações oferecidas, pelos serviços de saúde, para o tratamento da doença. Compreende-se desta forma o relato de Ribeiro que encontrou que os indivíduos com baixa escolaridade constituem um grupo de maior risco para o abandono do tratamento (RIBEIRO, 1993).

Os resultados da tabela 2, apresentam as características dos casos de tuberculose pulmonar segundo antecedentes pessoais e hábitos de vida. Salienta-se que na população estudada a frequência de indivíduos com história de tratamento anterior para tuberculose é de 21,7%, o que representa um percentual considerável. Estes indivíduos representam a população que abandonou o tratamento anterior ou que recidivou a doença após cura por reativação endógena ou reinfecção exógena. Campos em um estudo recente sobre o retratamento de tuberculose no Recife, encontrou que no ano de 1997, entre 1.477 casos de tuberculose pulmonar em atividade, notificados à Secretaria de Saúde de Pernambuco (SES/PE), 240, ou seja, 16,2% eram casos de indivíduos já tratados anteriormente (CAMPOS, 1999).

O reconhecimento deste grupo de indivíduos é de suma importância, uma vez que o MS preconiza para o seu tratamento a utilização do esquema I reforçado (IR) com o etambutol, desde 1996, pela maior ocorrência de resistência antimicrobiana nestes doentes.

Verificou-se que apenas 2,5% dos casos referiu história de uso de drogas enquanto que o percentual de indivíduos com tuberculose pulmonar que relatou hábito de ingerir bebidas alcoólicas chegou a 70,9%. Estas associações devem ser sempre consideradas durante o acompanhamento do tratamento na medida em que ambas estão relacionadas a um maior risco para o desenvolvimento da doença entre os infectados, assim como a um maior risco de fracasso terapêutico (RUBEL *et al.*, 1992; SUMARTOJO, 1993).

Após a exposição de um indivíduo ao bacilo da tuberculose, além do desenvolvimento da imunidade específica também surgem os fenômenos de hipersensibilidade ou alergia. Assim, o diagnóstico da infecção tuberculosa pode ser corroborado, indiretamente, pela evidência desta

hipersensibilidade, do tipo tardia, através da resposta ao teste tuberculínico. Porém, a reatividade do teste cutâneo com PPD, em um determinado indivíduo pode apenas sugerir, mas não confirmar, o diagnóstico de tuberculose, assim como, o tamanho da reação dérmica não pode ser utilizado para avaliar a extensão da doença nem a ausência da reação excluir o diagnóstico de infecção ou doença.

Outro ponto relevante é o fato de que a vacina BCG, que no país alcança cobertura maior que 95% (MELO, 1997), torna o indivíduo reator ao teste. Por outro lado, casos de anergia ao teste são frequentes em situações de imunossupressão destacando-se entre estas as doenças neoplásicas, coinfeção com o HIV, e o uso de drogas imunossupressoras.

Vale salientar que de um modo geral, 5% da população jamais positivará a reação ao teste tuberculínico por determinação genética, independente de estímulo antigênico através de vacinação com BCG ou pela própria doença (BRASIL MS, 1987; PAULA, 1988; DUNLAP *et al.*, 1993).

Neste estudo chama a atenção o percentual de indivíduos anérgicos (23,9%), valor bem acima dos 5% esperados em uma população de doentes imunocompetentes, sugerindo a existência de fatores de imunossupressão associados. Embora não se tenha analisado os registros nos prontuários médicos de outras doenças associadas nestes doentes com tuberculose, registramos o achado de 12,6% de sorologias positivas para o HIV, o que pode estar relacionado ao alto percentual de anergia encontrado e acima descrito.

Quanto aos resultados das baciloscopias dos escarros, encontramos uma positividade de 77,5%. Aproximadamente 70% a 80% dos casos de tuberculose em adultos são bacilíferos, e espera-se que a realização de tal exame pela técnica de Ziehl-Neelsen tenha uma positividade de 97% nesta população, o que corresponde a aproximadamente 70% da população total de adultos com tuberculose. Os nossos resultados, portanto, são condizentes com tais dados da literatura (BRASIL MS, 1987; CAMPOS, 1987).

Em relação ao resultado da cultura de escarro para BK, os resultados positivos representaram 86,8%. Segundo dados da literatura os resultados de cultura são positivos em aproximadamente 100% dos casos sendo superiores aos da baciloscopia por detectarem os bacilos nos escarros de indivíduos paucibacilíferos. (SEVERO, 1993; STRATTON, 1993).

Realizou-se sorologia anti-HIV em 372 doentes com tuberculose pulmonar, verificando-se uma positividade de 12,6 %. Contudo não se pode determinar se tal percentual representou apenas infecção pelo HIV e/ou a síndrome da imunodeficiência, já que a contagem de linfócitos T CD4 não foi realizada em todos os indivíduos com resultados positivos. Isto deve-se à inclusão de alguns doentes no estudo, que fizeram parte de um protocolo numa época em que a técnica para realização de contagem de CD4 em nosso meio ainda não era possível. Em outros doentes houve dificuldade para colheita de nova amostra de sangue para realização deste exame.

Globalmente, estima-se que mais de 4 milhões de pessoas estão coinfectadas com HIV e *M. tuberculosis* somente nesta década (YEW *et al.*, 1995). Em um estudo prospectivo realizado entre janeiro de 1988 a dezembro de 1995 em 741 doentes com cultura positiva para BK encontrou-se 12,8% de positividade para o HIV (SPELLMAN *et al.*, 1998). Os indivíduos coinfectados apresentam uma taxa anual de tuberculose doença, 40 vezes maior do que os indivíduos livres da infecção pelo HIV (DALCOMO *et al.*, 1993).

Em relação ainda a coinfecção pelo HIV, o Brasil, segundo país em número de casos notificados das américas, acumulava um total de 66380 casos de AIDS até junho de 1995 (GUERRA *et al.*, 1996).

Em Pernambuco, segundo dados da SES/PE, dos 206 casos de AIDS notificados em 1993, 20 (9,7%) apresentavam tuberculose associada, enquanto que em 1994, esse percentual ascendeu para 25,5%. Tais percentuais, no entanto, não podem ser comparados com os encontrados nesta pesquisa uma vez que a investigação da coinfecção naqueles casos foi obtida a partir da população com diagnóstico de AIDS onde se espera que a condição de imunodeficiência predisponha ao surgimento de infecções oportunistas.

Campeio, em sua tese de doutorado estudando 192 doentes com tuberculose, realizou teste sorológico anti-HIV em 98 casos tendo encontrado infecção pelo HIV em 17,4% (CAMPELO, 1998). Diferenças nos critérios de seleção dos casos talvez possam justificar estas variações nos percentuais encontrados.

A análise das características dos casos de tuberculose pulmonar segundo categorias de risco para a infecção pelo HIV demonstrou uma maior freqüência de associação entre estas categorias - hemotransfusão ou uso de

hemoderivados, uso de drogas injetáveis, homo/bissexualismo masculino e hábito de ingestão de bebidas alcoólicas - e a presença de coinfeção tuberculose/HIV. As diferenças encontradas foram estatisticamente significantes.

Estas observações, juntamente com o achado de uma prevalência de 12,6% de infecção pelo HIV entre os casos estudados reforçam a necessidade de uma vigilância mais efetiva, no sentido da realização de teste anti-HIV em doentes com diagnóstico de tuberculose em atividade. Ainda em um mesmo trabalho já referido acima (SPELLMAN *et al.*, 1998) foi encontrado entre os 741 doentes com tuberculose um percentual de 24% de uso crônico de álcool entre os coinfectados contra 28% entre os que eram HIV negativos. Esta frequência, no entanto não representou diferença estatisticamente significativa.

Na distribuição dos casos de tuberculose pulmonar em indivíduos HIV positivos, segundo resultado da contagem de linfócitos T CD4, encontramos valor inferior a 350 células/mm³ em 75% dos casos. De acordo com recomendações do MS (UIP *et al.*, 1999), os indivíduos HIV positivos devem receber quimioprofilaxia para tuberculose entre outras situações quando, a contagem de CD4 em sangue periférico for menor que 350 células/mm³, ou menos de 1000 linfócitos/mm³, com resultado negativo no teste de hipersensibilidade tardia (PPD). Se partirmos da premissa de que naqueles casos onde se faz o diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos aparentemente imunocompetentes não é rotina a solicitação do teste HIV, nem tampouco a contagem específica de linfócitos ou a realização de um simples hemograma, é possível que estejamos subdiagnosticando casos de coinfeção; e o que é pior lançando mão de um tratamento passível de questionamento permitindo que tais indivíduos continuem disseminando a tuberculose muitas vezes na sua forma resistente.

No gráfico 3, estão representadas as distribuições de casos de tuberculose segundo esquema utilizado conforme preconiza o MS. O maior percentual foi formado por indivíduos virgens de tratamento o que justifica o maior percentual para a utilização do esquema I. Um dado importante é que este percentual, na verdade, deveria estar um pouco abaixo do representado já que 23 dos casos incluídos neste subgrupo eram casos de retratamento mas

que fizeram uso do esquema I por terem sido retratados antes de 1996, período em que era preconizado a repetição do mesmo esquema sem reforço com o Etambutol.

O gráfico 4 mostra a distribuição dos casos de tuberculose pulmonar segundo os critérios de alta obtidos. O percentual de abandono encontrado foi de 12,3%, o de óbito 6,7% e o de falência 3,6%. Melo (MELO *et al.*, 1993), analisando casos do MS no período entre 1981 e 1990, a partir de dados de diversos estados brasileiros, encontrou uma frequência de 13% de abandono, 3% de óbito e 2% de falência entre indivíduos que utilizaram esquema I.

O gráfico 5, reagrupa estes critérios classificando-os, conforme descrito na metodologia, em desfechos favorável e desfavorável. Esta análise permitiu visualizar que utilizando o critério 1 de classificação de desfecho do tratamento (incluindo o abandono em desfecho desfavorável), observou-se que 23,6% dos casos apresentaram desfecho desfavorável. Quando o abandono não foi considerado este percentual cai para 12,3%. Mais adiante discute-se os resultados do estudo caso-controle, onde se analisa o papel de alguns fatores de risco para o desfecho final do tratamento.

5.1.2- Padrão de resistência às drogas apresentado pelos doentes de tuberculose pulmonar:

Um dos principais determinantes do ressurgimento da tuberculose em todo mundo é o aparecimento de cepas de bacilos da tuberculose, resistentes às medicações utilizadas. Fala-se inclusive em alguns países, como é o caso dos EUA, onde a tuberculose é hoje um grave problema de saúde pública, em uma "epidemia de tuberculose resistente às drogas" (Neville, 1994) Neste contexto, de aumento crescente de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, considera-se um erro grave o não reconhecimento da resistência primária ou secundária, principalmente entre casos de abandono, recidiva e falência (Bethlen, 1995). Na perspectiva da saúde pública é necessário que se conheça a magnitude e o padrão de resistência às drogas antituberculose em populações, visando adequar os esquemas terapêuticos padronizados.

Sendo assim, o emprego de testes de sensibilidade a esses fármacos tornou-se imprescindível. Estes testes são realizados com dois objetivos. Na prática clínica servem para selecionar novos tratamentos para doentes tratados anteriormente e que evoluíram para o fracasso terapêutico (falência) ou resistência a um tratamento anterior. Do ponto de vista epidemiológico, é utilizado visando a vigilância de populações, porque permite estimar periodicamente a frequência de resistência em amostras de novos doentes ou de casos de retratamento.

Conhecer a frequência e características da resistência primária é especialmente importante para que os programas de controle da tuberculose possam padronizar seus regimes terapêuticos de início. A resistência primária expressa com maior precisão o padrão de resistência existente em uma dada população.

O estudo da resistência adquirida ou secundária, serve, indiretamente para avaliar a eficácia da quimioterapia e a eficiência dos programas, eleger esquemas de tratamentos secundários padronizados e conhecer a magnitude da fonte de resistência primária em uma população. Neste, o padrão de resistência antimicrobiana foi analisado inicialmente em função do número total de indivíduos que realizaram antibiograma (tabela 05). Numa segunda etapa, a análise focalizou o padrão de distribuição de resistência em função de cada droga isoladamente como observado na maioria dos trabalhos que avaliam a evolução da resistência antimicrobiana, sendo atribuída a denominação 'resistência acumulada' para melhor entendimento da análise e discussão (tabelas 06, 07 e 08).

Em relação à primeira análise (tabela 05), o total de casos de resistência, analisando conjuntamente, os virgens de tratamento e os casos de retratamento, foi de 23,2% sendo 13,2% a uma droga, 7,2% a duas e 2,8% a três drogas. Entre os que apresentaram resistência única o maior percentual foi para INH (4,7%) e SM (4,7%), seguidas pelas RMP (1,9%) e EMB (1,9%).

Com respeito a resistência apresentada para duas drogas concomitantemente, chama a atenção o percentual de 3,4% para associação rifampicina e isoniazida, seguida pela associação, isoniazida e estreptomicina (1,6%). O maior percentual de tríplice resistência foi de 1,3% para a associação rifampicina, isoniazida e estreptomicina.

Analisando os resultados de um trabalho realizado na Turquia (TAHAOGLU *et al*, 1994) entre janeiro de 1992 e dezembro de 1992, que seguiu a mesma forma de avaliação, observa-se um percentual de 35,5% de resistência total, sendo 17% a uma droga, 12% a duas, 3,9% a três e 2,8% a quatro drogas. Entre os casos de resistência única o maior percentual foi para a SM (11%), seguida pela RMP (3,5%) e INH (2,1%). Apenas 0,4% dos casos apresentaram resistência ao EMB.

Para as duplas, a associação RMP e SM teve o maior percentual (4,5%), seguida pelas combinações RMP e INH (3,2%) e INH e SM (1,7%). Entre os casos de resistência tripla a associação RMP, INH e SM foi a maior (2,9%).

Comparando-se os resultados encontrados por Tahaoglu *et al* (35,5%) com os encontrados no presente trabalho (23,2%), verificou-se que neste último a frequência de resistência global foi menor. Apesar disto, houve na análise de distribuição das frequências de resistências por droga alguma semelhança entre os resultados. Apesar das dificuldades em comparar casuísticas de países diferentes, devido às diferenças em relação aos esquemas terapêuticos, taxas de abandono e prevalência de coinfeção, parece haver um predomínio de resistência para as drogas INH, RMP e SM em ambos os trabalhos.

Ao se analisar, o padrão de resistência acumulada entre os 74 casos (23,2%), de resistência primária e secundária, para melhor efeito de análise comparativa com a maioria dos trabalhos levantados, encontramos entre as drogas testadas, 12,9% de resistência à isoniazida, 10% à estreptomicina, 7,2% à rifampicina e 4,4% ao etambutol.

Os achados em relação a frequência relativamente alta de resistência a SM e INH, podem estar relacionados ao fato destas duas drogas terem sido usadas por muito tempo nos esquemas terapêuticos iniciais. Um percentual de 12,9% de resistência à INH deve ser ressaltado como um achado de muita gravidade. Salienta-se que a INH foi a droga que apresentou o maior percentual de resistência acumulada, seguida pela SM (10%) e RMP (7,2%) (Tabela 06).

O padrão de resistência acumulada a duas drogas, revelou que para a dupla RMP e INH verificou-se 5,3% de resistência e entre a dupla INH e SM 3,4% como descrito na tabela 6.

Barreto e cols. (BARRETO *et al.*, 1988) estudaram o padrão de resistência primária no Brasil, no período entre 1986 e 1988. A análise de 928 doentes evidenciou 141 casos (15,19%) de resistência. Ainda neste trabalho o percentual de resistência entre os casos foi de 8% para a SM, 3% para a INH e 3,44% para a associação SM e INH.

Considerando alguns outros estudos realizados no Brasil verificou-se que Rosemberg na década de 60, Lima Filho na década de 70, Fiúza na década de 80 e Campelo na década de 90 encontraram resistência primária global de 17%, 10% e 7,4% e 14,7% respectivamente. Os níveis de resistência consideravelmente inferiores no trabalho de Fiúza devem-se em parte pela amostra constar de doentes com tuberculose, todos HIV negativos. Este critério de exclusão não foi seguido pelos demais autores nem no presente estudo. Nos três estudos onde não houve exclusão dos doentes coinfectados (TB/HIV) houve predomínio de casos com resistência a INH e SM. (MELO *et al.*, 1996; CAMPELO, 1998; TAYLOR *et al.*, 1999).

Ao analisar de forma estratificada os indivíduos virgens de tratamento e os de retratamento, observou-se que o total de resistência (23,2%), globalmente encontrado caiu para 16,3% entre os virgens de tratamento, resistência primária, e elevou-se para 43,8% entre os casos de retratamento, resistência secundária., sugerindo que o aumento de resistência aumenta em função do número de tratamentos, sendo tais achados condizentes com os da literatura (JORGE *et al.*, 1992; GUZMÁN *et al.*, 1993; ISEMAN, 1994; TAHAOGLU *et al.*, 1994; DINIZ *et al.*, 1995; KÄRKLINA, 1995; MELO *et al.*, 1996; CAMPELO, 1998). Observou-se que o percentual de resistência acumulada por droga e para as associações foi consideravelmente maior entre os casos de retratamento quando comparados aos virgens de tratamento.

A análise da resistência acumulada estratificando-se os resultados para os virgens de tratamento e os casos de retratamento revelou diferenças do padrão de resistência entre estes dois grupos que têm significados diferentes. De especial importância os achados em relação a INH e a RMP. O

percentual global de 12,9% para a INH foi estratificado para 6,3% entre os virgens de tratamento, ou seja, resistência primária, e 32,5% entre os casos de retratamento, resistência secundária ou adquirida. Para a RMP observou-se que a frequência global de 7,2%, desdobrou-se em 1,7% entre os virgens de tratamento e 23,8% entre os indivíduos em retratamento.

Os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomendam que em populações onde a prevalência de resistência a INH é igual ou maior que 4%, justifica-se padronizar a terapia inicial com quatro drogas, associando-se ao esquema I ou EMB ou a SM, por seis meses (CDC, 1993). (CENTERS for Disease...,1993).

A resistência conjunta a RMP e INH, como já descrito no capítulo da Introdução, é considerada internacionalmente como casos de tuberculose TBMDR. Neste trabalho, o percentual de MDR encontrado foi de 5,3%, desdobrado para 0,8% entre os virgens de tratamento e 18,8% entre indivíduos em retratamento. Campeio, em um estudo realizado a partir de doentes de tuberculose atendidos em três serviços de saúde, do município do Recife, encontrou uma frequência de MDR de 2,1% (CAMPELO, 1998).

Dados do CDC nos EUA revelaram no primeiro trimestre de 1991 cerca de 3,1% de resistência a INH e a RMP no casos virgens de tratamento e 23% nos retratamentos. (ISEMÃN, 1994; TELZAK *et al.*, 1995; YEL *et al.*, 1995). Na cidade de Nova York, por exemplo, em 1991, 33% dos casos de tuberculose eram resistentes a pelo menos uma droga e 19% eram resistentes conjuntamente a INH e RMP, as drogas mais efetivas dentre as disponíveis para o tratamento da tuberculose (CENTERS for disease...,1993; BATES *et al.*, 1995).

Estas duas drogas são correntemente utilizadas numa vasta maioria de regimes de tratamento para tuberculose, sendo responsáveis por cerca de 99% das mortes dos bacilos dentro de 2 meses do início do tratamento. A perda da atividade antimicrobiana de uma destas drogas ou ambas levam a utilização de drogas menos efetivas e com potencial de efeito colateral maior resultando num aumento do abandono ao tratamento e da mortalidade especialmente nos HIV positivos (BARNES *et al.*, 1993; VARELDZIS *et al.*, 1994). Além disto, a resistência conjunta a INH e RMP aumenta

substancialmente o custo e a duração do tratamento, diminuindo a sua eficácia (CENTERS for Disease...,1993).

A explicação para tais observações se justifica pelo conhecimento da difusão e atividade das drogas em parte já comentadas na introdução. A ação antibacteriana depende da concentração mínima inibitória (CMI) do medicamento no sangue ou na lesão, da propriedade farmacocinética que governa a sua difusão no meio e sua capacidade de penetração intracelular. Levando em consideração essas diferentes condições, diz-se, em geral, que uma droga é bactericida quando atinge no soro ou na lesão 10 vezes a CMI. Isto posto, podem ser consideradas como bactericidas: INH, RMP, SM, PZA e Kanamicina (KM). Dentre as demais principais drogas são bacteriostáticas: PAS, EMB, TC, ETH e ciclosserina (CS) (ROSEMBERG, 1983).

No conceito de Jawetz (ROSEMBERG, 1983), um fármaco antituberculoso só é considerado completo se é bactericida e se se difunde nos meios extra e intracelular, atingindo em ambos, quando administrado nas doses terapêuticas normais, concentrações iguais ou superiores a 10 vezes a CMI. Dentro desse conceito, são consideradas drogas completas apenas a rifampicina e a isoniazida.

Para melhor conhecer o padrão de resistência em coinfectados (TB/HIV), os dados foram estratificados em virgens de tratamento, coinfectados e não coinfectados, e os casos de retratamento, coinfectados e não coinfectados, conforme consta na tabela 08.

Entre os virgens de tratamento coinfectados encontrou-se percentuais de resistência global e resistência por droga sempre superiores aos encontrados entre os virgens de tratamento HIV negativos, sendo tais resultados compatíveis aos dados da literatura mundial (AUSINA *et al.*, 1995; FANDINHO *et al.*, 1995; NEVES *et al.*, 1992).

Na literatura relata-se que o maior percentual de resistência às drogas antituberculose é encontrado entre os casos de retratamento HIV positivos como era de se esperar (AUSINA *et al.*, 1995; ESPELLMAN *et al.*, 1998; TAYLOR *et al.*, 1999). Contudo, ao se analisar a resistência global e a resistência por drogas entre os casos de retratamento encontramos valores maiores entre os indivíduos HIV negativos. Tais achados, no entanto, devem

ser analisados com cautela devido ao pequeno número de doentes coinfectados que realizaram cultivo de BK.

Diante do exposto fica evidente a necessidade da realização de cultura para BK acompanhada de teste de sensibilidade, principalmente entre os casos de retratamento e entre os indivíduos coinfectados pelo HIV. Neste último grupo de doentes a realização destes exames torna-se mandatória devido ao potencial para progressão rápida da doença seguida de óbito quando recebem tratamento inadequado (CENTERS FOR DISEASE..., 1993).

No contexto da saúde pública, os resultados encontrados no presente estudo apontam para a necessidade da realização de estudos populacionais, em vários municípios brasileiros, com o objetivo de se conhecer os padrões de resistência às drogas existentes. As atividades de vigilância a tuberculose devem incluir prioritariamente a vigilância ao padrão de susceptibilidade aos fármacos utilizados nos esquemas padronizados. A monitorização destes padrões é de fundamental importância para subsidiar e orientar decisões em relação a mudança ou não do esquema terapêutico inicial para a tuberculose utilizado no Brasil.

5.2 A RESPEITO DO ESTUDO CASO-CONTROLE:

Na primeira etapa deste estudo evidenciou-se que reagrupando os casos de tuberculose pulmonar, segundo o resultado do tratamento, o percentual de desfecho desfavorável alcançou percentuais de 23,6% e 12,3% considerando o critério 1 e 2, respectivamente para esta classificação. Realizou-se, então, um estudo tipo caso-controle com o objetivo de identificar, dentre as características descritas dos casos de tuberculose pulmonar, quais as que poderiam estar relacionadas ao desfecho do tratamento como fatores prognósticos.

Num primeiro momento do estudo caso-controle utilizou-se o critério desfecho 1, incluindo-se os abandonos entre os casos de desfecho desfavorável ao tratamento. Observou-se, então, na análise univariada que o hábito de fumar, hábito de ingerir bebida alcoólica, o retratamento para tuberculose, a coinfeção pelo HIV, o grau de resistência às drogas e o

esquema terapêutico utilizado estiveram associados ao desfecho do tratamento conforme consta nas tabelas 09 e 10.

Contudo, após a análise multivariada, verificou-se que a resistência antimicrobiana a pelo menos duas drogas, o hábito de ingerir bebida alcoólica excessivamente, a coinfeção pelo HIV positivos e história de tratamento anterior para tuberculose, foram fatores de risco, ou seja, prognósticos para o desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose pulmonar (tabela 11).

A maioria dos trabalhos na literatura (CENTERS for disease..., 1993; RAVIGLIONE *et al.*, 1995; KEANE *et al.*, 1996; TAYLOR *et al.*, 1999) relatam que o risco de falência do tratamento parece maior entre os indivíduos com resistência antimicrobiana e que esta por sua vez está intimamente relacionada com a não adesão ao tratamento (irregularidade ou abandono), comportamento comum entre os indivíduos com história de retratamento, uso de bebidas alcoólicas e indivíduos HIV positivos.

Diante de tal fato foi interessante, portanto analisar o risco de desfecho desfavorável nesta mesma população quando os casos de abandono ao tratamento foram excluídos (desfecho 2).

Tanto com análise univariada, como após os ajustes realizados pela análise multivariada, verificou-se um risco aumentado de desfecho desfavorável entre os casos de tuberculose pulmonar que tinham resistência antimicrobiana a pelo menos duas drogas, eram HIV positivos e estavam em retratamento (tabela 14). Somente o uso excessivo de álcool não se fez presente como fator de risco para o desfecho 2, possivelmente porque entre os mesmos o risco de falência verdadeiramente esteve em função do abandono.

Foi possível então inferir que mesmo entre os indivíduos que mantêm regularmente o tratamento há um risco de desfecho desfavorável, quando expostos aos fatores de risco acima descritos.

Apesar dos intervalos de confiança terem sido amplos devida ao tamanho da amostra os valores de p encontrados ($< 0,05$) tornam os resultados estatisticamente significantes o que sugere que a força de associação encontrada seria maior, e nunca menor, se a amostra utilizada fosse maior.

No Brasil, o PNCT avalia a efetividade do tratamento de tuberculose através de estudos de coortes anuais ou estudos epidemiológicos desenhados

para este fim. A análise de coortes de casos tratados em 1981, 1984 e 1988, demonstrou que a frequência de resultados favoráveis, por cura ou cura presumida (alta administrativa), manteve-se estável e em torno de 77,0% nos três anos estudados. Por outro lado, os percentuais de alta por abandono aumentaram de 12,1% em 1981, para 13,9% em 1984 e 16,6% em 1988 (Diniz, 1995) (DINIZ, 1995).

Em 1992 realizou-se um novo estudo, a partir de dados de serviços de saúde de oito capitais brasileiras, que encontrou que o percentual de resultados favoráveis do tratamento de casos das formas pulmonares foi de 65,6%, enquanto que o percentual de resultados desfavoráveis foi de 34,4%, dentre os quais a taxa de abandono foi de 26,0%. Esses achados foram entendidos como uma piora da efetividade do tratamento em relação às coortes de casos analisados na década de oitenta que os autores atribuem a desestruturação dos Programas de Controle em todo o Brasil (Diniz, 1995).

Belluomini, analisando as altas de 308 doentes do Departamento Regional de Saúde do Vale do Paraíba, encontraram 82,5% de desfechos favoráveis contra 17,5% de desfavoráveis no período de 1980 a 1981. O fato dos casos de falência não terem sido incluídos pode ter contribuído para o relativamente alto percentual de desfechos favoráveis (BELLUOMINI *et al.*, 1984).

Interpretando os resultados do presente estudo neste contexto, verifica-se que a frequência de desfecho favorável, 76,4%, segundo o critério 1, ou seja, incluindo os abandonos entre os desfechos desfavoráveis, está um pouco acima da relatada para os vários municípios brasileiros. Este fato pode ser devido ao ambulatório de tuberculose do HC/UFPE contar com uma infraestrutura de pessoal relativamente boa.

Em relação ao insucesso do tratamento, enfatiza-se a influência de ter uma história de tratamento anterior para o prognóstico do desfecho de um novo tratamento. É preciso lembrar que foi entre os casos de retratamento deste estudo que se encontrou o maior percentual de casos de resistência bacilar às drogas antituberculose (tabela 7).

No estudo de Diniz (1995), acima descrito, a diferença encontrada em termos de efetividade do tratamento, maior entre os casos virgens de tratamento quando comparados com os casos de retratamento foi

estatisticamente significativa. Campos, estudando as causas que levaram ao retratamento de tuberculose, ocorridos no município do Recife em 1997, encontrou que 55,8% dos casos foram secundários ao abandono do tratamento anterior, 39,2% haviam tido alta por cura e recidivaram enquanto que 4,2% voltaram a se tratar após falência do esquema terapêutico (CAMPOS, 1999).

No Chile, acompanhou-se um grupo de 1970 doentes de uma população inicial de 2978, em tratamento encurtado durante o período de 1978 a 1985. Foram excluídos os casos de abandono, mudança de esquema devido a efeitos colaterais e aqueles que não foram seguidos durante o tratamento. A resistência única a SM não implicou em risco de fracasso terapêutico, porém 14% dos casos de resistência unicamente a INH estiveram associados a fracasso e 50% dos casos de MDR também apresentaram desfecho desfavorável. (VALENZUELA, 1997).

Infelizmente não se encontrou nenhum outro estudo caso-controle no Brasil que tenha avaliado a resistência antimicrobiana e o desfecho do tratamento para a tuberculose. Vale salientar que entre os casos estudados neste trabalho não se encontrou associação entre a resistência a apenas uma droga e o desfecho desfavorável do tratamento. Este fato pode ser interpretado como a favor da efetividade dos esquema terapêutico (I e IR) frente a esta situação de susceptibilidade. No entanto, seria necessário realizar acompanhamento dos doentes, após a alta por cura, por maiores períodos de tempo, com o objetivo de avaliar o papel da resistência a uma única droga para a persistência bacilar, utilizando técnicas de biologia molecular na identificação das cepas de bacilos. Reforça este questionamento o alto percentual de recidivas encontrado entre os casos de retratamento (CAMPOS, 1992).

Por outro lado, a associação entre a resistência a duas ou mais drogas e o desfecho desfavorável do tratamento, sugere ser possível utilizar as frequências encontradas deste padrão de resistência, em estudos de resistência primária e secundária para prognosticar em dado grupo populacional a fração de casos de tuberculose que potencialmente poderá resultar em fracasso terapêutico atribuível a resistência antimicrobiana.

Tais elementos parecem fundamentais para que os programas de controle possam planejar a quantidade de medicamentos de reserva para os casos que necessitam de uma mudança no tratamento, além de estimar os

gastos financeiros com os mesmos. Além disto, como anteriormente discutido, o CDC preconiza a utilização de quatro drogas para o regime inicial de tratamento em populações onde a resistência primária a INH seja igual ou maior que 4%. Neste estudo a frequência de resistência primária à isoniazida foi de 6,3% e a de resistência adquirida foi de 32,5%.

A utilização do meio de cultura tradicional para detecção da Micobactéria e dos testes de sensibilidade apesar do custo de 3,46 reais pela tabela do SUS (MORRONE, 1993), têm o inconveniente do tempo para realização (em média 45 dias), dificultando a sua realização para orientação do esquema inicial nos grupos considerado de risco para falência terapêutica.

A maioria dos países desenvolvidos, no entanto, tem utilizado, novos métodos para o cultivo do BK, como o método radiométrico (BACTEC), capaz de diagnosticar a tuberculose em 15 dias e fornecer testes de sensibilidade no mesmo tempo com boa concordância nos resultados com o teste tradicional (95 a 97%) (CONSENSO brasileiro..., 1997).

Apesar do custo elevado do instrumental, aproximadamente 60 mil dólares, a sua compra e instalação como rotina para os serviços de saúde representaria, sem dúvida, uma economia a longo prazo se imaginarmos que o tratamento total por doente com o esquema I é em torno de 140 reais, elevando-se para valores que variam de 3000 a 5000 reais para os casos de falência ao esquema I e MDR respectivamente.

Enquanto não for possível dispormos de tais métodos diagnósticos, sugere-se que ao menos em todos os casos de retratamento de tuberculose pulmonar bacilífera e naqueles com demais fatores de risco para desfecho desfavorável seja colhido o escarro para a realização de cultura com teste de antibiograma. A terapia empírica baseada em esquemas padronizados deve ser iniciada, servindo o exame para nortear a evolução clínica durante o tratamento.

Tais achados são de extrema relevância para a saúde pública e para a prática médica nos serviços de tuberculose uma vez que alerta para os cuidados a serem tomados durante o atendimento aos doentes com tuberculose.

Cada situação clínica, portanto, envolve um risco de fracasso terapêutico substancialmente diferente.

Nos países com bom nível social e boa organização sanitária, a resistência primária é em torno de 1% a 3% dos casos. (ROSEMBERG, 1983).

Quanto a utilização da INH na profilaxia, vale, portanto, questionar a necessidade de redimensionar os critérios para a sua utilização frente a crescente resistência bacteriana observada para a mesma.

Valeria a pena refletir acerca da definição operacional de MDR utilizada no Brasil? Até que ponto a utilização do esquema III, padronizado, para todos os casos de falência aos demais esquemas, como sugere o MS, não estaria retardando o diagnóstico bacteriológico de MDR já que envolve a utilização de drogas com risco potencial crescente de resistência primária ou adquirida, conforme apontam os estudos que vêm sendo realizados?

Fica, portanto, a esperança de que os estudos nessa área possam servir de leme na condução das normas adotadas pelo MS que vem tentando através do PNCT controlar aquela que, entre as doenças infecciosas, ainda é a responsável pela principal causa de morte no mundo todo: A TUBERCULOSE.

6. CONCLUSÕES

1. A população de estudo foi composta predominantemente por adultos jovens, do sexo masculino, com baixo nível de escolaridade e alta frequência do hábito de ingerir bebida alcoólica.
2. Resistência a pelo menos uma droga foi encontrada em 23,2% dos doentes estudados. O padrão de resistência acumulada foi de 12,9% para a **INH**, 10,0% para a SMT, 7,2% para a RMP, 4,4% para o EMB e 5,3% para a associação RMP+INH. O percentual de resistência foi consideravelmente maior entre os casos de retratamento.
3. A análise multivariada demonstrou que hábitos de ingerir bebida alcoólica, coinfeção pelo HIV, história de tratamento anterior e resistência a duas ou mais drogas constituíram-se em fatores prognósticos independentes, para o desfecho desfavorável do tratamento de tuberculose pulmonar bacilífera.
4. O hábito de ingerir bebida alcoólica não representou fator prognóstico para o desfecho desfavorável pelo critério 2 (desfecho clínico).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUSINA, V., RIUTORT N., VINADO, B. *et ai.* Prospective study of drug-resistant tuberculosis in a spanish urban population including patients at risk for HIV infection. **European Journal of Clinic and Miocrobiology of Infectious Diseases**, v. 14, n. 2, p. 105 - 110, 1995.
- BARATA, R.C.B. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. **Revista de Saúde Pública de São Paulo**, v. 31, n.5, p. 531-537, 1997.
- BARNES, P.F., LE, H.Q., DAVIDSON, P.T. Tuberculose em pacientes com infecção pelo HIV. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v. 77, n. 6, p. 1457-1479, 1993.
- BARRETO, A.M.W., MARTINS, F.M. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. **Boletim da CNCT**, v. 2, n. 1, p. 21 - 25, 1988.
- BATES, J.H. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. **Clinics in Chest Medicine**, v. 1, n. 2, p. 167 - 174, 1980.
- _____, NARDELL, E. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multiple drug resistance. **Chest**, v. 108, n. 6, p. 1690 - 1710, 1995.
- BELLUOMINI, M.; TAGUSAGAWA, H.K. Seqüência do tratamento de curta duração da tuberculose pulmonar em unidades sanitárias do Vale do Paraíba, 1980-1981, São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 18, p. 466-475, 1984.
- BETHLEN, N. A. Vingança da tuberculose : uma nova virada. **Boletim de Pneumologia Sanitária(SI)**. V.3, n.1, p.19-26, 1995.
- BOBROWITZ, I.D., ROBINS, D.E. Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. **American Review of Respiratory Diseases**, v. 96, p. 428 - 438, 1967.

BRAINARD, D., HYSLOP, N.E., MERA, R., CHURCHILL, J. Long-term outcome of inpatients with tuberculosis assigned to outpatients therapy at local clinic in New Orleans. **Journal of Investigative Medicine**, v. 45, n. 6, p. 381 -387, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de normas para o controle da tuberculose - 1995. **Jornal de Pneumologia**, v. 23, n. 6, p. 281 - 293, 1997.

_____. Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Uma proposta de classificação e conduta para os casos de tuberculose no Brasil. Recomendações da reunião técnica, junho, 1992. **Jornal de Pneumologia**, v.19, p.1-3, 1993.

_____. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Boletim epidemiológico AIDS** Ano IX, n.2, p.12-39, 1996.

_____. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Campanha Nacional contra a tuberculose. **Controle da tuberculose** : uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro : CNTC/NUTES, 1987. 104p.

BRAUSCH, L.M., BASS, J.B. O tratamento da tuberculose. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v. 77, n. 6, p. 1359 - 1371, 1993.

BRIEF history of arrage - old disease. W.H.O. v. 4 , p. 22-23, 1993.

CAMPELO, A.R.L. Prevalência de droga resistência entre 192 casos de tuberculose pulmonar em residentes na área metropolitana do Grande Recife. Porto Alegre, 1998. P. 91. Tese (Doutorado em Pneumologia) -Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

CAMPOS, C.E.D., MARTINS, F.M., SANTOS, LM., *et ai*. A importância do teste de sensibilidade na orientação do esquema de retratamento da tuberculose pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, v. 18, supl. 2, p. 121, 1992.

CAMPOS, H.M.A. O retratamento da tuberculose no Município do Recife, 1997 : Uma abordagem epidemiológica, p.92. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz.

CAMPOS, H. S. Tuberculosis. *Ars Cvrandi*, v. 20, n. 2, p. 35 – 54, 1987

_____. Tuberculose : um perigo real e crescente. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 70, n. 5, p. 73 -105, 1996.

CASOS de Agravos e Doenças Infecciosas e Parasitárias notificadas em janeiro, fevereiro e março de 1997 e igual período de 1998, por Unidade Federal. BRASIL, informe epidemiológico, SUS, Brasília, v.7, n.1, p.148-149, 1998.

CASTELO FILHO, A., PIGNATARI, A.C.C., JARDIM, J.R.B., LONGO, J.C. Tratamento quimioterápico antituberculose. Eficaz ou efetivo? **Jornal de Pneumologia**, v. 9, n. 3, p. 121 -132, 1983.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance : recomendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. **Journal of American Medical Association**, v. 270, n. 6, p. 694 - 698, 1993.

COMMISSION DU TRAITEMENT DE L'UICT. Considerations sur les medicaments antituberculeux et recommendations sur les regimes de chimiothérapie. **Revue Française des Maladies Respiratoires**. v. 4. p. 157-62, 1976.

CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1. 1997, Brasília. **Jornal de pneumologia**, v.23, n.6, p.279-342, 1997.

_____. BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, I., 1997. **Jornal de Pneumologia**, v. 23, n. 6, p. 294 - 342, 1997.

COSTA, D.C. Considerações sobre a tendência da tuberculose no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 1, n. 3, pag. 313-326, 1985.

DALCOMO, M.P., KRITSKI, A.L. Tuberculose e coinfeção pelo HIV. **Jornal de Pneumologia**, v. 19, n. 2, p. 63 - 72, 1993.

DAVIS, B.D., DUBELCO, R., EISEN, H.N. Infecções bacterianas e micóticas. **Microbiologia**, v.III, p. 916-920, 1973.

- DAWSON, J.J.Y., DEVADATTA, S., FOX, W., et ai. A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent comparison of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid plus PAS. **Bulletin of The World Health Organization**, v. 34, n. 4, p. 533 - 551, 1966.
- DIAMOND, J.M. The arrow of disease. *Discover*, v.13, p. 64, 1992
- DINIZ, L.S., GERHARDT, G., MIRANDA, J.A., MANCEAU, J.N. Efetividade do tratamento da tuberculose em oito municípios e capitais brasileiras. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 3, n. 1, p. 6 - 18, 1995.
- DUBOS, R., Dubos, E. The white plague. Boston : Little, 1952 128p.
- DUNLAP, N.E., BRILES, D. Imunologia da tuberculose. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v. 77, n. 6, p. 1317 - 1333, 1993.
- DUTT, A.K., STEAD, W.W. Tuberculose em idosos. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v. 77, n. 6, p. 1441 - 1456, 1993.
- ETKIND, S.C. Papel do Departamento de Saúde Pública na tuberculose. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v. 77, n. 6, p. 1387 - 1399, 1993.
- FANDINHO, F.C.O., KRITSKI, A.L, CONDE JÚNIOR H., FONSECA, L.S. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from HIV infected and no infected patients in Rio de Janeiro (Brazil). **Tubercle and Lung Diseases**, v. 76, sup. 2, p. 94, 1995.
- FERGUSON, R.G. Studies in tuberculosis. Toronto : University of Toronto Press, 1995.
- FERNANDES, T.M.D., ALMEIDA, A.B.S., NASCIMENTO, D.R. **Memória da tuberculose** : acervo de depoimentos. Rio de Janeiro : FIOCRUZ, 1993, p. XIII - XVI : Introdução
- GERHARDT FILHO, G.J., HIJJAR, M.A. Aspectos epidemiológicos da tuberculose no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, v. 19, n. 1, p.4-10, 1993.
- GRIGG, E.R.N. The arcana of tuberculosis. **The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases**, v. 78, n. 2, p. 151 - 172, 1958.

GROSSET, J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. **Clinics in Chest Medicine**, v. 1, n. 2, p. 231 -241, 1980.

GUZMÁN, A.M., GARCIA, P., VALENZUELA, M.T., et ai. Resistência adquirida dei *M. tuberculosis* a las drogas antibacilares en Chile 1988 y 1991. **Revista Médica dei Chile**, v. 121, p. 1269 - 1273, 1993.

HAAS. D.W., PREZ, R.M.D. *Mycobacterium tuberculosis*. In : MANDEL, G.L., BENNETT, J.E., DOLIN, R., **Mandell, Douglas and Bennetts principles and practice of infectious diseases**, 4a. ed., New York : Churchill Livingstone, 1995, p. 2213 - 2243.

HINSLAW, H.C., FEEDMAN, W.H. **Streptomycin in tratment of clinicaí tuberculosis** : a preliminary report. Staff meetings of the mayo Clinic, 20 : 313, 1945.

ISEMAN, M.D. Evolution of drug-resistant tuberculosis : a tale of two species. **Proceedings of National Academy of Sciences**, v. 91, n. 7, p. 2428 -2429, 1994.

JORGE, R.C., BERTHA, P. El cumplimiento dei paciente tuberculoso en un centro particular y la importância dei programa de control de tuberculosis. **Revista Peruana de Epidemiologia**, v. 5, n. 1, p. 28-31, 1992.

KĀRKLINA, A. Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in Latvia in 1993 and 1994. **Tubercle and Lung Diseases**, v. 76, sup. 2, p. 94, 1995.

KEANE, V.P., KLERK, N., KRIENG, T., et ai. Risk factors for the development of non-response to first-line treatment for tuberculosis in southern Vietnam. **International Journal of Epidemiology**, v. 26, n. 5, p. 1115 - 1120, 1996.

KRITSKI, A.L., DALCOMO, M.P., SOUZA, R.B., et ai. Tuberculose entre profissionais de saúde. Risco ocupacional ? **Jornal de pneumologia**. v.12, n.2, p. 113-121, 1993.

_____, JESUS, L.S.R., ANDRADE, M.K., et ai. Retreatment tuberculosis cases : factors associated with drug resistance and adverse outcomes. **Chest**, v. 111, n. 5, p. 1162- 1167, 1997.

LIMA FILHO, M.T., OLIVEIRA, A.G., NISHI, I., et ai. Resistência primária do "Mycobacterium tuberculosis" no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 26, n. 6, p. 182 - 184, 1980.

MAGARÃO, M.F., MORTATTI, R.C., LIMA, A.O.. **O complexo *Mycobacterium tuberculosis***. Rio de Janeiro : Fundação Ataúpho de Paiva, Centro de Pesquisas Arlindo de Assis, 1980.

MARKS, G.H. Genética da tuberculose. *Clinica médica da América do Norte*, v. 6, p. 1301-1316, 1993.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL . Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. **Tubercle**, v. 43, p. 201 -260, 1962.

. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid. **British Medical Journal**, v. 2, p. 1073 - 1089, 1950.

MELO, F.A.F., AFIUNE, J.B. Quimioterapia da tuberculose : bases, condutas e procedimentos. **Jornal de Pneumologia**, v. 19, n. 1, p. 42 -49, 1993.

_____, AFIUNE, J.B., RIBEIRO, L.H.G., *et ai*. Resistência primária do "M. tuberculosis" num serviço ambulatorial de referência em São Paulo : evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. **Jornal de Pneumologia**, v. 22, n. 1, p. 3 - 8, 1996.

_____, IDE NETO, J., SEISCENTO M., *et ai*. Tuberculose multirresistente. **Jornal de Pneumologia**, v. 19, n. 2, p. 73 - 82, 1993.

_____, SEISCENTO, M., AFIUNE, J.B., *et ai*. Tuberculose multirresistente no Brasil : uma definição operacional ou bacteriológica? **Jornal de Pneumologia**, v. 22, n. 1, p. 1 - 2, 1996.

MORRONE, N., MARQUES, W.J.F., FAZOLO, N., *et ai*. Reações adversas e interações das drogas tuberculostáticas. **Jornal de Pneumologia**, v. 19, n. 1, p. 52-59, 1993.

NEVES, CM.CO, FERRETTI, R., BITTENCOURT, E.R. Tuberculose e SIDA : experiência do Hospital Sanatório Partenon - Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do RS (SSMA-RS). **Jornal de Pneumologia**, v. 18, sup. 1, p. 23, 1992.

NEVILLE. K., BROMBERG, A., BROMBERG, R., *et ai*. The third epidemic -multidrug-resistant tuberculosis. **Chest**, v. 105, n. 1, p. 45 - 48, 1994.

- PAULA, A. Tuberculose : ontem, hoje e amanhã. **Medicina HUPE-UERJ**, v. 7, n. 4, p. 361 -389, 1988.
- PICON, P.D., RIZZON, C.F.C., OTT, W.P. **Tuberculose** : epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública, Rio de Janeiro : MEDSI, 1993, p. 491 - 587 : Tratamento quimioterápico da tuberculose.
- POZSIK, C.J. Adesão à terapia antituberculosa. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v. 77, n. 6, p. 1373 - 1385, 1993.
- RAVIGLIONE, M.C., SNIDER, D.E., KOCEN, A. The global epidemiology of tuberculosis : morbidity of a world wide epidemic. **JAMA**, v. 273, p. 220-226, 1995.
- RIBEIRO, S.N. O abandono do tratamento da tuberculose : aspecto do tratamento mal conduzido. Discussão dos possíveis fatores como causa do abandono do tratamento específico da tuberculose e a situação bacteriológica após o abandono. Rio de Janeiro, 1993. Dissertação (Mestrado em Medicina Social) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- ROSEMBERG, J. Quimioterapia da tuberculose. I - Princípios fundamentais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 29, n. 5/6, p. 90 - 94, 1983.
- RUBEL, A.J., GARRO, L.C. Social and cultural factors in the successful control of tuberculosis. **Public Health Reports**, v. 107, n. 6, p. 626 - 636, 1992.
- SCHLUGER, N., CIOTOLI, C, COHEN, D., *et ai*. Comprehensive tuberculosis control for patients at high risk for non-compliance. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 151, n. 5, p. 1486 - 1490, 1995.
- SEVERO, L.C. Diagnóstico laboratorial das micobacterioses. In : PICON, P.D., RIZZON, C.F.O, OTT, W.P., **Tuberculose** : epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro : MEDSI, 1993, p. 227 - 246.
- SNIDER, D.E. Jr, ROPPER, W.I. The new tuberculosis. **The New England Journal of Medicine**, v.326, p.703-705, 1992.
- SPELLMAN, C.W., MATTY, K.J., WEIS, S.E. A survey of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its relationship to HIV infection. **AIDS**, v. 12, n. 2, p. 191 -195, 1998.

- STRATTON, C.W. Tuberculosis, infection control, and the microbiology laboratory. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 14, n. 8, p. 481 -487, 1993.
- SUMARTOJO, E. When tuberculosis treatment fails : a social behavioral account of patients adherence. **American Review of Respiratory Disease**, v. 147, n. 5, p. 1311 -1320, 1993.
- TAHAOGLU, K., KIZKIN, Ö., KARAGÖZ, T., *et ai.* High inicial and acquired resitance in pulmonar tuberculosis in Turkey. **Tubercle and Lung Disease**, v. 75, n. 5, p. 324-328, 1994.
- TAYLOR, J.P., BERGMIRE-SWEAT, D., SUAREZ, L. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Texas. **American Journal of Epidemiology**, v. 149, n. 4, p. 359-365, 1999.
- TELZAK, E.E., SEPKOWITZ, K., ALPERT, P., *et ai.* Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 14, p. 907 - 911, 1995.
- TUBERCULOSIS IN THE PRESENT TIME. A global overview of the tuberculosis relation. V.9, p. 158-159, 1991.
- UIP, D.E., SILVA, A.C.C.M., LIMA, A.L.L.M., *et ai.* **Profilaxia de infecções oportunistas em pacientes HIV/AIDS**. Rio de Janeiro : REVINTER, 1999, Cap. 4, p. 21 - 25 : Infecções por micobactérias.
- VALENZUELA, H.P. Utilidad de los estúdios de resistência a medicamentos antituberculosos. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 1, n. 1, p. 62-67, 1997.
- VARELDZIS, B.P., GROSSET, J., KANTOR, I., *et ai.* Drug-resistant tuberculosis : laboratory issues. **Tubercle and Lung Disease**, v. 75, n. 1, p. 1 -7, 1994.
- WARREN, N.G., Body, B.A. Bacteriology and diagnosis. In : ROSSMAN, M.D. MACGREGOR, R.R. **Tuberculosis** : clinicaí management and new challenges. New York; Macgraw-Hill, p. 57-72,1995

WELLS, W.F., RATCLIFFE, H.L., CRUMB, C. On the mechanics of droplet nuclei infection. II. Quantitative experimental air-borne tuberculosis in rabbits. **American Journal of Hygiene**, v. 47, p. 11 - 28, 1948.

YEW, W.W., CHAU, C.H. Drug-resistant tuberculosis in the 1990s. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 7, p. 1184 - 1192, 1995.

8 ANEXO

PROTOCOLO DE PESQUISA - CASO ÍNDICE

DADOS GERAIS:

- 1) Unidade de saúde: _____
- 2) Data da entrevista: _____
- 3) Número do prontuário/Número da ficha: _____

DADOS DO CASO ÍNDICE

- 3) Nome do paciente: _____
- 4) Nome da mãe: _____
- 5) Sexo: () masculino () feminino
- 6) Idade (anos): _____
- 7) Data de nascimento: / /

- 8) Data de início de tratamento: _ / _ / _
- 9) Residência:
Rua: _____ .Número: _____
Apto: _____ Fone:() _____ Município: _____
Bairro: _____ CEP: _____
Ponto de referência: _____

- 12) Grau de instrução (até que série o(a) senhor(a) estudou? 1.Analfabeto
2.Primeiro grau (completo e incompleto)
3.Segundo grau (completo e incompleto) | i
4.Terceiro grau ou mais I—I
5. Não informado

- 13) O(A) senhor(a) já fez uso de sangue ou hemoderivados em alguma época da sua vida?

1.Sim 2.Não 3.Não
lembra ou não informou

- 14) O(A) senhor(a) usa ou já usou droga injetável, que não seja remédio, em alguma época de sua vida?

1.Sim 2. Não 3. Não
lembra ou não informou

- 15) O(A) senhor(a) tem ou já teve vida sexual ativa?

1. Sim
2.Não

- 16) Pergunta dirigida a doentes do sexo masculino.

O (A) senhor(a) tem ou já teve relação sexual com homén(s)

1.Sim
2.Não
3.Não se aplica ou não informou —

DADOS DE TUBERCULOSE:

17) O(A) senhor(a) já fez tratamento para tuberculose alguma vez na vida?

- 1.Sim 2.Não 3.Não
lembra ou não informou

18) O(A) senhor(a) concluiu o tratamento ou abandonou?

- 1.Concluiu o tratamento
2.Abandonou o tratamento
3. Não lembra ou não informou '___'

19) O(A) senhor(a) apresenta algum outro problema de saúde?

- 1.Sim 2.Não 3. Não
lembra ou não informou

20) Caso tenha respondido sim, qual o tipo de problema:

21) O(A) senhor(a) já realizou algum teste anti-HIV?

- 1..Sim
2.Não I—I
3.Não lembra ou não informou '___'

22) O(A) senhor(a) fuma?

- 1.Sim
2.Fumou e parou quando a doença iniciou
3.Não ,—
4.Não informou |—|

23) O(A) senhor(a) gosta de beber alguma bebida alcoólica:

- 1.Sim 2.Não
3. Não
informou

24) Caso tenha respondido sim com que frequência?

- 1.Todo dia
2.Quando bebe não consegue parar
3.Semanalmente I—,
4.raramente |—|
5. Não informou

EXAMES COMPLEMENTARES /
OBTIDAS NO
PRONTUÁRIO DO PACIENTE:

INFORMAÇÕES

25) Teste tuberculínico (Mantoux) ___ mm:

- 1.Não reator
2. Reator fraco
3.Reator forte '___'
4.Não realizado ou ignorado

26) BAAR (Baciloscopia)

1. Positivo
2. Negativo
i—i 3.Não realizado ou ignorado I_ I

27) Fez cultura de BK?

1.Sim

2.Não

3.Não realizado ou ignorado

'_'

28) Resultado:

1.Positivo com

antibiograma 2.Positivo

sem antibiograma 3.

Negativa 4. Ignorado ou

não realizado

'_'

|_ |

29) Caso tenha realizado qual o resultado?

S=sensível

R=resistente

N=negativo

0=não se aplica

'_'

Rifampicina í i ; Isoniazida 1 ;
Pirazinamida

;

Etambutol [] ; Etionamida [J ;

Estreptomina

Outras drogas _____ | _ |

30) Sorologia para HIV

Elisa/Imunofluorescência ou WESTERN BLOT:

1.Positiva

2.Negativa

3.Inconclusiv

a

4.Não realizada ou ignorada

31) Data da realização do exame __/ __ / __

32) Contagem de

CD4 _____