

C733830

R 1497081

04/06/02

R#5,30

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Faculdade de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

**FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE**

Elizabeth Clara Barroso

Fortaleza
2001

11
616.995
3285 f
2001

UFC	BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
Nº. R 1497081	
041 06 102	

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Clínica

Fatores de Risco para Tuberculose Multirresistente

Elizabeth Clara Barroso

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Clínica Médica do
Departamento de Medicina Clínica da
Universidade Federal do Ceará para
obtenção do título de Mestre.

Orientador:
Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues

Fortaleza
2001

B285f Barroso, Elizabeth Clara

Fatores de risco para tuberculose multirresistente/
Elizabeth Clara Barroso. – Fortaleza, 2001
106f. ilus.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Dissertação (Mestrado) Universidade Federal
do Ceará. Departamento de Medicina Clínica.

1. Tuberculose resistente a múltiplas drogas,
2. Fatores de risco. I. Título

CDD 616.995

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Banca Examinadora

Prof. Jorge Luís Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará
Orientador

Dr. Fernando Augusto Fiuza de Melo
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Eanés Delgado Barros Pereira
Universidade Federal do Ceará

Ao meu amigo, Vicente Teixeira Barroso, pelo seu senso inovador e colaboração incessante, a mim prestada em todas as etapas do curso de Mestrado.

Dedico!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues, pela calma, paciência e pronta atenção que sempre me dispensou, meus sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Dr. José Rosemberg, por toda colaboração prestada, desde a ajuda na elaboração do projeto de pesquisa até o fornecimento de trabalhos científicos de inestimável valor, meus especiais agradecimentos.

Aos Professores: Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues, Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro, Dra. Eanes Delgado Barros Pereira e Dra. Elcineide Soares de Castro, pelas honrosas cartas de recomendações fornecidas a mim e dirigidas à Coordenação do Mestrado.

Ao Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin (como ex-coordenador do Mestrado) e à atual Coordenadora do Mestrado de Clínica Médica, Prof^ª. Dra. Lúcia Libanez Bessa Campelo, pela atenção e credibilidade dadas ao meu trabalho.

À Prof^ª Dra. Marta M^a das Chagas Medeiros, pela orientação no delineamento da pesquisa e discussão sobre detalhes epidemiológicos.

Aos Professores: Dálton Fco. de Andrade e, em especial, Rosa M^a Salâni Mota, pela laboriosa análise estatística realizada. Agradeço ainda ao estudante de estatística Agnaldo Marcus Reges Moises e à secretária do Laboratório de Estatística e Matemática Aplicada, Mariluce Viana Forte.

Ao Diretor do Hospital de Messejana Dr. Ernâni Ximenes, ao Dr. Leopoldo Vasconcelos, ao Dr Edísio Machado Carneiro e à Enf. Ana Lúcia Oliveira de Sousa, pelo apoio dado para que eu tivesse condições de dedicar-me ao mestrado.

Ao Dr. Fábio Roriz (como ex-diretor do Hospital de Maracanaú), ao atual Diretor Dr. César Forte e ao Dr. Jorgelino José P. de Oliveira, os quais também colaboraram para o meu desiderato.

Aos funcionários do Hospital de Maracanaú: Assistentes Sociais Raimunda Oliveira dos Santos, Maria Jacy Batista de Sousa, Maria Filomena Martiniano Morais, Enf. Josefa Ivonete Cordeiro, funcionários da Tisiologia, do SAME e do setor de pessoal, meu muito obrigado.

À Enf. Maria Silva Ribeiro, à Assistente Social Adalgisa Oliveira e às funcionárias do SAME da Unidade Sanitária Dona Libânia, pela sua valiosa colaboração.

Às funcionárias da Secretaria de Saúde do Estado: Dra. Creusa Lima Campelo, Dra. Clódis M^a Tavares, Dra. Dina Lima Feitosa Vilar e à secretária Maria do Socorro Gomes Pinheiro, por me terem recebido tão bem e sido tão prestativas, meus agradecimentos.

À bibliotecária Leonilha M^a Brasileiro Lessa, minha irmã, sempre uma auxiliar prestativa nas revisões bibliográficas em estudos anteriores e neste estudo, além de, no início

do Mestrado, ter-me orientado para minha associação à BIREME, de grande utilidade para mim.

Às minhas amigas, Dras. Valéria Góes Ferreira Pinheiro, Tânia Regina Brígido de Oliveira, Ana Margarida F. A. Rosemberg, Ana M^a Dantas do Amaral, Márcia Alcântara Holanda e Luíza M^a Torres de Carvalho, pelo incentivo e crédito depositados na conclusão desta pesquisa.

À secretária do Mestrado em Clínica Médica, Ivone Mary Fontenele de Souza, pela consideração demonstrada ao longo do curso.

Às bibliotecárias Norma de Carvalho Linhares e Eliane M^a Vieira de Moura pelo auxílio nas referências bibliográficas meus agradecimentos.

A toda minha família: minha mãe, meu pai, super tia Madalena, outras tias e tios, irmãos, filhas, primos e primas, cunhados e cunhadas, a todos enfim pela compreensão na minha ausência e recusa de convites nos últimos 30 meses.

Agradecimento especial à minha sogra, Prof^a Dra. Maria Grasiela Teixeira Barroso, pessoa muito empreendedora, inovadora, sempre pronta a valorizar o estudo e o desenvolvimento da mente ao máximo, há muito tempo me incentivando a realizar um trabalho como este e me estimulando a produzir muito mais; a você, muito obrigado por acreditar em mim.

Aos pacientes, por toda boa vontade em responder às perguntas do questionário, especialmente aos vindos de longe, até mesmo de outro Estado para atender ao meu chamado.

Ao meu bom Deus, a quem devo luz, saúde, persistência e a sorte de ter tido toda ajuda acima referida, possibilitando-me concluir toda essa tarefa.

do Mestrado, ter-me orientado para minha associação à BIREME, de grande utilidade para mim.

Às minhas amigas, Dras. Valéria Góes Ferreira Pinheiro, Tânia Regina Brígido de Oliveira, Ana Margarida F. A. Rosemberg, Ana M^a Dantas do Amaral, Márcia Alcântara Holanda e Luíza M^a Torres de Carvalho, pelo incentivo e crédito depositados na conclusão desta pesquisa.

À secretária do Mestrado em Clínica Médica, Ivone Mary Fontenele de Souza, pela consideração demonstrada ao longo do curso.

Às bibliotecárias Norma de Carvalho Linhares e Eliane M^a Vieira de Moura pelo auxílio nas referências bibliográficas meus agradecimentos.

A toda minha família: minha mãe, meu pai, super tia Madalena, outras tias e tios, irmãos, filhas, primos e primas, cunhados e cunhadas, a todos enfim pela compreensão na minha ausência e recusa de convites nos últimos 30 meses.

Agradecimento especial à minha sogra, Prof^a Dra. Maria Grasiela Teixeira Barroso, pessoa muito empreendedora, inovadora, sempre pronta a valorizar o estudo e o desenvolvimento da mente ao máximo, há muito tempo me incentivando a realizar um trabalho como este e me estimulando a produzir muito mais; a você, muito obrigado por acreditar em mim.

Aos pacientes, por toda boa vontade em responder às perguntas do questionário, especialmente aos vindos de longe, até mesmo de outro Estado para atender ao meu chamado.

Ao meu bom Deus, a quem devo luz, saúde, persistência e a sorte de ter tido toda ajuda acima referida, possibilitando-me concluir toda essa tarefa.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

1 INTRODUÇÃO15

1.1 História 15

1.2 Teoria da Evolução do Bacilo Tuberculoso 17

1.3 Controle da Tuberculose no Brasil no Século XX 18

1.4 Atual Pandemia da Tuberculose 20

1.5 Impacto do HIV na Tuberculose 22

1.6 Desenvolvimento de Resistência 23

1.6.1 Resistência e Populações Bacilares 23

1.6.2 Mecanismos de Resistência 27

1.6.3 Detecção da Resistência 29

1.7 Epidemiologia da Resistência 30

2 OBJETIVO33

3 MATERIAIS e MÉTODOS34

3.1 Delineamento da Pesquisa 34

3.2 Definição dos Casos e Controles 34

3.3 Seleção dos Casos 34

3.4 Seleção dos Controles 34

3.5 Definições do Questionário 35

3.6 Microbiologia 37

3.7 Análise Estatística 37

4 RESULTADOS39

4.1 Análise Descritiva e Teste de Associação para Determinar de Forma Univariada os Fatores de Risco para Tuberculose Multirresistente 40

4.1.1 Análise das Condições Associadas aos Pacientes 40

4.1.2 Análise das Condições Associadas às Condições de Domicílio e Familiares dos Pacientes	43
4.1.3 Análise das Condições Associadas ao Comportamento de Risco dos Pacientes	49
4.1.4 Análise das Condições Associadas às outras Doenças dos Pacientes	54
4.1.5 Análise do Número de Tratamentos Anteriores	54
4.1.6 Análise do Quadro Radiológico	55
4.1.7 Análise das Condições Associadas à Qualidade do Tratamento	58
4.1.8 Perfil de Resistência Adquirida	69
4.2 Análise Conjunta dos Fatores de Risco para Tuberculose Multirresistente	69
4.3 Análise Descritiva dos 12 Pacientes que Apresentaram Multirresistência Primária	73
5 DISCUSSÃO	77
5.1 Considerações Gerais	77
5.2 Limitações do Estudo	77
5.3 Fatores de Risco para TBMR Adquirida	79
5.4 Perfil de Resistência Encontrado	86
5.5 Comentários sobre a TBMR Primária	87
6 CONCLUSÕES	89
SUMMARY	90
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
7 ANEXOS	
ANEXO A	100
ANEXO B	101
ANEXO C	102
ANEXO D	103
ANEXO E	104
ANEXO F	105

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1- Distribuição dos pacientes por grupo em função do gênero	40
TABELA 2- Distribuição dos pacientes por grupo em função da faixa etária	40
TABELA 3- Distribuição dos pacientes por grupo em função da residência	41
TABELA 4- Distribuição dos pacientes por grupo em função dos níveis de escolaridade	41
TABELA 5- Distribuição dos pacientes por grupo em função da escolaridade	41
TABELA 6- Distribuição dos pacientes por grupo em função da procedência	43
TABELA 6.1- Distribuição dos pacientes por grupo em função da tuberculose no Domicílio	45
TABELA 7- Distribuição dos pacientes por grupo em função da TB curada na família	45
TABELA 8- Distribuição dos pacientes por grupo em função da TB abandonada na Família	46
TABELA 9- Distribuição dos pacientes por grupo em função da TBMR na família	46
TABELA 10- Distribuição dos pacientes por grupo em função da água encanada no domicílio	47
TABELA 11- Distribuição dos pacientes por grupo em função do esgoto no domicílio	48
TABELA 12- Distribuição dos pacientes por grupo em função do Grau do Alcoolismo	49
TABELA 13- Distribuição dos pacientes por grupo em função do alcoolismo	50
TABELA 14- Distribuição dos pacientes por grupo em função do grau do tabagismo	50
TABELA 15- Distribuição dos pacientes por grupo em função do tabagismo	51
TABELA 16- Distribuição dos pacientes por grupo em função do alcoolismo e Tabagismo	52
TABELA 17- Distribuição dos pacientes por grupo em função do uso de drogas ilícitas	53
TABELA 18- Distribuição dos pacientes por grupo em função de outras doenças	54
TABELA 19- Distribuição dos pacientes por grupo em função do N° de tratamentos anteriores	54
TABELA 20- Distribuição dos pacientes por grupo em função da gradação das lesões radiológicas	55
TABELA 21- Distribuição dos pacientes por grupo em função da extensão das lesões radiológicas	56
TABELA 22- Distribuição dos pacientes por grupo em função dos tipos de	

cavidades pulmonares	56
TABELA 23- Distribuição dos pacientes por grupo em função das cavidades Pulmonares	57
TABELA 24- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 1º tratamento	58
TABELA 25- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade no 1º tratamento	59
TABELA 26- Distribuição dos pacientes em função dos motivos da irregularidade e/ou abandono do 1º tratamento	60
TABELA 27- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 2º tratamento	61
TABELA 28- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade no 2º tratamento	62
TABELA 29- Distribuição dos pacientes em função dos motivos da irregularidade e/ou abandono do 2º tratamento	63
TABELA 30- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 3º tratamento	64
TABELA 31- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade do 3º tratamento	64
TABELA 32- Distribuição dos pacientes em função dos motivos da irregularidade e/ou abandono do 3º tratamento	65
TABELA 33- Distribuição dos pacientes por grupo em função do Nº de vezes nas quais ocorreu abandono e/ou irregularidade nos tratamentos	65
TABELA 34- Distribuição dos pacientes por grupo em função do Nº de abandonos	66
TABELA 35- Distribuição dos pacientes por grupo em função do Nº de irregularidades	67
TABELA 36- Distribuição dos Pacientes com TBMR em Função da Sensibilidade aos Tuberculostáticos	69
TABELA 37- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por gênero	73
TABELA 38- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por faixas etárias	73
TABELA 39- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por procedência	74
TABELA 40- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por escolaridade	74
TABELA 41- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por renda familiar	74
TABELA 42- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária pelas condições sanitárias	

do domicílio	74
TABELA 43- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por alcoolismo	74
TABELA 44- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por tabagismo	75
TABELA 45- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária pelo N° de pessoas no domicílio	75
TABELA 46- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por N° de cômodos no domicílio	75
TABELA 47- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por TB no domicílio	75
TABELA 48- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por tipo de TB no domicílio	76
TABELA 49- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por extensão das lesões radiológicas	76
TABELA 50- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por cavidades Pulmonares	76
TABELA 51- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por doenças associadas	76
TABELA 52- Distribuição da TBMR Primária em Função da Sensibilidade aos Tuberculostáticos	76

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
GRÁFICO 1- Percentual de pacientes por grupo em função da escolaridade	42
GRÁFICO 2- Percentual de pacientes por grupo em função da Tuberculose curada na família	45
GRÁFICO 3- Percentual de pacientes por grupo em função da TB abandonada na família	46
GRÁFICO 4- Percentual de pacientes por grupo em função da TBMR na família	47
GRÁFICO 5- Percentual de pacientes por grupo em função da água encanada no domicílio	47
GRÁFICO 6- Percentual de pacientes por grupo em função do esgoto no domicílio	48
GRÁFICO 7- Percentual de pacientes por grupo em função do grau de alcoolismo	49
GRÁFICO 8- Percentual de pacientes por grupo em função do alcoolismo	50
GRÁFICO 9- Percentual de pacientes por grupo em função do grau de tabagismo	51
GRÁFICO 10- Percentual de pacientes por grupo em função do tabagismo	52
GRÁFICO 11- Percentual de pacientes por grupo em função do tabagismo e alcoolismo	53
GRÁFICO 12- Percentual de pacientes por grupo em função do N° de tratamentos anteriores	54
GRÁFICO 13- Percentual de pacientes por grupo em função da gradação das lesões radiológicas	55
GRÁFICO 14- Percentual de pacientes por grupo em função da extensão das lesões radiológicas	56
GRÁFICO 15- Percentual de pacientes por grupo em função dos tipos de cavidades pulmonares	57
GRÁFICO 16- Percentual de pacientes por grupo em função das cavidades pulmonares	58
GRÁFICO 17- Percentual de pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 1º tratamento	59
GRÁFICO 18- Percentual de pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade no 1º tratamento	60
GRÁFICO 19- Percentual de pacientes em função dos motivos do abandono e/ou irregularidade no 1º tratamento	61
GRÁFICO 20- Percentual de pacientes por grupo em função do abandono	

e/ou irregularidade no 2º tratamento	61
GRÁFICO 21- Percentual de pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade no 2º tratamento	62
GRÁFICO 22- Percentual de pacientes em função dos motivos do abandono e/ou irregularidade no 2º tratamento	63
GRÁFICO 23- Percentual de pacientes em função do abandono e/ou irregularidade no 3º tratamento	64
GRÁFICO 24- Percentual de pacientes em função do Nº de vezes nas quais ocorreu abandono e/ou irregularidade no tratamento	66
GRÁFICO 25- Percentual de pacientes em função do Nº de vezes nas quais ocorreu abandono do tratamento	67
GRÁFICO 26- Percentual de pacientes em função do Nº de vezes nas quais ocorreu irregularidade no tratamento	68
GRÁFICO 27- Percentual de pacientes em função da sensibilidade aos antibióticos	69

LISTA DE QUADROS

	Página
QUADRO 1- Valores descritivos das idades em relação aos grupos	40
QUADRO 2- Valores descritivos da renda familiar em relação aos grupos	42
QUADRO 3- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função da renda Familiar	42
QUADRO 4- Valores descritivos do N° de cômodos no domicílio em relação aos Grupos	43
QUADRO 5- Análise segundo a regressão logística da TBMR em relação ao N° de cômodos no domicílio	43
QUADRO 6- Valores descritivos do N° de pessoas no domicílio em relação aos grupos	44
QUADRO 7- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de pessoas no domicílio	44
QUADRO 8- Descrição dos grupos em relação ao N° de pessoas por cômodos	44
QUADRO 9- Análise segundo a regressão logística da TBMR em relação ao N° de pessoas por cômodos	44
QUADRO 10- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de abandonos ou irregularidades	66
QUADRO 11- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de abandonos	67
QUADRO 12- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de irregularidades	68
QUADRO 13- Resumo do resultado da análise dos coeficientes da Regressão Linear Múltipla do Modelo Logístico para os pacientes que evoluíram para TBMR em relação a: Escolaridade, Renda Familiar, Água Encanada no Domicílio, Esgoto no Domicílio, Alcoolismo, Tabagismo, Doença Psiquiátrica, Alguma Cavidade Pulmonar, N° de Tratamentos Anteriores, Extensão das Lesões Radiológicas, Tratamentos Irregulares, Tratamentos Abandonados e Alcoolismo + Tabagismo	71
QUADRO 14- Estimativas dos <i>Odds Ratio</i> (OR) para os efeitos: Esgoto no Domicílio, Alcoolismo + Tabagismo, N° de Tratamentos Anteriores, Tratamentos Irregulares, Cavidades Pulmonares	71
QUADRO 15- Estimativa dos Riscos de o paciente ter TBMR na presença ou	

não dos fatores: Esgoto no Domicílio, alcoolismo + Tabagismo, Cavidades Pulmonares, Nº de Tratamentos Anteriores e Tratamentos Irregulares

LISTA DE SIGLAS

TB- Tuberculose

EUA- Estados Unidos da América

PPD- “Purified Protein Derivative”

BK- Bacilo de Koch

SM- Estreptomicina

PAS- Ácido Paraaminosalicílico

INH- Isoniazida

RFP- Rifampicina

SBT- Sociedade Brasileira de Tuberculose

CNCT- Campanha Nacional Contra a Tuberculose

EMB- Etambutol

ETH- Etionamida

PZA- Pirazinamida

T- Tiacetazona

HIV- “Human Immunodeficiency Virus”

CDC- “Center for Disease Control”

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

OMS- Organização Mundial da Saúde

RFLP- “Restriction Fragment Length Polymorphism”

TBMR- Tuberculose Multirresistente

TBS- Tuberculose Sensível

TS- Teste de Sensibilidade

LACEN- Laboratório Central

RA- Resistência Adquirida

RP- Resistência Primária

OR- “Odds Ratio”

RESUMO

A Tuberculose Multirresistente (TBMR) é um problema grave, temido, de difícil controle e vem apresentando tendência crescente em todo o mundo. Este estudo teve por finalidade fazer uma análise de fatores de risco para identificar características associadas aos pacientes, ao quadro clínico ou ao serviço de saúde que poderiam determinar o desenvolvimento da TBMR.

Foi feito um estudo caso controle de base populacional de modo retrospectivo. Foi considerado multirresistente o bacilo resistente a pelo menos Rifampicina (RFP) + Isoniazida (INH) e Tuberculose Sensível o caso que tivesse feito o 1º tratamento num período semelhante ao 1º tratamento do caso com TBMR, mas que estivesse curado no momento da entrevista. A seleção dos Casos foi feita tomando como base a lista de Testes de Sensibilidade (TS) realizados no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará-LACEN (único laboratório a realizar TS no Estado), no período de 1990 a 1999. Foi utilizado o Método das Proporções para pesquisar a resistência aos tuberculostáticos. Os Controles foram selecionados do livro de registro do Programa de Controle da Tuberculose (oriundos de 02 serviços de referência no Estado)

Dos 1500 TSs realizados no período, 406 cepas eram resistentes a alguma droga e dessas 266 eram multirresistentes. Conseguimos identificar apenas 153 pacientes. Desses, 19 foram excluídos: 05 por se tratarem de portadores de Micobactérias atípicas, 02 por fugirem à definição de TBMR adotada, e 12 porque eram casos de TBMR Primária. Desses 12 casos foi feita apenas uma análise descritiva. O grupo dos Casos ficou composto por 134 pacientes e o dos Controles, por 185.

Após a análise univariada, os fatores que apresentaram associação com a TBMR de modo significativo foram: escolaridade (*Odds ratio* (OR) = 1,70; Intervalo de Confiança (IC) 95%: 1,06–2,71), renda familiar (OR = 0,72; IC 95%: 0,63–0,84), nº de cômodos no domicílio (OR = 0,83; IC 95%: 0,75–0,93), falta de água encanada no domicílio (OR = 3,27; IC 95%: 1,82–5,88), falta de esgoto no domicílio (OR = 2,30; IC 95%: 1,44–3,69), alcoolismo (OR = 2,57; IC 95%: 1,53–4,30), tabagismo (OR = 2,06; IC 95%: 1,30–3,24), alguma cavidade pulmonar (OR = 7,86; IC 95%: 4,27–14,46), nº de tratamentos anteriores (OR = 12,67; IC 95%: 7,41–21,64), extensão das lesões radiológicas (OR = 5,77; IC 95%: 3,45–9,65), tratamentos irregulares (OR = 7,01; IC 95%: 3,90–12,60), tratamentos abandonados (OR = 2,73; IC 95%: 1,80–4,13) e alcoolismo + tabagismo (OR = 2,31; IC 95%: 1,33–4,02).

Após a análise multivariada encontramos os seguintes fatores de risco: falta de esgoto no domicílio (OR = 2,61; IC 95%: 1,29–5,27), alcoolismo + tabagismo (OR = 3,11; IC 95%: 1,36–7,07), nº de tratamentos anteriores (OR = 4,58; IC 95%: 2,26–9,29), tratamentos irregulares (OR = 5,15; IC 95%: 2,37–11,17) e cavidades pulmonares (OR = 5,32; IC 95%: 2,33–12,16). O modelo ajustado possui um Valor de Predição de 84,41%, uma Sensibilidade de 73,53% e uma Especificidade de 91,30%.

Concluimos terem esses 05 fatores importância no desenvolvimento da TBMR Adquirida e uma tentativa de neutralizá-los poderia contribuir para o controle da Tuberculose

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRIA

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa existente há milênios. Lesões ósseas de múmias egípcias e de índios norte-americanos, datando de cerca de 4.000 anos (datação pelo carbono-14), revelam já se sofrer nessa época de Mal de Pott (Rosemberg, 1999). Esse é um diagnóstico apenas de probabilidade, pois na falta de comprovação etiológica, a actinomicose, a coccidioidomicose e a artrite reumatóide, entre outras, poderiam ser confundidas com tuberculose. Recentemente, descobriu-se no Peru, uma múmia de mulher que viveu há cerca de 1.100 anos (datação pelo carbono-14); tendo sofrido mumificação espontânea pelas condições especiais do terreno. No pulmão direito, encontraram-se calcificações e nódulo linfático hilar hipertrofiado. Nestes, os bacilos encontrados tinham o DNA intacto, sendo possível, com técnicas de biologia molecular, extraí-lo e identificar a inserção sequencial IS6110 específica do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. É o primeiro diagnóstico seguro, bacteriológico, de doente que viveu há mais de 10 séculos, provando a existência de TB na América, na era pré-colombiana. Entretanto, é impossível saber se o agente era bacilo tuberculoso humano ou bovino (Rosemberg, 1999).

Após a descoberta acima, não podemos afirmar tenha sido a tuberculose trazida para o nosso país pelos colonizadores portugueses, particularmente pelos padres jesuítas, mas com certeza eles deram grande contribuição para a epidemia. Os jesuítas eram enviados para o Brasil não só para catequizar os nativos, mas também para respirarem bons ares como forma de tratamento (Campos, 1996). A infecção causou inúmeras mortes entre os indígenas e provocou, por parte deles, ações efetivas de caráter profilático. Segundo relatos da época, eles afastavam do convívio social os índios que começavam a tossir, pois sabiam que os portugueses tinham trazido uma doença que fazia tossir, emagrecer, escarrar sangue e morrer.

Apenas no século XVII, um holandês, Francisco Silvius de Layden, usou o termo *tubérculo* para descrever lesões nodosas observadas nos pulmões dos que morriam da

doença. O termo *tuberculose* parece ter sido usado pela primeira vez em 1839 por Johann Schonlein (Campos, 1996).

Em 24 de Março de 1882, Robert Koch anunciou à Sociedade de Fisiologia de Berlim haver descoberto a causa da maior ameaça à saúde pública na Europa: a chamada Tuberculose. Logo aceita e confirmada por Austin Flint, nos Estados Unidos da América (EUA), e por Theodore Williams, no Reino Unido, essa descoberta levantou muitas expectativas quanto a medidas preventivas e curativas e foi seguida por muitas pesquisas (Zumla). Em 1891, Koch anunciou haver desenvolvido a cura na forma da *Old Tuberculin* (Tuberculina bruta) ou *Alt Tuberkulin* a qual logo se constatou ser ineficaz e perigosa (Gutierrez, 1993). Em 1895, Wilhelm Konrad Roentgen descobriu os Raios X e, pela primeira vez, lesões pulmonares foram visualizadas em pessoas vivas. Em 1901 Roentgen ganhou o Prêmio Nobel de Física e em 1905 Koch fez jus ao Prêmio Nobel de Medicina (Campos, 1996). Só em 1907 a tuberculina foi utilizada para o diagnóstico da TB no homem. Em 1934 obteve-se uma tuberculina de composição conhecida e desprovida de proteínas- PPD (Purified Protein Derivative) (Gutierrez, 1993).

Nessa época, a incidência da doença já vinha diminuindo nos países desenvolvidos e também no Brasil (ANEXO A) (Bethlem, 1975). Isso tem sido atribuído a melhorias nas condições de vida, a medidas específicas de saúde pública e à introdução dos sanatórios (Zumla, 1999).

Só quase 40 anos após a descoberta do Bacilo de Koch (BK), os cientistas franceses Calmette e Guérin criaram a vacina BCG, a partir de formas atenuadas do *Mycobacterium bovis* (Campos, 1996).

Finalmente, em 1944, Selman A. Waksman e col., trabalhando nos EUA, descobrem a Estreptomicina (SM), o primeiro antibiótico efetivo contra o BK. Por essa descoberta ele ganhou o Prêmio Nobel de Medicina, em 1952. Em 1946, o ácido paraaminosalicílico (PAS) foi introduzido no arsenal terapêutico e em 1952, a Isoniazida (INH). Na década de 50, foram instituídos os regimes terapêuticos com múltiplas drogas por Sir John Crofton e colaboradores, no Reino Unido, para curar pacientes e prevenir a emergência de resistência às drogas. Em 1966, a Rifampicina (RFP) foi descoberta e posta no comércio em 1967, vindo a ser a base dos modernos esquemas terapêuticos de curta duração (Campos, 1996). Nas décadas de 70 e 80, cessaram as pesquisas e só na década de 90 voltaram os cientistas às pesquisas em busca de uma nova vacina e de drogas novas (Bloom, 1997).

1.2 TEORIA DA EVOLUÇÃO DO BACILO TUBERCULOSO

Pertencente à ordem das *Actinomicetales*, a família *Mycobacteriaceae* antecede a evolução da vida animal e compreende diversas bactérias saprófitas do solo, as quais desempenham a função de decompor material vegetal morto, enriquecendo o solo, como parte do ciclo vital de plantas e árvores. Igualmente a outros gêneros do reino vegetal, na medida de sua evolução, mutações ao acaso produziram espécies capazes de parasitar animais (répteis, anfíbios, peixes e pássaros, p. ex.). Muito mais tarde, quando os mamíferos evoluíram, um mutante chamado *Mycobacterium bovis* desenvolveu a capacidade de parasitar um amplo espectro de animais de sangue quente: bovinos, roedores, marsupiais e cervos, p. ex.. Permaneceu endêmico em muitas espécies, distribuindo-se entre presas e predadores. Sem disseminação aérea em espaços fechados, não se tornou epidêmico. Os primeiros contatos da micobactéria com a raça humana provavelmente foram esporádicos e causados pelo ato de comer carne crua ou inadequadamente cozida (Campos, 1999).

Entre 8.000 e 10.000 anos atrás, com o hábito de domesticar animais e de suplementar a dieta com carne, leite e queijo, especula-se haver aumentado a frequência de infecção das crianças por *M. bovis*, partir do leite. Embora a doença resultante geralmente se limitasse ao aumento e drenagem dos linfonodos cervicais (escrófula), ocasionalmente comprometia outros órgãos e podia ser fatal. A dúvida sobre se uma infecção inicial pelo *M. bovis* conferia proteção contra a TB foi objeto de debate a partir dos trabalhos de Marfan em 1886 (Campos, 1999).

A convivência do homem com o gado foi proposta como fator gerador da evolução do *M. tuberculosis*. Durante os invernos, as pessoas dividiam suas casas com os animais para a conservação do calor. Uma vaca tossindo poderia expor uma família a uma infecção aerógena pelo *M. bovis*. Isso criou um nicho para o desenvolvimento de um mutante mais patogênico para humanos e menos agressivo para a maior parte dos animais. Igualmente ao *M. bovis*, o *M. tuberculosis* não poderia sobreviver no meio ambiente, e sua sobrevivência dependia de transmissão de hospedeiro para hospedeiro. Entretanto, isolamentos geográficos, tanto por desertos como por oceanos e montanhas, mantiveram as populações razoavelmente isentas das pressões seletivas do *M. tuberculosis* por séculos. Estudos genéticos das micobactérias revelam enormes semelhanças entre os DNAs do *M. bovis* e do

M. tuberculosis, e mesmo do *M. microtti* e do *M. africanum*, indicando possa ser real essa teoria evolutiva. (Campos, 1999).

1.3 CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL-SÉCULO XX

No Brasil, a primeira ação efetiva contra a doença, datada de 1907, foi proposta por Oswaldo Cruz, então Diretor Geral de Saúde Pública. Em 1920, criou-se a Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose (ANEXO A), a qual priorizou a descoberta e o tratamento adequado dos doentes. Em 1926, o Departamento Nacional de Saúde Pública criou o modelo centralizado de ações profiláticas, hospitalares, dispensariais e laboratoriais, coordenadas pelo setor público. No fim da década de 30 e início da década de 40, o tratamento era hospitalar e a estratégia inicialmente adotada consistia em haver um leito para cada óbito por TB. Como isso não foi atingido, optou-se pelo tratamento dispensarial constante de unidades ambulatoriais de saúde responsáveis pelo diagnóstico e pelo tratamento. Datam dessa época a obrigatoriedade do exame radiológico periódico e a vacinação BCG oral obrigatória para todos os recém-nascidos (Campos, 1996).

A descoberta da SM em 1944, seguida do PAS e da INH revolucionaram o combate à doença. A partir da década de 50, foi possível assegurar cura para a maior parte dos doentes seguidores do esquema terapêutico correto. Apesar da recomendação da Sociedade Brasileira de Tuberculose (SBT), de 1947, no sentido de haver prioridade para o tratamento ambulatorial nos dispensários, o Poder Público, através da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), fundada em 1946, aumentou o número de leitos para TB em 30% em todo o país (1946-1950). Essa conduta aumentou muito os custos e a CNCT voltou a dar maior ênfase à ação dispensarial, e a partir de 1950 passou a equipar melhor os dispensários, a aumentar seu número e a interiorizar as ações antituberculose, através de Unidades Móveis (Campos, 1996).

Em 1952, Rosemberg apresentou no Simposium sobre “Isoniazida”, na XII Conferência Internacional contra a Tuberculose, no Rio de Janeiro, um trabalho sobre a resistência do Bacilo de Koch à hidrazida do ácido isonicotínico. Nesse estudo, detectou-se resistência clínica à INH em 02 casos de TB pulmonar aos 40 e 70 dias de tratamento com isoniazida com 200 mg/dia entre 10 casos estudados, apresentando-se ainda 01 caso de resistência primária à INH entre 08 casos estudados. O primeiro grande problema referente

à efetividade da quimioterapia antituberculose, no Brasil, foi detectado no final da década de 50 quando se observou alta proporção de resistência aos quimioterápicos. Estudo do Laboratório Central de Tuberculose (1959) mostrou resistência a pelo menos 02 drogas em 68% dos pacientes hospitalizados e em 66% dos ambulatoriais.

A partir de 1964 os pacientes passaram a ser classificados de acordo com o prognóstico:

- VT: Virgem de tratamento e sensível às drogas.
- PS: Provavelmente sensível às drogas.
- C₁: Crônico passível de correção cirúrgica.
- C₂: Crônico grave, não-passível de correção cirúrgica.

Desse ano em diante foi introduzido o tratamento padronizado em todo o país. O esquema era composto pela SM, INH e PAS, com duração de 18 meses e indicado para os VTs e PSs. Para os crônicos, foram definidos esquemas de segunda linha e de reserva com as seguintes drogas: Etambutol (EMB), Etionamida (ETH), Pirazinamida (PZA), Viomicina, Capreomicina e outros. Em 1965, o tempo do tratamento foi reduzido para 12 meses (3SM+INH+PAS/ 3INH+PAS/ 6INH) e o retratamento deveria ser feito com 4EMB+ETH+PZA/ 8EMB+ETH ou PZA. O Brasil foi o primeiro país no mundo a utilizar esquema com 12 meses de duração de forma padronizada (Campos, 1996)

Em 1971, o esquema terapêutico padronizado passou a ser composto por: SM, INH e Tiacetazona (T) (3SM+INH+T/ 9INH+T). Em 1979, o esquema foi novamente modificado para: RFP, INH e PZA (Esquema I- E-I) com duração de 6 meses (2RFP+INH+PZA/ 4RFP+INH). O esquema encurtado é eficaz, menos tóxico e 20 vezes mais caro, mas, associado a uma política de redução de hospitalizações, trouxe economia de recursos, possibilitando sua implementação em todo o país, de forma pioneira, no mundo. Para os casos de falência ao Esquema I, ficou instituído o Esquema IV, com duração de 12 meses (3SM+PZA+EMB+ETH/ 9EMB+ETH) (Campos, 1996). Posteriormente, o Esquema IV passou a ser chamado Esquema III e atualmente se denomina Esquema II (sempre com a mesma composição). Por volta de 1996, foi instituído o Esquema I Reforçado, o qual é indicado para reiniciar tratamento após abandono ou recidiva. O E-I Reforçado é composto pelo E-I + EMB.

Em resposta ao impacto da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana-HIV (Human Immunodeficiency Virus) na tuberculose e ao aumento de cepas de *M. tuberculosis*

multidroga resistentes, foi lançado em 1994 o Plano Emergencial e, em 1999, o Plano Nacional para dar mais ênfase à luta contra a TB (Hijjar, 2001).

1.4 ATUAL PANDEMIA DA TUBERCULOSE

Na década de 80, a incidência da TB no mundo desenvolvido era muito pequena e, conseqüentemente, o interesse clínico e científico foi desviado dessa doença para outros problemas de saúde. Em 1989, o “Center for Disease Control” (CDC) dos EUA publicou estar prevista a redução dos casos de TB naquele país para $< 1 / 1.000.000$ no ano 2010 (Ordway, 1995). Logo em seguida, porém, começou-se a perceber não ser mais iminente a erradicação da doença há tanto tempo esperada. Os países desenvolvidos começaram a descrever mais e mais casos em imigrantes e em comunidades de minorias étnicas e os subdesenvolvidos a mostrar menor declínio nas taxas de incidência, daí surgindo as primeiras alusões segundo as quais a pandemia do HIV/SIDA (HIV / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) poderia ter um efeito devastador na epidemiologia da TB. Em conformidade com o centenário da descoberta de Koch, em 24 de Março de 1982, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou seria este o Dia Internacional da Tuberculose (Zumla, 1999).

Infelizmente, o alarme apenas soou alto o bastante no início de década de 90 quando foram publicadas as epidemias de TB na cidade de Nova Iorque. Entre 1990 e 1996, 10 epidemias nosocomiais foram investigadas pelos CDCs. Na Espanha, foram documentados 20 surtos epidêmicos de Tuberculose Multidroga Resistente (TBMR) num período de 10 meses (Ausina, 1996). Todas essas epidemias eram fortemente associadas à SIDA. O clamor foi tão forte a ponto de em 1993 a OMS declarar a TB uma “Emergência Global” (Zumla, 1999).

Apesar dessa chamada geral a magnitude da emergência global não era fácil de determinar. A notificação dos casos não é confiável mesmo em países desenvolvidos. Em 1994, foram notificados 3,3 milhões de casos, mas estes provavelmente representam um terço do total. Estimativas da prevalência da TB se baseiam no uso do Teste Tuberculínico para demonstrar a infecção pelo bacilo tuberculoso e no conhecido percentual de desenvolvimento de doença ativa entre reatores positivos. Assim, calcula-se, um terço da população humana, cerca de 2 bilhões de pessoas, foi infectada (Zumla, 1999).

Embora a maioria das pessoas infectadas não mostre sinais de doença, o bacilo pode persistir num estado incógnito e desenvolver doença anos ou décadas depois. Isso é chamado de reativação endógena. Durante meio século foi célebre a polêmica sobre se a TB do adulto é fruto de um novo contágio (reinfecção exógena) ou de reativação de focos quiescentes (Rosemberg, 1999). Com o advento da quimioterapia, constatou-se que indivíduos tuberculino-positivos desde a infância, portanto infectados antes da descoberta das drogas antituberculose, podiam desenvolver TB ativa com germes resistentes, comprovando terem sofrido contágios recentes provenientes de bacilos de doentes que se cronificaram por tratamento irregular gerador de resistência. Essa questão foi resolvida com o advento da biologia molecular, obtendo-se o *fingerprint* do bacilo pela análise do polimorfismo no comprimento do fragmento de restrição-RFLP (restriction fragment length polymorphism), identificando-se a posição no genoma da inserção sequencial IS6110, a mais usada para essa pesquisa e específica do complexo *M. tuberculosis* (Rosemberg, 1999). Desse modo, conhecendo-se o *fingerprint* dos bacilos de um dado doente e recaindo este após o tratamento, se o *fingerprint* for o mesmo, o caso configura uma reativação endógena. Se o segundo *fingerprint* for diferente do primeiro, é porque se trata de cepa diversa, a qual se instalou por reinfecção exógena (Sonnenberg, 2000). A maior frequência de cada uma dessas modalidades está na dependência dos momentos epidemiológicos da TB. Em particular, a suposição há muito tempo sustentada de que apenas 10% dos casos de TB eram resultado de infecção recente e 90% de reativação endógena, em países desenvolvidos, não pode ser sustentada após estudos populacionais, em grandes centros urbanos através do *fingerprint* pelo RFLP (Small, 1994; Alland, 1994; Friedman, 1995; Schwoebel, 1998; Yang, 1998; Laserson, 2000; Fandinho, 2000), e *fingerprint* pela pTBN₁₂ (Yang, 1998). Eles encontraram percentuais de infecção recente variando de 19% a 79%.

5% das pessoas infectadas imunocompetentes desenvolvem doença ativa dentro 5 anos e 5% desenvolvem a doença subsequente, durante o resto da vida (Zumla, 1999).

O verdadeiro número de pessoas do “pool” de infectados que desenvolvem TB ativa cada ano seriam 7,5 milhões em 1990, 8,8 milhões em 1995 e 10,2 milhões em 2000 segundo estimativas da OMS (Zumla, 1999).

Como a TB é uma doença crônica e como mundialmente só uma minoria dos pacientes tem acesso a serviços de saúde, a prevalência da TB ativa é muito maior em relação à incidência de novos casos e pode aproximar-se de 16 milhões, com cerca da metade deles tendo formas infecciosas de TB pulmonar. O número de pessoas infectadas por um desses

pacientes infectantes é influenciado por muitos fatores e cerca de 100 milhões são adicionados anualmente ao “pool” de infectados.

O peso da tuberculose cai principalmente nas nações em desenvolvimento, onde se encontram 95% dos casos e 98% dos óbitos. A TB causa 03 milhões de mortes anualmente, na maioria em adultos jovens, mas também em pelo menos 100.000 crianças com idade < 5 anos. A TB causa mais mortes que SIDA, malária e outras doenças tropicais juntas. De acordo com cálculos da OMS, a não ser que medidas de controle efetivas sejam rápida e amplamente arregimentadas as mortes por TB poderiam aumentar para 4 milhões em 2004 (Zumla, 1999).

1.5 O IMPACTO DO HIV NA TUBERCULOSE

O surgimento e o rápido desenvolvimento da pandemia do HIV/SIDA causou impacto devastante na magnitude global da TB e é de longe o mais importante dos fatores predisponentes para TB ativa nos infectados pelo BK.

Como foi dito anteriormente, uma pessoa infectada pelo bacilo tuberculoso tem cerca de 10% de chances de desenvolver TB ativa durante o resto da vida. Se essa pessoa subsequente se infecta com o HIV, o risco de desenvolver a doença aumenta em 8-10% a cada ano, ou cerca de 50% durante o resto da vida e esta por conta da infecção pelo HIV, pode ser consideravelmente encurtada. Assim um portador da coinfeção TB/HIV tem quase a mesma chance de desenvolver TB ativa em 01 ano que uma pessoa infectada apenas pelo BK tem pelo resto da vida.

Dessa maneira as predições para o futuro são muito preocupantes em relação à TB (Zumla, 1999). Em 1998, estimou-se que 33,4 milhões de pessoas estavam infectadas pelo HIV. Como um terço desses, 11 milhões, seriam infectados pelo *M. tuberculosis* e 8-10% já teriam desenvolvido TB ativa durante o ano, o HIV poderia ser responsável por até 1 milhão de casos de TB em 1998.

Uma das mais graves situações provocada pela dupla infecção ocorre na África subsahariana, onde, em 1990, houve uma taxa adicional de 250.000 casos de TB (Rosemberg, 1999). As notificações de TB nos países do sudeste e leste africano aumentaram em 1996 mais de 50% comparado com 1990 (Bleed, 2000). Para essa mesma região estima-se ter havido um adicional de 600.000 casos em 2.000 (Zumla, 1999).

Os países industrializados, apesar da sua baixa prevalência de infecção por TB, não estão isentos do impacto do HIV na TB. Neles a TB adicional se concentra nos grandes centros urbanos e nos grupos de alto risco. Na Holanda, que já havia atingido o limiar de extinção da TB nos homens de 24 a 49 anos em 1984, com uma incidência de 16,1/100.000, teve um aumento desse índice para 34,4 em 1990. Do mesmo modo nos EUA, depois de décadas de declínio, em 1986 a incidência começou a subir, resultando num excesso de 52.000 casos até 1992 (Alland, 1994).

Apesar do HIV e de todo o seu poder de fogo, começa a haver uma luz no fim do túnel. Nos EUA houve um declínio médio de 26% no número de casos de TB, de 1992 para 1997, com especial menção para os Estados do Wyoming, Kentucky, e Nova Iorque com percentuais de declínio de 75%, 50% e 50% respectivamente (Tuberculosis, 1998).

Mais de 54% dos infectados portadores do HIV desenvolvem TB ativa na África, 24 a 28% na América Latina e 4% nos EUA (Rosemberg, 1999).

No Brasil, houve um aumento da notificação anual de 85.000 na década de 80 para 90.000 na de 90, às custas da notificação no Rio de Janeiro e São Paulo, os quais representam 39% do total geral. Esse aumento dos casos foi atribuído à piora na situação econômica, deterioração dos serviços de saúde e ao aumento dos casos de SIDA (Rosemberg, 1999). No Rio de Janeiro, um estudo mostrou prevalência do HIV na TB de 1,5% em 1988 e, em 1994, outro estudo do mesmo autor mostrou uma associação de 10,8% (Dalcolmo, 1995).

No Ceará, houve uma diminuição na notificação durante a década de 90 de 4.636 casos, em 1990, para 3.253 em 1999, depois de ter-se mantido em torno de 4.300 durante os anos 80 (ANEXO B). Estudo de prevalência entre pacientes tuberculosos hospitalizados no Hospital de Maracanaú, de 1994 a 1996, encontrou uma prevalência do HIV na TB de 2,03% (Barroso, 1996). Estudo em pacientes tuberculosos ambulatoriais das Unidades de Saúde de Fortaleza (CE), de 1993-1994 mostrou uma associação de 0,44% (Broutet, 1994). A epidemiologia da TB no Ceará parece não ter sofrido a ação do HIV.

1.6 DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA

1.6.1 Resistência e populações bacilares

A resistência do BK aos tuberculostáticos é tão velha quanto a quimioterapia antituberculose; tem aproximadamente 55 anos (Canetti, 1965; Horsburgh, 2000). Em 1947,

Pyle publicou o 1º estudo sobre bacilos resistentes à SM (Canetti, 1965), tendo sido seguido por vários outros. Crofton mostrou que 12 de 13 casos de TB pulmonar severa bilateral desenvolveram resistência à SM, usando-se 2g/dia por 04 meses ou mais (1948). No Brasil, o primeiro estudo foi veiculado por Rosemberg, em 1953. Nessa pesquisa ele encontrou resistência primária em 01 (12,5%) de 08 bacilos isolados de pacientes sem tratamento anterior e em 02 (20%) de 10 bacilos isolados de pacientes durante o tratamento com 200 mg/d de INH, ao decorrerem 42 dias de tratamento para um paciente e 72 dias para o outro.

O uso irregular da medicação ou monoterapia permite a seleção de bacilos resistentes, ou seja, determina a “resistência adquirida”. Quando um doente portador de germes resistentes infecta um indivíduo sadio, e este adoece, terá suas lesões colonizadas por bacilos resistentes a drogas que ele nunca tomou; denomina-se isso de “resistência primária”.

A Tuberculose Multirresistente (TBMR) é produto de tratamentos inadequados. Relação equipe de saúde-paciente incorreta, não-adesão inerente ao paciente ou aos profissionais de saúde e intolerância medicamentosa são fatores causais de irregularidade e abandono de tratamento (Campos, 1996).

A Definição Internacional para TBMR é dada para o caso com bacilo resistente a pelo menos RFP+INH (Pablos-Mendez, 1998). A tendência atual é considerar multidroga-resistente, o bacilo resistente a duas drogas ou mais, seja qual for a droga. A Definição Nacional reserva esse termo para os casos resistentes à RFP+INH+SM ou EMB. No Brasil, existe um Conceito Bacteriológico que classifica a TBMR pelo Teste de Sensibilidade (TS) e um Conceito Operacional (Fiuza de Melo, 1996), no qual o caso é denominado TBMR, por ter havido falência ao Esquema I (2RFP+INH+PZA/ 4RFP+INH) e Esquema II (3SM+PZA+EMB+ETH/ 9EMB+ETH).

Uma característica inata do BK é a “resistência natural”. Numa população saudável de germes (que nunca tiveram contato com droga), existe uma constante matemática de mutantes resistentes a uma determinada droga, em proporções variadas para cada uma delas. Assim, um em cada 10^8 bacilos é naturalmente resistente à RFP, 1 em cada 10^6 é resistente ao EMB, à INH e à SM (Long, 2000), 1 em cada 10^3 é resistente à PZA e ETH (Campos, 1996). Como a população bacteriana no organismo doente é enorme (uma caverna de 2cm pode conter 10^{10} bacilos), o número de mutantes é elevado, tornando-se necessário o emprego de três ou mais drogas no tratamento. Desta maneira, os bacilos naturalmente resistentes a uma delas serão mortos pela outra e vice-versa.

A resistência é um fenômeno fundamentalmente ligado às grandes populações bacterianas. Na TB humana, as maiores populações estão nas lesões cavitárias e há mais de meio século sabemos ser a resistência mais freqüente durante o tratamento de formas cavitárias, quando comparado às formas não-cavitárias. (Canetti, 1965; Ben-Dov, 1987). Quanto maior a população bacteriana maior a chance de haver bacilos resistentes antes do início do tratamento. Enquanto a população bacteriana nas cavidades é da ordem de 10^7 a 10^8 , nas lesões caseosas endurecidas não excedem 10^2 a 10^4 bacilos (Canetti, 1965). Assim na maioria dos tipos de TB extrapulmonar, a população bacilar inicial é bem menor em relação à TB pulmonar cavitária: a chance de mutantes resistentes pré-existentes é muito pequena. Mais verdade é ainda na infecção latente, daí a chance mínima de resistência secundária à quimioprofilaxia com INH (Canetti, 1965). Isso já foi comprovado em estudos em populações compostas por pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos, isto é, HIV (-) e HIV (+) respectivamente (Peña, 1996, Garcia Vasquez, 1999).

Alguns autores têm citado Formas Transicionais ou Falsas Resistências as quais podem ocorrer ao se colherem amostras no decorrer do tratamento antituberculose, devido ao fato de os mutantes naturalmente resistentes demorarem mais a serem eliminados em relação ao restante da população de *M. tuberculosis* (Peña, 1996). Falsas Resistências podem também ocorrer por contaminação de laboratório. Nas microepidemias de TBMR ocorridas nos EUA, na primeira metade da década de 90, 221 pacientes foram envolvidos. O CDC de Atlanta procedeu a investigações e constatou que 57 (26%) não tinham TBMR. 55 não tinham TB e 02 se tratavam de TB sensível. Revisão dos procedimentos de laboratório sugeriram que a contaminação ocorreu tanto no período de isolamento do bacilo, como durante o TS. Dos 57 espécimes contaminados, 29 foram processados no sistema BACTEC, após espécimes multirresistentes fortemente positivos, e 28 cultivados no mesmo dia de espécimes multirresistentes fortemente positivos. O *fingerprint* do DNA de 37 casos que foram disponíveis identificou a fonte de contaminação.

A emergência de resistência acontece por seleção de mutantes resistentes pré-existentes na população bacteriana original, por “pressão antibiótica”. Por exemplo: se a INH é prescrita isoladamente (ou se é a única droga à qual o paciente adere num esquema de múltiplas drogas) para TB pulmonar cavitária, serão eliminados os organismos sensíveis à INH e aqueles aleatoriamente mutantes resistentes às outras drogas, mas sobreviverão os resistentes à INH. Estes vão continuar multiplicando-se e eventualmente dominarão a população. A probabilidade de isso acontecer é influenciada pela duração da monoterapia:

25% entre pessoas recebendo isoladamente INH por 2 semanas, 60% por 6 meses e 80% por 2 anos. Se a RFP isolada é adicionada ao regime, então pelo mesmo mecanismo uma cepa multidroga-resistente (resistente à RFP+INH) emergirá (Long, 2000).

Essa teoria clássica da resistência às drogas na TB postula a sequência de eventos para o paciente recebedor da monoterapia. Ela não explica como a resistência emerge por causa da irregularidade na ingestão das drogas sem monoterapia. Outros mecanismos têm sido propostos para explicar a resistência nessas circunstâncias. Esses mecanismos requerem vários ciclos de morte bacteriana (quando as drogas são tomadas) e crescimento bacteriano (quando são suspensas). Em cada ciclo existe uma seleção favorecendo os mutantes resistentes em detrimento dos sensíveis (Mitchinson, 1998).

04 mecanismos foram descritos por Mitchinson em 1998, favorecendo a seleção de mutantes: os 02 primeiros ocorrendo durante a fase de inibição ou morte bacteriana e os outros 02 durante o recrudescimento.

- 1- A INH elimina as bactérias mais rapidamente que a RFP no início do tratamento (2 primeiros dias). A não-adesão ao tratamento vai favorecer mais ainda esse mecanismo.
- 2- Existem populações especiais de bacilos semidormentes seletivamente eliminados pela RFP, porque eles têm surtos de metabolismo, e pela PZA, quando estão em meio muito ácido. Nessas populações ocorre efetiva monoterapia já que a INH e o EMB não agem nelas. Essa é uma explicação para a monorresistência à RFP entre pacientes positivos para o HIV (Sandman, 1999).
- 3- Durante o período de recrescimento pode haver droga em concentrações subinibitórias (em situações especiais durante o tratamento). Por definição, essas concentrações não inibem completamente o crescimento dos bacilos sensíveis, mas o tornam mais lento, enquanto o crescimento dos mutantes resistentes continua o mesmo (para uma droga A). Por definição, uma droga B não afetaria essa seleção porque ocorre em momento de recrescimento.
- 4- O bacilo tuberculoso sofre uma pausa metabólica de duração variável para cada fármaco após a exposição à droga. Se o intervalo entre as tomadas de remédio é superior a esse hiato, haverá recrudescimento da população bacteriana.

A resistência ocorre primeiro a uma droga do esquema, seguindo-se o desenvolvimento de resistência à outra, produzindo a TBMR. Esse estado reflete a

acumulação de etapas de mutações individuais de diversos genes independentes, e não a aquisição em bloco de resistência a múltiplas drogas (Riska, 2000).

1.6.2 Mecanismos de Resistência

As bactérias dispõem de vários mecanismos para desenvolver resistência aos antibióticos:

- 1- Mecanismos de barreira (redução de permeabilidade e bombas de efluxo);
- 2- Produção de enzimas (β -lactamases. p.ex.); e
- 3- Modificação do “alvo” do fármaco (mutação de um gen-chave). A modificação pode ser por superprodução do alvo ou por alteração do alvo por mutação.

As informações genéticas para tais propriedades podem ser adquiridas via elementos genéticos móveis exógenos (plasmídeos, p. ex.) ou podem residir nos cromossomos da bactéria.

No caso do *M. tuberculosis* apenas o último mecanismo foi demonstrado até o momento. Quanto ao material genético extracromossômico, não tem sido identificado na resistência da TB (Riska, 2000).

Até o momento vários alvos das drogas e mecanismos de resistência foram identificados para o *M. tuberculosis* (ANEXO C).

Resistência à Rifampicina- A RFP é uma ansamicina lipofílica, muito ativa contra o *M. tuberculosis*, porque se difunde rapidamente através do envelope celular hidrofóbico. Atua ligando-se à enzima RNA polimerase bloqueando a transcrição. A resistência resulta de mutações no gen *rpoB*, o qual codifica a subunidade β da RNA polimerase (Cole, 1994; Ponce de Leon, 2000). Essa é a maior correlação entre resistência fenotípica e genotípica no *M. tuberculosis* descoberta até hoje.

Resistência à Isoniazida- A INH é atualmente o agente mais efetivo e específico para o tratamento de infecções por *M. tuberculosis* suscetível, e é usada junto com a RFP em virtualmente todo regime tuberculostático. O *M. tuberculosis* tratado com a INH perde a ácido-resistência, uma característica associada com os ácidos micólicos da micobactéria. Essas observações levaram à descoberta de que a INH inibia a síntese do ácido micólico e de que isso se correlacionava com a morte celular (Riska, 2000).

Em 1952, Middlebrook isolou mutantes resistentes à INH desprovidos da atividade catalase. Quase 40 anos após, Zhang e cols. (1992) verificaram que o gen *KatG* que codificava a catalase-peroxidase, era defeituoso em muitas cepas resistentes à INH, e que esse

gen de um *M. tuberculosis* selvagem se transferido para uma cepa de *M. smegmatis* resistente à INH, tornaria este último sensível à INH. O achado deu suporte à hipótese sugerida por Winder, 28 anos atrás, segundo a qual a catalase-peroxidase era um ativador da INH e não um alvo da droga (Riska, 2000).

Em 1994, Banerjee e cols. demonstraram que o gen *inhA* (alvo para INH) do *M. smegmatis* resistente à INH conferia resistência, após transferência para uma cepa suscetível (Riska, 2000).

Em 1998, Mdluli e cols. identificaram outro alvo para INH, a *kasA* (β -ketoacyl ACP sintetase) que formava um complexo com a *AcpM* (acyl carrier protein) e a cujo complexo estava ligada a INH (Riska, 2000).

Finalmente, mencione-se o gen *ahpC* que codifica o alquil-hidroperóxido redutase C e se crê desempenhar um papel na ação da INH. Essa enzima, acredita-se retira o poder tóxico dos intermediários ativos da INH ou mantém a virulência de cepas deficientes de *KatG* (Riska, 2000).

Várias mutações têm sido encontradas nos genes *KatG*, *inhA*, *ahpC* e *kasA* em cepas de *M. tuberculosis* clinicamente resistentes à INH; no entanto, 10-25% das cepas resistentes à INH não contêm mutações nesses genes.

Resistência à Pirazinamida- A PZA, derivada da nicotinamida, tem sido usada contra TB desde 1952. Ela tem efeito esterilizante na população semidormente intramacrofágica.

Como a INH, a PZA é uma pró-droga e requer ativação para se transformar em ácido pirazinóico (POA) pela ação da enzima pirazinamidase (*Pzase*). Recentemente, o gen codificador da *Pzase* do *M. tuberculosis*, a *pncA*, foi clonado e sequenciado e inequivocamente associado à resistência à PZA (Riska, 2000).

Resistência ao Etambutol- O EMB é usado desde 1966. Atualmente, sua principal utilidade é como droga acessória em regimes de curta duração com 4 drogas, em áreas onde a resistência primária à INH é 4% (Bloch, 1994).

O EMB age inibindo a síntese do componente arabinogalactan da parede celular. Recentemente, identificou-se o grupo de genes *embCAB* que codifica proteínas que funcionam como arabinosiltransferases. Resistência ocorre tanto com superprodução do alvo como por mutação (Riska, 2000).

Resistência à Estreptomicina, Amicacina, Capreomicina e Kanamicina- A SM é usada desde 1944 e por conta disso tem demonstrado alto grau de resistência isolada ou

associada à INH. A Amicacina e a Kanamicina, aminoglicosídeos correlatos, mas sem resistência cruzada com SM, têm sido usadas contra a TBMR.

Todos os aminoglicosídeos agem inibindo a síntese protéica, evitando a tradução no ribossomo bacteriano. Resistência à SM ocorre por mutações no gen *rpsL*, que codifica a proteína ribossomal S12, e no gen *rrs*, que codifica o RNA ribossomal 16S (Riska, 2000).

Resistência às Quinolonas- Estas drogas demonstraram atividade in vitro desde a década de 80. As de maior utilidade clínica são a Ofloxacina e a Levafloxacina. A que mostrou maior atividade in vitro foi a Sparfloxacina, mas não tem sido usada em pesquisa clínica. Todas as Quinolonas agem inibindo a DNA girase, prevenindo assim a transcrição e a divisão celular. Elas bloqueiam a enzima topoisomerase II, um heterotetrâmero com subunidades codificadas pelos genes *gyrA* e *gyrB*. Mutações no *gyrA* estão associadas com alto nível de resistência (Riska, 2000).

Resistência à Etionamida- A ETH é estruturalmente relacionada à INH. Mutações no gen *inhA* podem conferir resistência cruzada com a INH (Campos, 1999).

1.6.3 Detecção da Resistência

a) Testes de Sensibilidade

Atualmente são disponíveis os métodos: Concentração Absoluta, Rateio da Resistência, Método das Proporções, Método Radiométrico (Bactec 460) e o Método Colorimétrico MGIT.

A **Técnica das Proporções** é a mais difundida no Brasil (Rosemberg, 1999) e realiza-se por dois procedimentos. **Direto:** empregado quando, ao exame microscópico do escarro ou outro material clínico, se encontra 01 bacilo por 10 campos microscópicos. É feita a semeadura com e sem drogas. Resistência é considerada quando o número de colônias excede 1% de crescimento em meio com concentrações críticas para cada droga. **Indireto:** usado se o número de bacilos é inferior a 1 por 10 campos microscópicos. Faz-se uma cultura prévia. Depois do crescimento é feita nova semeadura em meio com e sem drogas. O confronto do número de colônias nos meios obedece ao mesmo critério do Teste Direto. O Direto dá resultado em 28 – 40 dias e o Indireto em 60 – 70 dias.

No **Método Radiométrico pelo Sistema Bactec**, o material é semeado em meio de cultura em aparelho apropriado, e a atividade metabólica dos germes é detectada pela medida da radioatividade do CO₂ marcado pelo metabólito palmitato C-14. O resultado é fornecido em 15 – 20 dias (Rosemberg, 1999).

O **Método Colorimétrico MGIT** detecta o crescimento das micobactérias através do brilho fluorescente alaranjado sob luz ultravioleta. Conhece-se o resultado em 10 – 15 dias (Rosemberg, 1999).

Os métodos Bactec e MGIT necessitam de equipamento mais sofisticado, tecnologia mais complexa e cara, sendo pouco usado entre nós.

b) Métodos Moleculares

É cada vez mais imperiosa a necessidade de métodos capazes de fornecer resultados mais rápidos. Com o concurso da **Reação de Polimerização em Cadeia- PCR** (Polymerase Chain Reaction), basta haver no material alguns bacilos. Seu DNA é preparado adequadamente e multiplicado. Sensibilidade a determinada droga pode ser determinada em 24 – 48 horas, através da detecção de genes do *M. tuberculosis* responsáveis pela resistência às drogas (genes esses descritos anteriormente). O emprego desses métodos (**Southern Blot**) na rotina é ainda um tanto remoto pelo custo e necessidade de laboratório altamente especializado (Rosemberg, 1999).

Um método fenotípico que utiliza tecnologia molecular é o **Método da Luciferase**, o qual também dá resultados em 24 – 48 horas e tem-se mostrado muito promissor no referente à técnica e custos (Toma, 2000).

1.7 EPIDEMIOLOGIA DA RESISTÊNCIA

Nos últimos 50 anos a proliferação de agentes antimicrobianos para uso em animais e seres humanos provocou uma pressão seletiva e sem precedentes nos microrganismos, aí se incluindo o *M. tuberculosis*. Em relação à TB, só no início dos anos 90, quando as epidemias de TBMR em portadores do HIV, nos EUA e Europa, foram publicadas, é que o problema recebeu atenção internacional (Alland, 1994; Small, 1994).

Mutações espontâneas levando à resistência às drogas ocorrem raramente no *M. tuberculosis*, e regimes com múltiplas drogas podem prevenir a emergência da resistência às drogas clinicamente. O problema da resistência resulta de tratamentos inadequados, por irregularidade no suprimento de drogas, regimes inapropriados, pouca adesão por parte de profissionais de saúde ou pacientes e muitos outros fatores que têm sido estudados (Lambregts-van Weezenbeek, 1995). Resistência às drogas, vale insistir, é uma ameaça aos programas de controle da TB em todo o mundo. Pacientes infectados com cepas resistentes a

múltiplas drogas têm menor probabilidade de se curarem (Goble, 1993; Fiúza de Melo, 1993; Fiúza de Melo, 1996; Seiscento, 1997; Dalcolmo, 1999; Barroso, 1998; Barroso, 2000a), particularmente se estão infectados pelo HIV ou sofrem de outra imunopatia. O tratamento é mais tóxico e muito mais caro em relação ao tratamento de pacientes com organismos sensíveis (Mahmoudi, 1993; Humma, 1996; Heymann, 1999; Rao, 2000, Stokstad, 2000), em torno de 700 vezes mais dispendioso.

Em 1994, a OMS iniciou o Projeto Global de Vigilância à Resistência às Drogas Anti-Tuberculose, cujo objetivo era medir a prevalência da resistência em países espalhados por todo o mundo. Participaram do Projeto 35 países e foi encontrado um percentual mínimo de TBMR Combinada [Primária + Adquirida (Iseman, 2000)] de Zero e máximo de 22,1%, com uma média de 2,2%. O Brasil atingiu um percentual de 1,3%. Foram identificadas as seguintes regiões críticas: Latvia (22,1%), Índia (13,3%), Estônia (11,7%), República Dominicana (8,6%), Argentina (8,0%) e Rússia (7,3%). (Pablos-Mendez, 1998).

Estudo realizado por Becerra et al. (2000) tenta redefinir os “pontos críticos” de transmissão da TBMR identificados pela OMS. Além do indicador utilizado acima, o uso criterioso de mais 02 indicadores (estimativa da incidência da TBMR / 100.000 / ano e estimativa do número absoluto de novos casos de TBMR / ano) pode identificar melhor as regiões necessitadas de intervenção no sentido de deter a disseminação da TBMR.

No Ceará, em estudo da Resistência Primária (RP), de 98 pacientes sem história de tratamento anterior, internados no Hospital de Maracanaú (Referência Estadual para internação em TB), no período de 1992 a 1994, não foi encontrado RP à RFP (Barroso, 1994). No período de 1994-1996, em seqüência a esse estudo, o mesmo autor encontrou, entre 53 pacientes, 3 casos (5,6%) de RP à RFP. Dentre estes, 01 se tratava de TBMR Primária (1,9%). No mesmo período, de 32 pacientes com história de tratamento anterior foram detectados 8 casos (25%) com TBMR Adquirida. A Prevalência Combinada da TBMR no referido período foi de 10,6%. Esses achados não podem ser inferidos para o restante do Estado porque o estudo foi feito numa população selecionada, só de casos graves hospitalares.

No período de julho/1995 a agosto/1996, quando o Ceará participou, como um dos Estados do Brasil, do Projeto Global de Vigilância às Drogas Anti-Tuberculose, foram testadas no Laboratório Central do Estado (LACEN) todas as amostras positivas para BK ao exame microscópico direto, provenientes de 04 Unidades de Saúde de Fortaleza (Capital do Ceará). O estudo foi feito com o intuito de testar a RP e a Resistência Adquirida (RA). Dos 628 pacientes estudados, 506 não tinham história de tratamento anterior e nesses foram

encontrados 3 (0,6%) de TBMR. De 122 casos com história de tratamento anterior, 4 (3,3%) tinham TBMR. A Resistência Combinada foi 1,1% (ANEXO D).

Realizou-se estudo de Prevalência da TBMR no Ceará tomando-se como base os TSs levados a efeito no LACEN, no período de 1990-1999 (Barroso, 2000b). Nessa década foram realizados 1500 TSs. 404 cepas (27%) foram resistentes a pelo menos uma droga e 266 (17,7%) tratavam-se de TBMR. A incidência anual durante a década mostrou tendência crescente (ANEXO E). Realizou-se nessa mesma pesquisa análise de sobrevivência na qual 87% dos pacientes com tratamento satisfatório de 3ª linha tiveram sobrevida de 5 anos, 73% dos que tiveram falência ao tratamento de 3ª linha sobreviveram por 5 anos e dos que não tiveram oportunidade com esse tratamento, 32% sobreviveram por 5 anos ($p < 0,0001$). É uma sobrevida pequena para pessoas com média de idade de 40 anos, mas longa pelo risco de contaminação de familiares, pessoas da comunidade e profissionais de saúde. Alguns autores acharam resultados semelhantes (Goble, 1993, Park, 1996). Outros encontraram sobrevida ainda menor (Fischl, 1992, Schaaf, 1996).

Existem poucos relatos na literatura internacional de diminuição de casos de TBMR nos últimos dez anos (Tuberculosis, 1998; Marin Royo, 2000), em estudos nos EUA e na Espanha. A grande maioria dos países continua relatando aumento nos índices, mesmo em países desenvolvidos como Alemanha (Schaberg, 1996), Inglaterra (Glaissberg, 1999), Dinamarca (Horsburgh, 2000) e Coréia (Schraufnagel, 2000).

A TBMR é, portanto, um problema crescente em quase todo o mundo, incluindo o nosso Estado, e se faz necessário que esforços sejam unidos antes que a TB volte a se tornar praticamente incurável, como antes de 1944. O problema é tão grave a ponto de já exigir atenção da Justiça e dos Direitos Humanos, tanto para resguardar os direitos dos pacientes quanto dos contactantes desses pacientes (Grange, 2000, Coker, 2000, Walton, 2000)

2 OBJETIVO

- 1- Fazer uma análise de fatores de risco para TBMR em pacientes atendidos no Estado do Ceará, no período de 1990 a 1999, a fim de identificar características associadas aos pacientes, ao quadro clínico ou ao serviço de saúde, as quais poderiam determinar o desenvolvimento da TBMR.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento da Pesquisa

Foi feito um estudo caso-controle aninhado a um estudo de coorte de base populacional (Nested Case Control).

3.2 Definição dos Casos e Controles

O grupo dos casos foi constituído por pacientes portadores de TBMR. Adotou-se a definição internacional para TBMR, pela qual o bacilo deve ser resistente a pelo menos RFP+INH.

O grupo controle foi constituído por portadores de Tuberculose Sensível (TBS), assim considerada como o paciente que tivesse feito o 1º tratamento num período semelhante ao 1º tratamento do caso com TBMR. O paciente deveria ter sido bacilífero no início do tratamento, ter se curado com o Esquema I e estar curado no momento da entrevista.

3.3 Seleção dos Casos

Foi feita tomando-se como base a lista de 1500 TSs efetuados no LACEN (único laboratório a fazer TS no Estado do Ceará e supervisionado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga—Referência Nacional para realização de TS) no período de 1990-1999. Foi considerado o primeiro TS a mostrar multirresistência e eliminados os repetidos.

3.4 Seleção dos controles

Estes foram pareados por gênero, idade e ano do 1º tratamento. Foi calculado o período entre o 1º tratamento e o diagnóstico de TBMR dos casos. Encontrou-se uma média de $6,5 \pm 3$ (anos $\pm$ desvio padrão). O ano em que foi feita a pesquisa foi 2000. Diminuímos 6 de 2000 = 1994. Recuamos mais 01 ano por conta do desvio padrão e começamos a selecionar todos os casos bacilíferos a partir de 1993 do livro de registro do controle do tratamento da TB (Hospitais de Maracanaú e de Messejana). Fizemos isso porque os pacientes deveriam ter tido tempo para desenvolver TBMR. Pretendíamos ter um Grupo Controle com o dobro do número dos Casos para dar maior poder estatístico ao estudo. Para as diversas faixas etárias (10-19, 20-29, etc.) e gênero selecionamos o quádruplo dos casos, porque sabíamos que os

endereços de muitos poderiam ter mudado, alguns poderiam ter falecido e outros não teriam interesse em atender ao chamado para avaliação clínica e entrevista. Ao terminarmos essa fase da seleção, não foi necessário fazer sorteio porque a quantidade selecionada já era a pré-estipulada. Foi enviada correspondência que já tornava os pacientes cientes do estudo. Ao comparecerem ao serviço de tisiologia, eles assinaram o termo de consentimento, submeteram-se à radiografia simples de tórax, a exames rotineiros de sangue (incluindo anti-HIV, se concordassem) e à pesquisa de BAAR no escarro (quando apresentavam expectoração). Se o paciente estava curado, preenchia-se o questionário que alimentaria o banco de dados dos controles.

3.5 Definições do questionário (ANEXO F)

A Renda Familiar foi expressa em Salários Mínimos (sm).

Quanto à Escolaridade considerou-se: Analfabeta- pessoa que não escreve o nome ou, se o faz, não sabe ler nem escrever. Alfabetizada- pessoa que sabe ler e escrever mas cursou menos da metade do 1º Grau. 1º Grau- pessoa que cursou mais da metade do 1º Grau. 2º Grau- pessoa que cursou mais da metade do 2º Grau. Nível Superior- pessoa que cursou mais da metade do Curso Superior.

Água e Esgoto no Domicílio- assim considerado quando fazendo parte da rede de sistema de água e esgoto.

Tuberculose Curada- paciente que usou tratamento específico e obteve cura clínica (pelo menos 02 baciloscopias negativas ao completar o tratamento) (Ministério da Saúde, Ed. 1995- MS, 1997).

Tuberculose no Domicílio- qualquer caso de tuberculose no domicílio

Os casos de TB no domicílio foram estratificados em TB curada, TB abandonada e TBMR, assim definidos: TB curada- o familiar com TB havia obtido cura e permanecia curado, segundo informação do paciente; TB abandonada- o familiar com TB havia abandonado o tratamento, segundo informação do paciente e TBMR- familiar com TBMR comprovada por TS (todos já conhecidos dos autores).

Número de Tratamentos Anteriores- número de tratamentos efetivados até o diagnóstico de TBMR para os Casos e número de tratamentos realizados até a entrevista para os Controles.

Abandono de Tratamento- quando o paciente passou mais de 30 dias sem tomar a medicação (MS, Ed. 1995, 1997).

Tratamento Regular foi considerado pelo autor quando não houve falha no uso da medicação, ou quando a falha ocorreu em menos de 5 dias consecutivos ou menos de 10 dias alternados por mês.

Tratamento Irregular foi considerado pelo autor quando houve falha no uso da medicação por 5 ou mais dias consecutivos, ou 10 ou mais dias alternados, desde que não atingisse 30 dias por mês.

Não-adesão ao tratamento- não seguimento das recomendações de tomadas dos medicamentos, realização de exames e datas de consultas, levando à irregularidade ou abandono do tratamento (Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária- CNPS, 1997).

Sem Condições de Vida- foi considerado pelo autor a pessoa que não tem morada fixa ou, se o tem, mora só ou com alguém que não ajuda, e não conta com nenhum tipo de renda para sobrevivência.

Intolerância Medicamentosa- reação atribuída aos medicamentos, de ordem gastrointestinal, hepática, dermatológica, articular, neurológica, hematológica, renal ou outras que levem à irregularidade ou abandono do tratamento (CNPS, 1997).

Falta de Medicação- falta de medicação no local de tratamento.

Falha no atendimento- quando o paciente informou que suas queixas não foram ouvidas, detectou-se falha na prescrição dos Esquemas de tratamento ou não foi detectada a Não-adesão do paciente.

Para analisar as possíveis causas de abandono, analisamos os 03 primeiros tratamentos (houve paciente com até 12 tratamentos) porque chegamos à conclusão de que seria o suficiente para termos um perfil real da qualidade desses tratamentos.

Grandes Cavidades pulmonares foram assim consideradas pelo autor, quando no exame radiológico simples do tórax se encontravam cavidades maiores que 04 cm. A classificação foi feita tomando como base exames radiológicos dos pacientes já com TBMR. Em relação aos Controles, levamos em consideração exames radiológicos da 1ª alta ou do momento da entrevista.

Bebe muito (Alcoolismo de Risco)- ingestão de mais que 14 doses por semana para homens e mais que 07 doses para mulher, sendo a dose definida como um conteúdo de 12g de álcool, ou seja: 45ml de cachaça ou uísque, 180ml de vinho ou 360ml de cerveja (O'Connor, 1998).

Bebe pouco (Alcoolismo sem risco)- ingestão de bebidas alcoólicas em quantidades menores que as especificadas para o alcoolismo de risco.

Tabagismo- consumo de 01 ou mais cigarros/dia por mais de 01 ano. A intensidade do tabagismo foi medida através de “anos maço” (am), assim definidos: n° de cigarros /dia x n° de anos de tabagismo $\div$ 20 (Fahn, 1998).

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)- relato de ser portador de uma das seguintes doenças: asma, bronquite crônica, enfisema pulmonar, bronquiectasias ou fibrose cística (Andreoli et al., 1997).

HIV- paciente com sorologia (+) sem patologias associadas (Andreoli et al., 1997).

SIDA- paciente já expressando um conjunto de distúrbios causados por disfunção imune celular e humoral resultante da infecção pelo HIV (Andreoli et al., 1997).

Diabetes- relato do próprio paciente de ser diabético ou glicemia $>127\text{mg/dl}$ (Chang, 1998).

Drogas Ilícitas- relato do paciente, de familiar ou de prontuário de uso de drogas ilícitas.

Doenças Psiquiátricas- relato do paciente, de familiar ou do prontuário de tratamento psiquiátrico ou uso de drogas controladas.

3.6 Microbiologia

Foi usado o meio de cultura de Löwenstein Jensen. Para o TS utilizou-se o método das proporções com meio sólido e a resistência foi definida como crescimento de pelo menos 1% de colônias sob concentrações críticas das drogas (0,2 $\mu\text{g/mL}$ para Isoniazida, 2 $\mu\text{g/mL}$ para Etambutol e 40 $\mu\text{g/mL}$ para Rifampicina) e crescimento de pelo menos 10% de colônias sob concentrações críticas das drogas (20 $\mu\text{g/mL}$ para Etionamida, 100 $\mu\text{g/mL}$ para Pirazinamida e 4 $\mu\text{g/mL}$ para Estreptomicina).

3.7 Análise Estatística

A análise dos fatores de risco para TBMR foi feita através de:

1- Análise Descritiva através de tabelas e gráficos.

2- Para detectar a associação entre a TBMR e fatores de risco foi utilizado o Teste da Razão de Verossimilhança Generalizada, Teste do Qui-quadrado de Pearson e o Teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, a associação com TBMR foi verificada através da Regressão Logística.

3.- Para a análise conjunta dos fatores de risco foi utilizada a Regressão Linear Múltipla, de acordo com o Modelo de Regressão Logística.

4- Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

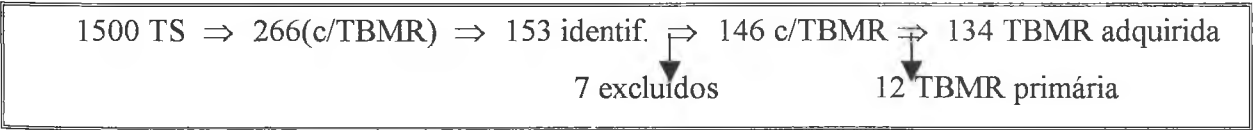
As análises estatísticas referidas foram realizadas com o auxílio dos programas de computação SPSS, “Excel for Windows” e “Word for Windows”.

4 RESULTADOS

Houve um total de 41.073 casos de TB notificados no Ceará, no período de 1990 a 1999 (ANEXO B). O Estado abriga uma população de 6.809.290 de habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE, 1996) e sua capital, Fortaleza, tem uma população de 1.965.513 habitantes (IBGE, 1996) e é responsável por 50% das notificações de TB do Estado. A Unidade Sanitária Dona Libânia e a Unidade do Hospital de Messejana, dois serviços estaduais de referência ambulatorial para atendimento de TB, contribuíram com pequena parte de pacientes para a pesquisa. O Hospital de Maracanaú, referência estadual para internação em TB, localiza-se na cidade de Maracanaú, de 160.065 habitantes (IBGE, 1996), e se situa vizinha a Fortaleza. Esse serviço contribuiu com a quase totalidade dos pacientes do estudo.

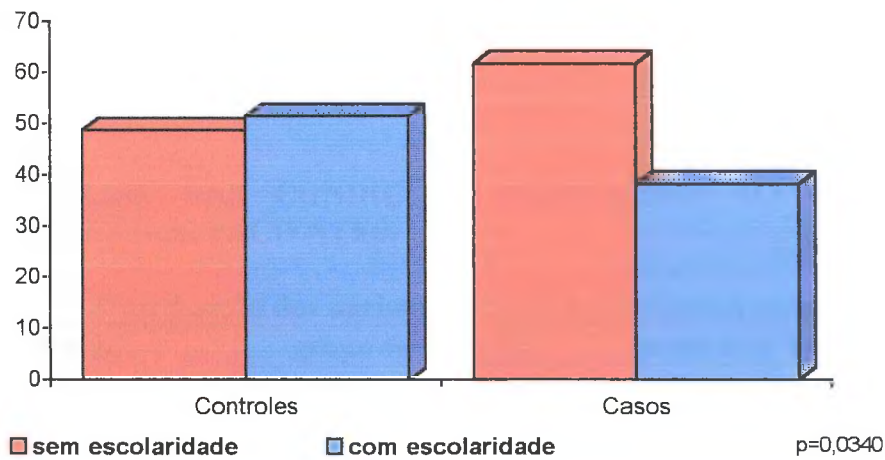
Dos 1.500 TSs realizados no LACEN, na década de 90, 406 cepas eram resistentes a alguma droga e dessas 266 eram resistentes a pelo menos RFP+INH. Conseguimos identificar 153 desses pacientes, dos quais foi preenchido o questionário padrão. Desses, 05 foram excluídos por se tratarem de portadores de Micobactéria atípica e 02 por não corresponderem à definição de TBMR adotada. Dos 146 casos, 134 tinham história de tratamento anterior e 12 não tinham história de tratamento anterior (TBMR Primária). Desses últimos não foi feito estudo caso controle por se tratar de amostra pequena, tendo sido feita apenas uma análise descritiva. O Grupo dos Casos ficou composto por 134 pacientes.

SELEÇÃO DOS CASOS



Para a seleção dos controles, foram vistos 615 prontuários e enviadas 504 correspondências, os outros 111 foram excluídos por se tratarem de óbitos, transferências, etc., ou seja, não fazia sentido convoca-los por carta. Das 504 cartas enviadas, 114 foram devolvidas pelo correio, e apenas 188 atenderam ao chamado. Dos 188, 01 paciente tinha diagnóstico de TBMR e passou para o grupo dos Casos, 02 estavam sintomáticos e foram excluídos da pesquisa porque, apesar de estarem abacilíferos, não tínhamos tempo para esperar o resultado da cultura para BK + TS. Assim o Grupo Controle ficou constituído de 185 pacientes.

GRÁFICO 1- Percentual de pacientes por grupo em função da escolaridade



Pela TABELA 5 e GRÁFICO 1, existe associação (p=0,0340) entre a falta de escolaridade dos pacientes e a TBMR.

Para estimar, através do *Odds ratio (OR)*, o risco de o grupo dos pacientes sem escolaridade possuir TBMR, quando comparado com o grupo dos pacientes com escolaridade, temos:

OR= 1,70; Intervalo de Confiança (IC) de 95% [1,06-2,71]

Assim, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos sem escolaridade é 1,70 vezes maior do que no grupo dos pacientes com escolaridade.

Em relação à renda familiar (salários mínimos-sm), observa-se:

QUADRO 2- Valores descritivos da renda familiar do paciente em relação aos grupos

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Sem TBMR	185	3,27	2,39	0,50	2,50	16
Com TBMR	131	2,03	2,08	0,00	1,50	17
Total	316	2,76	2,34	0,00	2,00	17

Pelo QUADRO 2, temos que a renda familiar dos pacientes varia entre 0,50 e 16 sm no grupo controle e entre 0,00 e 17 sm no grupo de casos.

A renda familiar média no grupo controle é 3,27 ± 2,39 (sm ± desvio padrão) e no grupo de casos, 2,03 ± 2,08.

Para verificar se a renda familiar em salários mínimos é um fator de risco para a TBMR, tem-se:

QUADRO 3- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função da renda familiar

Fonte de Variação	Parâmetro Estimado	DP	gl	Estatística de Wald	p
Constante	0,4727	0,2071	1	5,2110	0,0224
Renda	-0,3240	0,0737	1	19,3179	<0,0001

OR = 0,72; IC 95% [0,63-0,84]

Pelo QUADRO 3, nota-se que a renda familiar é um fator de proteção para a TBMR, $p<0,0001$, e o OR estimado é 0,72 ou seja, para cada salário mínimo a mais ganho pela família, o paciente tem 28% menos risco de ter TBMR.

4.1.2 ANÁLISE DAS CONDIÇÕES ASSOCIADOS AO DOMICÍLIO E FAMILIARES DOS PACIENTES.

TABELA 6- Distribuição dos pacientes por grupo segundo a procedência

Procedência	grupo sem TBMR		grupo com TBMR	
	N	%	N	%
Outros locais	26	14,1	24	17,9
Fortaleza	51	27,6	88	65,7
Maracanaú	108	58,4	22	16,4
Total	185	100,0	134	100,0

Pela TABELA 6, no grupo de pacientes sem TBMR o maior percentual, 58,4%, dos pacientes procede de Maracanaú, enquanto no grupo com TBMR o maior percentual, 65,7%, vem de Fortaleza.

Em relação ao número de cômodos no domicílio do paciente, observa-se:

QUADRO 4- Valores descritivos do N° de cômodos no domicílio do paciente em relação aos grupos

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Sem TBMR	185	5,51	2,42	1	5	16
Com TBMR	121	4,55	2,42	0	4	14
Total	306	5,13	2,46	0	5	16

Pelo QUADRO 4, temos que o número de cômodos no domicílio dos pacientes varia de 1 a 16 cômodos no grupo controle e de 0 e 14 no grupo dos casos.

O número médio de cômodos por domicílio no grupo controle é $5,51 \pm 2,42$ (n° de cômodos $\pm$ desvio padrão) e no de casos $4,55 \pm 2,42$.

Para verificar se o número de cômodos no domicílio é fator de risco para a TBMR, tem-se:

QUADRO 5- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função N° de cômodos no domicílio.

Fonte de Variação	Parâmetro Estimado	DP	gl	Estatística de Wald	P
Constante	0,4769	0,2946	1	2,6203	0,1055
Número de Cômodos	-0,1805	0,0556	1	10,5301	0,0012

$OR = 0,83; IC\ 95\% [0,75-0,93]$

Pelo QUADRO 5, o número de cômodos no domicílio do paciente é um fator de proteção para a TBMR, $p=0,0012$, e o OR estimado é 0,83 ou seja, para cada cômodo a mais no domicílio o paciente tem 17% menos risco de ter TBMR.

Em relação ao número de pessoas no domicílio do paciente, observa-se:

QUADRO 6- Valores descritivos do N° de pessoas no domicílio do paciente em relação aos grupos

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Sem TBMR	185	5,23	2,92	1	5	20
Com TBMR	129	5,12	2,88	0	5	15
Total	314	5,18	2,90	0	5	20

Pelo QUADRO 6, temos que o número de pessoas no domicílio dos pacientes varia de 1 a 20 no grupo controle e de 0 e 15 no de casos.

O número médio de pessoas no domicílio no grupo de casos é 5,23 ± 2,92 (n° de pessoas ± desvio padrão) e no grupo controle, 5,12 ± 2,88.

Para verificar se o número de pessoas no domicílio é um fator de risco para a TBMR, tem-se:

QUADRO 7- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de pessoas no domicílio.

Fonte de Variação	Parâmetro Estimado	DP	gl	Wald	p
Constante	-0,2885	0,2356	1	1,4991	0,2208
N° de Pessoas no Domicílio	-0,0139	0,0399	1	0,1222	0,7267

Pelo QUADRO 7, o número de pessoas no domicílio do paciente não é um fator de risco para a TBMR, p= 0,7267.

Considerando a relação do número de pessoas no domicílio pelo número de cômodos no domicílio temos a variável número de pessoas por cômodo, cujos valores descritivos são:

QUADRO 8- Descrição dos grupos em relação ao N° de pessoas por cômodos

N° de pessoas /cômodos	Sem TBMR	Com TBMR
N	185	118
Média	1,1	1,3
Desvio Padrão	1,1	0,9
Mínimo	0,1	0,2
Mediana	0,9	1,1
Máximo	12,0	6,0

Análise do N° de Pessoas por Cômodos como fator de risco

QUADRO 9- Análise segundo a regressão logística da TBMR em relação ao N° de pessoas por cômodos.

Parâmetro	Estimativa do Parâmetro	Erro padrão	gl	Wald	P
N° pessoas/cômodo	0,1149	0,1143	1	1,0110	0,3147
Constante	-0,5879	0,1813	1	10,5123	0,3147

Conclui-se que o N° de pessoas por cômodos não é fator de risco para TBMR (p=0,3147)

TABELA 6.1- Distribuição dos pacientes por grupo em função da tuberculose no domicílio

Tuberculose no domicílio	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Não	128	69,2	79	60,3
Sim	57	30,8	52	39,7
Total	185	100,0	131	100,0

Teste Exato de Fisher P=0,1190

Dáí se conclui que TB no domicílio não se associa à TBMR (p=0,1190).

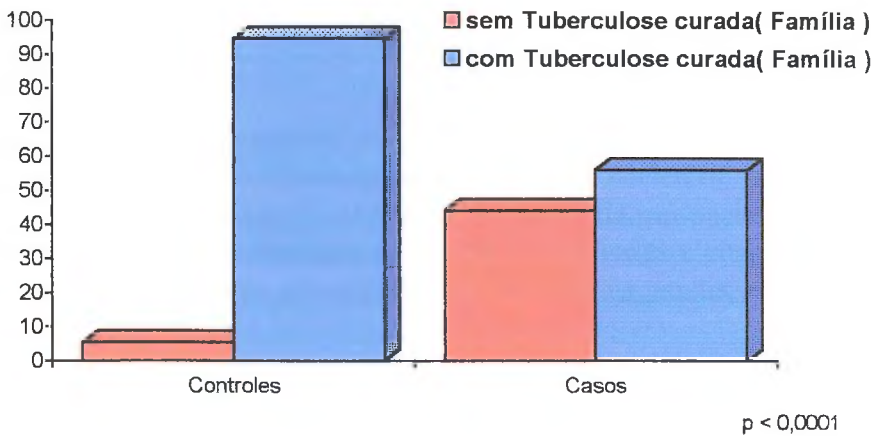
Levando em consideração os pacientes com TB no domicílio, fizemos uma estratificação quanto ao tipo de TB no domicílio: TB curada, TB abandonada ou TBMR.

TABELA 7- Distribuição dos pacientes por grupo em função da TB curada na família

TB curada (família)	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Não	3	5,4	23	44,2
Sim	53	94,6	29	55,8
Total	56	100,0	52	100,0

Teste Exato de Fisher P<0,0001

GRÁFICO 2- Percentual de pacientes por grupo em função da TB curada na família



Pela TABELA 7 e GRÁFICO 2, existe associação, p<0,0001, entre ter TB curada na família com o TBS.

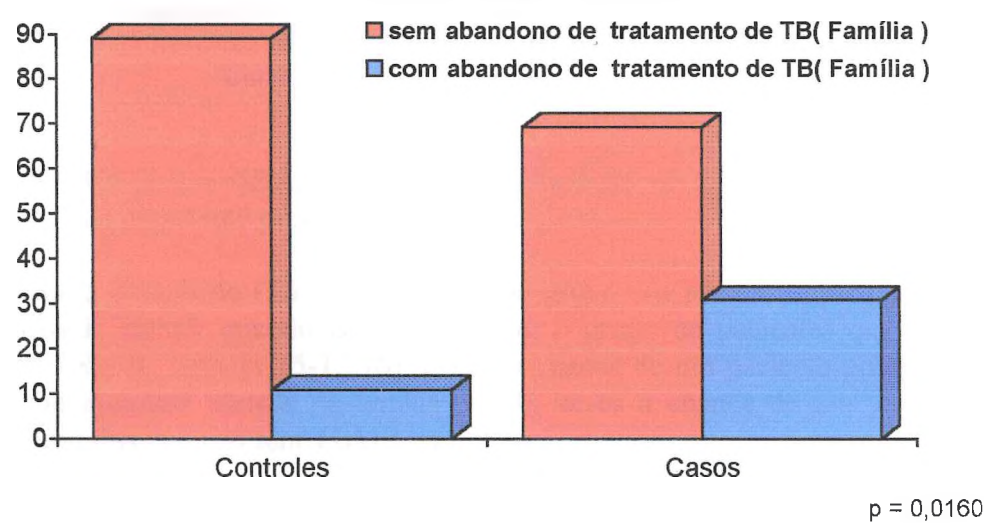
Estimando através do *Odds ratio* o risco no grupo dos pacientes que não têm tuberculose curada na família possuir TBMR quando comparado com o grupo de pacientes que o possuem temos: OR = 14,01; IC 95% [3,87-50,67]. Assim, a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que não têm tuberculose curada na família é 14 vezes maior do que no grupo dos que possuem tuberculose curada na família.

TABELA 8- Distribuição pacientes por grupo em função da TB abandonada na família

TB abandonada na família	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Não	49	89,1	36	69,2
Sim	6	10,9	16	30,8
Total	55	100,0	52	100,0

Teste Exato de Fisher P=0,0160

GRÁFICO 3- Percentual de pacientes por grupo em função da TB abandonada na família



Pela TABELA 8 e GRÁFICO 3, existe associação, $p=0,0160$, entre a TB abandonada na família e a TBMR.

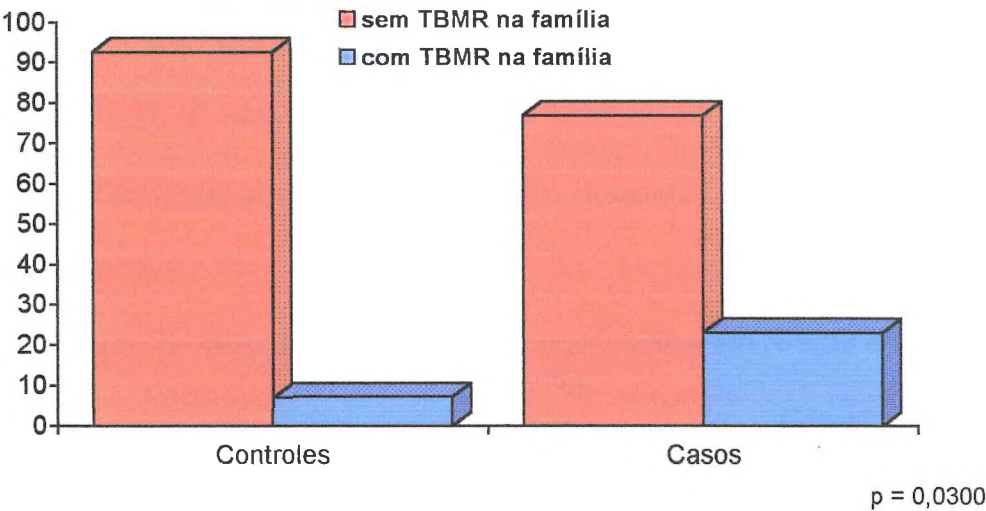
Estimando através do *Odds ratio* o risco no grupo dos pacientes com TB abandonada na família possuir TBMR quando comparado com o grupo de pacientes sem TB abandonada temos: $OR = 3,63$; IC 95% [1,29-10,19]. Portanto, a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que possuem TB abandonada na família é 3,63 vezes a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que não possuem TB abandonada na família.

TABELA 9- Distribuição dos pacientes por grupo em função da TBMR na família

TBMR na Família	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Não	51	92,7	40	76,9
Sim	4	7,3	12	23,1
Total	55	100,0	52	100,0

Teste Exato de Fisher P=0,0300

GRÁFICO 4- Percentual de pacientes por grupo em função da TBMR na família



Pela TABELA 9 e GRÁFICO 4 existe associação, $p=0,0300$, entre a existência de TBMR na família e o paciente possuir TBMR.

Estimando através do *Odds ratio* o risco no grupo dos pacientes que possuem TBMR na família possuir TBMR quando comparado com o grupo de pacientes que não possuem temos: $OR = 3,83$; IC 95% [1,15-12,76]. Logo, a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que possuem TBMR na família é 3,83 vezes a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que não têm TBMR na família.

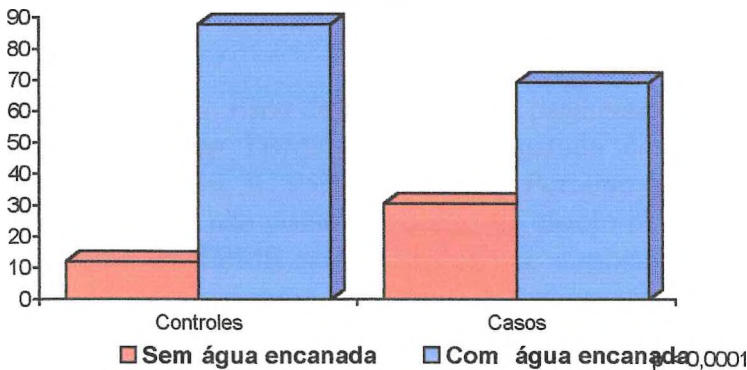
TABELA 10- Distribuição dos pacientes por grupo em função da água encanada no domicílio

	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Existe água encanada no domicílio				
Não	22	11,9	38	30,6
Sim	163	88,1	86	69,4
Total	185	100,0	124	100,0

Teste Exato de Fisher

$P < 0,0001$

GRÁFICO 5- Percentual de pacientes por grupo em função da água encanada no domicílio



Pela TABELA 10 e GRÁFICO 5, existe associação, $p<0,0001$, entre o fato do domicílio não possuir água encanada e a TBMR.

Estimando, através do *Odds ratio*, o risco de no grupo dos pacientes desprovidos de água encanada no domicílio haver TBMR quando comparado com o grupo de pacientes que a têm temos: $OR = 3,27$; IC 95% [1,82-5,88]. Assim, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que não possuem água encanada no domicílio é de 3,27 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que dispõem de água encanada.

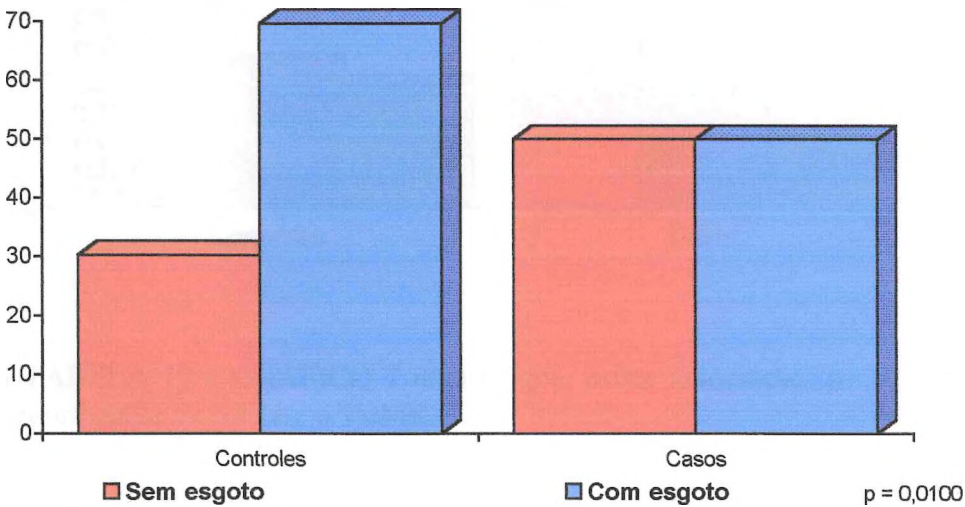
TABELA 11- Distribuição dos pacientes por grupo em função do esgoto no domicílio

	Controles		Casos	
Esgoto no Domicílio	n	%	n	%
Não	56	30,3	62	50,0
Sim	129	69,7	62	50,0
Total	185	100,0	124	100,0

Teste Exato de Fisher

$P= 0,0010$

GRÁFICO 6- Percentual de pacientes por grupo em função do esgoto no domicílio



Pela TABELA 11 e GRÁFICO 6, existe associação, $p= 0,0100$, entre a falta de esgoto no domicílio e a TBMR.

Estimando, através do *Odds ratio*, o risco de no grupo dos pacientes desprovidos de um sistema de esgoto no domicílio haver TBMR quando comparado com o grupo de pacientes que o possuem temos: $OR = 2,30$; IC 95% [1,44-3,69]. Portanto a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que não possuem sistema de esgoto no domicílio é de 2,30 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que dispõem de sistema de esgoto no domicílio.

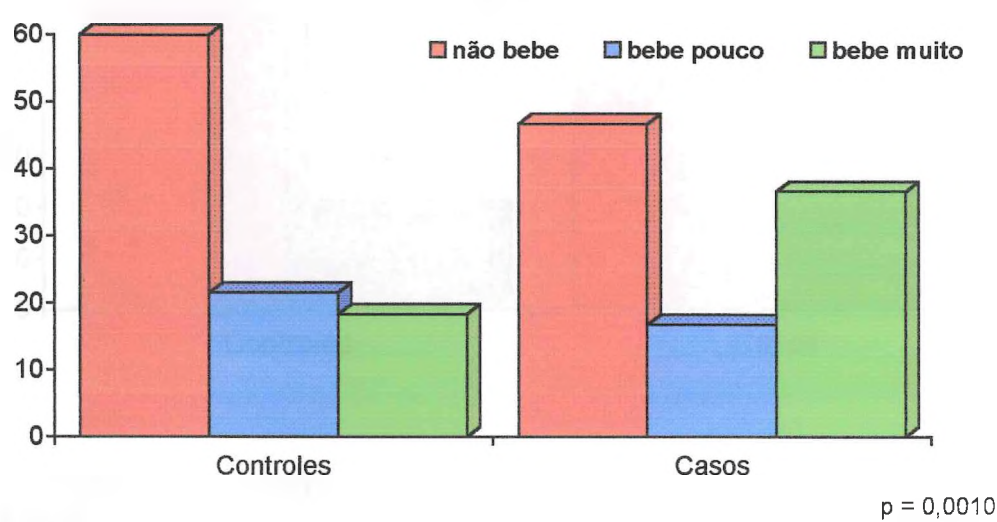
4.1.3 ANÁLISE DAS CONDIÇÕES ASSOCIADAS AO COMPORTAMENTO DE RISCO DOS PACIENTES.

TABELA 12- Distribuição dos pacientes por grupo em função do grau de alcoolismo

Alcoolismo	Controles		Casos	
	n	%	n	%
não bebe	111	60,0	61	46,6
bebe pouco	40	21,6	22	16,8
bebe muito	34	18,4	48	36,6
Total	185	100,0	131	100,0

Teste Qui-Quadrado de Pearson= 13,3120 Gl=2 P=0,0010

GRÁFICO 7- Percentual de pacientes por grupo em função do grau de alcoolismo



Pela TABELA 12 e GRÁFICO 7 nota-se que, existe associação, p= 0,0010, entre o hábito de ingerir bebida alcoólica e a TBMR.

Usando como referência o grupo de pacientes que não ingerem bebida alcoólica, o Odds ratio estimado será:

		IC 95%
Bebe pouco/não bebe	OR= 1,00	[0,55-1,84]
Bebe muito/não bebe	OR= 2,57	[1,50-4,40]

Assim, a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que bebem pouco é igual à chance de um paciente ter TBMR no grupo dos abstênicos, enquanto para aqueles que bebem muito, quando comparados aos que não-bebedores, a chance de ter TBMR é de 2,57 vezes.

Considerando o fato de o paciente ingerir pouco ou não ingerir bebida alcoólica temos:

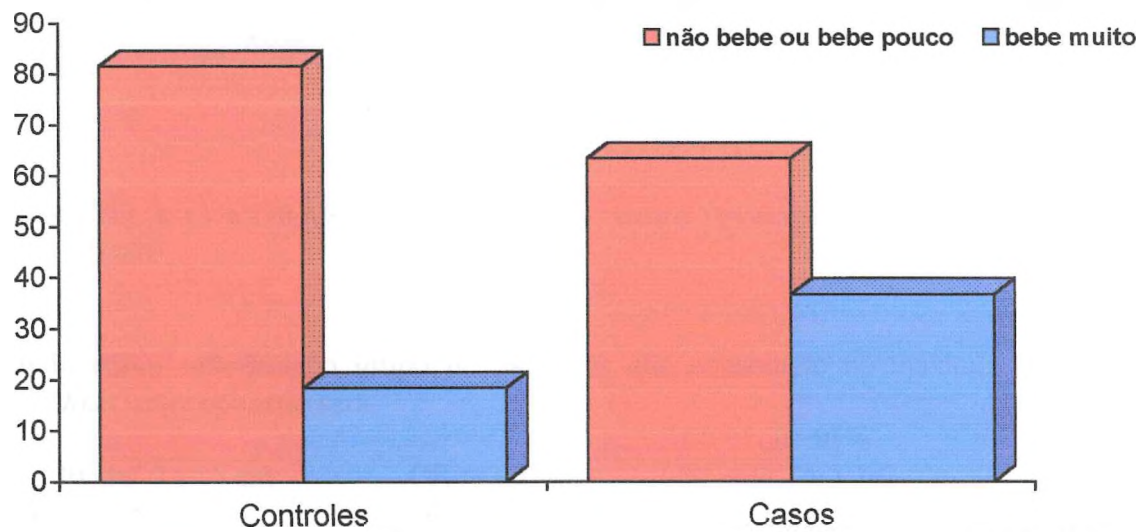
TABELA 13- Distribuição dos pacientes por grupo em função do alcoolismo

Alcoolismo	Controles		Casos	
	n	%	n	%
não bebe ou bebe pouco	151	81,6	83	63,4
bebe muito	34	18,4	48	36,6
Total	185	100,0	131	100,0

Teste Exato de Fisher

P< 0,0001

GRÁFICO 8- Percentual de pacientes por grupo em função do alcoolismo



p < 0,0001

Pela TABELA 13 e GRÁFICO 8, nota-se existir associação, p<0,0001, entre o beber muito e a TBMR.

Estimando, através do *Odds ratio*, o risco de no grupo dos pacientes que bebem muito haver TBMR, quando comparado com o grupo de pacientes que não bebem ou bebem pouco, temos: OR = 2,57; IC 95% [1,54-4,30]. Logo, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que bebem muito é de 2,57 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que não bebem ou bebem pouco.

TABELA 14- Distribuição dos pacientes por grupo em função do grau de tabagismo (anos maço- am)

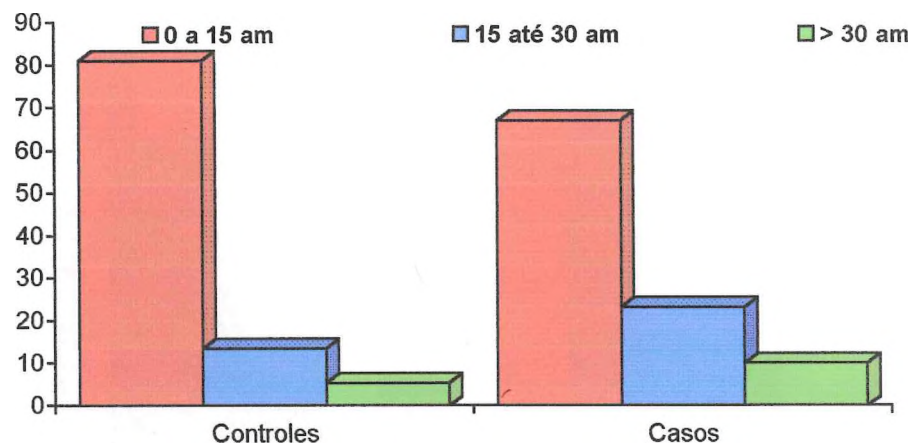
Tabagismo	Controles		Casos	
	n	%	n	%
0 a 15 am	150	81,1	87	66,9
15 até 30 am	25	13,5	30	23,1
>30 am	10	5,4	13	10,0
Total	185	100,0	130	100,0

Teste Qui-Quadrado de Pearson = 8,2410

Gl=2

P=0,0160

GRÁFICO 9- Percentual de Pacientes por grupo em função do grau de tabagismo



p =0,0160

Pela TABELA 14 e GRÁFICO 9, nota-se que, existe associação, p=0,0160, entre o tabagismo e a TBMR.

Usando como referência o grupo de pacientes que consomem no máximo 15 am temos que o *Odds ratio* estimado será:

		IC 95%
15 a 30 am/ 0 a 15 am	OR = 2,07	[1,14-3,74]
> 30/ 0 a 15 am	OR = 2,24	[0,94-5,33]

Assim, a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que fumavam 15 a 30 am quando comparado com os pacientes que fumavam de 0 a 15 am, será de 2,07 vezes. Ademais, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que fumavam > 30 am, quando comparado com os pacientes que fumavam de 0 a 15 am, será de 2,24 vezes, mas este dado não é estatisticamente significativo.

Definindo os grupos:

Não é tabagista= consumo de cigarros= zero

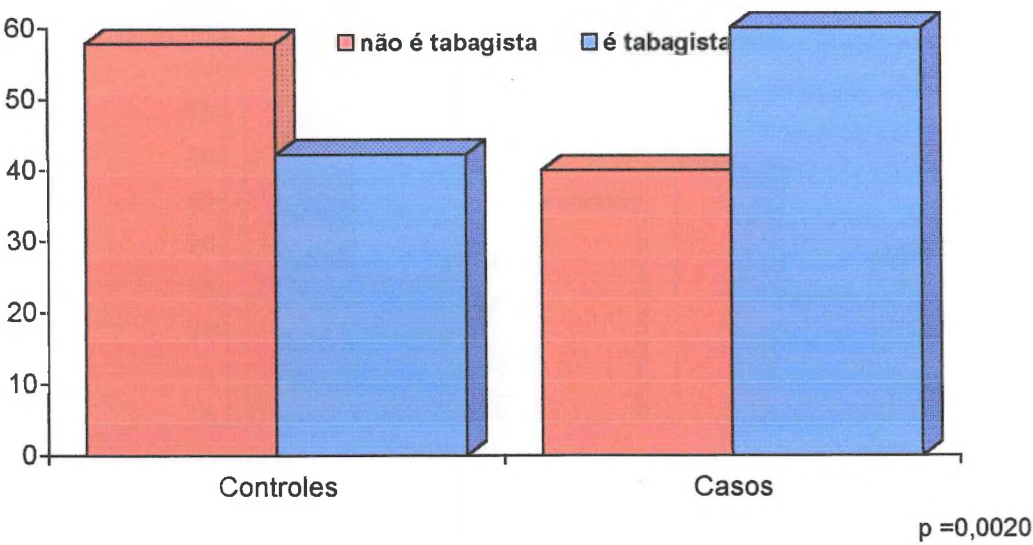
É tabagista= consumo de pelo menos 01 cigarro/ dia por pelo menos 01 ano temos:

TABELA 15- Distribuição dos pacientes por grupo em função do tabagismo

É tabagista	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Não	107	57,8	52	40,0
Sim	78	42,2	78	60,0
Total	185	100,0	130	100,0

Teste Exato de Fisher P= 0,0020

GRÁFICO 10- Percentual de pacientes por grupo em função do tabagismo



Pela TABELA 15 e GRÁFICO 10, nota-se que, existe associação, $p= 0,0020$, entre o tabagismo e a TBMR.

Estimando, através do *Odds ratio*, o risco de os tabagistas possuírem TBMR, quando comparados com os não-tabagistas, temos: $OR = 2,06$; IC 95% [1,30-3,25]. Logo, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos fumantes é de 2,06 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos não-fumantes.

TABELA 16- Distribuição dos pacientes por grupo em função do tabagismo e alcoolismo

	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Fuma ou bebe				
Não bebe e não fuma	78	42,2	39	29,1
Apenas bebe	29	15,7	18	13,4
Apenas fuma	33	17,8	25	18,7
Bebe e fuma	45	24,3	52	38,8
Total	185	100,0	134	100,0

Teste Qui-Quadrado de Pearson = 9,2660 GI=2 P=0,0260

4.1.4 ANÁLISE DAS CONDIÇÕES ASSOCIADAS ÀS OUTRAS DOENÇAS DOS PACIENTES.

TABELA 18- Distribuição dos pacientes por grupo em função de outras doenças

	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica				HIV				Diabetes				Doenças Psiquiátricas			
	controles		casos		controles		casos		controles		casos		controles		Casos	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Não	171	92,9	121	91,0	102	100,0	91	100,0	139	88,5	120	91,6	173	93,5	118	88,7
Sim	13	7,1	12	9,0					18	11,5	11	8,4	12	6,5	15	11,3
Total	184	100,0	133	100,0	102	100,0	91	100,0	157	100,0	131	100,0	185	100,0	133	100,0
Fisher	P=0,5340								P=0,4360				P=0,1550			

Pela TABELA 18, nada nos leva a crer existir associação, entre cada uma das Patologias e a TBMR, embora se note que, no grupo de pacientes sem TBMR, 6,5% dos pacientes possuem doenças psiquiátricas e no grupo com TBMR esse percentual é de 11,3%.

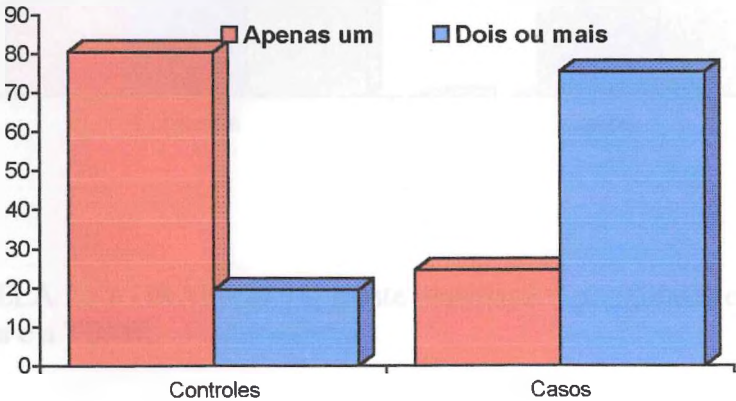
4.1.5 ANÁLISE DO NÚMERO DE TRATAMENTOS ANTERIORES.

TABELA 19- Distribuição dos pacientes por grupo em função do N° de tratamentos anteriores

N° de tratamentos anteriores	Controles		Casos	
	N	%	n	%
Apenas um	149	80,5	33	24,6
Dois ou mais	36	19,5	101	75,4
Total	185	100,0	134	100,0

Teste Exato de Fisher P<0,0001

GRÁFICO 12- Percentual de pacientes por grupo em função do N° de tratamentos anteriores



p < 0,0001

Pela TABELA 19 e GRÁFICO 12, existe associação, $p < 0,0001$, entre o número de tratamentos anteriores e a TBMR.

Estimando, através do *Odds ratio*, o risco de haver TBMR no grupo dos pacientes que realizaram dois ou mais tratamentos, quando comparado com o grupo de pacientes que fizeram apenas um, temos: $OR = 12,67$; IC 95% [7,41-21,64]. Assim, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que realizaram dois ou mais tratamentos é de 12,67 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que realizaram apenas um tratamento.

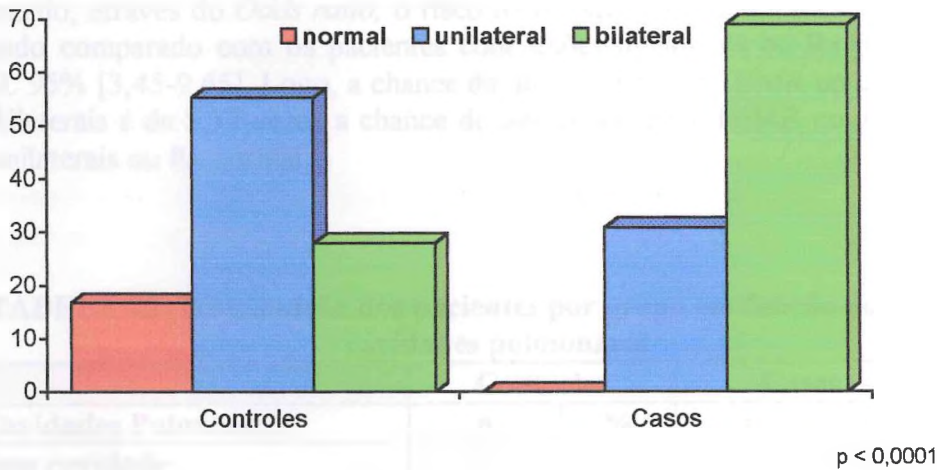
4.1.6 ANÁLISE DO QUADRO RADIOLÓGICO.

TABELA 20- Distribuição dos pacientes em função da gradação das lesões radiológicas

RX	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Normal	27	16,8		
Unilateral	89	55,3	38	30,9
Bilateral	45	28,0	85	69,1
Total	161	100,0	123	100,0

Teste Qui-Quadrado de Pearson= 55,701 $G1=2$ $P < 0,0001$

GRÁFICO 13- Percentual de Pacientes por grupo em função da gradação das lesões radiológicas



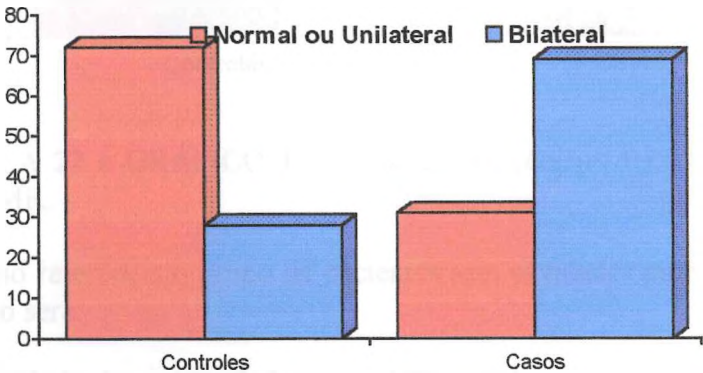
Pela TABELA 20 e GRÁFICO 13, existe associação, $p < 0,0001$, entre a extensão das lesões radiológicas e a TBMR.

TABELA 21- Distribuição de pacientes em função da extensão das lesões radiológicas

Rx	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Normal ou Unilateral	116	72,0	38	30,9
Bilateral	45	28,0	85	69,1
Total	161	100,0	123	100,0

Teste Exato de Fisher P<0,0001

GRÁFICO 14- Percentual de pacientes por grupo em função da extensão das lesões radiológicas



p < 0,0001

Pela TABELA 21 e GRÁFICO 14, existe associação, $p < 0,0001$, entre as lesões radiológicas bilaterais e a TBMR.

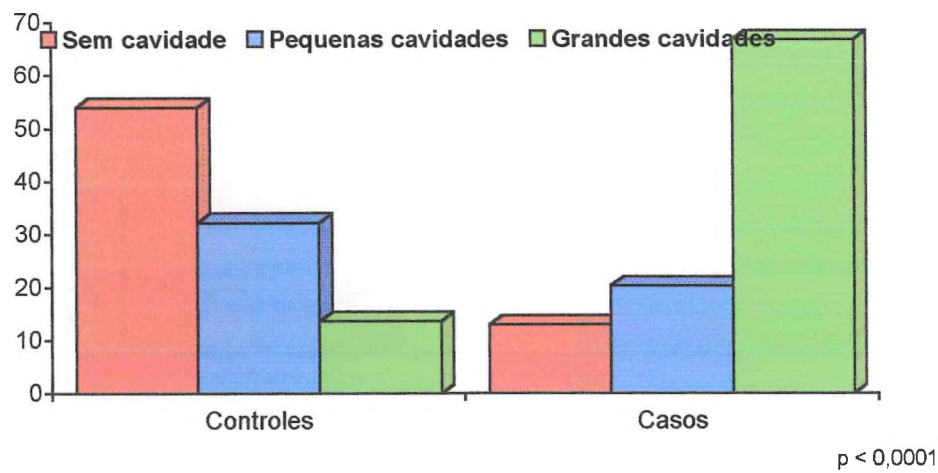
Estimando, através do *Odds ratio*, o risco de os pacientes com lesões bilaterais terem TBMR, quando comparado com os pacientes com lesões unilaterais ou Rx normal, temos: $OR = 5,77$, IC 95% [3,45-9,65]. Logo, a chance de um paciente ter TBMR no grupo daqueles com lesões bilaterais é de 5,77 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo daqueles com lesões unilaterais ou Rx normal.

TABELA 22- Distribuição dos pacientes por grupo em função dos tipos de cavidades pulmonares

	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Cavidades Pulmonares				
Sem cavidade	87	54,0	16	13,0
Pequenas cavidades	52	32,3	25	20,3
Grandes cavidades	22	13,7	82	66,7
Total	161	100,0	123	100,0

Teste Qui-Quadrado de Pearson= 88,543 $GI=2$ $P < 0,0001$

GRÁFICO 15- Percentual de pacientes por grupo em função dos tipos de cavidades pulmonares



Pela TABELA 22 e GRÁFICO 15, existe associação, $p < 0,0001$, entre as cavidades pulmonares e a TBMR.

Usando como referência o grupo de pacientes sem cavidades pulmonares, temos que o Odds ratio estimado será:

		IC 95%
Pequenas Cavidades/ sem Cavidade	OR = 2,61	[1,28-5,34]
Grandes Cavidades/ sem Cavidade	OR = 20,26	[9,95-41,26]

A chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que têm pequenas cavidades é igual a 2,61 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que não têm cavidades pulmonares. Quando se compara o grupo dos pacientes que têm grandes cavidades com o dos que não têm, vê-se que a chance de haver TBMR é de 20,26 vezes.

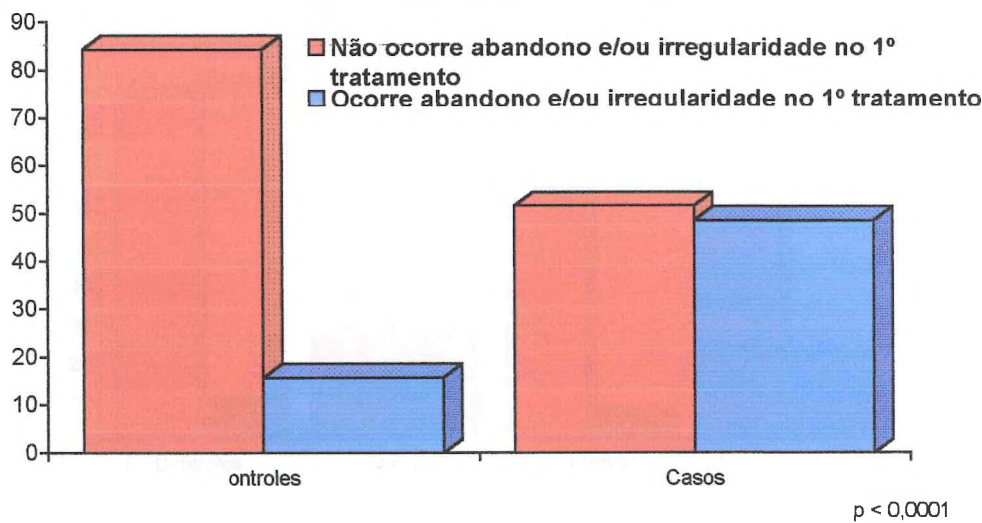
Analisando a associação do grupo de pacientes sem cavidades com o grupo dos que possuem algum tipo de cavidade pulmonar, temos:

TABELA 23- Distribuição dos pacientes por grupo em função das cavidades pulmonares

Cavidades Pulmonares	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Não	87	54,0	16	13,0
Sim	74	46,0	107	87,0
Total	161	100,0	123	100,0

Teste Exato de Fisher P< 0,00001

GRÁFICO 17- Percentual dos pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 1º tratamento



Pela TABELA 24 e GRÁFICO 17 existe associação, $p < 0,0001$, entre o abandono e/ou irregularidade do 1º tratamento e a TBMR.

Usando como referência o grupo de pacientes que não abandonaram nem foram irregulares, temos que o *Odds ratio* estimado será:

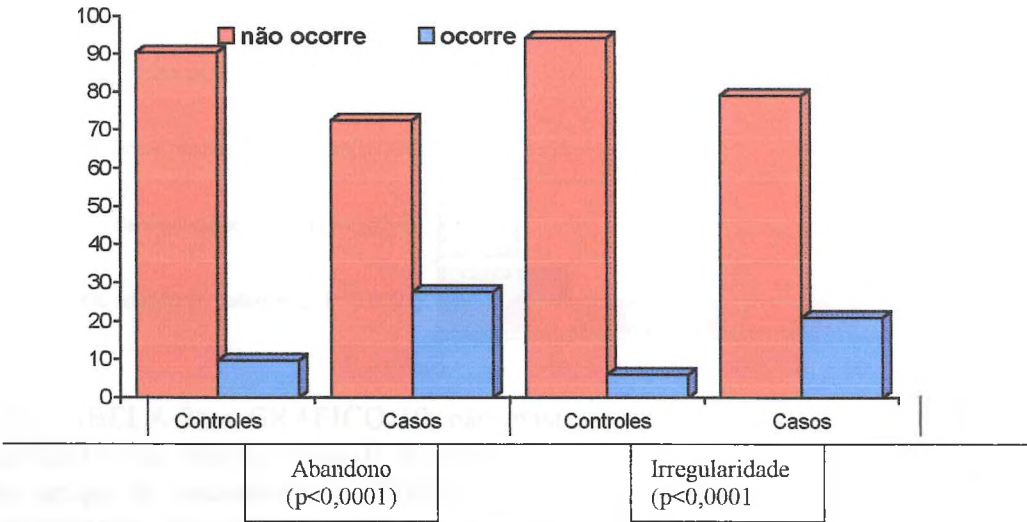
Com abandono e/ou irregularidade/ sem abandono e sem irregularidade
OR= 5,07; IC 95% [3,01-8,54]

Assim, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que abandonaram e/ou foram irregulares no 1º tratamento é igual a 5,07 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que não abandonaram nem foram irregulares no 1º tratamento.

TABELA 25- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade no 1º tratamento

Abandono ou Irregularidade no 1º tratamento	Ocorre Abandono				Ocorre Irregularidade			
	Controles		Casos		Controles		Casos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Não	167	90,3	97	72,4	174	94,1	106	79,1
Sim	18	9,7	37	27,6	11	5,9	28	20,9
Total	185	100,0	134	100,0	185	100,0	134	100,0
Teste Exato de Fisher				P< 0,0001		P< 0,0001		

GRÁFICO 18- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade no 1º tratamento.



Pela TABELA 25 e GRÁFICO 18 verifica-se:

a) Existir associação, $p < 0,0001$, entre o abandono do 1º tratamento e a TBMR.

Usando como referência os pacientes que não abandonaram o tratamento, o OR estimado será:

Com abandono / sem abandono $OR = 3,54$; IC 95% [1,91-6,55]

A chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que abandonaram o 1º tratamento é igual a 3,54 vezes a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que não abandonaram o 1º tratamento.

b) Existir associação, $p < 0,0001$, entre a irregularidade do 1º tratamento e a TBMR.

Usando como referência os pacientes que foram regulares, o OR estimado será:

Regulares/ Irregulares $OR = 4,18$; IC 95% [2,00-8,73]

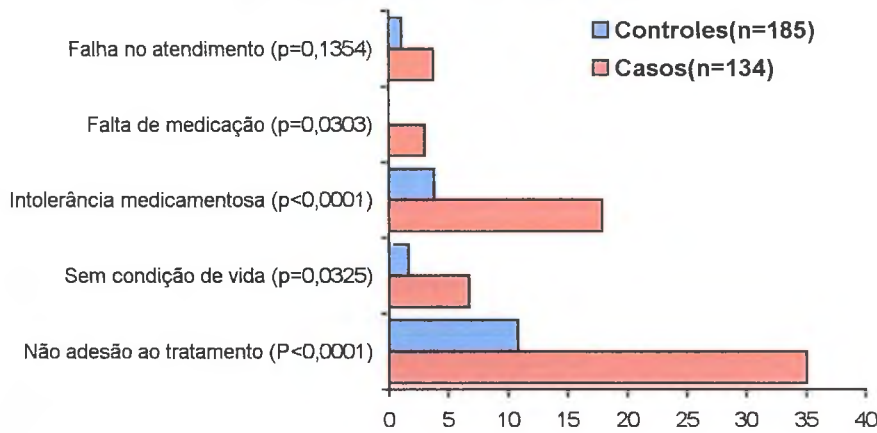
A chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que foram irregulares no 1º tratamento é igual a 4,18 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos regulares no 1º tratamento.

Verificando incidência dos motivos do abandono e/ou irregularidade no 1º tratamento, temos:

TABELA 26- Distribuição dos pacientes por grupo em função dos motivos da irregularidade e/ou abandono do 1º tratamento

Ocorre	Casos (n=134)		Controles (n=185)		Fisher
	n	%	n	%	
Não adesão ao tratamento	47	35,1	20	10,8	p<0,0001
Sem condição de vida	9	6,7	3	1,6	p= 0,0325
Intolerância medicamentosa	24	17,9	7	3,8	p<0,0001
Falta de medicação	4	3,0			p=0,0303
Falha no atendimento	5	3,7	2	1,1	P=0,1354

GRÁFICO 19- Percentual em função dos motivos que levaram à irregularidade e/ou abandono do 1º tratamento



Pela TABELA 26 e GRÁFICO 19, não existe associação, $p=0,1354$, entre os motivos da irregularidade e/ou abandono do 1º tratamento quanto à falha de atendimento e a TBMR, embora no grupo de pacientes com TBMR tenhamos 3,73% dos pacientes cujo motivo foi falha no atendimento, enquanto no grupo de pacientes sem TBMR esse percentual é 1,08%

Em relação aos demais motivos da irregularidade e/ou abandono do 1º tratamento, nota-se existir associação com a TBMR ($p<0,05$).

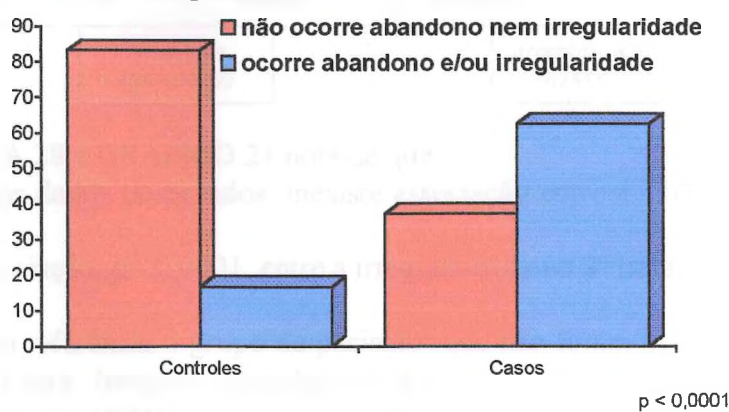
TABELA 27- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 2º tratamento

	Controles		Casos	
	n	%	n	%
Abandono e/ou irregularidade no 2º tratamento				
Não	30	83,3	38	37,3
Sim	6	16,7	64	62,7
Total	36	100,0	102	100,0

Teste Exato de Fisher

$P<0,0001$

GRÁFICO 20- Percentual de pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 2º tratamento



Pela TABELA 27 e GRÁFICO 20, nota-se haver associação, $p<0,0001$, entre o abandono e/ou irregularidade do 2º tratamento e a TBMR.

Usando como referência o grupo de pacientes que não abandonou nem foi irregular, temos que o *Odds ratio* estimado será:

Com abandono e/ou irregularidade/ sem abandono e sem irregularidade
OR= 8,42; IC 95% [3,21-22,08]

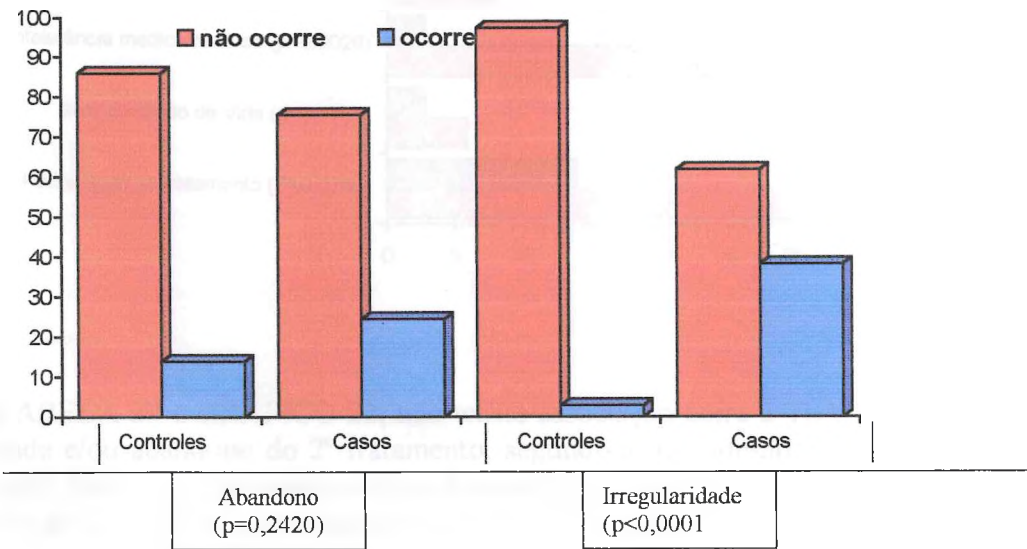
Assim, estima-se que a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que abandonaram e/ou foram irregulares no 2º tratamento é igual a 8,42 vezes a chance de um paciente possuir TBMR no grupo dos que não abandonaram nem foram irregulares no 2º tratamento.

TABELA 28- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade do 2º tratamento

Abandono ou Irregularidade no 2º tratamento	Ocorre Abandono				Ocorre Irregularidade			
	Controles		Casos		Controles		Casos	
	N	%	n	%	N	%	N	%
Não	31	86,1	77	75,5	35	97,2	63	61,8
Sim	5	13,9	25	24,5	1	2,8	39	38,2
Total	36	100,0	102	100,0	36	100,0	102	100,0

Teste Exato de FisherP= 0,2420P<0,0001

GRÁFICO 21- Percentual de pacientes por grupo com abandono ou irregularidade no 2º tratamento



Pela TABELA 28 e GRÁFICO 21 nota-se que:

- a) Segundo os dados observados, inexistente associação entre a TBMR e o abandono do 2º tratamento.
- b) Existe associação, $p < 0,0001$, entre a irregularidade no 2º tratamento e a TBMR.

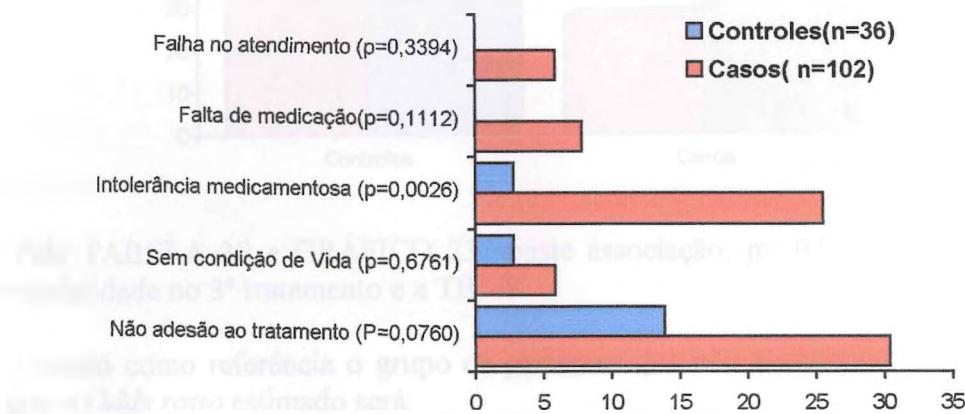
Usando como referência o grupo de pacientes que não foram irregulares, temos que o *Odds ratio* estimado será: Irregular/ Regular→ OR= 21,66; IC 95% [2,85-164,44]. Logo, a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que foram irregulares no 2º tratamento é igual a 21,66 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que não foram irregulares no 2º tratamento.

Verificando a incidência dos motivos do Abandono e/ou Irregularidade no 2º tratamento, temos:

TABELA 29- Distribuição dos pacientes por grupo em função dos motivos da irregularidade e/ou abandono do 2º tratamento

Ocorre	Casos (n=102)		Controles (n=36)		Fisher
	n	%	n	%	
Não adesão ao tratamento	31	30,39	5	13,89	P= 0,0760
Sem condição de vida	6	5,88	1	2,78	p= 0,6761
Intolerância medicamentosa	26	25,49	1	2,78	p= 0,0026
Falta de medicação	8	7,84			p= 0,1112
Falha no atendimento	6	5,88			p= 0,3394

GRÁFICO 22- Percentual em função dos motivos que levaram à irregularidade e/ou abandono do 2º tratamento



Pela TABELA 29 e GRÁFICO 22, não existe associação entre a TBMR e os motivos da irregularidade e/ou abandono do 2º tratamento, segundo a não adesão ao tratamento, sem condição de vida, falta de medicamento e falha de atendimento.

Em relação à intolerância medicamentosa, existe associação com a TBMR, p= 0,0026.

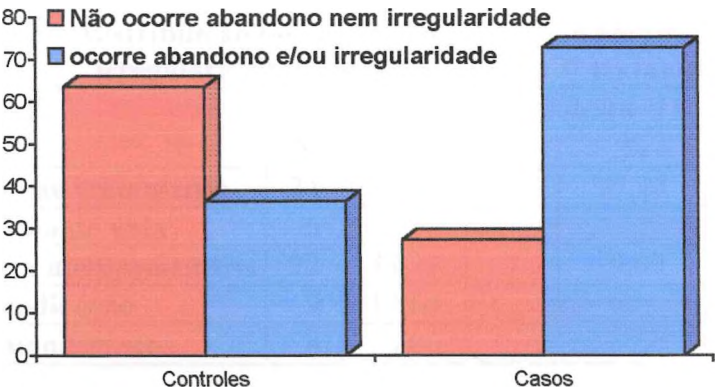
TABELA 30- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 3º tratamento,

Abandono e/ou Irregularidade no 3º tratamento	Controles		Casos	
	n	%	n	%
não	7	63,6	18	27,3
Sim	4	36,4	48	72,7
Total	11	100,0	66	100,0

Teste Exato de Fisher

P=0,0330

GRÁFICO 23- Percentual de pacientes por grupo em função do abandono e/ou irregularidade no 3º tratamento,



p < 0,0330

Pela TABELA 30 e GRÁFICO 23, existe associação, $p= 0,0330$, entre o abandono e/ou irregularidade no 3º tratamento e a TBMR.

Usando como referência o grupo de pacientes que não abandonou nem foi irregular, temos que o *Odds ratio* estimado será:

Com abandono e/ou irregularidade/ sem abandono e sem irregularidade

OR= 4,67; IC 95% [1,22-17,87]

Assim, estima-se que a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que abandonaram e/ou foram irregulares no 3º tratamento é igual a 4,67 vezes a chance de um paciente ter TBMR no grupo dos que não abandonaram nem foram irregulares no 3º tratamento.

TABELA 31- Distribuição dos pacientes por grupo em função do abandono ou irregularidade no 3º tratamento

Abandono ou Irregularidade no 3º tratamento	Ocorre Abandono				Ocorre Irregularidade			
	Controles		Casos		Controles		Casos	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Não	9	81,8	50	76,9	9	81,8	32	48,5
Sim	2	18,2	15	23,1	2	18,2	34	51,5
Total	11	100,0	65	100,0	11	100,0	66	100,0

Teste Exato de Fisher

P= 1,0000

P=0,0530

Pela TABELA 31 nota-se que:

- a) Segundo os dados observados, nada nos leva a crer na existência de associação entre a TBMR e o abandono do 3º tratamento, $p= 1,000$.
- b) Segundo os dados observados, nada nos leva a crer que existe associação entre a TBMR e a irregularidade do 3º tratamento, $p= 0,0530$.

Verificando a incidência dos motivos do abandono ou irregularidade no 3º tratamento, temos:

TABELA 32- Distribuição dos pacientes por grupo em função dos motivos da irregularidade e/ou abandono do 3º tratamento

Ocorre	Casos(n=66)		Controles(n=11)		Fisher
	N	%	n	%	
Não adesão ao tratamento	24	36,36	3	27,27	P= 0,7376
Sem condição de vida	6	9,09			p= 0,5854
Intolerância medicamentosa	22	33,33	1	9,09	p= 0,1581
Falta de medicação	9	13,64			p= 0,3429
Falha no atendimento	4	6,06			p= 1,0000

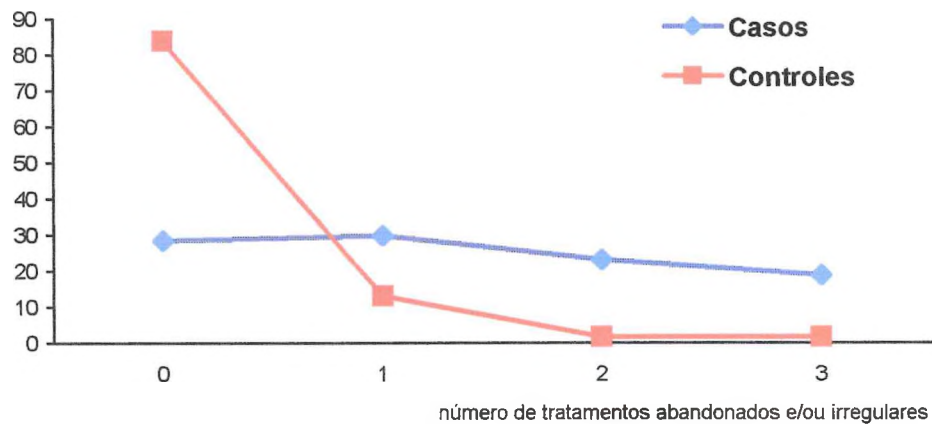
Pela TABELA 32, não existe associação entre a TBMR, $p>0,05$, e os motivos da irregularidade e/ou abandono do 3º tratamento.

Verificando o número de vezes nas quais um paciente abandona e/ou é irregular nos tratamentos, temos:

TABELA 33- Distribuição dos pacientes em função do N° de vezes nas quais ocorreu abandono e/ou irregularidade nos tratamentos.

N° de Abandonos e/ou Irregularidades	Casos		Controles	
	n	%	n	%
0	38	28,40	155	83,80
1	40	29,90	24	13,00
2	31	23,10	3	1,60
3	25	18,70	3	1,60
Total	134	100,00	185	100,00

GRÁFICO 24- Percentual de pacientes em função do N° de vezes nas quais ocorreu abandono e/ou irregularidade



O número médio de tratamentos abandonados e/ou irregulares para o grupo de pacientes com ou sem TBMR são dados, respectivamente, por $1,32 \pm 1.08$ (n° de abandonos e/ou irregularidades $\pm$ desvio padrão) e $0,21 \pm 0,55$.

Analizando o número de vezes nas quais um paciente abandona e/ou é irregular num tratamento como fator de risco, obtém-se:

QUADRO 10- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de abandonos e/ou irregularidades

Variável	Parâmetro Estimado	DP	gl	Estatística de Wald	p
Constante	-1,3155	0,1686	1	60,8820	<0,0001
N° de abandonos e/ou irregularidades	1,5986	0,1968	1	65,9710	<0,0001

Com abandono e/ou irregularidade/ sem abandono e/ou irregularidade
OR= 4,95; IC 95% [3,36-7,27]

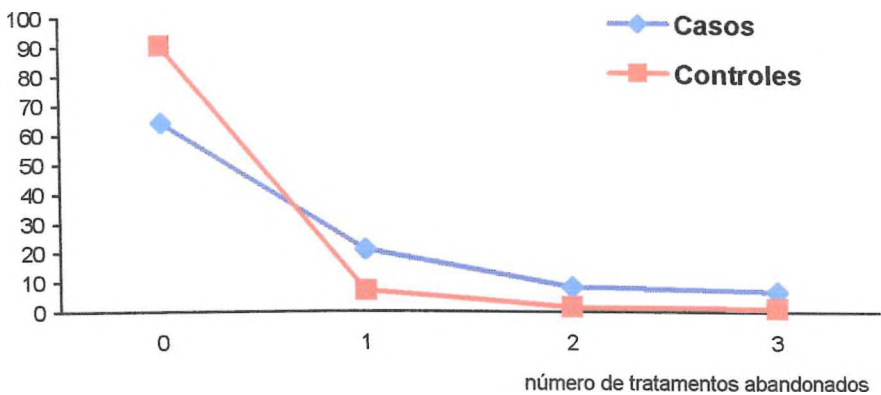
Assim, pelo QUADRO 10, o N° de abandonos e/ou irregularidades é um fator de risco para a TBMR onde para cada tratamento que o paciente abandona e/ou é irregular, o risco do paciente adquirir TBMR aumenta em 4,9460.

Verificando o N° de vezes nas quais um paciente abandona um tratamento, temos:

TABELA 34- Distribuição dos pacientes em função do N° de vezes nas quais ocorreu abandono

N° de abandonos	Casos		Controles	
	n	%	n	%
0	86	64,2	167	90,3
1	28	21,0	13	7,0
2	11	8,1	3	1,6
3	9	6,7	2	1,1
Total	134	100,0	185	100,0

GRÁFICO 25- Percentual de pacientes em função do N° de vezes nas quais ocorreu abandono no tratamento



O número médio de tratamentos abandonados para o grupo de pacientes com ou sem TBMR são dados respectivamente por $0,57 \pm 0,90$ (n° de abandonos $\pm$ desvio padrão) e $0,14 \pm 0,46$.

Analisando o N° de vezes nas quais um paciente abandona o tratamento como fator de risco, obtém-se:

QUADRO 11- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de abandonos

Variável	Parâmetro Estimado	DP	gl	Estatística de Wald	p
Constante	-0,6224	0,1295	1	23,1174	<0,0001
N° de Abandonos	1,0043	0,2113	1	22,5938	<0,0001

Com abandono/ sem abandono OR= 2,73; IC 95% [1,80-4,13]

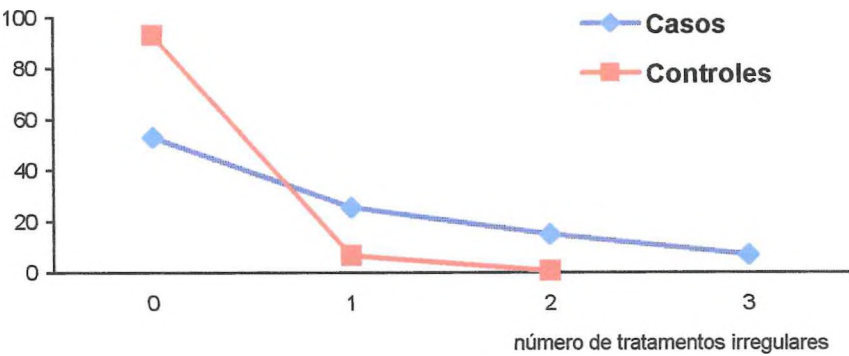
Assim pelo QUADRO 11 o N° de abandonos é um fator de risco para a TBMR, onde para cada tratamento que o paciente abandona, o risco do paciente desenvolver TBMR aumenta em 2,73 vezes.

Verificando por paciente o N° de vezes nas quais ocorre irregularidade temos:

TABELA 35- Distribuição dos pacientes em função do N° de vezes nas quais ocorreu irregularidade

N° de irregularidades	Casos		Controles	
	N	%	n	%
0	71	53,0	172	93,0
1	34	25,4	12	6,5
2	20	14,9	1	0,5
3	9	6,7		
Total	134	100,0	185	100,0

GRÁFICO 26- Percentual de pacientes em função do N° de vezes nas quais ocorreu irregularidade no tratamento



O número médio de tratamentos irregulares para o grupo de pacientes com ou sem TBMR são dados respectivamente por $0,75 \pm 0,95$ (n° de tratamentos irregulares $\pm$ desvio padrão) e $0,08 \pm 0,29$.

Analisando por paciente o N° de tratamentos irregulares como fator de risco, obtém-se:

QUADRO 12- Análise segundo a regressão logística da TBMR em função do N° de tratamentos irregulares.

Variável	Parâmetro Estimado	DP	gl	Estatística de Wald	p
Constante	-0,8871	0,1400	1	40,1421	<0,0001
N de Irregularidades	1,9473	0,2994	1	42,3017	<0,0001

Com irregularidade/ sem irregularidade OR= 7,01; IC 95% [3,90-12,60]

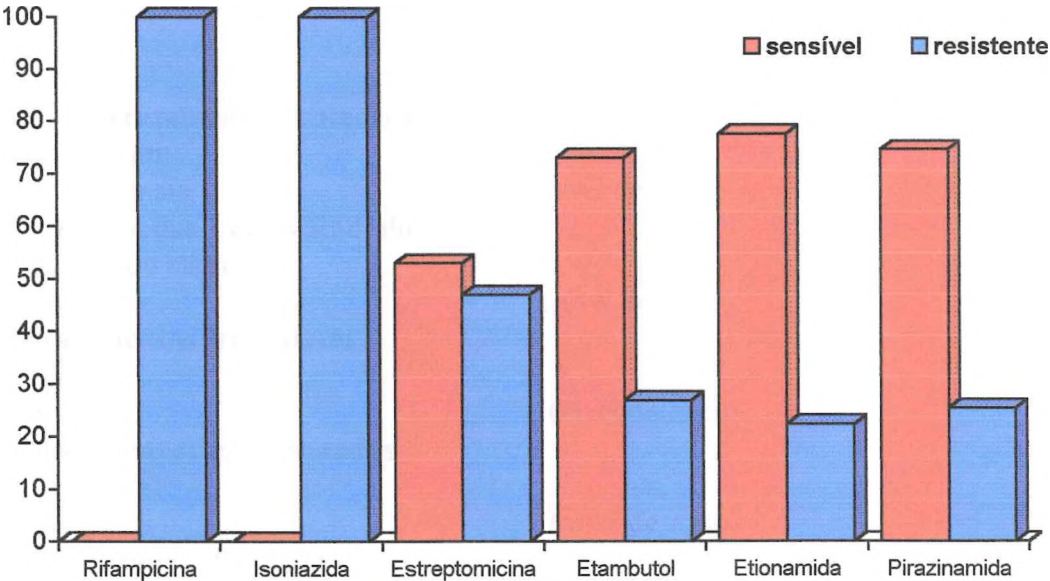
Assim, pelo QUADRO 12, o número de irregularidades é um fator de risco para a TBMR, na qual para cada tratamento de paciente irregular, o risco de ele paciente adquirir TBMR aumenta em 7,01.

4.1.8 PERFIL DE RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

TABELA 36- Distribuição dos pacientes com TBMR em função da sensibilidade aos tuberculostáticos

Antibiótico	Sensibilidade	n	%
Rifampicina	sensível	0	0,0
	resistente	134	100,0
Isoniazida	sensível	0	0,0
	resistente	134	100,0
Estreptomicina	sensível	71	53,0
	resistente	63	47,0
Etambutol	sensível	98	73,1
	resistente	36	26,9
Etionamida	sensível	104	77,6
	resistente	30	22,4
Pirazinamida	sensível	100	74,6
	resistente	34	25,4

GRÁFICO 27- Percentual de pacientes com TBMR em função da sensibilidade aos tuberculostáticos



4.2 ANÁLISE CONJUNTA DOS FATORES DE RISCO PARA A TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE.

Com o objetivo de determinar de forma conjunta entre as variáveis significativas ao nível máximo de 25%, na análise univariada, os “bons” preditores (significância máxima de 5%) na evolução do paciente para a TBMR, bem como de estimar o **RISCO RELATIVO APROXIMADO (OR)** utilizaremos a **Análise de Regressão Linear Múltipla**, segundo um **Modelo de Regressão Logístico**, assim:

MODELO I- considerando o ajuste do modelo para as variáveis :

Escolaridade

1º grau, 2º grau ou superior

Analfabeto ou alfabetizado

(nível de risco)

Renda Familiar

Água Encanada no Domicílio

Sim

Não

(nível de risco)

Possui Esgoto no Domicílio

Sim

Não

(nível de risco)

Alcoolismo

bebe ou não bebe

bebe muito

(nível de risco)

Tabagismo

Não

Sim

(nível de risco)

Doença Psiquiátrica

Não

Sim

(nível de risco)

Possui Alguma Cavidade Pulmonar

Não

Sim

(nível de risco)

Nº de Tratamentos Anteriores

apenas um

dois ou mais

(nível de risco)

Extensão das Lesões Radiológicas

normal ou bilateral

bilateral

(nível de risco)

Tratamentos Irregulares

Não

Sim

(nível de risco)

Tratamentos Abandonados

Não

Sim

(nível de risco)

Alcoolismo + Tabagismo

Não

Sim

nível de risco)

A variável nº de cômodos por domicílio apresentou associação significativa com TBMR ($p=0,0012$), mas ao ser introduzida no estudo multifatorial gerava inconsistência no modelo e por isso foi dele retirada.

Temos que o total de observações válidas para o modelo será n= 263 pacientes
-de acordo com a estatística de WALD pelo método Backward Stepwise encontramos:

QUADRO 13– Quadro resumo do resultado da análise dos coeficientes da Regressão Linear Múltipla do Modelo Logístico para os pacientes que evoluíram para a TBMR em relação a: Escolaridade, Renda Familiar, Água Encanada no Domicílio, Esgoto no Domicílio, Alcoolismo, Tabagismo, Doença Psiquiátrica, Alguma Cavidade Pulmonar, N° de Tratamentos Anteriores, Extensão das Lesões Radiológicas, Tratamentos Irregulares; Tratamentos Abandonados e Alcoolismo + Tabagismo.

Efeitos	parâmetro	erro padrão	estatística de Wald	gl	P
Esgoto no Domicílio	0,9578	0,3592	7,1122	1	0,0077
Alcoolismo + Tabagismo	1,1333	0,4199	7,2830	1	0,0070
Nº de Tratamentos Anteriores	1,5220	0,3606	17,8161	1	<0,0001
Tratamentos Irregulares	1,6383	0,3952	17,1882	1	<0,0001
Cavidades Pulmonares	1,6723	0,4212	15,7638	1	0,0001
Constante	-3,4565	0,4619	55,9875	1	<0,0001

QUADRO 14– Quadro da Estimativa dos *Odds ratio* (OR) para os efeitos: Esgoto no Domicílio, Alcoolismo + Tabagismo, N° de Tratamentos Anteriores, N° de Tratamentos Irregulares, Cavidades Pulmonares.

Efeitos	OR	IC (OR) com Coeficiente de Confiança de 95%
Esgoto no Domicílio	2,6060	[1,2890-5,2686]
Alcoolismo + Tabagismo	3,1058	[1,3637-7,0734]
Nº de Tratamentos Anteriores	4,5815	[2,2598-9,2886]
Tratamentos Irregulares	5,1464	[2,3721-11,1652]
Cavidades Pulmonares	5,3243	[2,3321-12,1559]

Aqui o modelo ajustado possui um valor de predição de 84,41%, Sensibilidade de 73,53% e Especificidade de 91,30%

Assim, se **R** é a chance de um paciente ter TBMR na presença dos fatores de referência (ausência dos fatores de risco) dos efeitos: Esgoto no Domicílio; Alcoolismo + Tabagismo, Cavidades Pulmonares, N° de Tratamentos Realizados e Tratamentos Irregulares, então o **Risco** do paciente ter TBMR na presença dos níveis de risco será visto no quadro seguinte:

QUADRO 15- Quadro da Estimativa dos Riscos de o paciente ter TBMR na presença ou não dos fatores: Esgoto no Domicílio, Alcoolismo + Tabagismo, Cavidades Pulmonares, N° de Tratamentos Anteriores e Tratamentos Irregulares.

Fatores					Risco
Tratamentos Irregulares	Nº de Tratamentos Realizados	Cavidades Pulmonares	Esgoto no Domicílio	Alcoolismo + Tabagismo	
Não	1	Não	Sim	Não	R
Não	1	Não	Sim	Sim	3,11 R
Não	1	Não	Não	Não	2,61 R
Não	1	Não	Não	Sim	8,09 R
Não	1	Sim	Sim	Não	5,32 R
Não	1	Sim	Sim	Sim	16,54 R
Não	1	Sim	Não	Não	13,88 R
Não	1	Sim	Não	Sim	43,09 R
Não	Dois ou mais	Não	Sim	Não	4,58 R
Não	Dois ou mais	Não	Sim	Sim	14,23 R
Não	Dois ou mais	Não	Não	Não	11,94 R
Não	Dois ou mais	Não	Não	Sim	37,08 R
Não	Dois ou mais	Sim	Sim	Não	24,39 R
Não	Dois ou mais	Sim	Sim	Sim	75,76 R
Não	Dois ou mais	Sim	Não	Não	63,57 R
Não	Dois ou mais	Sim	Não	Sim	197,43 R
Sim	1	Não	Sim	Não	5,15 R
Sim	1	Não	Sim	Sim	15,98 R
Sim	1	Não	Não	Não	13,41 R
Sim	1	Não	Não	Sim	41,65 R
Sim	1	Sim	Sim	Não	27,40 R
Sim	1	Sim	Sim	Sim	85,11 R
Sim	1	Sim	Não	Não	71,41 R
Sim	1	Sim	Não	Sim	221,78 R
Sim	Dois ou mais	Não	Sim	Não	23,58 R
Sim	Dois ou mais	Não	Sim	Sim	73,23 R
Sim	Dois ou mais	Não	Não	Não	61,44 R
Sim	Dois ou mais	Não	Não	Sim	190,83 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Sim	Não	125,54 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Sim	Sim	389,90 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Não	Não	327,14 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Não	Sim	1016,07 R

4.3 ANÁLISE DESCRITIVA DOS 12 PACIENTES QUE APRESENTARAM MULTIRRESISTÊNCIA PRIMÁRIA

Para o grupo dos 12 pacientes que no primeiro episódio de Tuberculose tinham Tuberculose Multirresistente (TBMR), pelas TABELAS que seguem, nota-se que:

75% são do gênero feminino , a idade desses pacientes variou de 20 a 65 anos, com uma média de idade 37,1 anos e desvio padrão de 15,4 anos ; a maior frequência ocorreu para a faixa etária de 13 a 28 anos com, 41,7% dos pacientes. A grande maioria deles (75,0%) residia na cidade de Fortaleza, 72,8% possuíam pelo menos o 1º grau. A renda familiar variou de 0 a 10 salários mínimos (sm), sendo em média igual a 2,8 sm, com desvio padrão de 2,7 sm. 83,3% não possuíam água encanada e 66,7% não tinham sistema de esgoto no domicílio. Apenas 33,3% deles declararam beber muito e 25,0% declararam ter o hábito de fumar. O número de pessoas residentes no domicílio variava de 2 a 13 pessoas, sendo em média 5,5 pessoas, com desvio padrão de 3,3 pessoas. O número de cômodos no domicílio variava de 2 a 8, sendo em média igual a 4,4 cômodos, com desvio padrão de 2,1 cômodos. 41,5% dos pacientes declararam ter TB na família, embora 100,0% deles estivessem curados.

Quanto ao Rx, tinha-se 63,6% do tipo unilateral e 18,2% bilateral. 72,7% dos pacientes não tinham cavidades e 27,3% pacientes tinham pequenas cavidades. Quanto às doenças associadas, 8,3% deles eram diabéticos e 25,0% doentes psiquiátricos. Quanto à resistência aos antibióticos encontramos: 100,0% resistentes à RFP e INH, 58,3% resistentes à SM, 50,0% ao EMB, 25,0% à H e 41,7% à PZA.

TABELA 37- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função do gênero

Gênero	N	%
masculino	3	25,0
Feminino	9	75,0
TOTAL	12	100,0

TABELA 38- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função da faixa etária

Faixa Etária	N	%
13 a 28	5	41,7
29 a 44	3	25,0
53 a 68	4	33,3
TOTAL	12	100,0

TABELA 39- Distribuição dos pacientes em função da procedência

Procedência	N	%
Fortaleza	9	75,0
Maracanaú	3	25,0
Total	12	100,0

TABELA 40- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função da escolaridade

Escolaridade	N	%
sem escolaridade	3	27,3
com escolaridade	8	72,7
Total	11	100

TABELA 41- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função da renda familiar (salário mínimo- sm)

Renda Familiar	N	%	% acumulada
0,0	2	16,7	16,7
1,0	2	16,7	33,3
1,5	1	8,3	41,7
2,5	2	16,7	58,3
3,0	2	16,7	75,0
4,0	1	8,3	83,3
5,0	1	8,3	91,7
10,0	1	8,3	100,0
Total	12	100,0	100,0

TABELA 42- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária pelas condições sanitárias do domicílio

	Condições Sanitárias do Domicílio			
	Água encanada		Esgoto	
	n	%	n	%
Sim	2	16,7	4	33,3
Não	10	83,3	8	66,7
Total	12	100,0	12	100,0

TABELA 43- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função do alcoolismo

Alcoolismo	n	%
Não bebe	5	41,7
Bebe pouco	3	25,0
Bebe muito	4	33,3
Total	12	100,0

TABELA 44- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função do tabagismo

Tabagismo	N	%
Não fuma	9	75,0
Fuma	3	25,0
Total	12	100,0

TABELA 45- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função do N° de pessoas no domicílio

Número de Pessoas no Domicílio	n	%	% acumulada
2	2	16,7	16,7
3	3	25,0	41,7
4	1	8,3	50,0
6	2	16,7	66,7
7	1	8,3	75,0
8	1	8,3	83,3
9	1	8,3	91,7
13	1	8,3	100,0
Total	12	100,0	

TABELA 46- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função do N° de cômodos no domicílio

N° de Cômodos no Domicílio	n	%	% acumulada
2	1	9,1	9,1
4	4	36,4	45,5
5	4	36,4	81,8
7	1	9,1	90,9
8	1	9,1	100,0
Total	11	100,0	

TABELA 47- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função da existência de tuberculose (TB) no domicílio

Existe TB no domicílio	N	%
Não	7	58,3
sim	5	41,7
Total	12	100,0

TABELA 48- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária por tipo de tuberculose existente no domicílio

	Tuberculose no Domicílio					
	curada		abandonada		TBMR	
	N	%	n	%	n	%
Sim	5	100,0				
Não			5	100,0	5	100,0
Total	5	100,0	5	100,0	5	100,0

TABELA 49- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função da extensão das lesões radiológicas

Raio X	N	%
normal	2	18,2
unilateral	7	63,6
bilateral	2	18,2
Total	11	100,0

TABELA 50- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função das cavidades pulmonares

Cavidades	n	%
Sem cavidade	8	72,7
Pequenas cavidades	3	27,3
Total	11	100,0

TABELA 51- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função das doenças associadas

Doenças Associadas	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica		HIV		Diabetes		Doenças psiquiátricas		Outras doenças	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Não	12	100,0	7	100,0	11	91,7	9	75,0	9	100,0
Sim					1	8,3	3	25,0		
Total	12	100,0	7	100,0	12	100,0	12	100,0	9	100,0

TABELA 52- Distribuição dos pacientes com TBMR Primária em função da resistência aos tuberculostáticos

	Rifampicina		Isoniazida		Estreptomicina		Etambutol		Etionamida		Pirazinamida	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
sensível					5	41,7	6	50,0	9	75,0	7	58,3
resistente	12	100,0	12	100,0	7	58,3	6	50,0	3	25,0	5	41,7
Total	12	100,0	12	100,0	12	100,0	12	100,0	12	100,0	12	100,0

5 DISCUSSÃO

5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

No Estado do Ceará a notificação dos casos de TB diminuiu na década de 90 em relação à de 80 e também mostrou tendência decrescente no decorrer da década de 90 (ANEXO B). Em vez de motivo de alegria, isso poderia ser motivo de preocupação, pois poderia refletir uma falha na notificação dos casos e portanto uma piora no Programa de Controle da Tuberculose. Três fatos poderiam nos fazer pensar assim: **1-** O fato de a Campanha Nacional Contra a Tuberculose ter sido extinta em 1992. Esse órgão havia sido fundado em 1946 e contribuído para a padronização dos Esquemas Tuberculostáticos no país, expandido e interiorizado as ações antituberculose em quase todos os municípios brasileiros e trazido grande avanço no controle da TB; **2-** O número de Diagnósticos de TBMR mostrou tendência crescente na década de 90 (ANEXO E) e **3-** O percentual de TBMR Adquirida foi 92%, enquanto o de TBMR Primária foi de 8%. O percentual de TBMR Adquirida reflete o funcionamento do serviço de saúde quanto às medidas terapêuticas, enquanto o percentual de TBMR Primária oferece uma idéia do número de cepas resistentes circulantes com capacidade infectante e está relacionada às medidas de controle de transmissão (Garcia Rodriguez, 1999, Torres, 2000).

5.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A primeira limitação apontada deve ser o fato de termos identificado o prontuário de apenas 146 (56%) de 259 dos pacientes portadores de TBMR da lista do LACEN, isso para o Grupo de Casos. Quanto ao Grupo Controle, das 400 cartas que provavelmente atingiram seu destino, 212 não atenderam ao chamados e 188 atenderam. Aqui devem ser consideradas as limitações próprias dos estudos com voluntários, onde as pessoas que atendem aos chamados seriam pessoas mais responsáveis e consequentemente pessoas que fazem os tratamentos mais corretamente e portanto teriam melhores condições de saúde. Por outro lado poderíamos também supor que houve tanta falta de resposta às cartas porque as pessoas estavam

realmente muito bem, trabalhando e não viram necessidade de fazer revisão de tratamento ou participar da pesquisa. Trabalhadores de nível médio e/ou inferior costumam ter dificuldade para se afastar do trabalho, principalmente se estão passando bem e precisam alegar necessidade de atender a um chamado de um serviço de tuberculose.

Devemos considerar as limitações próprias dos estudos retrospectivos, podendo o viés resultar da revisão dos prontuários, da confiabilidade dos dados neles existentes e até do preenchimento dos questionários na presença dos pacientes por lapsos de memória. Nesse caso, tiveram eles de rememorar fatos ocorridos há uma média de 6 ± 3 (anos $\pm$ desvio padrão) anos atrás. Do Grupo de Casos, apenas 25% deles tiveram seus dados colhidos por prontuário, sem a presença do paciente, mas como se tratava de casos crônicos eles tinham numerosas internações e os prontuários, muitas informações. Para evitar viés por falta de dados ou falta de credibilidade, o autor recorreu ainda às profissionais de enfermagem e do serviço social, as quais, além de terem sido responsáveis por boa parte das informações de prontuário, conheciam os pacientes muito bem devido às numerosas consultas e internações. Os outros 75% vinham sendo acompanhados pelo autor do estudo na última década. Quanto ao Grupo dos Controles, os dados foram colhidos pelo autor na presença do paciente e com a utilização concomitante do prontuário, podendo assim confrontar os dados.

A classificação das lesões radiológicas dos Controles foi feita levando em consideração exames da alta ou do momento da entrevista. Isso poderia ser considerado tardio, mas os exames estudados dos Casos também não foram os do 1º tratamento, a não ser nos pacientes com TBMR Primária.

Outra limitação do estudo foi o fato de que o Teste de Sensibilidade (TS) aos tuberculostáticos não é feito de rotina no 1º diagnóstico de TB, nos nossos serviços. Isso poderia ter minimizado o percentual de TBMR Primária encontrado (apenas 8% contra 92% de TBMR Adquirida). No entanto, talvez isso não tenha influenciado, pois, quando o Ceará participou do Projeto Global de Vigilância às Drogas Antituberculose, conduzido para estudar Resistência Primária e Adquirida, nos anos de 1995 e 1996 (OMS), foi encontrada uma TBMR Primária de 0,6% contra uma TBMR Adquirida de 3,3% (ANEXO D). Por esses percentuais, se tivesse sido feito TS de todos casos de 1º tratamento, os percentuais de TBMR Primária e Adquirida deveriam ter sido 15% e 85% respectivamente. Esses percentuais não são muito diferentes dos que foram encontrados.

Devemos lembrar ainda que no Grupo de Casos 38% deles não foram testados para o HIV por não ser rotina, principalmente para pacientes ambulatoriais (a quase totalidade dos

internados foi testada). O exame dos Controles foi todo feito ambulatorialmente e o exame foi oferecido a todos, mas 45% deles não foram testados por vontade dos próprios pacientes. Pode ter-se perdido algum caso de HIV positivo nos grupos, mas é pouco provável haja isso influenciado os resultados, porque todos eles foram negativos, inclusive os de pacientes pertencentes a grupos de risco para HIV. Dentre os que recusaram, não encontramos indícios de que pertencessem a grupos de risco para HIV.

5.3 FATORES DE RISCO PARA TBMR ADQUIRIDA

Fizemos pareamento por gênero e faixa etária porque achamos que estas variáveis poderiam funcionar com fatores confundidores, já que na literatura científica encontramos resultados bastante discrepantes em relação a estas duas características (Weltman, 1994, Sifuentes-Osornio, 1995, Arévalo, 1996, Schwoebel, 1998, Garcia Rodriguez, 1999, Taylor, 2000).

Deixamos de fazer estudo racial porque no nosso Estado a miscigenação é profunda. Não existem diferenças raciais nítidas e podemos até afirmar que temos uma raça única mestiça, situação distinta de outros locais, onde as diferenças raciais são marcantes e a raça tem sido apontada como fator de risco para TBMR de modo muito significativo (Weltman, 1994).

Muitos países têm publicado associação entre TBMR e nascidos no estrangeiro (Lambregts-van Weezenbeek, 1998, Schwoebel, 1999, Taylor, 2000, Robert, 2000, Churchyard, 2000, Helbling, 2000). Na nossa população raros são os estrangeiros, mas preocupados com os movimentos migratórios, principalmente devido ao fato de que os primeiros casos de portadores do HIV no nosso serviço se tratavam de pessoas que haviam residido nos Estados do Sul ou Sudeste do país e como o HIV era freqüentemente associado à TBMR, decidimos pesquisar se o fato de um paciente ter morado noutro estado poderia se associar à TBMR. Pela TABELA 3, essa associação não foi encontrada.

No âmbito internacional, poucos autores se preocuparam em pesquisar a escolaridade dos pacientes como fator de risco para TBMR (al Jarad, 1994, Murray, 2000, Kuaban, 2000). Os que o fizeram não encontraram associação com a TBMR. Aqui não poderíamos deixar de pesquisar já que o índice de analfabetismo no Nordeste brasileiro, na população maior de 15 anos, é 26,6% (IBGE, 2000). Pela TABELA 5 e GRÁFICO 1, na análise univariada, foi

encontrada associação entre TBMR e a falta de escolaridade. Outro estudo brasileiro encontrou essa associação (Natal, 2000).

Nosso trabalho mostrou que a associação secularmente conhecida entre TB e pobreza também se aplica à TBMR, ao encontrarmos uma associação inversa bastante significativa entre TBMR e renda familiar e entre TBMR e número de cômodos no domicílio (QUADROS 2, 3 e QUADROS 4, 5 respectivamente). Na literatura médica, essas variáveis podem traduzir-se por desemprego, falta de moradia, uso de abrigos públicos, encarceramento, etc. (Neville, 1994, Cerviño, 1994, Bradford, 1996, Torres, 2000, Natal, 2000).

Estudando a procedência dos pacientes com TBMR, encontramos um acúmulo de pacientes de Fortaleza, (65,7%) e de Maracanaú (16,4%). Esses percentuais podem justificar-se pelo fato de essas cidades terem as maiores densidades demográficas do Estado, 6.844,94 habitantes/ km² e 1.779,34 habitantes/ km², respectivamente (IBGE, 2000), e pelo fato de oferecerem maior acesso a serviço de saúde que as outras cidades do interior do Estado, havendo portanto maior oportunidade para diagnóstico. O Grupo dos Controles também foi composto principalmente por pacientes dessas duas cidades, Fortaleza (27,6%) e Maracanaú (58,4%), porque foi delas, principalmente Maracanaú, a seleção feita. Por esse motivo, não haveria sentido em fazer-se estudo estatístico da procedência (TABELA 6).

Pela TABELA 6, não existe associação entre TB no domicílio e TBMR, mas ao dividirmos esse grupo em três subgrupos (TB curada, TB abandonada e TBMR) encontramos que a TB curada na família se associava significativamente com à TBS (TABELA 7 e GRÁFICO 2), enquanto a TB abandonada (TABELA 8 e GRÁFICO 3) e a TBMR na Família (TABELA 9 e GRÁFICO 4) se associavam significativamente à TBMR. Alguns autores incluíram contato com TB na pesquisa de fatores de risco para TBMR, mas não encontraram significância estatística (Peña, 1996, Boudville, 1997). Esses autores provavelmente não fizeram a estratificação dos grupos como nós fizemos. Por outro lado, a pesquisa de fatores de risco como encarceramento, falta de moradia, permanência em abrigos públicos ou clínicas para cuidados de enfermagem, etc., têm o mesmo significado da pesquisa a respeito da TB na Família que nós fizemos. De fato, todas essas situações têm um ponto comum: o risco de transmissão da TBMR. Em algumas daquelas pesquisas, encontrou-se significância estatística (Neville, 1994, Sandman, 1999).

A infra-estrutura hidrossanitária dos domicílios foi estudada através das variáveis água encanada (TABELA 10 e GRÁFICO 5) e esgoto (TABELA 11 e GRÁFICO 6). A falta dessa

estrutura também está associada à TBMR e, mais uma vez, o estado de pobreza da população tuberculosa lança seus reflexos sobre a TBMR.

Existe evidência comprovada de que o tabaco afeta a imunidade humoral e a mediada por células. Interferindo desfavoravelmente no sistema imunitário mediado por células, o tabaco constitui fator de risco comprovado para TB, pois a imunidade antituberculosa é mediada por células e o sistema fundamental resulta da relação do binômio Macrófago-Linfócito T. A exposição crônica ao tabaco, experimental em animais e em homens fumantes, evidencia efeitos deletérios em toda linhagem dos linfócitos. Em 1962, “The Royal College of Physicians”, da Inglaterra, publicou o histórico relatório “Smoking and Health”. Nessa monografia comentou-se a impressionante queda da prevalência e mortalidade da TB com o advento da quimioterapia antituberculosa. Destacou-se, no entanto, que as taxas da TB ainda se mantinham relativamente altas nos tabagistas, sendo mais altas em associação com o alcoolismo, mas foi realçado que o tabaco constituía fator de risco independente. Até o tabagismo passivo está associado a um aumento no risco de desenvolver TB pulmonar imediatamente após a infecção. Quanto menor a idade, maior o risco de adoecimento. Para as faixas etárias 0 a 4, 5 a 9, 10 a 14 anos, foram encontrados os riscos 12,09, 10,19 e 3,07 respectivamente (Rosemberg, 1997).

O alcoolismo e o tabagismo também têm sido apontados como fatores prognósticos para desfecho desfavorável de tratamento para TB (Sá Leitão, 2000).

Na nossa pesquisa, o alcoolismo e o tabagismo apareceram como fatores de risco de forma associada ou independente para TBMR (TABELAS 12, 13, 14, 15 e 16 GRÁFICOS 7, 8, 9, 10 e 11). Embora no presente estudo tenhamos encontrado que o tabagismo é um fator de risco independente para TBMR, não encontramos essa referência na literatura pesquisada. Já a associação do alcoolismo com a TBMR é mais encontrada (Garcia Rodriguez, 1999, Torres, 2000, Fiúza de Melo, 2000).

Quanto ao uso de drogas ilícitas, muitos autores pesquisaram esse problema (Weltman, 1994, Bradford, 1996, Arévalo, 1996, Sandman, 1999, Marin Royo, 2000), mas poucos encontraram associação significativa com a TBMR (Torres, 2000). No nosso estudo pela TABELA 17 também não foi encontrada essa associação.

Assim como na literatura científica, também não encontramos associação entre TBMR e doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes ou doenças psiquiátricas (TABELA 18).

A questão sobre se a infecção pelo HIV é um fator de risco para TBMR foi discutida por vários anos. A polêmica começou quando o CDC publicou as epidemias de TBMR entre

os infectados pelo HIV em Nova Iorque e Miami. Vários investigadores associaram a TBMR ao HIV (Neville, 1994, Weltman, 1994, Bradford, 1996). Outros mostraram não haver associação alguma (Wilkinson, 1996, Boudville, 1997). Em 1998, Spellman publicou um estudo que havia sido conduzido com o objetivo de comparar a prevalência da TBMR entre pacientes com e sem infecção pelo HIV para definir a questão. Fez-se uma avaliação prospectiva histórica de pacientes com TB confirmada por cultura, notificados entre Janeiro/ 1988 e Dezembro/ 1995, e, ao final do estudo, concluiu-se não ser a infecção pelo HIV fator de risco para TBMR. Posteriormente, outros estudos confirmaram não haver associação entre TBMR e HIV (Garcia Vasquez, 1999, Torres, 2000). No presente estudo também se confirma a falta de associação entre TBMR e HIV. Inacreditavelmente não tivemos nenhum caso de HIV (+) no Grupo de Casos nem no Grupo de Controles, apesar de o exame ter sido solicitado em 68% dos Casos e 55% dos Controles (TABELA 18). A nossa prevalência de HIV na TB em pacientes internos é de 2,03% (Barroso, 1996) e em pacientes ambulatoriais de 0,44% (Broutet, 1994). Esses baixos percentuais poderiam justificar a ausência da infecção pelo HIV nos nossos grupos de estudo. Outra justificativa seria a de que a sobrevida do paciente co-infectado é menor que a do paciente imunocompetente (Park, 1996), assim teria ele menos tempo para desenvolver TBMR Adquirida.

É praticamente um consenso entre os estudiosos da TBMR que o número de tratamentos anteriores é um fator de risco para TBMR (al Jarad, 1994, Estrada, 1995, Sifuentes-Osornio, 1995, Arévalo, 1996, Sandman 1999, Garcia Vasquez, 1999, Churchyard, 2000, Kuaban, 2000, Marin Royo, 2000, Torres, 2000, Fortes, 2000). Pela TABELA 19 e GRÁFICO 12, o nosso estudo confirmou essa associação. Revisando a literatura, encontramos, a nível de análise univariada, a menor associação com um OR= 3,07; IC 95%: 1,23-7,69 (Marin Royo, 2000) e a maior, com um OR= 109,40; IC 95%: 15,02-796,43 (Torres, 2000). Encontramos apenas 02 estudos nos quais não se encontrou associação entre TBMR e tratamentos anteriores. Ambos se mostraram surpresos com seus achados. Um deles se justificou afirmando que a maioria dos pacientes havia recebido tratamento com 04 drogas por 04 meses, sob regime de internação, seguido por 04 meses com 02 drogas em tratamento ambulatorial não supervisionado. Na mesma pesquisa, nos últimos 05 anos os pacientes haviam recebido tratamento com 04 drogas (incluindo RFP), por 06 meses e sob observação direta rigorosa. Estas 02 práticas são prováveis de curar a maioria dos pacientes e improváveis de promoverem TBMR, e, além do mais a maioria dos pacientes haviam feito tratamento

completo (Wilkinson, 1996). O outro atribuiu o achado ao baixo poder estatístico da pequena amostra estudada (Weltman, 1994).

TB extensa e/ou cavitária já foram apontadas na literatura internacional como fatores de risco para reativação tuberculosa (Edsall, 1970), assim como já foram apontadas como predisponentes para o desenvolvimento de TBMR. Alguns autores apresentaram esse fator quantificado (Ben-Dov, 1987, Goble, 1993, al Jarad, 1994, Fortes, 2000). A seleção de mutantes é facilitada pela rápida multiplicação para até 10^8 a 10^9 bacilos dentro de cavidades devido à alta oxigenação e à proteção dos bacilos por paredes espessas que impedem a presença das drogas em concentrações inibitórias adequadas (Canetti, 1965). Neste estudo, pelas TABELAS 20, 21, 22 e 23 e GRÁFICOS 13, 14, 15 e 16, foi encontrada uma correlação significativa entre TBMR e TB bilateral e cavitária. No Brasil, Rosemberg publicou em 1953 um trabalho no qual, numa série de 18 pacientes, 15 (83%) apresentavam processos cavitários. O mesmo autor publicou em 1967 uma grande pesquisa sobre resistência adquirida englobando 1.759 pacientes, cujas provas bacteriológicas, se realizaram no Instituto de Pesquisas Clemente Ferreira. Desses pacientes, 751 (42,7%) tinham formas moderadamente avançadas, 1.008 (57,3%) muito avançadas e 1.532 (87,0%) tinham cavidades. Fiúza de Melo publicou no ano 2000 um estudo no qual relata a presença de cavidades pulmonares em 100% de uma série de 182 pacientes com TBMR.

Além da associação da TBMR com tratamentos anteriores é importante também pesquisar a qualidade desses tratamentos. Se um paciente já o fez previamente, mesmo que adequadamente, já representa um risco para TBMR (Garcia Vasquez, 1999). Um tratamento inadequado pode ser considerado assim, porque ele foi suspenso prematuramente (abandonado) ou porque feito irregularmente (irregular), mas continuado. A seleção de mutantes resistentes ocorre devido a tratamento inadequado e resulta em TB monorresistente adquirida. Novas mutações na população em crescimento vão eventualmente levar à TBMR, se o tratamento inadequado continua (irregular). Tratamento inadequado pode ser definido como monoterapia direta ou indireta, e isso pode estar relacionado ao profissional de saúde, à droga ou ao próprio paciente (Lambregts-van Weezenbeek, 1995, González Saldanha, 1999, Rao, 2000).

Embora algumas publicações (Nunn, 1994) mencionem tratamento com duração insuficiente como causa de resistência à droga, isso parece improvável já que o tratamento foi regular até ele ter sido suspenso prematuramente (Snider *apud* Harkin and Harris, 1996).

Baseados nas nossas observações no acompanhamento dos pacientes, iniciamos o estudo estratificando os tipos de tratamento e confirmamos ser o abandono de tratamento um fator de risco importante para TBMR, mas a irregularidade importa ainda mais porque nesse caso, o número de ciclos de morte bacteriana e crescimento bacteriano vai ser maior, dando maior oportunidade para o acúmulo de mutações individuais de diversos genes independentes gerando a TBMR. Pela TABELA 25 e GRÁFICO 18, observamos que existe forte associação tanto do abandono quanto da irregularidade com o 1º tratamento. Pela TABELA 28 e GRÁFICO 21, o abandono já não se mostrou associado à TBMR no 2º tratamento, enquanto a Irregularidade continuou fortemente associada, e pela TABELA 31 a correlação da TBMR com o abandono foi totalmente irrelevante, enquanto que a irregularidade ainda apresentou uma associação no limite da significância estatística, mesmo nesse grupo pequeno de pacientes (apenas os que realizaram o 3º tratamento), o que diminui o poder estatístico.

Analizando o número de vezes que um paciente abandona o tratamento (TABELA 34, GRÁFICO 25 e QUADRO 11) e o número de vezes que um paciente é irregular no tratamento (TABELA 35, GRÁFICO 26 e QUADRO 12) observamos uma maior associação com risco para os tratamentos irregulares que para os tratamentos abandonados.

Outra questão difícil de abordar, e que se apresenta sempre nebulosa devido ao grande número de fatores suscetíveis de influência, é a das causas da irregularidade e/ou do abandono. Na tentativa de esclarecer a questão pesquisamos 05 fatores:

- 1- Não-adesão ao tratamento, fator muito referido pelos autores, mas que só encontramos com associação definida estatisticamente em 01 artigo (Bradford, 1996). Na nossa pesquisa, a não-adesão mostrou forte associação com a TBMR no 1º tratamento (TABELA 26 e GRÁFICO 19), e pelas TABELAS 29 e 32 e GRÁFICOS 22 e 25 não houve associação com a TBMR no 2º e 3º tratamentos, provavelmente devido à diminuição progressiva do tamanho das amostras.
- 2- Sem condição de vida foi uma variável criada por nós, a qual pode ser traduzida noutras pesquisas como falta de moradia, desemprego, encarceramento, residência em abrigos públicos, abandono social, etc.. Essas condições, são ditas terem associação com a TBMR, mas raramente isso tem sido publicado com confiança estatística (Bradford, 1996, Torres 2000). Pela TABELA 26 e GRÁFICO 19, encontramos associação entre

essa variável e a TBMR no 1º tratamento, o que não aconteceu no 2º nem no 3º tratamentos (TABELAS 29 e 32 e GRÁFICOS 22 e 25).

- 3- A intolerância medicamentosa é uma situação com a qual se convive freqüentemente ao se acompanhar pacientes que desenvolvem TBMR, mas é pouco citada como fator de risco para TBMR. Só encontramos na literatura científica numa referência na forma de sintomas gastrintestinais (Bradford, 1996). Pelas TABELAS 26, 29 e 32 e GRÁFICOS 19, 22 e 25 a intolerância medicamentosa aparece como 2º causa de tratamentos inadequados e fortemente associada à TBMR, tanto no 1º como no 2º tratamentos. No Brasil, os efeitos adversos das drogas são citados como fatores de risco, mas já partindo do princípio do estudo como um fator de risco (Seiscento, 1994, Fiúza de Melo, 2000)
- 4- Falta de medicação ocorre freqüentemente nos serviços de saúde, mas o problema é minimizado encaminhando-se o paciente para receber a medicação noutro local. Mais uma vez o paciente é o apenado, porque ele é quem vai deslocar-se para outros bairros para conseguir a medicação e às vezes não faz isso porque não pode ou porque não quer, podendo então o tratamento ser abandonado ou tornar-se irregular. Não encontramos esse fator quantificado na literatura, mas o estudo publicado por Lambregts-van Weezenbeek, em 1995, mostra a sua importância dentro das causas da TBMR. Pela TABELA 26 e GRÁFICO 19, existe associação entre TBMR e Falta de Medicação no 1º tratamento, o que não acontece no 2º nem no 3º tratamentos (TABELAS 29 e 32 e GRÁFICOS 22 e 25).
- 5- A falha no atendimento é um assunto ainda mais difícil de abordar, mas a quantificação do problema e a associação com a TBMR têm sido publicadas (Mahmoudi, 1993, Rao, 2000). Nesse estudo não encontramos associação entre falha no atendimento e TBMR, mas houve maior acúmulo de falha no atendimento no grupo com TBMR em relação ao grupo Controle no 1º, 2º e 3º tratamentos (TABELAS 26, 29 e 32 e GRÁFICOS 19, 22 e 25). Isso se explica pelo fato de termos Esquemas Terapêuticos rigorosamente padronizados no país desde 1964, mas só o fato de ter havido uma tendência a associação já é motivo para preocupação e possibilidade de intervenção (Manangan, 2000). O erro do profissional de saúde tem poder

multiplicativo, porque esse pode estender-se a muitos pacientes, portanto deve manter-se próximo de zero, principalmente porque os profissionais são em número bem menor em relação aos pacientes e portanto mais fáceis de controlar quanto às suas atividades profissionais. Já os pacientes, além de numerosos, têm problemas individuais e de resolução mais difícil.

O QUADRO 14 mostra o resumo dos fatores de risco que continuaram significativos após a Regressão Linear Múltipla. Nele está presente o número de tratamentos anteriores, o fator mais citado na literatura pertinente. Chamamos atenção para o esgoto no domicílio, o qual não consta na literatura, e é uma característica particular, pois está estritamente relacionada com a estrutura hidrosanitária do nosso Estado. O tabagismo associado ao alcoolismo também não é mencionado na literatura em relação à TBMR, apenas em relação à TB. Os tratamentos irregulares mostraram ser realmente mais importantes em relação aos tratamentos abandonados. Completam o quadro as cavidades pulmonares, as quais desde os primeiros anos da quimioterapia antituberculosa, se mostravam importantes no desenvolvimento de resistência. Essas cavidades passaram algumas décadas esquecidas, provavelmente porque a maioria dos estudos epidemiológicos foram baseados em dados microbiológicos, sem considerações radiológicas (Ben-Dov, 1987).

Essas variáveis resultantes do ajuste pela Regressão Linear Múltipla têm um valor de Predição de 84,41%, Sensibilidade de 73,53% e Especificidade de 91,30%, mostrando serem esses fatores bons preditores de TBMR.

O quadro 15 mostra o quão grave pode ser a associação desses fatores. À proporção que se associam 02, 03, 04 ou 05 desses fatores, o risco vai aumentando geometricamente e quando temos todos esses fatores associados o risco de desenvolvimento de TBMR é imenso, podendo chegar a ser 1.000 vezes maior que o risco de um paciente que não apresenta nenhum desses fatores de risco.

5.4 PERFIL DE RESISTÊNCIA ENCONTRADO

Em concordância com a definição adotada de TBMR, 100% dos casos eram resistentes à RFP + INH. Em seguida, encontramos o alto percentual de resistência à SM (47%) que poderia ser explicado pelo fato de ser a droga mais antiga usada no tratamento da TB. Apesar de menos usada nos últimos anos, nos primeiros 40 anos da quimioterapia antituberculosa a

SM foi usada indiscriminadamente, mesmo sem receita médica, para tratamento de pneumopatias não-tuberculosas, simples gripes e resfriados (Rosemberg, 1967). A ETH (22,4%) e a PZA (25,4%) apresentaram os menores percentuais de resistência, talvez pelo fato de serem as drogas usadas por menores períodos. A PZA pela recomendação de uso por 02 e 03 meses nos Esquemas I e II respectivamente e a ETH que só é usada no Esquema II e como se acompanha freqüentemente de intolerância medicamentosa, tem comumente seu uso suspenso.

5.4- COMENTÁRIOS SOBRE A TBMR PRIMÁRIA

Há certo consenso em torno do fato de a TBMR Primária resultar da falta de controle dos mecanismos de transmissão (Lambregts-van Weezenbeek, 1995, Schwoebel, 1998, Garcia Rodriguez, 1999, Torres, 2000). Os principais fatores conhecidos no momento capazes de influenciar nessa transmissão seriam a epidemia do HIV, o inadequado controle da transmissão da infecção (ambientes fechados) e o atraso no diagnóstico. A epidemia do HIV parece não ter influenciado a TB no Estado do Ceará (Broutet, 1994, Barroso, 1996). O controle da transmissão da infecção no nosso Estado é menos problemático porque o clima é quente e seco, menos favorável ao bacilo, e as residências, hospitais, abrigos e prisões são geralmente locais ventilados. É provável que haja aqui atraso no diagnóstico devido à escassez de métodos laboratoriais rápidos, mas isso vai ser mais prejudicial para o paciente que já é portador de TBMR, porque, esteja ele onde estiver, dificilmente será um local sem ventilação no qual haja grande risco de transmissão. Com esses dados tentamos justificar o pequeno número de TBMR Primária encontrado, apenas 12 contra 134 de TBMR Adquirida. Outros estudos afirmam não ser alta no Brasil a prevalência da resistência primária (Seiscento, 1994, Fiúza de Melo, 1998).

Desses 12 casos foi feita apenas uma análise descritiva, mas mesmo assim gostaríamos de tecer algumas considerações sobre eles. Pelas TABELAS 1 e 37 podemos observar uma inversão nos percentuais dos gêneros entre os casos de TBMR Adquirida e Primária, havendo um predomínio do gênero feminino (75%) entre os pacientes com TBMR Primária e um predomínio do gênero masculino (60,4%) entre os pacientes com TBMR Adquirida. Isso poderia justificar-se pelo fato de as mulheres terem mais tendência a cuidar dos doentes e estarem mais expostas ao contágio adquirindo um bacilo já resistente.

SM foi usada indiscriminadamente, mesmo sem receita médica, para tratamento de pneumopatias não-tuberculosas, simples gripes e resfriados (Rosemberg, 1967). A ETH (22,4%) e a PZA (25,4%) apresentaram os menores percentuais de resistência, talvez pelo fato de serem as drogas usadas por menores períodos. A PZA pela recomendação de uso por 02 e 03 meses nos Esquemas I e II respectivamente e a ETH que só é usada no Esquema II e como se acompanha freqüentemente de intolerância medicamentosa, tem comumente seu uso suspenso.

5.4- COMENTÁRIOS SOBRE A TBMR PRIMÁRIA

Há certo consenso em torno do fato de a TBMR Primária resultar da falta de controle dos mecanismos de transmissão (Lambregts-van Weezenbeek, 1995, Schwoebel, 1998, Garcia Rodriguez, 1999, Torres, 2000). Os principais fatores conhecidos no momento capazes de influenciar nessa transmissão seriam a epidemia do HIV, o inadequado controle da transmissão da infecção (ambientes fechados) e o atraso no diagnóstico. A epidemia do HIV parece não ter influenciado a TB no Estado do Ceará (Broutet, 1994, Barroso, 1996). O controle da transmissão da infecção no nosso Estado é menos problemático porque o clima é quente e seco, menos favorável ao bacilo, e as residências, hospitais, abrigos e prisões são geralmente locais ventilados. É provável que haja aqui atraso no diagnóstico devido à escassez de métodos laboratoriais rápidos, mas isso vai ser mais prejudicial para o paciente que já é portador de TBMR, porque, esteja ele onde estiver, dificilmente será um local sem ventilação no qual haja grande risco de transmissão. Com esses dados tentamos justificar o pequeno número de TBMR Primária encontrado, apenas 12 contra 134 de TBMR Adquirida. Outros estudos afirmam não ser alta no Brasil a prevalência da resistência primária (Seiscento, 1994, Fiúza de Melo, 1998).

Desses 12 casos foi feita apenas uma análise descritiva, mas mesmo assim gostaríamos de tecer algumas considerações sobre eles. Pelas TABELAS 1 e 37 podemos observar uma inversão nos percentuais dos gêneros entre os casos de TBMR Adquirida e Primária, havendo um predomínio do gênero feminino (75%) entre os pacientes com TBMR Primária e um predomínio do gênero masculino (60,4%) entre os pacientes com TBMR Adquirida. Isso poderia justificar-se pelo fato de as mulheres terem mais tendência a cuidar dos doentes e estarem mais expostas ao contágio adquirindo um bacilo já resistente.

Observando a escolaridade, o percentual de pacientes sem escolaridade entre aqueles pacientes com TBMR adquirida foi de 61,7% enquanto entre os pacientes com TBMR Primária esse percentual foi de 27,3% (TABELAS 5 e 40), situações inversas.

Quanto ao tabagismo, encontramos um percentual de tabagismo de 60% entre os casos de TBMR Adquirida e de 25% entre os casos de TBMR Primária (TABELAS 15 e 44), mais uma vez as associações se encontram em pólos opostos.

Fato intrigante é o achado na TABELA 48, na qual se observa o seguinte: 05 pacientes referiram ter tido contato com TB em casa, mas tratava-se de 05 contatos de TB curada, nenhum com TB abandonada ou TBMR. Essas 02 últimas modalidades de TB é que seriam de esperar em domicílio com TBMR.

Estudando os pacientes quanto à extensão das lesões radiológicas (TABELAS 20 e 49) encontramos um percentual de 69,1% de TB bilateral entre os pacientes com TBMR Adquirida e de 18,2% de TB bilateral entre aqueles com TBMR Primária.

Quanto à presença ou não de cavidades (TABELAS 22 e 50), mais uma vez os percentuais foram inversos. Entre os casos de TBMR Adquirida, encontramos 87% de TB cavitária e entre os de TBMR Primária, encontramos 27,3% de TB cavitária. Em pesquisa envolvendo 906 casos de resistência primária publicada por Rosenberg em 1967 também não houve nenhuma relação aparente da resistência primária com a extensão das lesões radiológicas. Em pesquisa do mesmo autor, também vinda a lume em 1967, entre 1.759 pacientes com TBMR Adquirida, 1.532 pacientes (87%) apresentavam cavidades pulmonares.

6 CONCLUSÕES

- 1- Os fatores de risco para TBMR Adquirida encontrados após a análise univariada foram: Falta Escolaridade, Baixa Renda Familiar, Falta de Água Encanada no Domicílio, Falta de Esgoto no Domicílio, Alcoolismo, Tabagismo, Cavidades Pulmonares, Extensão das Lesões Radiológicas, Nº de Tratamentos Anteriores, Tratamentos Irregulares, Tratamentos Abandonados e Associação Tabagismo + Alcoolismo.
- 2- Outros fatores que não entraram na análise multivariada por se tratarem de subgrupos, mas que apresentaram associação significativa com a TBMR foram: TB abandonada na família, TBMR na família, Não-adesão, Intolerância Medicamentosa, Falta de Medicação e Sem Condições de Vida.
- 3- Após a análise multivariada, os fatores de risco mais importantes para TBMR Adquirida, na ordem crescente de importância, foram: Falta de Esgoto no Domicílio, Alcoolismo + Tabagismo, Nº de Tratamentos Anteriores, Tratamentos Irregulares e Cavidades Pulmonares.
- 4- O risco de desenvolvimento de TBMR aumenta à medida que se associam os fatores de risco encontrados.
- 5- Não foi feito para a TBMR Primária o mesmo tipo de estudo realizado para a TBMR Adquirida, mas podemos afirmar que elas têm causas diversas e isso leva a um quadro clínico e sócio-demográfico também diferente e portanto devem ser abordadas de maneiras completamente distintas.

SUMMARY

Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) is a serious, feared and difficult to control problem, and is showing a growing tendency everywhere in the world. This work aims at making an analysis of the risk factors involved in it in order to identify the characteristics associated with the patients, with the clinical situation, or with the health services that could determine the development of MDR-TB.

A population-based case-control study was conducted in a retrospective way. Multidrug resistance was defined as resistance to at least Rifampin (RFM) and Isoniazid (INH), and susceptible TB the case that had made the first treatment in a period similar to the first treatment of the MDR-TB cases, but that should be cured in the moment of the interview. The selection of Cases was made by taking as a basis the list of Susceptibility Tests (ST) carried out in the Central Laboratory of Public Health of the State of Ceará (the only laboratory able to carry into effect the ST in the State), in the period 1990 to 1999. The Proportion Method was used to carry out a research into the resistance to the antituberculosis drugs. The Controls were selected from the standard book, which registers the TB cases (coming from 02 reference services in Ceará).

Of the 1500 ST performed in the period, 406 strains were resistant to some drug, and of these 266 were multidrug resistant. We were able to identify only 153 patients. Of these, 19 were excluded: 05 because they were bearers of Nontuberculous Mycobacteria, 02 because they escaped from the adopted definition of MDR-TB and 12 because they were cases of primary MDR-TB. Of these 12 cases only a descriptive analysis was made. The Group of Cases was made up of 134 patients and the one of Controls of 185.

After the univariate analysis, the risk factors that presented association with MDR-TB in a meaningful way were: schooling (Odds ratio (OR) = 1.70; Confidence Interval (CI) 95%: 1.06-2.71), family income (OR = 0.72; CI 95%: 0.63-0.84), number of rooms in domicile (OR = 0.83; CI 95%: 0.75-0.93), lack of water main in the domicile (OR = 3.27; CI 95%: 1.82-5.88), lack of sewer in the domicile (OR = 2.30; CI 95%: 1.44-3.69), alcoholism (OR = 2.57; CI 95%: 1.53-4.30), tobaccoism (OR = 2.06; CI 95%: 1.30-3.24), some lung cavity (OR = 7.86; CI 95%: 4.27-14.46), number of previous treatment (OR = 12.67; CI 95%: 7.41-21.64), extension of radiological lesions (OR = 5.77; CI 95%: 3.45-9.65), irregular treatments (OR = 7.01; CI 95%: 3.90-12.60), forsaken treatments (OR = 2.73; CI 95%: 1.83-4.13), alcoholism + tobaccoism (OR = 2.31; CI 95%: 1.33-4.02).

After the multivariate analysis we found the following risk factors: lack of sewer in the domicile (OR = 2.61; CI 95%: 1.29-5.27), alcoholism + tobaccoism (OR = 3.11; CI 95%: 1.36-7.07), number of previous treatments (OR = 4.58; CI 95%: 2.26-9.29), irregular treatments (OR = 5.15; CI 95%: 2.37-11.17) and lung cavities. (OR = 5.32; CI95%: 2.33-12.16). The adjusted model possesses a Predictive Value of 84.41%, a Sensitivity of 73.53% and a Specificity of 91.30%.

We conclude from the evidence that these 05 factors have meaning in the development of acquired MDR-TB, and that to neutralize them can contribute to the control of tuberculosis.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL JARAD, N.; PARASTATIDES, S.; PAUL, E. A.; SHELDON, C. D.; GAYA, H.; RUDD, R. M.; EMPEY, D. W. Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in East London between 1984 and 1992. **Thorax**, v. 49, n. 8, p. 808-810, 1994.
2. ALLAND, D.; KALKUT, G. E.; MOSS, A. R.; McADAM, R. A.; HAHN, J. A.; BOSWORTH, W.; DRUCKER, E.; BLOOM, B. R. Transmission of tuberculosis in New York City: an analysis by DNA fingerprint and conventional epidemiologic methods. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, p. 1710-1716, 1994.
3. ANDREOLI, T. E.; BENNETT, J. C.; CARPENTER, C. C. J.; PLUM, F. (Ed.) **Cecil Medicina interna básica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap.16: Doença pulmonar obstrutiva, p. 127-134.
4. ANDREOLI, T. E.; BENNETT, J. C.; CARPENTER, C. C. J.; PLUM, F. (Ed.) **Cecil medicina interna básica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap. 108: Infecção pelo HIV e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida., p. 719-737.
5. ARÉVALO, M.; SOLERA, J.; CEBRIAN, D.; BARTOLOME, J.; ROBLES, P. Risk factors associated with drug resistant Mycobacterium tuberculosis in Castilla- La Mancha (Spain). **Eur. Respir. J.**, v. 9, p. 274-278, 1996.
6. AUSINA, V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. **Med. Clin.**, v. 106, n. 1, p. 15-18, 1996.
7. BARROSO, E. C.; GADELHA, N. F.; OLIVEIRA, T. R. B.; CAVALCANTE, L. E. M.; VALE, S. F.; LAVOR, M. S. H.; AMARAL, A. M. D. Estudo da resistência primária aos tuberculostáticos. **J. Pneumol.**, v. 20, supl. 3, p. 125, 1994.
8. BARROSO, E. C.; OLIVEIRA, T. R.B.; AZEVEDO, H. C.; SALES, S. M. C.; SANTOS, R. O. Incidência do HIV na tuberculose. **J. Pneumol.**, v. 22, supl. 1, p. S59, 1996.
9. BARROSO, E. C.; OLIVEIRA, T. R.B.; AMARAL, A. M. D.; SANTOS, R. O.; MORAIS, M. F. M.; GOMES NETO, A. Tratamento alternativo para tuberculose multirresistente. **J. Pneumol.**, v. 24, supl. 1, p. S147, 1998.
10. BARROSO, E. C.; OLIVEIRA, T. R. B.; GOMES NETO, A.; SANTOS, R. O.; MORAIS, M. F. M.; CORDEIRO, J. I. R. Tratamento da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará. 1994-2000. **J. Pneumol.**, v. 26, supl. 3, S134, 2000a.
11. BARROSO, E. C.; RODRIGUES, J. L. N.; BEZERRA FILHO, J. G.; SANTOS, R. O.; OLIVEIRA, A. C. M.; RIBEIRO, M. S.; CAMPELO, C. L. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará. 1990-1999. **J. Pneumol.**, v. 26, supl. 3, p. S58, 2000b.

12. BECERRA, M. C.; BAYONA, J.; FREEMAN, J.; FARMER, P. E.; KIM, J. Y. Redefining MDR-TB transmission 'hot spots'. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 4, n. 5, p. 387-394, 2000.
13. BEN-DOV, I.; MASON G, R. Drug-resistant tuberculosis in Southern California Hospital: Trends from 1969 to 1984. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 135, n. 6, p. 1307-1310, 1987.
14. BETHLEM, N. Tuberculose. In: _____. **Pneumologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1975. cap. 16, p. 185-226.
15. BLEED, D.; DYE, C.; RAVIGLIONE, M. C. Dynamics and control of the global tuberculosis epidemic. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, v. 6, n. 3, p. 174-179, 2000.
16. BLOCH, A. B.; CAUTHEN, G. M.; ONORATO, I. M.; DANSBURY, K. G.; KELLY, G. D.; DRIVER, G. R.; SNIDER, D. E. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. **JAMA**, v. 271, n. 9, p. 665-671, 1994.
17. BLOOM, B.; COLE, S.; DUNCAN, K.; ENARSON, D.; FINE, P.; GINSBERG, A.; La MONTAGNE, J.; SMITH, P.; YOUNG, D. Tuberculosis: old lessons unlearnt? **Lancet**, v. 350, n. 9070, p. 149, 1997.
18. BOUDVILLE, I. C.; WONG, S. Y.; SNODGRASS, I. Drug resistant tuberculosis in Singapore. **Ann. Acad. Med. Singapore**, v. 26, n. 5, p. 549-556, 1997.
19. BRADFORD, W. Z.; MARTIN, J. N.; REINGOLD, A. L.; SCHECTER, G. F.; HOPEWELL, P. C.; SMALL, P. M. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. **Lancet**, v. 348, p. 928-931, 1996.
20. BROUTET, N., de QUEIROZ SOUSA, A.; BASILIO, F. P.; AS, H. L.; SIMON, F.; DABIS, F. Prevalence of HIV1, HIV2 and HTLV antibody in Fortaleza, Ceará, Brazil, 1993-1994. **Int. J. STD AIDS**, v. 7, n. 5, p. 365-369, 1996.
21. CAMPOS, H. S. Tuberculose: um perigo real e crescente. **JBM**, v. 70, n. 3, p. 73-105, 1996.
22. _____. *Mycobacterium tuberculosis* resistente: de onde vem a resistência? **Bol. Pneumol. Sanit.**, v. 7, n. 1, p. 51-64, 1999.
23. CANETTI, G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 92, n. 5, p. 687-703, 1965.
24. CERVIÑO, C. C. O.; KRITSKI, A.; VIEIRA, G. B. O.; MARSICO, A.; SILVA, M.; GONTIJO, P. Resistência inicial às drogas antituberculose em pacientes oriundos do Rio de Janeiro e da Baixada Fluminense. **J. Pneumol.**, v. 20, supl. 3, p. 130, 1994.
25. CHANG, C. J.; WU, J. S.; LU, F. H.; LEE, H. L.; YANG, Y. C.; WEN, M. J. Fasting plasma glucose in screening for diabetes in the taiwanese population. **Diabetes Care**, v. 21, n. 11, p. 1856-1860, 1998.

26. CHURCHYARD, G. J.; CORBETT, E. L.; KLEINSCHMIDT, J.; MULDER, D.; De COCK, KM. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 4, n. 5, p. 433-440, 2000.
27. COKER, R. J. The law, human rights and the detention of individuals with tuberculosis in England and Wales. **J. Publ. Health Med.**, v. 22, n. 3, p. 263-267, 2000.
28. COLE, S. T. Mycobacterium tuberculosis: drug resistant mechanisms. **Trends Microbiol.**, v. 2, p. 411-415, 1994.
29. COORDENAÇÃO NACIONAL DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA. I Consenso Brasileiro de Tuberculose- 1997. **J. Pneumol.**, v. 23, n. 6, p. 294-319, Nov./Dez. 1997.
30. CROFTON, J.; MITCHINSON, D. A. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. **BMJ**, v. 2, p. 1009-1015, 1948.
31. DALCOLMO, M. P.; HIJJAR, M. A. AIDS is taking on the same profile as TB, increasingly reaching the poor in Brazil. **TB&HIV**, v. 5, p. 20-22, 1995.
32. DALCOLMO, M. P.; FORTES, A.; MELO, F. F.; MOTTA, R.; IDE NETTO, J.; CARDOSO, N.; ANDRADE, M.; BARRETO, A. W.; GERHARDT, G. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **J. Pneumol.**, v. 25, n. 2, p. 70-77, 1999.
33. EDSALL, J.; COLLINS, J. G.; GRAY, J. A. C. The reactivation of tuberculosis in New York City in 1967. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 102, p. 725-736, 1970.
34. ESTRADA, S.; POSADA, P.; PULGARIN, H.; OSPINA, S.; GIL, M. Estudio de resistencia secundaria a las drogas antituberculosas. Informe de algunos hallazgos epidemiológicos, clínicos y radiológicos en estos pacientes. **Acta Méd. Colomb.**, v. 20, n. 1, p. 43-47, 1995.
35. FAHN, H. J.; WANG, L. S.; KAO, S. H.; CHANG, S. C.; HUANG, M. H.; WEI, Y. H. Smoking- Associated Mitochondrial DNA Mutations and Lipid Peroxidation in Human Lung Tissues. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 19, n. 6, p. 901-909, 1998.
36. FANDINHO, F. C.; KRITSKI, A. L.; HOFER, C.; JUNIOR CONDE, H.; FERREIRA, R. M.; SAAD, M. H.; SILVA, M. G.; RILEY, L. W.; FONSECA, L. S. RFLP patterns and risk factors for recent tuberculosis transmission among hospitalized tuberculosis patients in Rio de Janeiro, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 94, n. 3, p. 271-275, 2000.
37. FISCHL, M. A.; DAIKOS, G. L.; UTTAMCHANDANI, R. B.; POBLETE, R. B.; MORENO, J. N.; REYES, R. R.; BOOTHA, A. M.; THOMPSON, L. M.; CLEARY, T. J.; OLDHAM, S. A. et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. **Ann. Intern. Med.**, v. 117, p. 184-190, 1992.
38. FIÚZA DE MELO, F. A.; IDE NETTO, J.; SEISCENTO, M.; PINTO, J. A.; AFIUNE, J. B. Tuberculose multirresistente. **J. Pneumol.**, v. 19, n. 2, p. 73-81, 1993.

39. FIUZA DE MELO, F. A.; AFICINE, J. B.; RIBEIRO, L. H. G.; FELICE, E. A. A.; CASTELO, A. Resistência primária do “M. tuberculosis” num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. **J. Pneumol.**, v. 22, n. 1, p. 3-8, 1996.
40. FIUZA DE MELO, F. A.; SEISCENTO, M.; IDE NETO, J.; ANTELMO, A. N. L.; CRUZ, M. L. Quem são nossos pacientes portadores de tuberculose multirresistente? **J Pneumol**, v. 24, supl. 1, p. S165, 1998.
41. FIUZA DE MELO, F. A.; AFIUNE, J. B.; IDE NETO, J.; SPADA, D. T. A.; De FELICE, E. A. A.; ANTELMO, A. N. L.; CRUZ, M. L. Características da TBMR num serviço de referência: influência sobre o controle do tratamento. **J Pneumol**, v. 26, supl. 3, p. S94-95, 2000.
42. FORTES, A.; DALCOLMO, M. P.; BORGA, L.; ANDRADE, M. K.; ALVES DA CUNHA, A. L. Tuberculose Multirresistente: características de pacientes e fatores associados à falência do tratamento. **J Pneumol**, v. 26, supl. 3, p. S130, 2000.
43. FRIEDMAN, C. R.; STOECKLE, M. Y.; KREISWIRTH, B. N.; JOHNSON, W. D. Jr.; MANOACH, S. M.; BERGER, J.; SATHIANATHAN, K.; HAFNER, A.; RILEY, L.W. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in a large urban setting. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 152, p. 355-359, 1995.
44. GARCIA RODRIGUEZ, J. F.; MARINO CALLEJO, A.; LORENZO GARCIA, M. V.; RODRIGUEZ GOMEZ, D.; SESMA SANCHES, P. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Ferrol, Spain. Associated factors. **Med. Clin., (Barc)**, v. 113, n. 15, p. 572-574, 1999.
45. GARCIA VAZQUEZ, E.; ESTEBAN, J.; de GORGOLAS, M.; FERNANDEZ GUERRERO, M. L. Infection by resistant *Mycobacterium tuberculosis* in a hospital population. A longitudinal study of incidental cases at the Fundation Jimenez Diaz. **Rev. Clin. Esp.**, v. 199, n. 9, p. 564-568, 1999.
46. GLAISSBERG V. The threat of multidrug resistance: is tuberculosis ever untreatable or uncontrollable? **Lancet**, v. 353, n. 9157, p. 998-999, Mar. 1999.
47. GOBLE, M.; ISEMAN, M. D.; MADSEN, L. A.; WAITE, D.; ACKERSON, L.; HORSBURGH, C. R. Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifanpin. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, n. 8, p. 527-532, 1993.
48. GONZÁLEZ SALDAÑA, N.; NEME DIAZ, G. A.; MACIAS, M.; PALAU, M.; LEVY, A.; de la HOZ, R. Resistencia a los fármacos antituberculosos en América Latina. **Rev Enfermedades Infec Ped**, v. 11, n. 48, p. 256-259, 1999.
49. GRANGE, J. M.; ZUMLA, A. Advances in the management of tuberculosis: clinical trials and beyond. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, v. 6, n. 3, p. 193-197, 2000.

50. GUTIERREZ R. S.; OTT W. P.; PICON P. D. Métodos Diagnósticos. In: PICON P. D.; RIZZON C. F. C.; OTT W. P. **Tuberculose: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública**. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, 1993. Cap. 2, p. 21-34.
51. HELBLING, P.; ALTPETER, E.; RAEBER, P. A.; PFYFFER, G. E.; ZELLWEGGER, J. P. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995-1997: the central link. **Eur. Respir. J.**, v. 16, n. 2, p. 200-202, 2000.
52. HEYMANN, S. J.; BREWER, T. F.; WILSON, M. E.; FINEBERG, H. V. The need of global action against multidrug-resistant tuberculosis. **JAMA**, v. 281, n. 22, p. 2138-2140, 1999.
53. HIJJAR, M. A. A Sociedade contra a tuberculose. **Bol. SBPT**, v. 7, n. 2, p. 3, 2001.
54. HORSBURGH, C. R. Jr. The global problem of multidrug-resistant tuberculosis: the genie is out of the bottle. **JAMA**, v. 283, n. 19, p. 2575-2576, 2000.
55. HUMMA, L. M. Prevention and treatment of drug-resistant tuberculosis. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v. 53, n. 19, p. 2291-2298, 1996.
56. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Ceará- Contagem da população de 1996. Disponível em: <ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/contagem/cecont96.shtm>. Acesso em: 12 jun. 2000.
57. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Demográfico- 2000. Disponível em: <ibge.net/ibge/estatistica/populacao/censo2000/sinopse.php?tipo=&uf=23> Acesso em: 12 jun. 2000.
58. ISEMAN, M. D. **A clinician's guide to tuberculosis**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. chapt. 11: Drug-resistant tuberculosis, p. 323-354.
59. KUABAN, C.; BERCION, R.; JIFON, G.; CUNIN, P.; BLACKETT, K. N. Acquired anti-tuberculosis drug resistance in Yaounde, Cameroon. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 4, n. 5, p. 427-432, 2000.
60. LAMBREGTS-VAN WEEZEMBEEK, C. S. B.; VEEN, J. Control of drug-resistant tuberculosis. **Tuber. Lung Dis.**, v. 76, p. 455-459, 1995.
61. LAMBREGTS-VAN WEEZENBEEK, C. S. B.; JANSEN, H. M.; NAGELKERKE, N. J. D.; van KLINGEREN, B.; VEEN, J. Nationwide surveillance of drug-resistant tuberculosis in the Netherlands: Rates, risk factors and treatment outcome. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 2, n.4, p. 288-295, 1998.
62. LASERSON K. F.; OSORIO, L.; SHEPPARD, J. D.; HERNANDEZ, H.; BENITEZ, A. M.; BRIM, S.; WOODLEY, C. L.; HAZBON, M. H.; VILLEGAS, M. V.; CASTANO, M. C.; HENRIQUEZ, N.; RODRIGUEZ, E.; METCHOCK, B.; BINKIN, N. J. Clinical and programmatic mismanagement rather than community outbreak as the cause of chronic, drug-

resistant tuberculosis in Buenaventura, Colombia, 1998. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 4, n. 7, p. 673-683, 2000.

63. LONG, R. Drug-resistant tuberculosis. **CMAJ**, v. 163, n. 4, p. 425-428, 2000.

64. MAHMOUDI, A. M. D.; MICHAEL, D.; ISEMAN, M. D. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with the acquisition of drug resistance. **JAMA**, v. 270, n. 1, p. 65-68, 1993.

65. MANANGAN, L. P.; JARVIS, V. Preventing multidrug-resistant tuberculosis and errors in tuberculosis treatment around the globe. **Chest**, v. 117, n. 3, p. 620-623, 2000.

66. MARIN ROYO, M.; GONZÁLEZ MORAN, F.; MORENO MUNÔZ, R.; PARDO SERRANO, F.; PRADA ALFARO, P.; ARNEDO PENA, A.; AGUAR BENITO, M. C. Evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the province of Castellon. 1992-1998. **Arch Bronconeumol**, v. 36, n.10, p. 551-556, 2000.

67. MINISTÉRIO DA SAÚDE, ED. 1995. Manual de normas para o controle da tuberculose. **J Pneumol.**, v. 23, n. 6, p. 281-293, 1997.

68. MITCHINSON, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 2, n. 1, p. 10-15, 1998.

69. MURRAY, J.; SONNENBERG, P.; SHEARER, S.; GODFREY-FAUSSETT, P. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in a cohort of southern African goldminers with high prevalence of HIV infection. **S. Afr. Med. J.**, v. 90, n. 4, p. 381-386, 2000.

70. NATAL, S.; TOLEDO, A.; PENNA, M. L. F.; VALENTE, J. Modelo de predição para resistência aos tuberculostáticos. **J Pneumol.**, v. 26, supl. 3, p. S23, 2000.

71. NEVILLE, K. The third epidemic multidrug-resistant tuberculosis. **Chest**, v. 105, n. 1, p. 45-48, 1994.

72. NUNN, P.; FELTEN, M. Surveillance of resistance to antituberculosis drugs in developing countries. **Tuberc. Lung Dis.**, v. 75, p. 163-167, 1994.

73. O'CONNOR, P. G.; SCHOTTENFELD, R. S. Patients with alcohol problems. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 9, p. 592-600, 1998.

74. ORDWAY, D. J.; SONNENBERG, M. G.; DONAHUE, S.A.; BELISLE, J. T.; ORME, I. M. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. **Infect. Immun.**, v. 63, n. 2, p. 741-743, 1995.

75. PABLOS-MENDEZ, A.; RAVIGLIONE, M. C.; LASZLO, A.; BINKIN, N.; RIEDER, H. L.; BUSTREO, F.; COHN, D. L.; LAMBREGLS-VAN WEEZENBECK, C. S.; KIM, S. J.; CHAULET, P.; NUNN, P. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization- International Union against Tuberculosis and Lung Disease

Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 23, p. 1641-1649, 1998.

76. PARK, M.; DAVIS, A. L. Outcome of MDR-TB patients 1983-1993: prolonged survival with appropriate therapy. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 153, p. 317-324, 1996.

77. PEÑA, J. M.; ORTEGA, A. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993- abril de 1994). **Med. Clin., (Barc)**, v. 106, p. 1-6, 1996.

78. PONCE DE LEON, A. Antimicrobial resistance in tuberculosis: mechanisms and therapeutic options. **Rev. Invest. Clin.**, v. 52, n. 1, p. 72-79, 2000.

79. RAO, S. N.; MOOKERJEE, A. L.; OBASANJO, O. O.; CHAISSON, R. E. Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore. **Chest**, v. 117, n. 3, p. 734-737, 2000.

80. RISK, P. F.; JACOBS, W. R.; ALLAND, D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 4, n. 2, p. S4-S10, 2000.

81. ROBERT, J.; TRYSTRAM, D.; TRUFFOT-PERNOT, C.; CARBONNELLE, B.; GROSSET, J. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in France, 1995-1997. AZAY Mycobacteria Study Group. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 4, n. 7, p. 665-672, 2000.

82. ROSEMBERG, J. Tabagismo e tuberculose. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v. 5, p. 7-26, 1997.

83. _____. **Tuberculose:** panorama global, óbices para o seu controle. Fortaleza, 1999. 123 p.

84. ROSEMBERG, J.; BRANDI, R.; CARRIJO, L. N. Resistência do Bacilo de Koch à hidrazida do ácido isonicotínico. **Rev. Bras. Tuberc.**, v. 21, n. 145, p. 63-66, 1953.

85. ROSEMBERG, J.; WAISBICH, E.; PASSOS FILHO, M. C. R. Resistência às drogas standard em 1759 casos de tuberculose pulmonar, bacilíferos, submetidos a quimioterapia por tempos diversos. **Rev. Serv. Nac. Tuberc.**, v. 11, n. 44, p. 449-466, 1967.

86. _____. Resistência primária em 906 casos de tuberculose pulmonar provenientes de diversas regiões do Brasil. **Rev. Serv. Nac. Tuberc.**, v. 11, n. 44, p. 1-27, 1967.

87. SÁ LEITÃO, C. C.; ALBUQUERQUE, M. F. M.; CAMPELO, A. R. L.; SOUZA, W. V.; CRUZ, M.; SALUSTIANO, A. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da Tuberculose Pulmonar (TP): um estudo caso-controle. **J. Pneumol.**, v. 26, supl. 3, p. S134, 2000.

88. SANDMAN, L. Risk factors for rifampin-monoresistant tuberculosis: A case-control study. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**, v. 152, n. 2, p. 468-472, 1999.

89. SCHAAF, H. F.; BOTHA, P.; BEYERS, N.; GIE, R. P.; VERMEULEN, H. A. S.; GROENEWALD, P.; COETZEE, G. J.; DONALD, P. R. The 5-year outcome of multidrug

resistant tuberculosis patients in the Cape Province of South Africa. **Trop. Med. Int. Health**, v. 1, n. 5, p. 718-722, 1996.

90. SCHABERG, T.; GLOGER, G.; REICHERT, B.; MAUCH, H.; LODE, H. Resistant lung tuberculosis in Berlin 1987-1993. **Pneumologie**, v. 50, n. 1, p. 21-27, 1996.

91. SCHRAUFNAGEL, D.; ABUBAKER, J. Global action against multidrug-resistant tuberculosis. **JAMA**, v. 283, n. 1, p. 54-55, 2000.

92. SCHWOEBEL, V.; DECLUDT, B.; de BENOIST, A. C.; HAEGHEBAERT, S.; TORREA, G.; VINCENT, V.; GROSSET, J. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-1994: two case control studies. **BMJ**, v. 317, p. 630-631, 1998.

93. SEISCENTO, M.; FELICE, E. A. A.; NORONHA, A. M. L.; IDE NETO, J.; FIUZA DE MELO, F. A.; BATISTA, J.; AFIUNE, J. B.; Fatores de Risco de Multirresistência do *Mycobacterium tuberculosis*, baseado na história clínica. **J Pneumol**, v. 20, supl. 3, p. 122, 1994.

94. SEISCENTO, M.; MELO, F. A. F.; IDE NETO, J.; NORONHA, A. M. L.; AFIUNE, J. B.; INOMAT, T.; CRRUZZ, M. L. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. **J. Pneumol.**, v. 23, n. 5, p. 237-244, 1997.

95. SIFUENTES-OSORNIO, J.; PONCE-DE-LEON, L. A.; CAMACHO-MEZQUITA, F. E.; BOBADILLA-DEL-VALLE, J. M.; INFANTE-SUAREZ, M. L.; RAMIREZ-FERNANDEZ, N.; HERNANDEZ-GOMEZ, L.; NELSON, A. M. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. I. Características clínicas y factores de riesgo. **Rev. Invest. Clin.**, v. 47, n. 4, p. 273-281, 1995.

96. SMALL, P. M.; HOPEWELL, P. C.; SINGH, S. P.; PAZ, A.; PARSONNET, J.; RUSTON, D. C.; SCHECTER, G. F.; DALEY, C. L.; SCHOOLNIK, G. K. A popular based study using conventional and molecular methods. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, n. 24, p. 1703-1709, 1994.

97. SNIDER, D. E. Jr. et al. *apud* HARKIN, T. J.; HARRIS, H. W. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. In: ROM, W. N.; GARAY, S. M. **Tuberculosis**. New York: Little Brown, 1996. cap. 70, p. 843-850.

98. SONNENBERG, P.; MURRAY, J.; SHEARER, S.; GLYNN, J. R.; KAMBASHI, B.; GODFREY-FAUSSETT, P. Tuberculosis treatment failure and drug resistance- same strain or reinfection? **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 94, n. 6, p. 603-607, 2000.

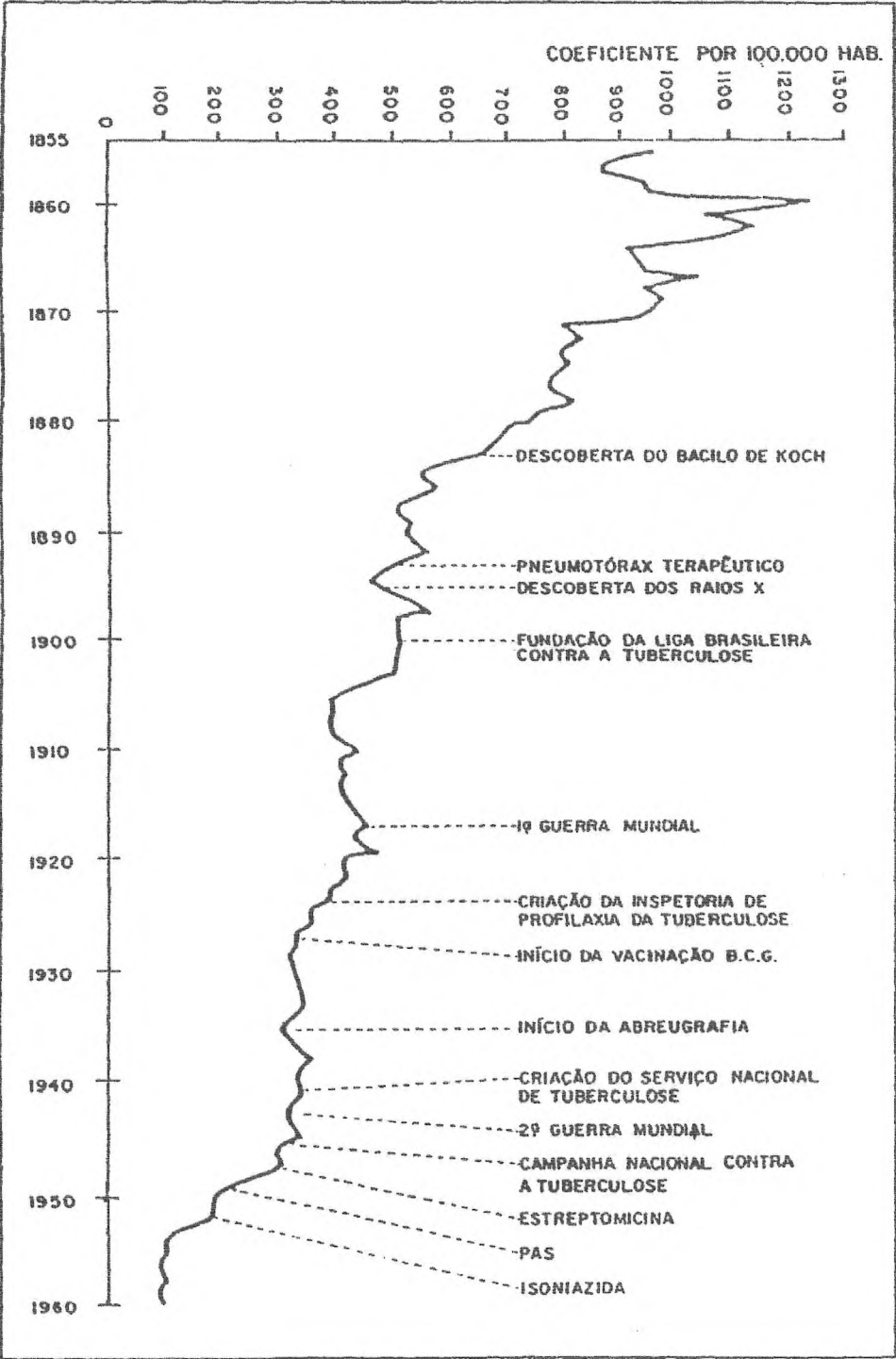
99. SPELLMAN, C. W.; MATTY, K. J.; WEIS, S. E. A survey of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its relationship with HIV infection. **AIDS**, v. 12, n. 2, p. 191-195, 1998.

100. STOKSTAD, E. Infectious disease. Drug-resistant TB on the rise. **Science**, v. 287, n. 5462, p. 2391, 2000.

101. TAYLOR, J. P.; SUAREZ, L. Prevalence and risk factors of drug-resistant tuberculosis along the Mexico-Texas border. **Am. J. Public Health**, v. 90, n. 2, p. 217-271, 2000.
102. TOMA, T. Simple low-cost test for drug-resistant tuberculosis. **Bull. World Health Organ.**, v. 78, n. 11, p. 1370, 2000.
103. TORRES, L. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Zaragoza, Spain (1993-1997) and related factors. **Med. Clin., (Barc)**, v. 115, n. 16, p. 605-609, 2000.
104. TUBERCULOSIS morbidity - United State, 1997. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 47, n. 13, p. 253-257, 1998.
105. WALTON, D.; FARMER, P. The new white plague. **JAMA**, v. 284, n. 21, p. 2789, 2000.
106. WELTMAN, A. C.; ROSE, D. N. Tuberculosis susceptibility patterns, predictors of multidrug resistance, and implications for initial therapeutic regimens at New York city hospital. **Arch. Intern. Med.**, v. 154, n. 19, p. 2161-2167, 1994.
107. WILKINSON, D.; PILLAY, M.; DAVIES, G. R.; STURM, A. W. Resistance to antituberculosis drugs in rural South Africa: rates, patterns, risks and transmission dynamics. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 90, n. 6, p. 692-695, 1996.
108. YANG, Z.; BARNES, P. F.; CHAVES, F.; EISENACH, K. D.; WEIS, S. E.; BATES, J. H.; CAVE, M. D. Diversity of DNA fingerprints of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the United States. **J. Clin. Microbiol.**, v. 36, n. 4, p. 1003-1007, 1998.
109. ZUMLA, A.; MWABA, P.; SQUIRE, S. B.; GRANGE, J. M.; The tuberculosis pandemic- which way now? **J. Infect.**, v. 38, n. 2, p. 74-79, 1999.

ANEXO A

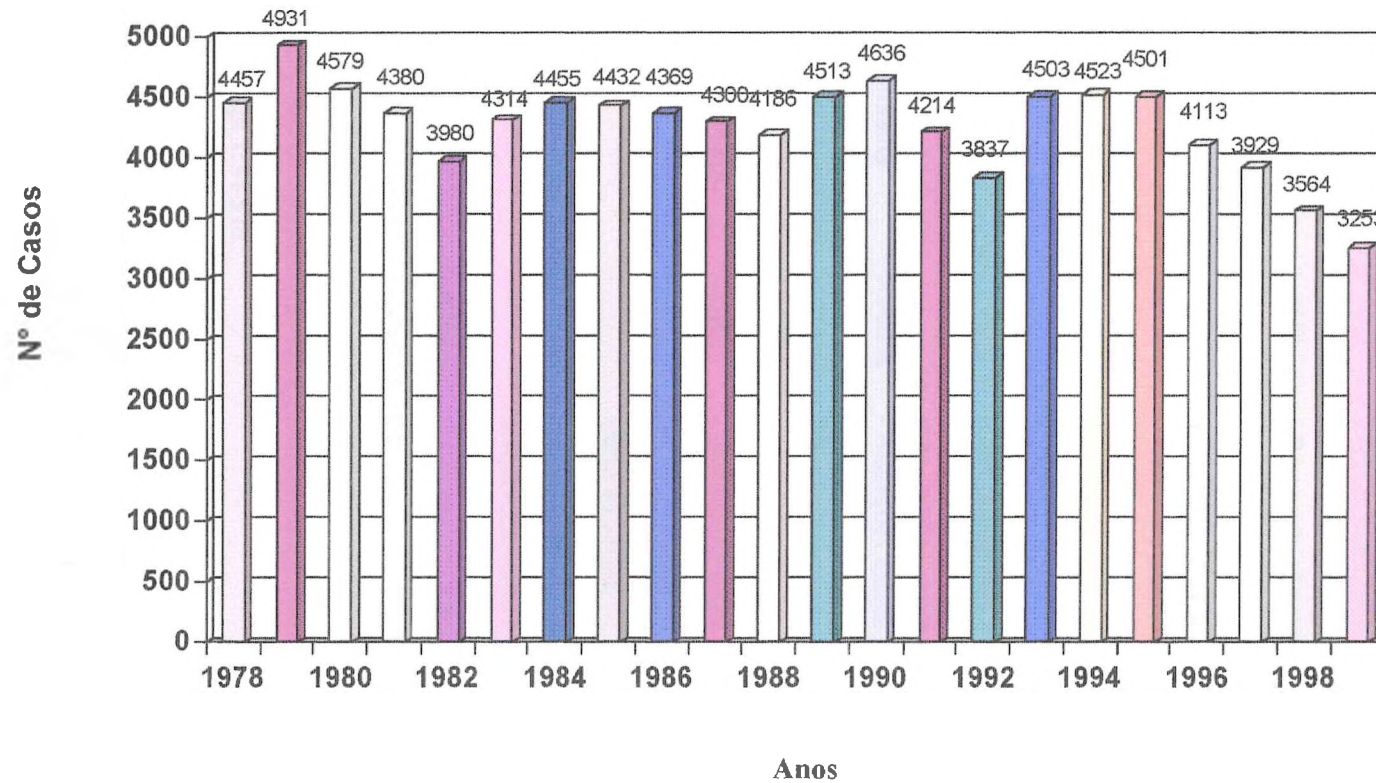
Mortalidade por tuberculose (todas as formas) no Rio de Janeiro (ex-Distrito Federal),
de 1855 a 1960



Fonte: Bethlem N. Tuberculose. In: Pneumologia. 2ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 1975. Cap. 16, p. 185-226

ANEXO B

Evolução da Incidência da Tuberculose de Todas as Formas, Ceará - 1978 a 1999



Fonte: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - Departamento de Epidemiol

ANEXO C

Alvos moleculares, prevalência e efeitos dos mecanismos de resistência conhecidos às drogas antituberculose

Droga	Local de mutação	Prevalência entre cepas resistentes	Comentários
Isoniazida (INH)	Katg(catalase-peroxidase)	~50%	- Resulta na perda da atividade catalase-peroxidase do bacilo; evitando a conversão da INH em metabólito ativo. Confere alto nível de resistência (5,0µg/ml).
	InhA(biossíntese de ácidos graxos)	~25%	- Responsável pela síntese do ácido micólico da parede celular. Mutações causam “upregulation” do alvo e conferem baixo nível de resistência (1,0µg/ml).
	AhpC(alquil-hidroperóxido redutase)	~10-15%	- Este gene inativa o metabólito ativo da INH mantendo a virulência do bacilo. Normalmente fica inativo por um gen controlador oxyR. Mutações conferem ativação espontânea.
Rifampicina (RFP)	RpoB(subunidade β da RNA polimerase)	~97%	- Mutações vão impedir que a RFP se ligue à RNA polimerase e bloqueie a transcrição. Maioria das mutações conferem resistência à todas RFMs; <15% n/ envolvem a RFB.
Estreptomicina (SM)	RpsL(proteína ribossômica S12)	~50-60%	- Mutações nesses genes vão impedir que a SM bloqueie a síntese de proteínas no ribossomo do BK
	rrs(RNA ribossômico 16S)	~15%	
Etambutol (EMB)	embAB(arabinosil transferase)	~50%	- EMB inibe a síntese do componente celular arabinogalactan. Mutações levam à superexpressão da enzima ou outro mec. ↓ o efeito da droga.
Pirazinamida (PZA)	PncA(Pzase)	~84%	- Pzase ativa a PZA. Essa enzima foi clonada e sequenciada recentemente e mutações foram inequivocamente ligadas à resistência
Etionamida	InhA	~40%	
Amicacina	Rrs	~67%	
Kanamicina			
Fluoroquinolonas	GirA(subunidade A da DNA girase)	> 90%	- Todas as quinolonas agem inibindo a DNA girase, inibindo a transcrição.

Fonte: Modificado de Iseman MD. A Clinician’s Guide to Tuberculosis 2000;323-354 e Riska PF. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4(2) supl 1:S4-S10.

ANEXO D

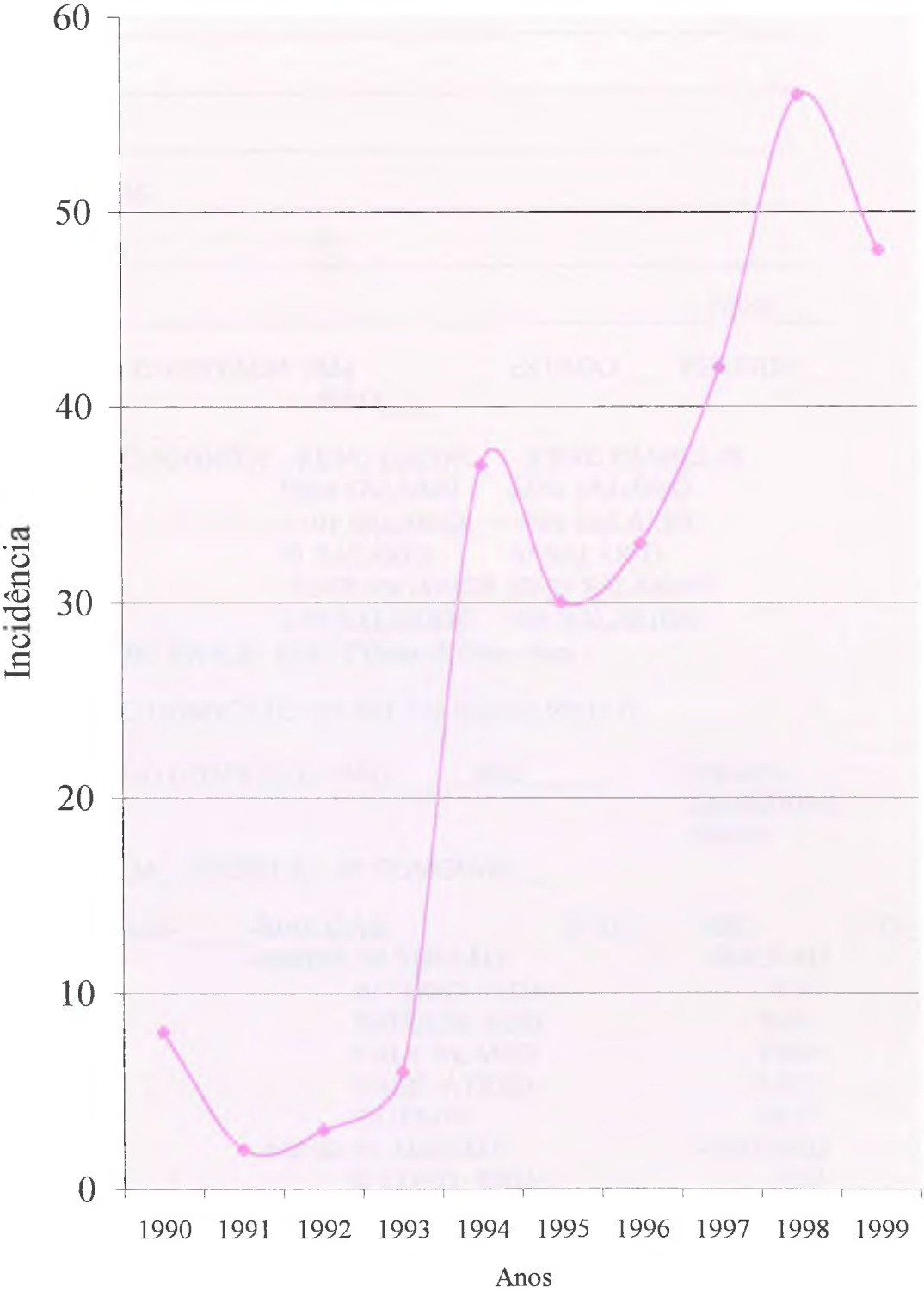
Projeto Global de Vigilância à Resistência das Drogas Anti-Tuberculose - Ceará,1996

	Resistência Primária		Resistência Adquirida		Resistência Combinada	
	nº	%	nº	%	nº	%
PACIENTES ESTUDADOS	506	80,6%	122	19,4%	628	100,0%
PACIENTES SENSÍVEIS	488	96,4%	105	86,1%	593	94,4%
QUALQUER RESISTÊNCIA	18	3,6%	17	13,9%	35	5,6%
ISONIAZIDA (INH)	15	3,0%	13	10,7%	28	4,5%
RIFAMPICINA (RMP)	4	0,8%	6	4,9%	10	1,6%
ETAMBUTOL (EMB)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ESTREPTOMICINA (SM)	4	0,8%	4	3,3%	8	1,3%
PIRAZINAMIDA (PZA)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ETIONAMIDA (ETH)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
MONORRESISTÊNCIA	13	2,6%	12	9,8%	25	4,0%
ISONIAZIDA (INH)	10	2,0%	8	6,6%	18	2,9%
RIFAMPICINA (RMP)	1	0,2%	2	1,6%	3	0,5%
ETAMBUTOL (EMB)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ESTREPTOMICINA (SM)	2	0,4%	2	1,6%	4	0,6%
MULTIDROGA RESIST.	3	0,6%	4	3,3%	7	1,1%
INH+RMP	3	0,6%	3	2,5%	6	1,0%
INH+RMP+EMB	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
INH+RMP+SM	0	0,0%	1	0,8%	1	0,2%
INH+RMP+EMB+SM	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
OUTROS PADRÕES	2	0,4%	1	0,8%	3	0,5%
INH+EMB	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
INH+SM	2	0,4%	1	0,8%	3	0,5%
INH+EMB+SM	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
RMP+EMB	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
RMP+SM	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
RMP+EMB+SM	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
EMB+SM	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
NÚMERO DE DROGAS A QUE OS PACIENTES APRESENTARAM RESISTENCIA						
0	488	96,4%	105	86,1%	593	94,4%
1	13	2,6%	12	9,8%	25	4,0%
2	5	1,0%	4	3,3%	9	1,4%
3	0	0,0%	1	0,8%	1	0,2%
4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Fonte: Grupo de Trabalho do Laboratório Central da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

ANEXO E

Incidência Anual da Tuberculose Multirresistente no Estado do Ceará, 1990 - 1999



Fonte: Barroso E. C. 2000. J. Pneumol v. 26, n. 3, p. S 58.

ANEXO F

QUESTIONÁRIO

NOME _____ P _____

DN _____

PROFISSÃO _____

NATURALIDADE _____

PROCEDÊNCIA _____

ENDEREÇO _____ FONE _____

RESIDIU FORA DO ESTADO: SIM _____ ESTADO _____ PERÍODO _____
NÃO _____

SITUAÇÃO SOC-ECONÔM: - REND UNDIV - REND FAMILIAR
SEM SALÁRIO SEM SALÁRIO
 < 01 SALÁRIO <01 SALÁRIO
 01 SALÁRIO 01 SALÁRIO
 02-03 SALÁRIOS 02-03 SALÁRIOS
 > 04 SALÁRIOS >04 SALÁRIOS

ESCOLARIDADE- ANALF- ALF- 1ºGrau- 2ºGrau- Sup

Nº PESSOAS NO DOMICÍLIO: (01-02) (03-04) (05-06) (>7)

CASOS DE TB NO DOMICÍLIO: NÃO _____ SIM _____
CURADA
ABANDONO
TBMR

MORADIA-ÁGUA__ ESGOTO__ Nº CÔMODOS__

TTOs ANT: 1º-Data-_____	-REGULAR	2º-Dt_____	-REG	3º-Dt_____
	-IRREG: N/ ADESÃO		-IRR:NAD	
	S/ COND VIDA		SCV	
	INTOLER MED		IMD	
	FALT DE MED		FMD	
	FALH ATEND		FAT	
	OUTROS		OUT	
	-ABND: N/ ADESÃO		-ABD:NAD	
	S/ COND VIDA		SCV	
	INTOLER MED		IMD	
	FALT DE MED		FMD	
	FALH ATEND		FAT	
	OUTROS		OUT	

PERÍODO entre 1º TTO e TBMR ou Entrevista _____

Nº DE TRAT até TBMR ou Entrevista _____

QUADRO RADIOLOGICO:

☐	UNILATERAL
☒	BILATERAL
☒	GRANDES CAVIDADES - paredes finas - paredes grossas
☒	PEQUENAS CAVIDADES - paredes finas - paredes grossas

TS- DATA

SENSÍVEL

RESISTENTE

PATOLOGIAS ASSOCIADAS:		Alcoolismo-	Não	Leve	Grave
	Tabagismo				
	DPOC				
	SIDA/HIV				
	Diabetes				
	Uso de drogas				
	Doenças Psiquiátricas				
	Outras				

DATA

ASS: