

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MÔNICA CARDOSO FAÇANHA

**BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL, ABSORÇÃO E
BIODISPONIBILIDADE DE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA EM
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA**

FORTALEZA
2007

MÔNICA CARDOSO FAÇANHA

**BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL, ABSORÇÃO E
BIODISPONIBILIDADE DE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA EM
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para a obtenção do título de Doutor em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima

FORTALEZA

2007

F123b Façanha, Mônica Cardoso

Barreira funcional intestinal, absorção e biodisponibilidade de rifampicina , isoniazida e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa/ Mônica Cardoso Façanha. 2007. 278 f.

Orientador: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

1. Tuberculose Pulmonar. 2. Biodisponibilidade Biológica. 3. Rifampina. 4. Isoniazida. 5. Pirazinamida. 6. Absorção Intestinal. 7. Resistência Bacteriana a Drogas. I. Lima, Aldo Ângelo Moreira (Orient.). II. Título.

CDD 616.99524

MÔNICA CARDOSO FAÇANHA

BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL, ABSORÇÃO E
BIODISPONIBILIDADE DE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA EM
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Farmacologia.

Data da aprovação: 15/08/ 2007

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima (orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dra Maria Zélia Rouquayrol
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dr Roberto da Justa Pires Neto
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dra Valéria Góes Ferreira Pinheiro
Universidade Federal do Ceará-UFC

À minha mãe, por ter sempre acreditado em mim, com um permanente estímulo.

A meu pai, que estava à frente de seu tempo, permitindo que suas filhas, assim como os filhos, fossem criados num ambiente de estudo, com o direito e o dever de estudar, sem obrigações com o trabalho doméstico.

A Gisele e Marcelo, meus filhos, que tiveram que conviver a vida inteira com uma mãe que sempre tinha muito que estudar, ler, escrever, pesquisar e mesmo assim se mantiveram a meu lado, apoiando mais este projeto.

À memória de Adrelírio José Rios Gonçalves,
grande mestre, exemplo de pessoa dedicada
ao estudo da arte médica e incentivador e
exemplo para todos que tiveram o privilégio de
com ele conviver.

AGRADECIMENTOS

Sou agradecida a muitas pessoas e instituições que contribuíram para a realização deste trabalho. Corro o risco de deixar de citar algumas, às quais desde já peço sinceras desculpas.

Aos pacientes, que, apesar de seu sofrimento, foram voluntários para participar deste estudo.

Aos voluntários sadios, que, sem sintomas, se submeteram a tomar o medicamento para tratar tuberculose, permitiram que fossem retiradas amostras de sangue para exame e dispuseram do seu tempo para participar deste estudo.

A Aldo Ângelo Moreira Lima, meu orientador, por sua experiência, calma, senso de oportunidade e otimismo.

A Rosa Maria Salani Mota, pela análise estatística, pela disponibilidade e pela capacidade de ler os resultados em dados frios.

A Helena Serra Azul Monteiro, pelo incentivo durante toda essa jornada.

A Aura Rhanes, secretária da pós-graduação pelas informações sempre precisas; a Rose e Irislene Ferreira pela delicadeza com que sempre nos atenderam.

A bibliotecária da Faculdade de Medicina, Rosane Costa, pelo cuidado e atenção com que reviu as referências bibliográficas.

A professora Helena Sampaio pela criteriosa revisão do português.

A Maria do Carmo Nunes Pinho (Carminha), Verônica Maria de Oliveira da Silva, Conceição de Maria Nogueira, por promoverem a infra-estrutura para a coleta de material e realização dos exames laboratoriais necessários a este estudo e a Manoel Barbosa Júnior pela realização de parte deles.

A Domingos Barreto de Oliveira, Gardênia de Sousa Lourenço, Charliene de Sousa Melo, pela imprescindível ajuda na confecção da solução teste para a realização dos testes laboratoriais de permeabilidade intestinal.

A Charles Melo, pela redigitação dos dados e a Alberto, por conferí-los.

A Charles Peloquin pela gentileza com que deu o pontapé inicial para a obtenção das medidas dos resultados deste trabalho.

A José Amadeus, Kátia Nogueira, Fabiana Nascimento, equipe administrativa da Unidade de Pesquisas Clínicas, pela atenção e deferência que sempre tiveram conosco.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia.

À Fundação Cearense de apoio à Pesquisa (Funcap) pelo apoio.

Aos colegas do Departamento de Saúde Comunitária e Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina, das secretarias Municipal e Estadual da Saúde, pela confiança em mim depositada.

A Francisca Maria Sousa Bento (Marluce), amiga de todas as horas, que muito me ajudou, inclusive no recrutamento de voluntários.

A Jorge Luiz Nobre Rodrigues, Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, Ivo Castelo Branco Coelho, Roberta Luiz, Mariana Moura Fé, José Nivon Silva, Renata Amaral e Eveline Vale pela colaboração para o bom desempenho da nossa disciplina durante meu período de licença e pelo incentivo para a conclusão deste trabalho.

A Argina Maria Bandeira Gondim, Raimundo Nonato Furtado Leitão, Jociane Viana das Neves e equipe do Centro de Saúde Carlos Ribeiro pelo apoio na captação dos pacientes voluntários e coleta do material para os exames.

A Noélia Lima, Ieda Souza, Eugênio Campos e Ricardo Aires, colegas professores e do atual curso de pós-graduação, com quem dividimos a angústia e o prazer de voltar a ser estudantes.

Aos professores, colegas secretárias e pessoal de apoio, pela gentileza com que sempre nos trataram.

“Se uma pessoa só fizesse o que bem entendesse, jamais avançaria um passo.”

Clarice Lispector (1920-1977)

RESUMO

Baixas concentrações séricas de drogas antituberculose podem ser causa da resistência de *Mycobacterium tuberculosis* às drogas utilizadas para tratamento, a qual é mais freqüente em pacientes em tratamento irregular, mas pode ser verificada em pacientes em tratamento diretamente observado. Os objetivos desse estudo foram avaliar a permeabilidade intestinal e a biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa. Realizou-se estudo transversal controlado. No período entre julho de 2004 e dezembro de 2005 foram selecionados 56 pacientes consecutivos com tuberculose pulmonar ativa, atendidos no Centro de Saúde Carlos Ribeiro em Fortaleza, Ceará e 29 controles sadios recrutados entre profissionais de saúde, seus familiares e vizinhos para avaliação da permeabilidade intestinal. Foram coletadas informações sociodemográficas e exames bioquímicos e realizou-se o teste de lactulose/manitol de todos. Os primeiros 30 casos de tuberculose e os 29 controles dessa amostra foram selecionados para a avaliação da biodisponibilidade sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida em amostras coletadas duas horas e seis horas depois da ingestão. A média de idade dos casos foi de $39,2 \pm 15$ anos e a dos controles $34 \pm 11,0$ ($p=0,61$). Eram do sexo masculino 71 % dos casos e 66% dos controles ($p=0,57$). O peso médio dos casos ($52,4 \pm 6,3$ kg) foi significativamente menor do que o dos controles ($71,1 \pm 14,0$ kg) ($p=0,014$). Verificou-se menor excreção de lactulose entre os casos (mediana de 0,1721%; variando de 0,0-5,0139%) do que entre os controles (0,4301%; variando de 0,0-2,064) ($p=0,049\%$); a excreção de manitol entre os casos foi 17,9910% (1,9567-71,5446%) e entre controles foi de 24,3899% (1,3883-63,0539%) ($p=0,147$); a relação lactulose/manitol foi de 0,0095 (0,0-0,0759%) entre os casos e 0,0136 (0,0-0,0136%) entre os controles ($p=0,018$). A concentração sérica máxima de rifampicina teve média de $1,46 \pm 0,72$ µg/ml nos casos e de $6,69 \pm 3,07$ µg/ml nos controles ($p<0,001$); a de isoniazida foi $2,62 \pm 1,53$ µg/ml entre os casos e $1,98 \pm 0,76$ µg/ml entre os controles ($p=0,057$) e a de pirazinamida foi de $44,10 \pm 10,40$ µg/ml entre os casos e $36,32 \pm 12,02$ µg/ml entre os controles ($p=0,007$). Quatro (13,3%) casos não chegaram a alcançar os limites mínimos das concentrações normais esperadas de nenhuma das drogas de primeira linha para o tratamento da tuberculose; 21 (70,0%) alcançaram essa concentração sérica apenas para uma droga (pirazinamida) e cinco (16,7%) apenas para duas drogas (pirazinamida e isoniazida). Nenhum caso alcançou as concentrações séricas normais esperadas para as três drogas, simultaneamente. Em conclusão, observou-se redução da absorção paracelular entre os pacientes com tuberculose bem como má absorção intestinal de rifampicina e isoniazida. Estes resultados sugerem a necessidade da avaliação de medidas para reduzir a má absorção intestinal de drogas e evitar o retardo ou a impossibilidade de cura da doença, bem como o risco de multirresistência.

Palavras-chave: Tuberculose pulmonar. Disponibilidade biológica. Rifampina. Isoniazida. Pirazinamida. Absorção intestinal. Resistência bacteriana a drogas.

ABSTRACT

Reduced antituberculosis drugs concentrations are associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance, mostly in patients in irregular but also in directly observed treatment. This study aims to evaluate intestinal permeability and bioavailability of rifampin (R), isoniazid (I) and pyrazinamide (P) in patients with active pulmonary tuberculosis. A controlled cross sectional study evaluated intestinal permeability from 56 consecutive active pulmonary tuberculosis (TB) patients who attended Carlos Ribeiro Health Unit in Fortaleza, Ceará, northeast of Brazil, from July 2004 to December 2005. The Thirty who first came were selected to have R, I and P serum concentration dosed. Twenty nine healthy controls were select among health professionals, their relatives and neighboring. To access intestinal permeability lactulose/manitol (L/M) test was performed by HPLC in urine samples collected during five hours. To access bioavailability two blood samples were collect at 2 and 6 hours after drug ingestion. Demographic information was recorded from all volunteers. Mean age was 39.2 ± 15 years in cases and 34 ± 11.0 in controls ($p=0.61$); 71.4% cases and 65.5% controls were men ($p=0.57$). Lactulose urinary excretion was significantly lower in TB patients (median 0.1721%; range 0.0-5.0139) than in controls (median 0.4301%; range 0.2125-2.064) ($p=0.0194$); median manitol excretion in cases was 17.9910% (1.9567-71.5446) and in controls, 24.39894% (range 1.3883-63.0539) ($p=0.147$) and the lactulose/manitol ratio was of 0.0095 (range 0.0-0.0759) in cases and 0.0153 (0.0-0.0136) in controls ($p=0.0698$). Maximum means seric rifampin concentration in cases was 1.46 ± 0.72 $\mu\text{g/ml}$ and in controls, 3.07 ± 6.69 $\mu\text{g/ml}$ ($p<0.001$); maximum means seric isoniazid concentration was 2.62 ± 1.53 $\mu\text{g/ml}$ in cases and 0.76 ± 1.98 $\mu\text{g/ml}$ in controls ($p=0.057$); maximum means seric pirazinamide concentratio was 44.10 ± 10.40 $\mu\text{g/ml}$ in cases and 12.02 ± 36.32 $\mu\text{g/ml}$ in controls ($p=0.007$). Four cases (13.3%) had all tested drugs serum concentrations under expected normal; 21/30 (70.0%) had expected normal concentrations only for one drug (pyrazinamide) and 5/30 (16.7%) for 2 drugs only (pirazinamide and isoniazid). None of the cases had expected concentration levels for all 3 drugs, simultaneously. In conclusion, there was lesion in the functional intestinal barrier and malabsorption for rifampin and isoniazid in active pulmonary TB patients suggesting it is necessary a deeper evaluation of measures to reduce malabsorption, since only these drugs are used during last the four months of treatment.

Key words: Tuberculosis, pulmonary. Biological availability. Rifampin. Isoniazid. Pyrazinamide. Intestinal absorption. Drug resistance, bacterial.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Fluxograma de recrutamento dos voluntários, Fortaleza-CE, 2004-2005	72
Figura 2 Distribuição do percentual de excreção urinária de lactulose de voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005	80
Figura 3 Distribuição do percentual de excreção urinária de manitol de voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005	81
Figura 4 Distribuição da relação de percentual de excreção urinária de lactulose/manitol de voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005	81
Figura 5 Distribuição do percentual de excreção urinária de lactulose de casos de tuberculose pulmonar e controles sadios que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005	89
Figura 6 Distribuição do percentual de excreção urinária de manitol de casos tuberculose pulmonar e controles sadios que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005	89
Figura 7 Distribuição da relação de percentual de excreção urinária de lactulose/manitol de voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005	90
Figura 8 Concentração sérica máxima e limites esperados de rifampicina em voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005	91
Figura 9 Concentração sérica máxima e limites esperados de isoniazida em voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005	92
Figura 10 Concentração sérica máxima e limites esperados de pirazinamida em voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005	93

LISTA DE TABELAS

	Página	
Tabela 1	Tuberculose: sumário dos coeficientes de incidência e mortalidade por cem mil habitantes no mundo, Brasil, Nordeste, Ceará e Fortaleza, fonte e ano da publicação e anos de referência	30
Tabela 2	Caracterização quanto à idade e ao sexo dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza – CE, 2004-2005	73
Tabela 3	Caracterização quanto a peso atual, altura, índice de massa corpórea (IMC), peso habitual e peso no início do tratamento dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza – CE, 2004-2005	75
Tabela 4	Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) segundo a classificação do estado nutricional pelo índice de massa corporal (IMC), Fortaleza –CE, 2004-2005	76
Tabela 5	Concentração sérica média de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza –CE, 2004-2005	78
Tabela 6	Distribuição de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) quanto à concentração sérica de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina, Fortaleza –CE, 2004-2005	79
Tabela 7	Concentração urinária de lactulose, manitol e da relação lactulose/manitol em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza –CE, 2004-2005	80
Tabela 8	Caracterização quanto à idade e ao sexo dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005	82
Tabela 9	Caracterização quanto a peso atual, altura, índice de massa corpórea, peso habitual de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005	84
Tabela 10	Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, segundo a classificação do estado nutricional pelo índice de massa corporal (IMC), Fortaleza – CE, 2004-2005	85

Tabela 11	Concentração sérica média de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005	86
Tabela 12	Distribuição quanto à concentração sérica de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza – CE, 2004-2005	87
Tabela 13	Concentração urinária de lactulose, manitol e da relação lactulose/ manitol em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram à dosagem sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, Fortaleza-CE, 2004-2005	88
Tabela 14	Concentração sérica duas horas e seis horas depois da ingestão de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e concentração máxima observada em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005	91
Tabela 15	Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) quanto a terem ou não, concentração sérica normal esperada de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, Fortaleza-CE, 2004 -2005	94
Tabela 16	Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) quanto ao número de drogas antituberculose que alcançaram nível normal esperado em sua concentração máxima, Fortaleza-CE, 2004-2005	95
Tabela 17	Correlação entre concentração sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida dosadas 2 horas e 6 horas depois da ingestão e suas concentrações máximas com a concentração urinária de lactulose, manitol, e a relação lactulose/manitol em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005	98
Tabela 18	Correlação entre concentração sérica máxima de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e a concentração urinária de lactulose, manitol, e a relação lactulose/manitol corrigida pelo índice de massa corporal em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005	99
Tabela 19	Correlação entre concentração sérica máxima de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e a concentração urinária de lactulose, manitol, e a relação lactulose/manitol corrigida pelo índice de massa corporal e pela dependência do álcool em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005	100

LISTA DE SIGLAS

BCG	Bacilo de <i>Calmette- Guérin</i>
CH 2H	Concentração sérica de isoniazida após 2 horas da ingestão
CH 6H	Concentração sérica de isoniazida após 6 horas da ingestão
CRM 2H	Concentração sérica de rifampicina após 2 horas da ingestão
CRM 6H	Concentração sérica de rifampicina após 6 horas da ingestão
CPZA 2H	Concentração sérica de pirazinamida após 2 horas da ingestão
CPZA 6H	Concentração sérica de pirazinamida após 6 horas da ingestão
CSCR	Centro de Saúde Carlos Ribeiro
DFC	Dose fixa combinada
DOTS	“ <i>Directly Observed Treatment Strategy</i> ” - Estratégia de tratamento diretamente observado
E ou EMB	Etambutol
HPLC	“ <i>High Performance Liquid Chromatography</i> ” - Cromatografia Líquida de Alta Pressão
HPLC-PAD	“ <i>High Performance Liquid Chromatography with Pulsed Amperometric Detection</i> ” Cromatografia Líquida de Alta Pressão com detecção amperométrica de pulso
H ou INH	Isoniazida
Hab	Habitante
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HIV/TB	Infecção simultânea por vírus da imunodeficiência adquirida e <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea ou corporal
INH ou H	Isoniazida
IUATLD	“ <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases</i> ” União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares
L	Lactulose
L/M	Razão Lactulose/Manitol
M	Manitol
MDR ou MR	<i>Multidrug resistant tuberculosis</i> ; Tuberculose multidroga resistente
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAS	Ácido para-aminosalicílico
PI	Permeabilidade intestinal
PPD	Purified Protein Derivative – teste tuberculínico

Z ou PZA	Pirazinamida
RFLP	<i>“Restriction Fragment Length Polymorphism”</i> – Polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição
R ou RM	Rifampicina
S ou SM	Estreptomicina
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TBMR	Tuberculose multirresistente
TBMDR	Tuberculose multidroga resistente
TBXDR	<i>Extensive resistant tuberculosis.</i> Tuberculose extensamente resistente
TJ	<i>“Tight Junctions”</i> Zonas de oclusão
UICTER	<i>“Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias”</i> – União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Respiratórias
WHO	<i>“World Health Organization”</i> – Organização Mundial de Saúde
XDR	<i>Extensive resistant tuberculosis.</i> Tuberculose extensamente resistente

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	22
1.1 A tuberculose	23
1.1.1 Histórico	23
1.1.2 Agente etiológico	25
1.1.3 Epidemiologia da tuberculose	26
1.1.4 Tratamento da tuberculose.....	31
1.2 Barreira funcional intestinal	42
1.3 Absorção e biodisponibilidade das drogas antituberculose	46
1.4 Justificativa	50
2. OBJETIVOS	53
2.1 Objetivo geral	54
2.2 Objetivos específicos	54
3. MATERIAL E MÉTODOS	55
3.1 Considerações éticas	56
3.2 Delineamento do estudo	56
3.3 Local de realização	56
3.4 População	58
3.4.1 População-alvo	58
3.4.2 População do estudo	58
3.5 Recrutamento da amostra	58
3.5.1 Critérios de inclusão	58
3.5.2 Critérios de exclusão	59
3.5.3 Critérios de retirada	59
3.6 Protocolo clínico	60
3.6.1 Triagem dos voluntários	60
3.6.2 Coleta de informações clínico-epidemiológicas	60
3.6.3 Avaliação do grau de nutrição	61
3.6.4 Avaliação de dependência de álcool	62
3.6.5 Procedimentos laboratoriais	62
3.7 Considerações estatísticas	67
3.7.1 Cálculo do tamanho da amostra	67

3.7.2	Análise estatística	68
4.	RESULTADOS	70
4.1	Estudo da barreira funcional intestinal	71
4.1.1	Caracterização da população no estudo	71
4.1.2	Descrição socioepidemiológica da população estudada	73
4.1.3	Avaliação antropométrica	75
4.1.4	Descrição clínica e bioquímica	77
4.1.5	Avaliação da barreira funcional intestinal	80
4.2	Estudo da biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida	82
4.2.1	Caracterização da população no estudo	82
4.2.2	Descrição socioepidemiológica da população	82
4.2.3	Avaliação antropométrica	83
4.2.4	Descrição clínica e bioquímica	85
4.2.5	Avaliação da barreira funcional intestinal	88
4.2.6	Avaliação da biodisponibilidade das drogas antituberculose	90
4.3	Correlação entre permeabilidade intestinal e biodisponibilidade das drogas antituberculose	96
5.	DISCUSSÃO	101
5.1	Considerações sobre o teste de permeabilidade intestinal..	104
5.2	Biodisponibilidade das drogas antituberculose	107
6.	CONCLUSÃO	112
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
	APÊNDICES	126
	Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido	127
	Apêndice B - Entrevista de triagem	128
	Apêndice C - Questionário	129
	Apêndice D - Planilha de resultados de exames	131
	Apêndice E - Valores normais de testes bioquímicos em adultos utilizados como referência no Hospital Universitário Walter Cantídio.....	132
	ANEXOS	133
	Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética	134

Anexo B – Mapa de Fortaleza e do Bairro Jacarecanga	135
Projetos aprovados por fontes financiadoras	136
Má absorção de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e recuperação da barreira funcional intestinal com alanil-glutamina na tuberculose pulmonar. Aprovado pelo CNPq Edital 02/2006 - Universal	137
Centro de cromatografia para estudo da barreira funcional intestinal e biodisponibilidade de drogas antituberculose. Aprovado pela FUNCAP: Edital 03/2006 - Infra-Estrutura de Laboratórios.	175
Artigos em preparação e publicados	188
FAÇANHA, M. C.; GONDIM, A. M. B.; PINHEIRO, V. G. P.; BARROSO, E. C.; PELOQUIN, C. A.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. M. Absorção, permeabilidade intestinal e biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa (em preparação).	189
PINHEIRO, V. G. F.; RAMOS, L. M. A.; MONTEIRO, H. S. A.; BARROSO, E. C.; FAÇANHA, M. C. ; PELOQUIN, C A, GUERRANT, R L, LIMA, A A M. Intestinal permeability and malabsorption of rifampin and isoniazid in active pulmonary tuberculosis. Braz. J. Infect. Dis. , v. 10, p. 374-379, 2006.	211
FAÇANHA, M. C. Evolução da mortalidade por tuberculose em Fortaleza (CE), entre 1980 e 2001. J. Bras. Pneumol. , v. 36, p. 553-558, 2006.	217
FAÇANHA, M. C. Tuberculose: subnotificação de casos que evoluíram para o óbito em Fortaleza-CE. Rev. Bras. Epidemiol. , v. 8, p. 25-30, 2005.	223
FAÇANHA, M. C. ; GUERREIRO, M. F. F.; PINHEIRO, A. C.; LIMA, J. R. C.; VALE, R. L. R. S.; TEIXEIRA, G. F. D. Resgate de casos subnotificados de tuberculose em Fortaleza -CE, 2000-2002. Bol. Pneumol. Sanit. , v. 1, p. 3-16, 2003.	229

- FAÇANHA, M. C.; GONDIM, A. B., SALGUEIRO, M. F.;** **233**
SILVEIRA, C. B.; REBOUÇAS, L. N., SILVEIRA, C. B.
Investigação de contatos de tuberculose em local de trabalho.
Bol. Pneumol. Sanit., v. 12, p. 159-162, 2005.
- FAÇANHA, M. C., PINHEIRO, A. C.** Doenças respiratórias **236**
agudas em serviços de saúde entre 1996 e 2001, Fortaleza,
CE. **Rev. de Saúde Pública**, v. 38, p. 346-350, 2004.
- FAÇANHA, M. C.** Impacto da vacinação de maiores de 60 **240**
anos para influenza sobre as internações e óbitos por doenças
respiratórias e circulatórias em Fortaleza - CE - Brasil. **J. Bras.**
Pneumol., v. 31, p. 415-420, 2005.
- FAÇANHA, M. C.; PINHEIRO, A. C.** Comportamento das **246**
doenças diarréicas agudas em serviços de saúde de Fortaleza,
Ceará, Brasil, entre 1996 e 2001. **Cad. Saúde Pública**, v. 21,
p. 109-118, 2005.
- FAÇANHA, M. C.** Casos de cisticercose em pacientes **252**
internados pelo sistema Único de Saúde: distribuição no
Estado do Ceará. **Rev. Soc. Bras. Med.Trop.**, v. 39, p. 484-
487, 2006.
- FAÇANHA, M. C.; MENEZES, B. L. F.; FONTENELE, A. D. B.;** **256**
MELO, M. A.; PINHEIRO, A. S.; CARVALHO, C. S.; PORTO, I.
A.; PINHEIRO, L. O. C. Conhecimento sobre Reprodução e
Sexo Seguro de Adolescentes de uma Escola de Ensino Médio
e Fundamental de Fortaleza. **J. bras. Doenças Sex. Transm.**,
v. 16, n. 2, p. 5-9, 2004.
- FAÇANHA, M. C.; PINHEIRO, A. C.; FAUTH, S.; LIMA, A. W.** **261**
D. B. C.; SILVA, V. L. P.; JUSTINO, M. W. S.; COSTA, E. M.
Busca ativa de óbitos em cemitérios da Região Metropolitana
de Fortaleza, 1999 a 2000. **Epidemiologia e Serviços de**
Saúde, v. 12, p. 131-136, 2003.

FACANHA, M. C.; PINHEIRO, J. R. C. L.; FERREIRA, M. L. L. T.; TEIXEIRA, G. F. D.; ROUQUAYROL, M. Z. Hanseníae: subnotificação de casos em Fortaleza – Ceará, Brasil. Na. Brás. Dermatol. v. 81, n. 4, p.329-33, 2006.	267
FACANHA, M. C.; MONROE, A. C. P. Occupational and nosocomial transmission of varicella. Braz. J. Infect. Dis. , v. 10, n. 2, p. 156-58, 2006.	272
Capítulo de livro	275
ROUQUAYROL, M Z, FAÇANHA, M. C. , VERAS, F. M. F. Aspectos Epidemiológicos das Doenças Transmissíveis In: Epidemiologia & Saúde. 6 ed. Rio de Janeiro - RJ : Medsi, 2003, p. 229-288.	276

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 A tuberculose

1.1.1 Histórico

O termo tuberculose descreve um amplo espectro de manifestações clínicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* e, mais raramente, por *M. bovis* (FITZGERALD; HAAS, 2005).

Em seus primórdios, provavelmente a tuberculose acometeu os animais antes de atingir o homem. Possivelmente, uma variante de *M. bovis* foi transmitida ao homem por leite, carne ou aerossóis (MELLO; HIJJAR, 2002). A hipótese mais tradicional sugere que esta transmissão ocorreu quando bois primitivos, os auroques (*Bos primigenius*), foram domesticados há oito mil anos (PRAT; SOUZA, 2003).

A infecção era endêmica na antiguidade e conhecida por egípcios, gregos, árabes e outros povos do oriente (FITZGERALD; HAAS, 2005). Foi encontrada na coluna vertebral de fósseis do período neolítico, pré-colombiano e do antigo Egito (MELLO; HIJJAR, 2002). Nas Américas, a infecção foi introduzida por caçadores nômades que migraram da Ásia e da Europa ou foi adquirida a partir de reservatório ambiental. Arqueologistas demonstraram a existência de tuberculose em diversas gerações de imigrantes, sugerindo que o bacilo pode ter sido reintroduzido por diversas ondas migratórias. Comprovação da infecção foi vista principalmente em ossos recuperados nas regiões desérticas do Peru, Chile e Venezuela (PRAT; SOUZA, 2003), entretanto, a tuberculose não representou um problema maior até o surgimento das cidades, com suas aglomerações e saneamento deficiente.

A concepção que a sociedade teve da tuberculose foi sendo modificada ao longo dos tempos. Houve um período em que se referiam à tuberculose como uma doença decorrente da miséria em que vivia a população; houve uma fase em que se acreditava estar ligada à hereditariedade; outra concepção era a de que vinha do “outro”, resultado do comportamento amoral, desregrado, o que tornava culpado o indivíduo doente; também se acreditou ser decorrente de ar impuro, de local com aglomeração e sem higiene (GONÇALVES, 2000).

Nos séculos XVII e XVIII, houve grande redução da mortalidade e da morbidade por tuberculose na Europa e na América do Norte, possivelmente por melhoria nas condições socioeconômicas, o que promove nutrição e padrão de trabalho e vida melhores. A invenção do estetoscópio, a descrição das lesões pulmonares que levaram ao entendimento da patologia e patogênese da tuberculose feita por Laennec, o estabelecimento da natureza infecciosa da doença feito por Villemin e a demonstração do agente etiológico feita por Koch marcaram o desenvolvimento dos avanços no conhecimento da tuberculose e nas formas de controle (SCHLUGER, 2005). A utilização da fluoroscopia entre as décadas de 1930 e 1940, seguida da utilização de miniaturas de radiografias e posteriormente de radiografias de tórax e tomografias computadorizadas colaboraram para a melhora do diagnóstico da doença (MITCHISON, 2005).

Nos últimos cem anos de história da tuberculose, fomos beneficiados pelo progresso científico e clínico, no entanto houve aumento de prevalência de resistência às drogas utilizadas para o tratamento em muitos países, o que significa controle inadequado da doença. Mesmo nos Estados Unidos da América, entre 1985 e 1992, houve considerável aumento na incidência da tuberculose, atribuído à disseminação da infecção por HIV (vírus da imunodeficiência adquirida), imigração de pessoas provenientes de países com alta prevalência, concentração de casos em hospitais, abrigos e prisões e deterioração das medidas de controle (MURRAY, 2004).

HIV e *M. tuberculosis* têm interação sinérgica. A infecção por HIV é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da tuberculose doença, isto é, as pessoas co-infectadas têm trinta por cento de chance de desenvolver a doença, enquanto naqueles sem a infecção por HIV, a chance é de cinco a seis por cento. Cerca de nove por cento dos casos de tuberculose do mundo (31 por cento dos casos da África) estão associados ao HIV, bem como doze por cento dos óbitos. As manifestações clínicas nas infecções avançadas por HIV são atípicas, sendo causa freqüente de doença extr-pulmonar. Esse fato, associado à baixa sensibilidade da baciloscopia do escarro tornam o diagnóstico mais difícil, retardando-o. A interação entre as drogas antituberculose e anti-HIV tornou o tratamento da tuberculose mais complicado (SHARMA; MOHAN; KADHIRAVAN, 2005).

1.1.2 Agente etiológico

Características do bacilo

O termo bacilo da tuberculose designa duas espécies da família *Mycobacteriaceae*, da ordem Actinomycetales: *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis*. Outras três espécies compõem o complexo *M. tuberculosis*: *M. microti*, patógeno de roedores, *M. africanum* e *M. canetti*, ambos responsáveis por raros casos na África. *M. bovis* – Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) também pode ser responsável por doença em imunocomprometidos, como nos pacientes que recebem BCG para tratamento de neoplasia de bexiga. Porém, devido à raridade das manifestações clínicas causadas pelas outras espécies, bacilo da tuberculose é praticamente sinônimo de *M. tuberculosis* (FITZGERALD; HAAS, 2005).

O homem é o único reservatório desse bacilo, embora diversos animais sejam sensíveis à infecção. É um bacilo aeróbico, não esporulado, não móvel, que apresenta uma parede celular que contém grande quantidade de lipídios de alto peso molecular. Multiplica-se de forma lenta, sendo necessárias de quinze a vinte horas para sua duplicação, quando para a maioria das bactérias, esse tempo é de menos de uma hora (FITZGERALD; HAAS, 2005). A velocidade de duplicação depende da oferta de oxigênio, do pH do meio e da concentração de nutrientes (MELLO; HIJJAR, 2002). Em geral, as colônias tornam-se visíveis em meio sólido, de três a oito semanas depois da sementeira. O microrganismo tende a se multiplicar em grupos paralelos, deixando a colônia com aspecto de serpentina. O genoma circular completo de 4.4 Mb da cepa H37Rv já foi descrito (FITZGERALD; HAAS, 2005).

M. tuberculosis é incapaz de gerar formas de resistência como os esporos; mas tem uma parede celular hidrofóbica altamente complexa e crescimento muito lento, podendo ficar em latência por período prolongado de tempo (CARDONA; AMAT, 2006).

O termo bacilo álcool-ácido resistente praticamente refere-se apenas às micobactérias, embora *Nocardia* e outros microrganismos também possam ter essas características. Após coloração por fucsina e sua fixação por calor, a bactéria resiste

à descoloração por uma solução de álcool-ácido. O microrganismo é visto como um bacilo curvo com 2 µm a 4 µm de comprimento por 0,2 µm a 0,5 µm de largura. No escarro, em geral, observam-se dois microrganismos em paralelo ou em “V”. Estima-se que são necessários 10.000 microrganismos /mL para que possam ser visualizados, de modo que a visualização de apenas um microrganismo torna o caso altamente suspeito. Em países desenvolvidos, utiliza-se uma modificação da técnica de Ziehl–Neelsen, para tornar a bactéria fluorescente e facilitar sua visualização, tornando a técnica mais sensível (FITZGERALD; HAAS, 2005). Bacilos podem ser pesquisados em qualquer fluido ou material biológico, embora nos fluidos a sedimentação por centrifugação aumente a chance de visualização. Por serem bacilos fracamente gram-positivos, aparecem como “fantasmas” na lâmina, sendo de difícil visualização nessa coloração.

A cultura é o exame considerado “padrão ouro” para a detecção de *M. tuberculosis* em espécimes clínicos. Para crescer em meio sólido (ex.: Lowenstein Jensen, Middlebrook 7H11), necessita de três a oito semanas e em meio líquido (ex.: Middlebrook 7H12), necessita de uma a três semanas.

Os ensaios de amplificação de ácido nucléico representam uma outra técnica de demonstração de *M. tuberculosis* em espécimes clínicos. Sua sensibilidade fica entre a da pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e a da cultura.

1.1.3 Epidemiologia da tuberculose

Epidemiologia da tuberculose no mundo

Estima-se que dois bilhões de pessoas (um terço da população mundial) estejam infetadas por *Mycobacterium tuberculosis*. A cada ano, nove milhões de pessoas adoecem e dois milhões morrem (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2006). A vigilância da tuberculose é feita com qualidade diferente nos diferentes países, especialmente nos países mais pobres, o que torna difícil afirmar com segurança o tamanho e as repercussões desse problema na saúde da população mundial. Essas estimativas são feitas baseadas em incidência de pacientes com escarro positivo, taxa de notificação, taxa de cobertura da

população com serviços de saúde e taxa de letalidade estimada (LAUZARDO; ASHKIN, 2000).

A mortalidade por tuberculose alcançou seu pico na Europa ocidental e nos Estados Unidos da América por volta do ano de 1800. Cem anos depois, a taxa de mortalidade ainda se encontrava em 194 óbitos por 100.000 habitantes, o que a tornava a terceira maior causa de óbito, atrás apenas das doenças cardiovasculares e influenza-pneumonia (MURRAY, 2004).

Durante as décadas de 1960 e 1970, houve grande otimismo em relação à perspectiva de controle da tuberculose. Melhorias nas condições sanitárias, de habitação e nos programas de controle da doença reduziram o risco de infecção (DOLIN; RAVIGLIONE; KOCHI, 2000). Porém, em 1993, a Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998) declarou a situação da tuberculose como uma emergência mundial, devido ao recrudescimento da doença nos países desenvolvidos e à sua expansão nos continentes asiático e americano. A Organização Mundial de Saúde atribuiu a gravidade da situação à desigualdade social, ao advento da síndrome da imunodeficiência adquirida, ao envelhecimento da população e aos grandes movimentos migratórios (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Em 2006, a Organização Mundial de Saúde estimava que a incidência mundial da tuberculose em 2004 havia sido de 140 casos/ 100.000 hab e a mortalidade em 27 óbitos/100.000 hab (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Epidemiologia da tuberculose no Brasil

A tuberculose vem mantendo sua endemicidade no Brasil, inclusive no período em que era considerada sob controle nos países industrializados (RUFFINO-NETTO, 2002). O coeficiente de incidência observado em 2003 foi de 41 por 100.000 habitantes, com tendência de queda nos últimos anos. Em 2006, a Organização Mundial de Saúde estimava que a incidência de tuberculose no Brasil em 2005 havia sido de 60 casos/ 100.000 hab e a mortalidade em 8,1 óbitos/100.000 hab (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Estima-se que 3,2% do total de casos mundiais de TB no ano 2000 tenham sido multirresistentes e que no Brasil essa proporção tenha sido de 1% (DYE et al., 2002).

Em áreas onde a transmissão da tuberculose foi reduzida, o surgimento da doença evoluiu gradualmente para indivíduos mais velhos, devido à redução anual do risco de infecção, sem redução na reativação nas pessoas já infectadas (BATES; STEAD, 2002). Sem tratamento, 60% a 70% dos pacientes com baciloscopia do escarro positiva e sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana evoluem para o óbito (BORGDORFF; FLOYD; BROEKMANS, 2002). Com a estratégia do tratamento diretamente observado, a letalidade é reduzida para menos de 5%. Nos pacientes com baciloscopia do escarro negativa, sem tratamento, a letalidade é de aproximadamente 20% e, com tratamento, reduz-se a menos de 5% (BORGDORFF; FLOYD; BROEKMANS, 2002).

No Brasil, entre 1980 e 1991, houve redução de 35% na mortalidade por tuberculose em todas as faixas etárias, exceto nos maiores de 80 anos, sendo que entre 1991 e 1996 essa redução foi pouco significativa nas pessoas de 30 anos ou mais (CHAIMOWICZ, 2001). Nos anos mais recentes, a letalidade vem se mantendo, evidenciando retardo no diagnóstico e necessidade de aprimoramento nas ações de prevenção secundária nos serviços de saúde.

Epidemiologia da tuberculose no Ceará

A situação epidemiológica da tuberculose no Ceará em sua série histórica de 1995 a 2005 mostra uma tendência de discreto declínio nas taxas de incidência. Em 2005, a taxa de incidência foi de 50,1 casos /100.000 hab (CEARÁ, 2007). A taxa de mortalidade em 2004 foi 1,7 óbito/ 100.000 hab (BRASIL, 2005).

A faixa etária mais acometida com casos novos foi a de 20 a 29 anos e mais de sessenta por cento dos pacientes não se submeteram à sorologia para HIV (CEARÁ, 2006).

Estudo de prevalência de tuberculose multirresistente em 1500 amostras de escarro coletadas entre 1990 e 1999 no estado do Ceará demonstrou que 404 cepas (27%) foram resistentes a, no mínimo, uma droga e 266 (17,7%) eram cepas multirresistentes, ou seja, resistentes a duas ou mais drogas, incluindo rifampicina e isoniazida (BARROSO et al., 2000).

A Secretaria de Estado da Saúde do Ceará, de acordo com parâmetros de indicadores epidemiológicos definidos pelo Ministério da Saúde, selecionou seis municípios prioritários para o controle da tuberculose no Ceará. O número de casos e a incidência nos seis municípios foram: Caucaia (203 casos, 73,3 casos/100.000 hab), Crato (28 e 25,7), Fortaleza (1799 e 79,7), Sobral (88, 39,3), Maracanaú (150, 80,4) e Juazeiro do Norte (158, 26,4) (CEARÁ, 2006).

Epidemiologia da tuberculose em Fortaleza

A incidência, a prevalência e o número de casos de tuberculose notificados pelo município de Fortaleza vêm apresentando tendência decrescente desde 1995. Em 2003, a taxa de incidência foi de 91,3 casos por 100.000hab e a de mortalidade de 5,6 óbitos/ 100.000 hab (FORTALEZA, 2005).

Entre as possíveis causas para esse decréscimo, estão a subdetecção e a subnotificação, além da redução real da transmissão da infecção. Observou-se subnotificação de 3% dos casos em 1995 e de 18,5% entre os anos 2000 e 2002 (FAÇANHA et al., 2003).

Tabela 1 Tuberculose: sumário dos coeficientes de incidência e mortalidade por cem mil habitantes no mundo, Brasil, Nordeste, Ceará e Fortaleza, fonte e ano da publicação e anos de referência

Área geográfica	Fonte (ano da publicação)	Incidência ²	Ano de referência	Mortalidade ³	Ano de referência
Mundo	WHO ¹ (2006)	140,0	2004	27,0	2004
Brasil	WHO ¹ (2006)	60,0	2005	8,1	2005
Nordeste	Brasil (2005)	13,4	2004	0,5	2004
Ceará	Brasil (2005)	49,1	2004	1,7	2004
Fortaleza	Fortaleza (2005)	91,3	2003	5,6	2003

¹WHO – World Health Organization

²Casos novos / 100.000 hab

³Óbitos / 100.000 hab

O coeficiente de mortalidade por tuberculose ainda se encontra elevado embora com tendência decrescente (FAÇANHA, 2006). Em 2003, foram registrados 119 óbitos no Sistema de Informação em Mortalidade, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 5,6 óbitos por 100.000 habitantes, no entanto há subnotificação de casos, o que pode explicar, pelo menos em parte, as tendências decrescentes, o que torna o problema ainda mais grave (FAÇANHA, 2005).

1.1.4 Tratamento da tuberculose

Considerando que as medidas terapêuticas utilizadas para tratar tuberculose compunham-se de sangrias, viagens no mar, repouso absoluto no leito, exercícios, equitação, cálcio, injeções de sais de ouro e outros metais, pneumotórax, pneumoperitônio, toracoplastia, em geral, em regime de internação em sanatórios, o tratamento para tuberculose passou por alterações importantes nos últimos anos (JAWAHAR, 2004).

A estreptomicina, o primeiro quimioterápico para o tratamento da tuberculose, foi descoberto em 1944; o ácido para aminossalicílico (PAS) em 1949; a isoniazida, em 1952; e a rifampicina e a pirazinamida no final da década de 1960. Com o advento dos quimioterápicos efetivos contra o bacilo da tuberculose, dois obstáculos se impuseram como os mais importantes para impedir o sucesso do tratamento: a falência durante o tratamento, por seleção de cepas resistentes, e a recidiva, tempos depois, por crescimento de microrganismos viáveis, que teriam permanecido numa forma latente, em indivíduos tratados ou infectados. Para minimizar esses problemas, o tratamento passou a ser administrado com três drogas, por 18 a 24 meses. Com o advento da rifampicina e da pirazinamida, a esterilização da lesão passou a ser possível e a duração do tratamento menor, seis meses (JAWAHAR, 2004).

Na tuberculose pulmonar cavitária, há bacilos no *caseum*, tanto na secreção intracavitária, quanto na parede da cavidade; há bacilos intracelulares, em macrófagos; há bacilos no cáseo endurecido e, possivelmente, há ainda uma quarta população de bacilos que ficariam em forma latente. Por haver diferenças de localização, de acidez do meio e de metabolismo do microrganismo, é necessário que as drogas antituberculose atuem em todos esses locais. No cáseo e na parede da cavitação, a droga que melhor atua é a isoniazida. Para os bacilos intracelulares a mais eficaz é a pirazinamida. E no cáseo sólido, extracelular, a única droga ativa é a rifampicina. Como todas essas drogas agem em bacilos metabolicamente ativos, os bacilos que se encontram em forma latente são virtualmente inacessíveis a essas drogas (DICKINSON; MITCHISON, 1970).

Bacilos intracelulares viáveis impedem a fusão dos lisossomos com os vacúolos fagocitários, evitando a degeneração do macrófago; com a morte do bacilo, essa fusão ocorre, promovendo a destruição do macrófago. Uma boa droga para atuar na infecção por *M. tuberculosis* nessa fase da infecção deve ser capaz de eliminar os macrófagos parasitados e impedir que os bacilos viáveis que escapem desses macrófagos venham a penetrar noutras células, mantendo-se viáveis nelas (CARDONA; AMAT, 2006).

As pessoas com infecção latente pelo bacilo da tuberculose representam um reservatório do bacilo. Nos países com baixa incidência da doença, há grande preocupação com esses portadores, visto que seu tratamento é feito com isoniazida durante nove meses, o que dificulta muito a adesão ao tratamento. Em 1998, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendou o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para esse grupo populacional (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998), entretanto, até o momento, não há novas drogas que possam substituir a isoniazida em tratamentos mais curtos.

Nos países com alta incidência, a principal estratégia para o controle da tuberculose é o tratamento dos pacientes capazes de transmitir a infecção para outras pessoas. Nesse grupo de pacientes potencialmente transmissores de *Mycobacterium tuberculosis*, há preocupação especial com aqueles que eliminam bacilos no escarro, isto é, portadores da tuberculose na forma pulmonar bacilífera (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

Para que se controle a tuberculose por meio dessa estratégia, há necessidade de que todos os portadores da doença tenham acesso ao tratamento, que tomem a medicação de forma regular até o final do tratamento e que o diagnóstico possa ser feito de forma precoce.

A pobreza está historicamente associada à tuberculose; por conseguinte, de uma perspectiva econômica, a iniciativa privada nunca considerou a pesquisa em tuberculose como uma ação custo-efetiva, daí existirem poucas pesquisas e poucas perspectivas, em curto prazo, de drogas mais efetivas que promovam a cura em um período de tempo mais curto (CAMINERO, 2005).

Tratamento da tuberculose preconizado pela Organização Mundial de Saúde

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que qualquer profissional que trate um paciente com tuberculose está assumindo uma grande responsabilidade sobre a saúde pública. Por esse motivo, o profissional deve ser capaz não apenas de prescrever o medicamento, mas também de acompanhar o tratamento e estimular a adesão do paciente até o final do tratamento.

Todos os pacientes, inclusive os portadores de infecção por HIV, devem receber um esquema terapêutico de primeira linha. O esquema preconizado pela OMS é composto por rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por dois meses e mais rifampicina e isoniazida por mais quatro meses, perfazendo um total de seis meses. De preferência, as drogas devem ser administradas em doses fixas, com formulações contendo as quatro drogas, três ou duas delas para redução de risco de uso irregular de medicamentos isolados que favorece a seleção de mutantes resistentes. Pacientes que já abandonaram o tratamento, dependentes químicos, sem teto e pacientes com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva deveriam ser tratados sob observação direta, para reduzir os abandonos.

Indivíduos com tuberculose multirresistente devem ser tratados com drogas de segunda linha, com pelo menos quatro drogas, por 18 meses, e acompanhados por um profissional experiente (TUBERCULOSIS COALITION FOR TECHNICAL ASSISTANCE, 2006).

Tratamento de primeira linha para tuberculose utilizado no Brasil

O Ministério da Saúde do Brasil segue os preceitos básicos definidos pela Organização Mundial de Saúde para o tratamento da tuberculose, visando à cura individual do paciente e ao controle da transmissão do bacilo. Para isso, fornece gratuitamente todas as drogas e preconiza a supervisão das tomadas das doses, com prioridade absoluta para os “pulmonares positivos” (DALCOLMO; MELO; PINTO, 2004; BRASIL, 2002a, 2002b).

O Ministério da Saúde do Brasil padronizou, como esquema I, rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante dois meses e rifampicina e isoniazida por mais

quatro meses, completando um total de seis meses. Portanto, o esquema I preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil se diferencia do preconizado pela Organização Mundial de Saúde por ser composto por três drogas, em vez de quatro. Esse esquema terapêutico está indicado para todos os casos sem tratamento anterior, com tratamento anterior por um tempo inferior a trinta dias ou há mais de cinco anos (DALCOLMO; MELO; PINTO, 2004; BRASIL, 2002a, 2002b).

O esquema I reforçado (IR) diferencia-se do esquema I apenas nos primeiros dois meses de tratamento. Nesse período, utiliza-se rifampicina, isoniazida e pirazinamida e mais etambutol durante os primeiros dois meses de tratamento. Está indicado para retratamento, isto é, para os casos de recidiva após cura ou retorno após abandono (DALCOLMO; MELO; PINTO, 2004; BRASIL, 2002a, 2002b).

O esquema II difere do esquema I apenas na duração da segunda fase do tratamento, que, em vez de quatro meses, dura sete meses, completando um total de nove meses. Está indicado primordialmente para o tratamento de tuberculose meningoencefálica (DALCOLMO; MELO; PINTO, 2004; BRASIL, 2002a, 2002b).

O esquema III utiliza estreptomicina, pirazinamida, etambutol e etionamida por três meses e etambutol e etionamida por nove meses, completando um ano de tratamento. O esquema III está indicado para os casos de falência do esquema I ou do IR. Falência é definida como persistência da positividade do escarro no quarto ou quinto mês de tratamento ou, após dois meses de escarro negativo, uma nova positividade (DALCOLMO; MELO; PINTO, 2004; BRASIL, 2002).

Os pacientes que não curam com os esquemas anteriores são considerados pelo Consenso Brasileiro de Tuberculose como portadores de tuberculose multidroga resistente. *M. tuberculosis* isolado desses pacientes é resistente a rifampicina, isoniazida e a, no mínimo, mais uma droga, em geral, estreptomicina e/ou etambutol (DALCOLMO; MELO; PINTO, 2004). Essa definição também se diferencia da que é utilizada pela literatura internacional, em que é considerado multidroga resistente o bacilo resistente a rifampicina e isoniazida simultaneamente.

Outras drogas utilizadas para o tratamento da tuberculose

Etambutol é utilizado como parte do esquema inicial do tratamento sugerido pela Organização Mundial de Saúde. No Brasil, é indicado como parte do esquema de tratamento inicial para indivíduos que já fizeram uso de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RIP) por, no mínimo, trinta dias (esquema IR) e como parte do esquema daqueles em que houve falência do RIP (esquema III) (BRASIL, 2002). Age inibindo arabinosil transferases, que são codificadas pelo óperon embCAB. Essas enzimas estão envolvidas na polimerização de D-arabinofuranose para arabinoglicano, um componente essencial da parede celular. Em geral, etambutol é bacteriostático, podendo ser bactericida em doses elevadas (25 µg/mL) (DUCATI et al., 2006). Inibe cepas de bactérias susceptíveis a uma concentração de 1-5 µg/mL (CHAMBERS, 2001).

Aminoglicosídeos são drogas injetáveis. Estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina são utilizadas no tratamento da tuberculose. Estreptomicina é utilizada no esquema de falência (esquema III), isto é, quando deixa de haver resposta ao esquema RIP. As outras podem ser utilizadas no tratamento de tuberculose multidroga resistente. Os aminoglicosídeos inibem a síntese protéica de forma irreversível, ligando-se à subunidade 30S da proteína ribossomal. É um grupo de drogas bactericida, tanto *in vivo*, quanto *in vitro* (DUCATI et al., 2006).

Fluoroquinolonas utilizadas para o tratamento da tuberculose incluem ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina e esparfloxacina. Esses medicamentos inibem a síntese de DNA bacteriano pela inibição da topoisomerase II (DNA girase) e topoisomerase IV, que são responsáveis pelo relaxamento do DNA e separação do cromossomo replicado, respectivamente. São antibacterianos bactericidas de amplo espectro. Ciprofloxacina e levofloxacina inibem as cepas de *M. tuberculosis* em concentrações menores que 2 µg/mL. As fluoroquinolonas mais novas têm concentrações inibitórias mínimas ainda menores (DUCATI et al., 2006).

Etionamida é uma droga bacteriostática utilizada no esquema de falência, isto é, quando deixou de haver resposta a RIP (esquema III) (BRASIL, 2002). É uma

droga quimicamente relacionada a isoniazida, convertida a sulfóxido de etionamida por oxidação, e bloqueia a síntese de ácido micólico. Inibe a maioria dos bacilos da tuberculose em concentrações de 2,5 µg/mL (DUCATI et al., 2006).

Cicloserina é um análogo estrutural da D-alanina, impede a incorporação de D-alanina no pentapeptídeo peptidoglican pela inibição da alanina racemase. Inibe cepas de *M. tuberculosis* em concentrações de 15-20 µg/mL (DUCATI et al., 2006)

Ácido paraaminisalicílico é um antimetabólito que interfere na incorporação de ácido paraaminobenzóico no ácido fólico. Inibe *M. tuberculosis* em concentrações de 1-5 µg/mL (DUCATI et al., 2006).

Outras drogas podem ser utilizadas como parte do esquema de tratamento de tuberculose multidroga resistente. Entre elas, citam-se: 1. Clofazimina tem mecanismo de ação desconhecido, provavelmente envolve a ligação do DNA, tem ação antimicobacteriana e propriedades imunossupressoras, é bacteriostático e inibe *M. tuberculosis* em concentrações inferiores a 1,0 mg/mL; 2. Amoxacilina-clavulonato inibe a síntese da parede bacteriana, tendo ação bactericida; 3. Claritromicina inibe a síntese protéica, ligando-se à subunidade 50S do RNA ribossomal, bloqueando reações de translocação aminoacil e a formação dos complexos iniciais; 4. Rifabutina tem atividade semelhante à da rifampicina, inibe a síntese de RNA bacteriano, ligando-se fortemente à subunidade β da RNA polimerase bacteriana dependente de DNA, pode ser utilizada para tratar cepas resistentes a rifampicina e para prevenção e tratamento de micobacteriose atípica em pacientes com aids; 5. Thiacetazona tem mecanismo de ação desconhecido, é bacteriostática e tem resistência cruzada com isoniazida e etionamida (DUCATI et al., 2006).

Novas drogas para o tratamento da tuberculose

Nenhuma das drogas atualmente em uso é capaz de reduzir o tempo de administração do tratamento, o que dificulta a adesão do paciente. Por esse motivo, estão sendo estudadas várias drogas dirigidas para alvos específicos, uma vez que o DNA de *M. tuberculosis* já é completamente conhecido. Também estão sendo

avaliadas novas formas de liberação dos fármacos já utilizados (TOIT; PILLAY; DANWERTS, 2006).

Entre as novas formulações dos medicamentos já utilizados, cita-se a utilização de micropartículas de isoniazida com consistências diferentes (porosas, não porosas e duras), envoltas por membrana de polímero degradável composto por DL-lactídeo-co-glicolídeo (PLG), administrada por via subcutânea. Isoniazida e rifampicina podem ser administradas por aerossol, em forma de micropartículas envoltas em polímeros de PLG ou PLGA (ácido polilático-co-glicólico). Rifampicina, isoniazida e pirazinamida também podem ser aerosolisadas e administradas sob a forma de nanopartículas, utilizando alginato ou nanocristais em água. Isoniazida e pirazinamida também podem ser preparadas com PLGA e administrada sob a forma de depósito (TOIT; PILLAY; DANWERTS, 2006).

Em uma minirrevisão, Ballell et al. (2005) citam 48 novos compostos que estão sendo estudados. Vinte e cinco deles têm mecanismo de ação conhecido ou possivelmente conhecido, enquanto os outros têm mecanismo de ação desconhecido. Estão sendo seguidos diversos parâmetros para a seleção dessas novas famílias de drogas, entre eles: concentração inibitória mínima, alvo terapêutico conhecido, parâmetros físico-químicos de quantificação das drogas, baixa toxicidade, número de etapas necessárias para a síntese. Uma das drogas mais promissoras é PA-824, um composto da família nitroimidazopiran, cujo alvo é uma enzima envolvida na biossíntese de micolato. Uma vantagem dessa droga, que está sendo avaliada por um consórcio público-privado, é não inibir as isoenzimas do citocromo P 450 e poder ser utilizada junto com as drogas anti-retrovirais. Essa droga entrou em ensaio clínico fase 1 em junho de 2005 (ONYEBUJOH et al., 2005).

Uma outra droga promissora é diarilquinolona R207910, por ser muito potente contra a maioria das cepas de *M. tuberculosis* (MIC 0,03 a 0,12), por exercer sua ação sobre ATP sintetase da bomba de próton e por não ter resistência cruzada com outras drogas, entretanto pode ter pouca solubilidade. Os estudos de fase 1 dessa droga já foram completados (ONYEBUJOH et al., 2005).

Do grupo das quinolizinas e piridonas, dois compostos estão sendo testados: KRQ-10018, sintetizado na Coreia, e LL3858, sintetizado na Índia. Esta

última parece ser menos tóxica que a isoniazida e poder reduzir a duração do tratamento (ONYEBUJOH et al., 2005). SQ109 é um análogo do etambutol e está em teste pré-clínico (ONYEBUJOH et al., 2005).

Copp (2003) catalogou 352 compostos com ação antimicobacteriana isolados de fontes terrestres ou marinhas pertencentes a diversas classes como os alcanos, alcenos, alcinos e aromáticos simples, quinonas fenólicas e acetogênicas, peptídeos, alcalóides, terpenos e esteróides. Porém, devido à toxicidade, solubilidade e outras limitações farmacocinéticas, esses produtos naturais não podem ser utilizados para o tratamento, mas seus “esqueletos” podem servir como ponto de partida para o desenvolvimento de novas drogas. Basso e cols (2005) desenvolvem pesquisas para desenvolvimento de técnicas que levem à caracterização de princípios ativos extraídos da flora brasileira, incluindo a flora cearense, que possam ser utilizados no tratamento das endemias negligenciadas.

Embora haja pesquisa nessa área, os estudos ainda se encontram em fases iniciais, não permitindo o uso dessas drogas em curto prazo (BALLELL et al. 2005). Além disso, há relutância da indústria farmacêutica em investir no desenvolvimento de drogas para tratar tuberculose pois o retorno financeiro dessas drogas não é suficiente para cobrir os investimentos (ONYEBUJOH et al., 2005).

Principais características e mecanismos de resistência às drogas utilizadas como primeira linha para o tratamento

A rifampicina é um derivado semi-sintético da rifamicina produzida por *Streptomyces mediterranei* e tem peso molecular de 823 Daltons, sendo considerada uma molécula grande. Tem boa penetração tecidual e nas células fagocíticas. É bactericida para micobactéria, inclusive para as que são de difícil acesso a outras drogas, isto é, para as que estão intracelulares ou dentro de abscessos e em cavidades; microrganismos suscetíveis são inibidos *in vitro* em uma concentração de 1 µg/mL (CHAMBERS, 2001). Atinge concentração máxima em duas horas depois da administração oral e sua meia vida em humanos é de duas a quatro horas. Entre 60% e 80%, liga-se a proteínas. Tem eliminação hepática (80%) e renal (10%) (MEHTA et al., 2001). Rifampicina inibe a RNA sintetase, ligando-se à subunidade B da polimerase de RNA dependente de DNA bacteriano, inibindo sua

transcrição e induzindo a bactéria à morte. Cerca de 96% dos casos de resistência a rifampicina envolve mutação no gene *rpoB* que codifica a enzima da cadeia beta, produzindo resistência à droga pela redução de sua afinidade com a polimerase (DUCATI et al., 2006).

A isoniazida é a hidrazida do ácido nicotínico. É uma molécula simples pequena (peso molecular 127 Daltons) e hidrossolúvel. *In vitro*, é capaz de inibir a maioria dos bacilos da tuberculose a uma concentração de 0,2 µg/ml. Em geral, atinge o pico máximo de concentração sérica uma a duas horas depois da ingestão (CHAMBERS, 2001). Pode penetrar nos fagócitos, sendo ativa contra bactérias no meio intracelular e extracelular. Sua ação bactericida é exercida inibindo os primeiros estágios da formação de ácido micólico, um componente essencial da parede bacteriana. A isoniazida é uma pro-droga sintética que necessita dos produtos do gene estrutural *katG* para sua ativação. Uma vez metabolizada pela enzima catalase-peroxidase de *M. tuberculosis*, isoniazida se torna uma droga ativa e inibe a atividade da enzima redutase enoyl-ACP (CoA - codificada pelo gene *inhA*) na presença de NADH OU NAD⁺. Resistência a isoniazida envolve pelo menos quatro genes: *katG*, que codifica a enzima catalase-peroxidase, mediando a susceptibilidade e resistência à isoniazida; *inhA*, que contribui para o alongamento de ácidos graxos, *ahpC*, que codifica a hidroperoxidase alquil redutase C; e *oxyR* que é um regulador importante do estresse oxidativo (DUCATI et al., 2006).

A pirazinamida é um parente estável da nicotinamida, levemente solúvel em água. É uma molécula pequena, 123 Daltons. É capaz de inibir micobactéria a uma concentração de 20 µg/ml. Exerce sua atividade no meio intracelular, onde o pH é ácido, não tendo ação em pH neutro. Uma a duas horas depois da ingestão oral de dose de 25 mg/kg atinge concentração sérica de 30-50 µg/mL (CHAMBERS, 2001). Pirazinamida, diferente das outras drogas antituberculose, não tem um alvo de ação específico e ativo apenas contra *M. tuberculosis*. Há evidências de que a pirazinamida entra em *M. tuberculosis* por difusão passiva, sendo convertida a ácido pirazinóico pela atividade da enzima pirazinamidase/nicotinamidase e é excretada por uma bomba de efluxo fraca. Em meio ácido, o ácido pirazinóico protonado se acumula e é reabsorvido, causando lesão celular. Pirazinamida e ácido pirazinóico podem desenergizar a membrana, pelo colapso do potencial de membrana, afetando

a função do transporte através da membrana, em pH ácido (DUCATI et al., 2006). A resistência ocorre por mutação no gene *pncA* o que impede a conversão de pirazinamida em sua forma ativa: ácido pirazinóico.

Resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos antituberculose

Diferente de muitas espécies bacterianas, em geral, há pouca variação na susceptibilidade de *Mycobacterium tuberculosis* às drogas de primeira linha utilizadas para o tratamento, de modo que é possível estabelecer um limite de concentração inibitória mínima, a partir do qual se podem diferenciar cepas sensíveis de resistentes. (MITCHISON, 2005). Testes de sensibilidade a drogas passaram a ser utilizados na década de 1950 em meio líquido e, posteriormente, em meio sólido. O método mais utilizado é o das proporções. Quando mais de um por cento das bactérias é capaz de se multiplicar na presença da droga testada, em relação ao meio de cultura sem a droga, diz-se que há resistência. A concentração da droga é essencial para a eliminação da bactéria do meio. Testes moleculares rápidos já são usados para identificação de espécies de micobactérias, identificação de micobactérias em material biológico e teste de susceptibilidade a drogas.

Ao contrário do que ocorre com a maioria das infecções bacterianas, para as quais existem diversas drogas com eficácia comparável, quando *M. tuberculosis* desenvolve resistência às drogas de primeira linha para o tratamento, a taxa de cura, quase invariavelmente, é menor com as outras drogas utilizadas para o tratamento, além de prolongar em duas a quatro vezes o tempo de tratamento e ter um custo bem mais elevado (PERRI; BONORA, 2004). A duração mínima do tratamento de tuberculose causada por bacilos resistentes a rifampicina e a isoniazida (multidroga resistente – MDR) é de 18 meses (FAUSTINI; HALL; PERUCCI, 2006).

Entre os principais fatores de risco para o surgimento de bacilos multidroga resistentes citam-se a epidemia de infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), o crescimento da pobreza nas áreas urbanas, a imigração de pessoas provenientes de áreas com alta endemicidade, a negligência das práticas de controle e desestruturação dos serviços nos locais em que se imaginava que a doença estivesse controlada. O controle da tuberculose se apóia na cura dos potenciais transmissores do bacilo e a falta de investimento no controle da

tuberculose acarreta retardo no diagnóstico, atraso no reconhecimento da resistência a drogas, esquemas terapêuticos inapropriados, indisponibilidade dos medicamentos, pouca adesão ao tratamento tanto do paciente, quanto dos profissionais (FAUSTINI; HALL; PERUCCI, 2006). Além desses fatores, são também importantes o aumento da vulnerabilidade e da oportunidade de adquirir tuberculose (devido à superpopulação e exposição a pacientes com tuberculose multirresistente em visitas a hospitais) e a má absorção de drogas, que resulta em níveis terapêuticos subótimos (SHARMA; MOHAN, 2004).

Uma cavidade geralmente contém entre 10^7 e 10^9 bacilos. Plasmídios ou outros elementos genéticos ainda não foram detectados como causadores de resistência, o que implica apenas as mutações como responsáveis pela resistência. Porém, a mutação que causa resistência à isoniazida ocorre em uma para cada 10^6 bactérias e à rifampicina, em uma para cada 10^8 ; a probabilidade de que a resistência ocorra simultaneamente para as duas drogas é de uma para 10^{14} bactérias (SHARMA; MOHAN, 2004). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, entre 1999 e 2002, a prevalência de tuberculose multidroga resistente era de 1,7% entre os pacientes em geral, 1,1% nos casos novos e 7% nos casos previamente tratados (FAUSTINI; HALL; PERUCCI, 2006).

Em 2005, na África do Sul, foram detectados casos de tuberculose resistentes a uma extensa lista de medicamentos. A cepa isolada desses casos foi denominada cepa XDR (extensamente resistente) e definida como resistente a isoniazida e rifampicina, como todas as multidroga resistentes (MDR), e também a fluoroquinolonas e, no mínimo, a uma das seguintes: capreomicina, canamicina e amicacina. Análise por genotipagem identificou uma única cepa responsável por 85% dos 46 casos testados e que já estaria circulando na África do Sul há, pelo menos, uma década. Essa cepa já foi detectada em 17 países (RAVIGLIONE; SMITH, 2007).

1.2 Barreira funcional intestinal

Absorção intestinal adequada depende de diversos fatores, incluindo a mistura mecânica, a produção e a atividade de enzimas, a função adequada da mucosa, a irrigação sanguínea adequada, a motilidade intestinal e ecologia microbiana normal (OWENS; GREENSON, 2007).

Em condições fisiológicas, o epitélio do intestino delgado representa uma barreira que impede a entrada no organismo de solutos, microrganismos e antígenos luminiais, entretanto essa barreira também tem a função de apresentar alguns antígenos de bactérias intestinais, promovendo a maturação do sistema imune e a evolução da imunotolerância, para a composição de uma resposta inflamatória adequada à infecção (LAUKOETTER; BRUEWER; NUSRAT, 2006).

No intestino, uma única camada de células epiteliais faz a interface entre o compartimento tissular e o ambiente luminal. As células epiteliais são unidas por uma série de junções intercelulares. O movimento de líquidos e de solutos através das células epiteliais polarizadas pode ocorrer tanto por via transcelular quanto por via paracelular. A junção intercelular mais apical é denominada de complexo juncional apical, que é composto por zona de oclusão (*tight junction*) e zona de adesão (*adherens junction*). A zona de oclusão é uma passagem semipermeável que regula o movimento passivo de líquidos luminiais e solutos através da via paracelular. Também limita a passagem de proteínas e lipídios e contribui para a manutenção da polarização da membrana. A zona de adesão é importante na regulação de adesão intercelular (LAUKOETTER; BRUEWER; NUSRAT, 2006)

Placas protéicas compõem verdadeiras pontes citoplasmáticas nas zonas de oclusão (*tight junctions*). As principais proteínas transmembrana são representadas pelas ocludinas, claudinas, moléculas de adesão funcional, receptor de adenovírus e coxsackievírus e E-caderina. Claudina é importante na permeabilidade da junção intercelular. O papel das outras proteínas ainda não está bem definido (LAUKOETTER; BRUEWER; NUSRAT, 2006).

As drogas antituberculose utilizadas no tratamento de primeira linha são administradas por via oral. Desse modo, para que tenham atuação adequada nos

locais onde se alojam os bacilos, precisam ser bem absorvidas pela mucosa intestinal, ter boa concentração sanguínea e devem ser transportadas na quantidade apropriada.

A pesquisa de substâncias reductoras nas fezes tem sido utilizada há longo tempo como um marcador grosseiro da redução da capacidade absorptiva da mucosa intestinal, sendo um indicador indireto de lesão não específica da mucosa intestinal ou de deficiência congênita de dissacaridases intestinais (lactase e sacarase), capaz de reduzir sua capacidade absorptiva. Mas, fornece poucas informações sobre possíveis alterações dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na regulação da permeabilidade intestinal.

A seleção de um método para a avaliação da permeabilidade intestinal deve ser baseada no conhecimento das propriedades da(s) substância(s) teste a ser(em) utilizada(s), bem como no entendimento das vias de permeação intestinal, além da avaliação dos outros fatores que podem alterar o seu resultado final.

A substância teste ou marcador ideal para a avaliação da permeabilidade intestinal, uma vez ingerida por via oral, deve ser atóxica, inerte, não degradada por bactérias intestinais, ser hidrossolúvel e atravessar a barreira intestinal obedecendo à lei de difusão. Deve seguir preferencialmente o padrão de cinética de primeira ordem, não ser metabolizada após sua absorção e ser facilmente recuperada nos fluidos biológicos. Caso vá ser recuperada e dosada na urina, de preferência não deve ser secretada nem reabsorvida pelos túbulos renais.

Testes de integridade intestinal com xilose e lactulose/manitol têm sido utilizados. O teste de xilose foi utilizado em 29 pacientes com aids e tuberculose e 15 com tuberculose sem aids para avaliar a hipótese de redução da biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida nos pacientes com a co-infecção HIV/TB (CHOUDHRI et al., 1997). O estudo evidenciou baixa absorção de xilose nos dois grupos, sem diferença na biodisponibilidade.

Apesar disso, marcadores únicos avaliam apenas uma via de absorção, isto é, a via transcelular ou a via paracelular. Por esse motivo, tem-se dado preferência à utilização de testes com substâncias combinadas.

A determinação de monoaçúcares e poliaçúcares excretados na urina progrediu na década de 90, quando se passou a utilizar a metodologia de cromatografia líquida de alta pressão com detecção de pulso amperométrico (High Performance Liquid Chromatography with Pulsed Amperometric Detection, HPLC-PAD). Esta metodologia permite a análise direta de várias moléculas de açúcares com alta sensibilidade e tem sido utilizada por vários investigadores (BARBOZA Jr. et al., 1999; LUNN; NORTHROP-CLEWES; DOWNES, 1991a, 1991b; LIMA et al., 2005).

O teste diferencial de absorção de açúcar é um teste não invasivo que foi validado por estudos com biópsias, cuja especificidade e sensibilidade para atrofia severas da vilosidade são, respectivamente, 98% e 95% (NATHAVITHARANA et al., 1988). A lactulose e o manitol têm se consolidado nos últimos anos como substâncias teste preferenciais (TRAVIS; MENZIES, 1992; BAO et al., 1996; BARBOZA Jr. et al., 1999) por terem tamanhos moleculares diferentes, por serem moléculas hidrossolúveis, lipofóbicas, inertes e praticamente desprovidas de afinidade pelo sistema transportador de glicídios da mucosa intestinal. Ademais, estes açúcares são absorvidos quase exclusivamente por difusão, e pelo fato de não serem metabolizadas, nem sofrerem degradação pelas bactérias presentes no intestino, sendo excretadas e recuperadas praticamente intactos na urina.

A lactulose é um dissacarídeo com peso molecular de 342 Daltons. É composta por galactose e frutose. Sua absorção ocorre principalmente através das junções intercelulares e zonas de extrusão dos espaços intervilosos, quando ocorre morte da célula da mucosa intestinal. Praticamente não é absorvida através dos enterócitos. Serve como um marcador do transporte paracelular, refletindo a integridade da mucosa intestinal. A recuperação urinária desse açúcar, em condições normais, é mínima.

O manitol é um monossacarídeo com peso molecular de 182 Daltons. É facilmente absorvido por difusão através da parte hidrófila da membrana dos enterócitos. Serve como um marcador do transporte transcelular. Em condições normais, é recuperado em maiores quantidades na urina.

A base teórica do teste é que a quantidade de manitol recuperada na urina dá uma indicação da área da superfície de absorção do intestino delgado por ser o manitol absorvido passivamente através da mucosa, enquanto a quantidade de lactulose excretada na urina aponta para a funcionalidade das junções intercelulares, uma vez que a lactulose não é absorvida pelo enterócito e apenas uma pequena porção é absorvida por via paracelular no intestino delgado sadio. Quando existe lesão de mucosa, lactulose cruza a barreira funcional intestinal em maior quantidade (FORD et al., 1985). Se a taxa de excreção urinária do manitol é baixa, significa que a absorção de pequenas moléculas pode estar comprometida e infere-se uma redução da área mucosa absorptiva. Se a taxa de excreção da lactulose está alta, é indicativa do aumento da permeabilidade intestinal a grandes moléculas o que pode refletir uma alteração na barreira seletiva intestinal regulada pelas zonas de oclusão entre os enterócitos (*tight junctions*).

No organismo, esses açúcares se mantêm no líquido extracelular e são rapidamente excretados, inalterados nos rins (ELIA et al., 1987), conseqüentemente a quantidade excretada na urina reflete a quantidade que passa pelo epitélio intestinal.

Em vez de analisar separadamente os valores da lactulose e do manitol, a maioria dos autores prefere exprimir o resultado final do teste como a razão da taxa de excreção urinária de lactulose / taxa de excreção urinária de manitol, em virtude de os valores isolados de cada açúcar poderem ser afetados por parâmetros fisiológicos (LIFSCHITZ; SHULMAN, 1990). A quantidade de cada açúcar na urina é dosada cinco horas após a ingestão da solução de lactulose/manitol e a relação lactulose/manitol é calculada.

O teste de lactulose/manitol demonstrou disfunção e lesão intestinal em pacientes portadores de infecção por HIV (LIMA et al., 1997) mesmo na ausência de diarreia, sendo mais evidente quando havia associação com criptosporidiose ou microsporidiose. Barbosa Jr. et al. (1999) evidenciaram comprometimento da integridade intestinal de crianças cearenses com doenças diarréicas. Brantley et al. (2003) estudando pacientes portadores de HIV/AIDS acompanhados no Hospital São José de Doenças Infecciosas em Fortaleza-Ceará, demonstraram importante redução nas concentrações sanguíneas de estavudina e didanosina em pacientes

portadores de infecção por HIV com diarreia, quando comparados a pacientes sem diarreia, evidenciando a relação entre as alterações intestinais e a biodisponibilidade de drogas. Buschen et al. (2004) evidenciaram melhora da biodisponibilidade de drogas utilizadas para tratamento anti-retroviral com o uso de alanil-glutamina e de glutamina. Lima et. al. (2007) evidenciaram restauração da barreira funcional intestinal de crianças desnutridas com o uso de alanil-glutamina.

Na realidade, poucos são os estudos na literatura avaliando a relação existente entre as alterações na função intestinal e a extensão de absorção de drogas determinada por estudos farmacocinéticos (CHIOU, 1995). Um dos mais importantes achados é que existe uma boa correlação entre a medida efetiva da permeabilidade intestinal humana por técnicas de perfusão intestinal e a extensão da absorção de drogas medida através de estudos farmacocinéticos em humanos.

1.3 Absorção e biodisponibilidade das drogas antituberculose

Níveis séricos abaixo dos normais esperados de drogas antituberculose têm sido descritos por diversos autores (MEHTA et al., 2001, PELOQUIN et al., 1993; BERNING et al., 1992).

Peloquin (2002) revisou diversos aspectos da biodisponibilidade das drogas antituberculose e sugere a necessidade do monitoramento dessas drogas, especialmente em pacientes que demoram a responder ao tratamento, que têm tuberculose com bacilo resistente a drogas, que têm maior risco de interação entre drogas e são portadores de co-morbidades que podem complicar suas situações clínicas. O objetivo desse monitoramento seria aumentar a dose administrada da droga antituberculose, caso sua concentração sérica estivesse abaixo de 75% do normal esperado. Essa representaria uma intervenção precoce que teria impacto positivo no tratamento individual do paciente e no controle da transmissão da tuberculose e do desenvolvimento de multirresistência.

Mehta et al. (2003) acompanharam 124 adultos com tuberculose, em uso de 600 mg de rifampicina oral em tratamento supervisionado em Washington, nos

Estados Unidos da América. Desses 124, selecionaram seis considerados “responsivos lentos” ao tratamento, porque depois de 3 meses do esquema terapêutico com rifampicina, isoniazida e pirazinamida não apresentavam melhora clínica ou radiológica. Nesses pacientes, observaram redução da concentração sérica de rifampicina. A dose de rifampicina foi elevada para 900 mg e alcançou níveis esperados em cinco deles. No sexto paciente, a concentração normal esperada foi alcançada quando se administrou a dose de 1.500 mg. Não foram feitas dosagens de rifampicina nos outros pacientes, as outras drogas também não foram dosadas, não foi detectada resistência e houve resposta clínica de quatro a oito semanas depois do ajuste da dose. Eventos adversos relacionados com o aumento da dose administrada não foram detectados. O estudo sugere que os pacientes que respondem de forma inadequada ao tratamento podem se beneficiar do ajuste de dose.

Gurumurthy et al. (2004) avaliaram treze pacientes com tuberculose pulmonar, treze com infecção por HIV e quinze com co-infecção HIV-TB. Os autores encontraram evidência definitiva de má absorção de drogas antituberculose, especialmente de rifampicina, em pacientes com aids associada à diarreia e evidência de infecção por *Criptosporidium*. A biodisponibilidade para isoniazida também estava comprometida. Para etambutol e pirazinamida foi observada redução, embora com menor repercussão.

Kimerling et al. (1998) acompanharam os pacientes com tuberculose diagnosticados entre 1994 e 1996 no estado do Alabama, EUA. Os pacientes que não apresentaram a resposta terapêutica esperada e moravam a menos de duas horas de carro do local do estudo foram selecionados para a coleta da dosagem sérica das drogas duas horas depois da ingestão supervisionada. Os critérios para definir a resposta como não esperada foram: resposta clínica lenta ou falta de negatificação do escarro depois de doze semanas de tratamento; recidiva precoce, isto é, treze meses ou menos depois de ter sido declarado curado; reativação da doença depois de mais de treze meses de ter sido declarado curado ou ter adquirido resistência enquanto recebia tratamento diretamente observado. Foi colhido sangue de 24 pacientes: nove deles usavam 600 mg de rifampicina e 300mg de isoniazida diariamente e quinze usavam 600 mg de rifampicina e 900 mg de isoniazida 2 vezes

por semana. Dois desses pacientes foram excluídos da análise porque foi colhida apenas uma amostra após uma hora da ingestão. Foram encontrados níveis baixos simultaneamente de isoniazida em 15/22 (68%) pacientes e de rifampicina e em 14/22(64%) pacientes. Quatro dos 14 (29%) que estavam usando o esquema duas vezes por semana tinham concentrações muito baixas de ambas as drogas. O uso de dose fixa combinada de rifampicina e isoniazida associou-se com concentrações menores de isoniazida, e com concentrações mais altas de rifampicina. Esse estudo chamou a atenção para a associação do uso de álcool com um aumento significativo dos níveis séricos de rifampicina. O estudo sugere a dosagem das drogas antituberculose quando a resposta ao tratamento não for adequada.

Van Crevel (2002) estudou a biodisponibilidade de rifampicina em 62 pacientes com tuberculose e detectou níveis séricos muito baixos de rifampicina (<4 µg/mL) associados a preparações locais da droga na Indonésia. Nessa pesquisa não foi encontrada relação entre a concentração de rifampicina e a resposta ao tratamento.

McIlleron et al. (2006) dosaram rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol de 139 pacientes internados por resposta inadequada ao tratamento, suspeita de não adesão, caquexia, doença grave ou suas complicações ou situação socioeconômica desfavorável. Dez por cento desses pacientes tinham infecção associada por HIV. Os autores discutem a associação dos baixos níveis de rifampicina e etambutol com a infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Fatores relacionados à formulação da droga estavam associados à biodisponibilidade de rifampicina e isoniazida. Mulheres tiveram concentrações mais elevadas de rifampicina e isoniazida e mais baixas de etambutol. Pessoas mais velhas tiveram níveis mais altos de isoniazida e etambutol. Pessoas com história de tratamento prévio com drogas antituberculose apresentaram concentrações menores de etambutol. A dose por quilograma de peso associou-se com a concentração em cada uma das quatro drogas. O estudo enfatiza a necessidade de novas pesquisas que avaliem as implicações da variação das concentrações das drogas antituberculose na eficácia e segurança do paciente, antes de se modificar a estratégia de dosagem.

Graham et al. (2006) estudaram crianças com idade média de 5,3 anos em tratamento para tuberculose com o objetivo de avaliar a farmacocinética de pirazinamida e etambutol. Vinte e sete delas usavam pirazinamida três vezes por semana e dezoito usavam etambutol 3 vezes por semana. Os autores observaram concentrações baixas de ambas as drogas em todas as crianças. As concentrações máximas de pirazinamida em crianças com menos de cinco anos de idade foram significativamente menores do que em crianças com mais de cinco anos. Essas concentrações máximas de pirazinamida também foram menores em crianças infectadas por HIV e com desnutrição grave.

Pinheiro et al. (2006) observaram redução da concentração sérica de drogas antituberculose e alterações na permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar ativa tratados em Maracanaú, no Ceará. Realizou-se estudo transversal com 41 pacientes com tuberculose pulmonar ativa e 28 adultos saudáveis, utilizando-se o teste de lactulose/manitol. A biodisponibilidade foi avaliada em dezoito pacientes que receberam dose plena de rifampicina e isoniazida duas horas após a ingestão dos medicamentos. A excreção de manitol e lactulose estava significativamente reduzida nos pacientes com tuberculose e a concentração das drogas também estava significativamente reduzida o que sugeriu que a alteração na absorção intestinal poderia explicar a baixa concentração das duas drogas.

1.4 Justificativa

A tuberculose continua sendo uma doença de alta endemicidade nos países menos desenvolvidos, em que a baixa renda, a pobreza, a fome, a aglomeração e a precariedade da atenção à saúde são freqüentes. No Brasil, no Ceará e em Fortaleza, a tuberculose nunca deixou de ser um problema de saúde pública.

Com o advento da aids e a piora das condições socioeconômicas de parte da população dos países desenvolvidos, a tuberculose voltou a ser um problema importante nesses países, o que, associado à alta prevalência em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, fez com que a Organização Mundial de Saúde a considerasse uma emergência mundial. Depois da epidemia de aids, foram registrados numerosos surtos de tuberculose multirresistente (TBMR) em co-infectados com o HIV (MONNO et al., 1991; BARNES et al., 1991; FISCHL et al., 1992; EDLIN et al., 1992, BECK-SAGUE et al., 1992; FRIEDEN, et al., 1993; LASZLO, et al., 1994).

Existem poucas opções de drogas para o tratamento da tuberculose e precisam ser administradas, diariamente, no mínimo, por seis meses, num esquema de três ou quatro drogas nos primeiros dois meses e com efeitos colaterais peculiares a cada droga. Essa situação dificulta muito a adesão do paciente, aumentando o risco de resistência.

Embora possa existir resistência primária a drogas utilizadas para o tratamento da tuberculose, na maioria das vezes, ela está relacionada ao uso irregular dos medicamentos. Isso, em última análise, significa exposição do bacilo a baixas doses da droga, indicando que a droga, mesmo sendo tomada de forma adequada, pode não atingir concentrações terapêuticas no pulmão, acarretando o risco de desenvolvimento de resistência (PELOQUIN, 1997, TAPPERO et al., 2005). Baixas concentrações séricas de diversas drogas têm sido observadas em pacientes com aids e tuberculose pulmonar (BERNING, 1992), os quais, com grande freqüência, apresentam baixas concentrações séricas das drogas antituberculose.

Existem várias possibilidades de a droga não atingir concentrações terapêuticas, mesmo com a adesão do paciente: não há concentração suficiente da droga no comprimido, há interação com outras drogas, não há absorção da droga no intestino delgado (STORPIRTIS et al., 2004).

Problemas com permeabilidade intestinal, desnutrição e absorção de drogas têm sido estudados. O teste de lactulose/manitol demonstrou disfunção e lesão intestinal em pacientes portadores de infecção por HIV (LIMA et al., 1997) mesmo na ausência de diarreia, sendo mais evidente quando havia associação com criptosporidiose ou microsporidiose. Barbosa Jr. et al. (1999) evidenciaram comprometimento da integridade intestinal de crianças cearenses com doenças diarreicas. Brantley et al., (2003), estudando pacientes portadores de HIV/AIDS acompanhados no Hospital São José de Doenças Infecciosas em Fortaleza-Ceará, demonstraram importante redução nas concentrações sanguíneas de estavudina e didanosina em pacientes portadores de infecção por HIV com diarreia, quando comparados a pacientes sem diarreia, evidenciando a relação entre alterações intestinais e a biodisponibilidade de drogas. Buschen et al. (2004) verificaram melhora da biodisponibilidade de drogas utilizadas para tratamento anti-retroviral com o uso de alanil-glutamina e de glutamina. Em Lima (2006) e Lima et. al. (2007), ficou demonstrada a restauração da barreira funcional intestinal de crianças desnutridas residentes em Fortaleza, com o uso de alanil-glutamina.

Estudo piloto sobre a permeabilidade intestinal e a biodisponibilidade de drogas antituberculose em pacientes com tuberculose pulmonar ativa atendidos no Hospital de Maracanaú (CE) mostrou redução da biodisponibilidade das drogas e alterações na permeabilidade intestinal (PINHEIRO, 2006). Esse é o único registro de estudo de biodisponibilidade de drogas realizado em pacientes com tuberculose no Brasil. Mas, entre as limitações dessa pesquisa, cita-se que a amostra estudada foi composta por pacientes ambulatoriais e hospitalizados. Os pacientes que precisam de tratamento em regime de hospitalização, em geral, são mais graves e os resultados do estudo poderiam ter sido influenciados pela gravidade da doença, desnutrição dos pacientes e outras complicações. O número de indivíduos que fizeram simultaneamente o teste de permeabilidade intestinal e a dosagem sérica das drogas foi reduzido. Não houve um grupo controle com indivíduos sadios para a

comparação da biodisponibilidade das drogas antituberculose. A dosagem das drogas foi feita em apenas um ponto, duas horas após a ingestão dos medicamentos, o que impediria de se detectarem concentrações normais esperadas das drogas em indivíduos que as absorvam mais lentamente.

Diante dos indícios de problemas com permeabilidade intestinal de pacientes com tuberculose, havia a necessidade de se avaliar em que proporção eles estariam presentes em pacientes com tuberculose pulmonar ativa em tratamento ambulatorial e se estariam associados à absorção intestinal das drogas. Desse ponto de vista, trabalha-se com a hipótese de que as baixas concentrações séricas estejam associadas à falta de absorção intestinal das drogas.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar o grau de disfunção da barreira funcional intestinal e a biodisponibilidade de drogas antituberculose em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Determinar a capacidade absorptiva e a permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

2.2.2 Verificar a biodisponibilidade sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

2.2.4 Correlacionar a biodisponibilidade das drogas antituberculose com o grau de lesão da barreira intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Considerações éticas

O estudo respeitou a Declaração de Helsinque (1965) e as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos, Resolução nº. 196/96, 251/97 e 292/99 do Conselho Nacional de Saúde/ Comitê Nacional de Ética em Pesquisa e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e aprovado em 25 de março de 2004 (**Anexo A**).

Todos os voluntários foram informados verbalmente e por escrito dos objetivos do estudo, dos riscos e desconfortos a que se submeteriam, que sua colaboração seria totalmente voluntária tanto quanto ao aspecto do ingresso na pesquisa, quanto a não haver recompensa financeira pela participação e à liberdade para se retirar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo de seu tratamento na unidade de saúde. A coleta de dados e amostras para exames só foi iniciada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**).

O livre acesso às informações e aos esclarecimentos sobre etapas, métodos e aos resultados de seus exames foi assegurado a cada voluntário participante do trabalho.

3.2 Delineamento do estudo

Este é um ensaio clínico controlado não randomizado de uma série de casos de tuberculose pulmonar em atividade e de voluntários saudáveis, em quem a barreira funcional intestinal e a biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida foram avaliadas.

3.3 Local de realização

O município de Fortaleza ocupa uma área de 336 km². Segundo o censo de 2001, a população era de 2.179.491 habitantes; no ano de 2005 essa população era estimada em 2.374.944 habitantes. Nos anos de 2002, 2003 e 2004, foram notificados 1.917, 2.061 e 1.595 casos de tuberculose, sendo 700, 764 e 694 casos

de tuberculose pulmonar bacilíferos, respectivamente. Existem 87 unidades básicas de saúde em Fortaleza. Para melhores resultados no tratamento, o ideal é que todas as unidades básicas atendam pacientes com tuberculose. Entre 1995 e 2004, 47 unidades de saúde notificaram pelo menos um caso de tuberculose. Seis unidades de saúde foram responsáveis por mais da metade dos casos notificados nesse período e o Centro de Saúde Carlos Ribeiro encontra-se entre elas. O Centro de Saúde Carlos Ribeiro atendeu 143, 114 e 105 pacientes em 2002, 2003 e 2004, respectivamente (FORTALEZA, 2006).

Os voluntários com tuberculose (casos) foram selecionados entre aqueles que se encontravam em tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida no Centro de Saúde Carlos Ribeiro. Esse centro de saúde pertence à rede municipal de assistência à saúde. É uma unidade de referência para o tratamento ambulatorial de casos não complicados de tuberculose e situa-se no Bairro Jacarecanga, a oeste do Bairro Centro (**Anexo B**). O Centro de Saúde Carlos Ribeiro possui equipes que fazem a atenção à saúde nas áreas básicas de clínica médica, pediatria, pré-natal, hipertensão, *diabetes mellitus*, além de um setor de triagem, um de curativos e um de vacinação. Junto ao Centro de Saúde funciona um Centro de Triagem Sorológica para o diagnóstico de aids e há também um posto de coleta de material para exames de patologia clínica.

A escolha dessa unidade de saúde baseou-se também no seguinte: a) os pacientes portadores de tuberculose atendidos não têm maiores complicações da doença, teoricamente, sendo semelhantes à maioria dos pacientes com a tuberculose que é tratada ambulatorialmente; b) essa unidade de saúde faz tratamento supervisionado no próprio centro de saúde, três vezes por semana, tornando mais oportuno o recrutamento dos pacientes do que nas unidades de saúde em que o paciente comparece apenas uma vez por mês; c) possui um posto de coleta de exames, com centrífuga, geladeira, local para a coleta de sangue; e d) tem uma equipe de saúde treinada com experiência no tratamento de pacientes com tuberculose e com grande disponibilidade para colaborar com o estudo.

Os controles foram recrutados entre profissionais de saúde e pessoas de suas relações familiares, de trabalho e vizinhança, que não tinham história de tosse

com expectoração nas últimas 3 semanas e que não estavam em tratamento para tuberculose.

3.4 População

3.4.1 População-alvo

A população-alvo foi constituída por pacientes com tuberculose pulmonar ativa, residentes no município de Fortaleza.

3.4.2 População do estudo

Foram avaliados pacientes com tuberculose pulmonar comprovada por, no mínimo, duas baciloscopias do escarro positivas, com idade igual ou superior a 18 anos, nos dois primeiros meses de tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, residentes em Fortaleza, atendidos no Centro de Saúde Carlos Ribeiro.

Os exames de baciloscopia do escarro foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública do Município de Fortaleza, como parte da rotina geral de diagnóstico da doença.

3.5 Recrutamento da amostra

Foram selecionados 56 pacientes consecutivos com tuberculose pulmonar em atividade em tratamento no Centro de Saúde Carlos Ribeiro.

3.5.1 Critérios de inclusão:

- Estar em tratamento no Centro de Saúde Carlos Ribeiro;
- ter tuberculose pulmonar com, no mínimo, duas baciloscopias positivas;
- estar em uso de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, portanto, em tratamento há menos de dois meses;
- ser maior de 18 anos;

- residir em Fortaleza;
- aderir ao tratamento diretamente supervisionado;
- concordar em participar do estudo.

3.5.2 Critérios de exclusão:

- Ser portador de gravidez, *diabetes mellitus*, neoplasia maligna, doença intestinal inflamatória crônica, aids, insuficiência renal ou hepática, doença mental ou qualquer outra doença grave;
- Ausência de demonstração de bacilo álcool ácido resistente ou de isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* no escarro;
- estar em uso de esquema terapêutico que não inclui rifampicina, isoniazida e pirazinamida;
- ter menos de 18 anos de idade;
- residir em outra cidade;
- estar em tratamento em outra unidade de saúde;
- não concordar em participar do estudo.

3.5.3 Critérios de retirada:

- Decisão pessoal do paciente de não continuar participando do estudo.
- não fornecimento das duas amostras do sangue ou da urina para os exames.

3.5.4. Período de coleta dos dados

Os dados foram coletados entre julho de 2004 e dezembro se 2005.

3.6. Protocolo clínico

3.6.1 Triagem dos voluntários

Todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose inscritos para o tratamento no Centro de Saúde Carlos Ribeiro (CSCR) são registrados num livro de acompanhamento de pacientes do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Esse registro contém nome do paciente, sexo, idade, resultado das baciloscopias e cultura, localização da doença, data do início do tratamento, drogas utilizadas para o tratamento, resultados das baciloscopias de controle, tipo de encerramento do caso (cura, abandono, óbito, transferência, falência, mudança de diagnóstico) e data do encerramento do caso. Nesse livro, foram identificados os casos de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva e em tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

Todos os voluntários foram entrevistados para detecção de parâmetros que determinassem a exclusão da seleção. Foi-lhes perguntado sobre gestação atual, se eram portadores de *diabetes mellitus*, aids, doença gastrintestinal, e outras doenças graves como insuficiência renal, hepática e neoplasia (Entrevista de triagem - **Apêndice B**). À semelhança dos casos, os voluntários sadios que responderam de forma positiva a qualquer dessas questões deixaram de ser selecionado para participar da pesquisa. Os critérios de retirada do estudo utilizados para os voluntários sadios foram os mesmos utilizados para os casos.

3.6.2 Coleta de informações clínico-epidemiológicas

Preencheu-se um questionário clínico-epidemiológico de cada voluntário admitido no estudo (Questionário - **Apêndice C**). Nesse questionário foi atribuído um código numérico para o entrevistado e foram registrados local da coleta de informações, data, entrevistador e dados pessoais de cada participante. Registraram-se nome endereço residencial, data do nascimento, idade, sexo, estado civil, situação civil, naturalidade, tempo de residência na cidade de Fortaleza, escolaridade, ocupação, situação profissional, renda, data do início do tratamento e drogas utilizadas para o tratamento.

O estado civil registrado foi o informado como sendo a situação legal do voluntário. Para a situação civil só havia duas opções: solteiro (a) ou casado(a). Foi definido como: solteiro(a), se não houvesse companheiro(a) fixo(a), e casado(a), se houvesse união estável, independente do estado civil, expresso pela situação documental (legal).

Foi feita a coleta de informações sobre a história pregressa e hábitos de tomar bebida alcoólica, usar drogas ilícitas e sobre sorologias para HIV prévias.

As próximas questões indagaram a respeito da história da doença no momento do diagnóstico da tuberculose, se havia tosse com expectoração, tosse seca, escarro com sangue, emagrecimento e outras queixas. Foi perguntado ainda o que havia levado o paciente a procurar o médico. Indagou-se sobre o peso habitual, o peso no início do tratamento, e cada voluntário foi pesado e sua altura foi medida para o cálculo do índice de massa corporal (IMC). Foi feito o registro dos resultados dos exames baciloscópicos e de cultura para *Mycobacterium tuberculosis*.

Em um anexo do questionário, foi feita a planilha de resultados de exames laboratoriais, onde foram anotados os resultados dos exames bioquímicos: glicose, uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulina, aminotransferases, bilirrubina total, direta e indireta. Nessa planilha, também foram registrados o volume urinário, os resultados das dosagens de lactulose, manitol, da relação lactulose/manitol e os valores encontrados nas dosagens sanguíneas de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, duas horas e seis horas depois da ingestão das drogas (Planilha de resultados de exames - **Apêndice D**).

3.6.3 Avaliação do grau de nutrição

Os dados antropométricos dos voluntários foram obtidos por pesagem e por medição da estatura realizadas em balança antropométrica da marca Filizola. O índice de massa corporal (IMC) foi utilizado como o mais importante parâmetro de avaliação do estado nutricional.

O índice de massa corporal é aceito como padrão de medida internacional para avaliação do nível de gordura de um indivíduo. A fórmula procura relacionar a

altura com o peso do corpo de um indivíduo. Assim, conforme o resultado do IMC, pode-se classificar o peso de um indivíduo em reduzido, adequado, sobrepeso ou obesidade. Trata-se de um método fácil e rápido de ser aplicado que foi desenvolvido pelo astrônomo Lambert A. Quetelet no fim do século XIX.

A fórmula de cálculo do IMC é: $IMC = \text{Peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$

Consideraram-se com estado nutricional adequado ou normal aqueles voluntários com IMC entre 18,5 e 24,9; voluntários com IMC menor que 18,5 foram considerados abaixo do peso; aqueles com IMC entre 25,0 e 29,9 foram classificados como tendo sobrepeso; os que tinham IMC entre 30,0 e 34,9 foram classificados com obesidade grau I; os que apresentaram IMC entre 35,0 e 39,9, com obesidade grau II; e os de IMC igual ou maior que 40,0, com obesidade grau III (WORLD HEALTH ORGANIZATION 1995).

3.6.4 Avaliação de dependência de álcool

O método CAGE, padronizado foi utilizado para avaliação de dependência do álcool (AERTGEERTS et al., 2001; VINSON et al., 2004). Considera-se como dependente do álcool, alcoolista pesado ou abusador do álcool a pessoa que admite fazer uso de bebida alcoólica e que: a) sente que devia diminuir a quantidade que bebe ou b) que se aborrece porque os outros a criticam por beber ou c) se sente culpada por beber ou d) costuma beber logo pela manhã.

3.6.5 Procedimentos laboratoriais

Avaliação do perfil laboratorial hepático, protéico, renal e glicêmico

Comprometimento hepático foi estimado pela dosagem de aminotransferases e bilirrubinas total, direta e indireta. As aminotransferases plasmáticas (aspartato aminotransferase – AST e alanina aminotransferase –ALT) são uma medida da reposição de hepatócitos ou de lesão hepática. Acredita-se que os níveis normais de aminotransferases circulantes representem a reposição (*turnover*) normal de hepatócitos. AST também existe em grande quantidade em outros tecidos e pode se elevar quando ocorre lesão muscular ou miocárdica, por exemplo (BERK, 2004).

Considerando que uma das funções importantes do fígado é remover vários metabólitos e toxinas do sangue e que as bilirrubinas são produzidas numa taxa relativamente constante, a dosagem de bilirrubina pode ser um indicador sensível da função hepática (BERK, 2004).

Proteínas totais, albumina e globulinas foram dosadas,. Albumina é produzida exclusivamente pelo fígado. Sua concentração sérica é o resultado da taxa de produção menos a de degradação. A síntese é afetada por desnutrição, níveis de hormônios tireoideanos e glicocorticóides, pressão coloidosmótica plasmática, exposição a hepatotoxinas (ex.: álcool) e doença hepática. Dermatite esfoliativa, enteropatia perdedora de proteína, grandes queimaduras, síndrome nefrótica aumentam a taxa de degradação. Quando outros fatores não estão envolvidos, hipoalbuminemia pode ser considerada um indicador de doença hepática (BERK, 2004). Entre as globulinas, incluem-se as imunoglobulinas que tendem a aumentar em algumas infecções, como o calazar, e em neoplasias, como o mieloma múltiplo.

A função renal foi avaliada dosando uréia e creatinina séricas. Uréia é um metabólito não tóxico, facilmente excretável, produzido pelo fígado, a partir da amônia, que resulta da degradação de proteínas (CIDERBAUM, 2004). Creatinina é produzida no fígado a partir de produtos da degradação de miócitos. Ambas são marcadores de insuficiência renal, quando elevados (BAZARI, 2004).

Os níveis de glicemia sanguínea são mantidos através de um delicado equilíbrio entre insulina e glucagon, epinefrina, cortisol e hormônio do crescimento, uma vez que é o principal substrato metabólico dos tecidos e praticamente o único utilizado pelo cérebro. É também o principal indicador de *diabetes mellitus*: duas glicemias de jejum superiores a 126 mg% são consideradas como indicativas da doença (SHERVIN, 2004).

Os exames bioquímicos foram realizados pelo laboratório do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) que utilizou o sistema Roche/Hitachi 917®. Esse sistema faz a determinação quantitativa *in vitro*, utilizando método enzimático com leitura colorimétrica e analisadores automáticos. Foram considerados normais os valores de referência utilizados pelo HUWC (**Apêndice E**).

Determinação da capacidade absorptiva e permeabilidade intestinal

Para avaliação da permeabilidade intestinal, foi utilizado o método conforme está descrito em Barboza et al. em 1999.

Trinta minutos depois da ingestão dos medicamentos antituberculose, foi solicitado aos voluntários que esvaziassem a bexiga e foi administrada a solução-teste de lactulose e manitol, no volume de 20 mL, em dose única, por via oral e sob supervisão do pesquisador. A solução continha as formulações galênicas de 250 mg/mL de lactulose e 50 mg/mL de manitol em um volume total de 20 mL.

A solução teste foi acondicionada em frasco de vidro de cor âmbar do tipo 1 x 40 mL e mantida sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) até seu uso.

Toda a solução teste utilizada nesse estudo foi preparada pelo setor de Biotecnologia do Instituto de Biomedicina (Ibimed) em Fortaleza, Ceará, dentro dos padrões internacionais de Boas Práticas Clínicas preconizados. A lactulose (Lactulona®) foi adquirida da Luitpold Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo (SP) e o manitol, da Henri Farma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, São Paulo (SP).

Foi solicitado aos voluntários que durante as cinco horas seguintes à ingestão da solução-teste, urinassem em um recipiente estéril destinado para esse fim: uma proveta plástica, milimetrada, com capacidade para 1.000 mL de urina. Ao final das cinco horas, foi solicitado aos voluntários que esvaziassem a bexiga novamente. O total de diurese foi registrado. A urina foi tratada com Clorohexidina a 20% (anti-séptico utilizado como preservativo), na proporção de uma gota para cada 50 mL de urina. Após agitação manual da mistura, foram retiradas duas alíquotas de 3 mL, que foram colocadas em caixa resfriada, transportadas e estocadas a – 20°C no laboratório da Unidade de Pesquisas Clínicas (UPC) e no Instituto de Biomedicina (Ibimed), da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Ceará.

A técnica de cromatografia líquida de alta pressão com troca iônica acoplada com detecção amperométrica pulsada (HPLC-PAD) foi utilizada para a quantificação de lactulose e manitol na urina. Utilizou-se como padrão de análise a

melibiose, adquirida no Laboratório Sigma (Sigma Chemical Co, St Louis, MO, USA). O eluente utilizado para o HPLC-PAD foi o hidróxido de sódio a 50% (v/v).

Uma amostra de 50 µL da urina de cada voluntário foi diluída em 2.950 µL de água e filtrada por centrifugação através de uma membrana de acetato de celulose com espessura de 0,22 µm (Spin -X centrifuge filter Unit, Costar, Cambridge, MA, USA). Em seguida, cada amostra foi injetada automaticamente (AS40 Automated Sampler) dentro de um sistema Carbopac MA-1 de coluna de trocas aniônicas com coluna guarda associada (250 mm X 40 mm) conectado a um sistema analisador de carboidratos BIOL C HPLC fornecidos pela Dionex Corporation, Sunnyvale, CA, USA. A eluição foi feita isocraticamente com 480 nM NaOH a um fluxo de 0,4 mL/min, à temperatura ambiente. Um amperômetro pulsátil foi utilizado para a detecção de açúcares. Dionex BioAutolon 450 Data System, adquirido junto à Dionex Corporation Sunnyvale, CA, USA, foi utilizado para a análise dos produtos.

Os valores obtidos pela análise foram expressos em concentração de lactulose e manitol em miligrama por litro de urina (mg/L) o percentual de excreção urinária de lactulose e manitol foi calculado utilizando-se o programa Microsoft® Excel 2002. A relação lactulose/manitol foi obtida pela divisão simples desses dois valores.

Verificação da bioequivalência das drogas utilizadas no estudo

Os medicamentos utilizados foram separados aleatoriamente dentre aqueles entregues no CSCR para o tratamento dos oacientes com tuberculose, isto é, não foram de lote especial. As cápsulas de rifampicina e isoniazida administradas foram do lote 0638, produzido pelo Laboratório Far-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro (RJ) em maio de 2005. Os comprimidos de pirazinamida administrados foram do lote 0313, produzido em fevereiro de 2004 pelo laboratório da Indústria Química do Estado de Goiás S.A – IQUEGO.

O lote de cápsulas contendo a associação de rifampicina e isoniazida (300 mg de rifampicina e 200 mg de isoniazida) foi testado pelo Laboratório Far-Manguinhos e obteve resultado satisfatório tendo sido aprovado. Entre os itens

examinados citam-se: o aspecto da cápsula, (cápsula de gelatina dura n° O, cor vermelho-vinho opaco), o teor de desintegração (0,1%), a dissolução de rifampicina (286 mg/cápsula), a dissolução da isoniazida (196 mg/cápsula). Após a administração a todos os voluntários do estudo, outra amostra das cápsulas foi testada pelo laboratório do *Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory of the National Jewish Medical and Research Center-Denver USA*, também obtendo resultado satisfatório em todos os aspectos examinados.

O lote de comprimido de pirazinamida (comprimidos contendo 500 mg) utilizado no estudo foi testado pelo Laboratório IQUEGO – Indústria Química do Estado de Goiás S.A., obtendo resultado satisfatório e aprovação. Podem-se citar que foram examinados o aspecto do comprimido (comprimido circular, cor branca), o teor de pirazinamida (99,1%) e dissolução (98%).

Verificação da biodisponibilidade sérica de rifampicina, isoniazida, e pirazinamida

Solicitou-se que todos os voluntários convidados a participar do estudo ao longo da semana anterior comparecessem ao local da coleta em jejum, num dia pré-determinado. Foi feito novo esclarecimento a respeito do estudo, seus objetivos e sobre o que aconteceria a cada voluntário, reforçando que sua participação não seria remunerada, não era obrigatória, e que ele poderia se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo do tratamento na unidade de saúde.

Foi administrada a dose preconizada para o tratamento da tuberculose para cada um dos voluntários: rifampicina, 10 mg/kg/dia, no máximo de 600 mg/dia; isoniazida, na dose de 5 mg/kg/dia, sendo o máximo de 400 mg/dia e pirazinamida na dose de 25-35 mg/kg/dia, no máximo 2g/dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004; BRASIL, 1995, 2000, 2002). Utilizaram-se cápsulas com doses fixas combinadas de rifampicina e isoniazida (300 mg e 200 mg, respectivamente) e comprimidos de pirazinamida com 500 mg. Administraram-se 400mg de Isoniazida, 600mg de rifampicina e 2g de pirazinamida.

Foram coletadas amostras de sangue duas e seis horas após a ingestão das drogas para tratamento antituberculose em tubos sem anticoagulante

(BERNING et al., 1992; PELOQUIN, 1997), para a dosagem da concentração máxima (C_{max}), que se espera que ocorra duas horas depois da ingestão dos medicamentos. As amostras de sangue foram centrifugadas, o soro foi separado e dividido em duas alíquotas, que foram identificadas com as iniciais do paciente, o número atribuído pelo protocolo do estudo, a data da coleta e a hora da coleta em relação à ingestão (duas ou seis horas). As amostras de soro foram congeladas em *freezer* a -20°C . A coleta de duas amostras justifica-se porque algumas pessoas absorvem mais lentamente os medicamentos.

A técnica empregada para a dosagem sérica das drogas antituberculose foi a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Utilizou-se um sistema analisador composto por bombas Waters 510 (Milford, MA) e controlador com válvula solvente seletiva modelo 680, um autosampler de volume fixo Spectra Physics (San Jose, CA) modelo 8875, um detector Ultravioleta modelo Waters 486, sendo os resultados analisados por HPLC Data Management System (Rainin Dynamax; Woburn, MA). A dosagem das drogas foi executada pelo Dr. Charles Peloquin, Pharm. D., no Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory do National Jewish Medical and Research Center 1400 Jackson St. Denver, CO, USA.

Consideraram-se níveis normais esperados de rifampicina as dosagens entre $8\ \mu\text{g/mL}$ e $24\ \mu\text{g/mL}$; de isoniazida, as dosagens entre $4\ \mu\text{g/mL}$ e $6\ \mu\text{g/mL}$; e de pirazinamida, entre $30\ \mu\text{g/mL}$ e $60\ \mu\text{g/mL}$ (PELOQUIN, 1997). Foram classificados como muito baixos as concentrações séricas de rifampicina abaixo de $4\ \mu\text{g/mL}$, os de isoniazida abaixo de $3\ \mu\text{g/mL}$ e os de pirazinamida abaixo de $20\ \mu\text{g/mL}$ (PELOQUIN, 1997; TAPPERO, 2005). Foi considerada concentração máxima a maior dosagem sangüínea detectada de cada uma das drogas, independente da amostra ter sido coletada duas horas ou seis horas após a ingestão dos medicamentos.

3.7 Considerações estatísticas

3.7.1 Cálculo do tamanho da amostra

As alterações nos logaritmos da taxa de excreção urinária de lactulose/manitol foram selecionadas como desfecho primário por serem dados

objetivos e refletirem a função de barreira e a área de superfície de absorção intestinais.

Estimou-se que 150 pacientes seriam atendidos no CSCR com tuberculose pulmonar ativa e que cem deles preencheriam os critérios de inclusão no estudo. Este número de pacientes satisfaria o objetivo do trabalho de possuir um total de cinquenta e dois indivíduos, o que foi calculado da seguinte maneira:

$$n = \frac{(u + v)^2 (sd_1^2 + sd_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

onde

n = número de indivíduos;

sd = desvio padrão do logaritmo da razão lactulose/manitol;

$\mu_1 - \mu_2$ = diferença esperada entre as médias dos grupos estudados;

u = ponto percentual colateral da distribuição normal correspondente a 100% - a força, ex.: neste caso a força = 90%, u = 1,28v = ponto percentual da distribuição normal correspondente ao nível de significância bi-lateral (neste caso, o nível de significância = 5 %, v = 1,96).

3.7.2 Análise estatística

Fez-se dupla entrada dos dados por dois digitadores independentes e os dados foram validados através do programa Microsoft Excel versão 4.0. A análise estatística foi feita utilizando-se o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 13 for Windows (Microsoft Co.; Seattle, WA).

A análise descritiva para as variáveis qualitativas foi realizada através de tabelas e gráficos e, para as variáveis quantitativas, utilizaram-se medidas de tendência central, de variabilidade e medidas de separatrizes (PAGANO; GAUVREAU, 1993; ROSNER 1995).

Para avaliação da normalidade na distribuição das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, e a para avaliar a igualdade das variâncias, foi utilizado o teste de Levene. Os resultados observados para as variáveis quantitativas com distribuição normal foram expressos como média \pm desvio padrão (dp). A

comparação de médias de populações independentes foi feita pelo Teste t de Student.

Para as variáveis sem normalidade na distribuição, os resultados foram expressos como mediana e os como valores mínimo e máximo (variação da distribuição). O teste de Mann_Whitney foi utilizado para a comparação de populações independentes.

Para verificar homogeneidade entre os grupos em relação à distribuição das variáveis categorizadas, usou-se o teste Exato, de Fisher, e o teste de Qui-Quadrado, de Pearson.

O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

A análise de comparação dos grupos em relação às médias dos parâmetros de biodisponibilidade e dos parâmetros de permeabilidade intestinal corrigida pelas covariáveis IMC e alcoolismo foi realizada pela ANCOVA depois da utilização do teste de Mann_Whitney.

Para cada um dos grupos, a análise de correlação linear entre os fatores de biodiversidade e de impermeabilidade intestinal foi feita através da Correlação Linear de Pearson e da análise de Regressão Linear Múltipla quando ajustada pelo IMC e alcoolismo.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Estudo da barreira funcional intestinal

4.1.1 Caracterização da população no estudo

Foram selecionados 85 indivíduos, sendo 56 com tuberculose e 29 sadios, entre julho de 2004 e dezembro de 2005.

Todos responderam a um questionário e se submeteram à coleta de sangue para exames bioquímicos e coleta de urina para teste de avaliação da barreira funcional intestinal.

Cada caso estava sendo acompanhado, em regime supervisionado no Centro de Saúde Carlos Ribeiro (CSCR). No período do recrutamento dos casos foram atendidos 137 pacientes com suspeita de tuberculose no CSCR, mas 81 não preencheram os critérios de seleção por ser portador de tuberculose extrapulmonar (2 casos); ter a baciloscopia negativa (40); o resultado dos exames baciloscópicos não ter chegado ao CSCR (4); estar usando um tratamento que não incluía rifampicina, isoniazida e pirazinamida (5); ser menor de 18 anos (2); ser portador de *diabetes mellitus* (5); ter transtorno mental (1); não aderir ao tratamento diretamente observado na unidade de saúde (22). Os motivos para a não-adesão ao tratamento diretamente observado foram morar fora de Fortaleza (2); dificuldade de locomoção (1); trabalhar como diarista (3); abandonar precocemente o tratamento (8). Não foi possível contato com sete pacientes e um deles se recusou a participar do estudo por medo de colher amostras de sangue para exame (Figura 1).

Os 29 voluntários sem tuberculose (controles) foram recrutados entre profissionais de saúde e pessoas de suas relações familiares, de trabalho e vizinhança, as quais procurariam atendimento no Sistema Único de Saúde se tivessem tuberculose pulmonar. Entre os convidados a participar do estudo, um se recusou por medo da coleta das amostras de sangue e dois precisaram viajar no dia da coleta.

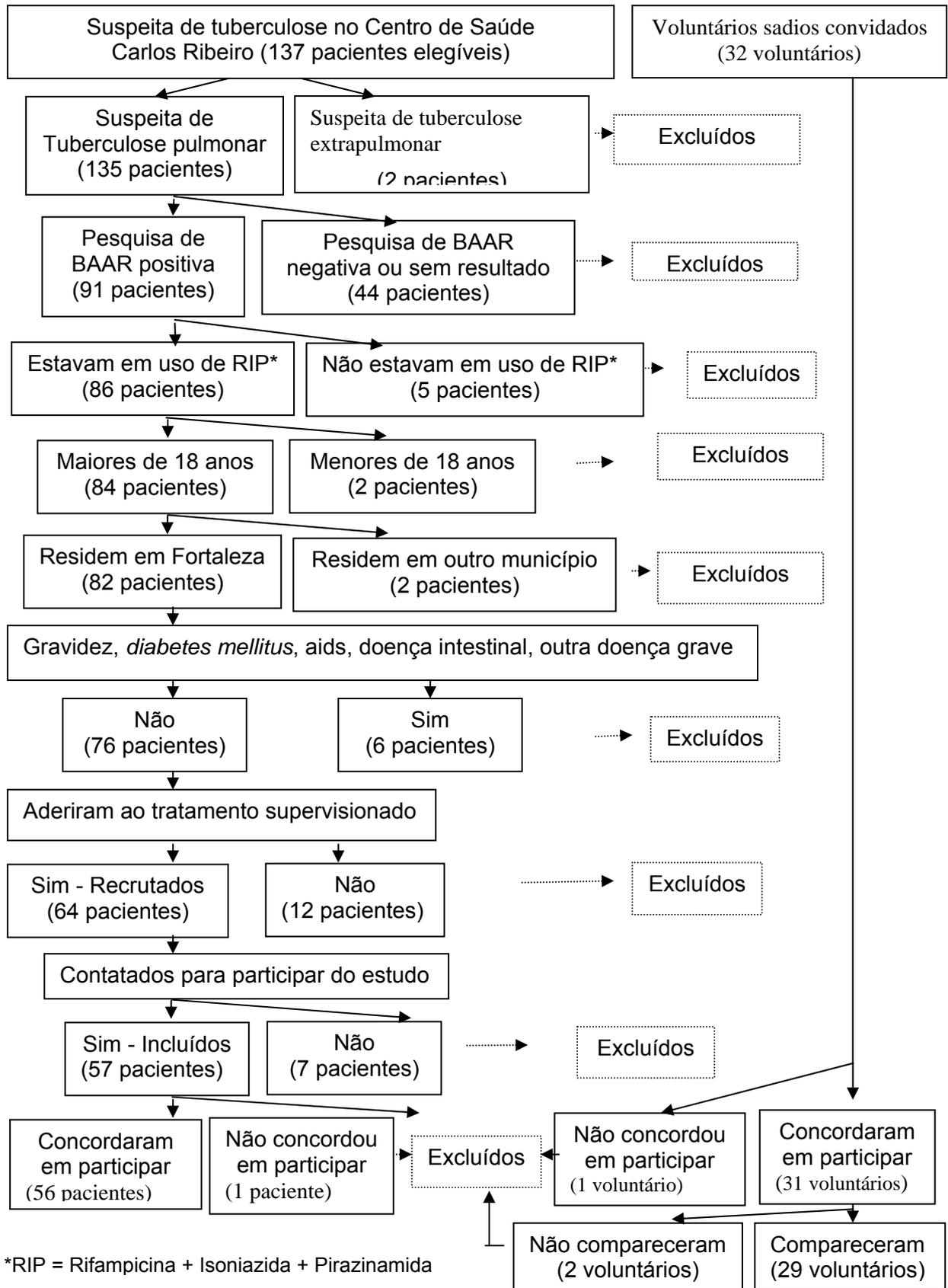


Figura 1 Fluxograma de recrutamento dos voluntários, Fortaleza-CE, 2004-2005

4.1.2 Descrição sócio-epidemiológica da população estudada

A média de idade foi de $37,5 \pm 13,9$ anos, tendo variado de 18 a 76 anos. Entre os 56 voluntários com tuberculose, que serão denominados de casos, a média foi de $39,2 \pm 15$ anos, variando de 18 a 76. Para os controles, a média foi de 34 ± 11 anos, variando de 19 a 54 anos. Não houve diferença entre as distribuições das idades nos dois grupos ($p=0,61$) (**Tabela 2**).

Eram do sexo feminino 26/85 (30,6%) voluntários e do sexo masculino 59/85 (69,4%). Entre os casos, 16/56 (28,6%) eram do sexo feminino e 40/56 (71,4%) do masculino; entre os controles, 10/29 (34,5%) eram do sexo feminino e 19/29 (65,5%) do masculino, estatisticamente não havendo diferença na distribuição do sexo entre os grupos ($p=0,574$) (**Tabela 2**).

Tabela 2 Caracterização quanto à idade e ao sexo dos em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza –CE, 2004-2005

Parâmetros	Total (N=85)	Casos (N=56)	Controles (N=29)	p¹
Idade (Média± DP²) (anos)	37,5 ± 13,9	39,2 ± 15,0	34 ± 11,0	0,61
Sexo [N (%)]				
Feminino	26 (30,6)	16 (28,6)	10 (34,5)	0,57
Masculino	59 (69,4)	40 (71,4)	19 (65,5)	

¹ Teste T_Student

² DP= Desvio padrão

A mediana da escolaridade dos 85 voluntários foi de 5 anos, variando de zero a 18 anos. Para os casos, a mediana foi de 4 anos, variando de zero a 11 anos; para os controles a mediana foi de onze anos, variando de um a 18 anos ($p=0,0025$).

A mediana da renda foi R\$ 360,00 (trezentos e sessenta reais), variando de R\$ 0,00 (zero) a R\$ 7.000,00 (sete mil reais) em todos os voluntários no estudo. Para os casos, a mediana foi R\$ 250,00 (duzentos e cinquenta reais), variando de R\$ 0,00 (zero) a R\$ 1.500,00 (um mil e quinhentos reais). Para os controles, foi de R\$ 787,86 (setecentos e oitenta e sete reais e oitenta e seis centavos), com mediana de R\$ 380,00 (trezentos e oitenta reais) e variação de R\$ 0,00 (zero) a R\$ 7.000,00 (sete mil reais) ($p=0,0117$). A média do tempo de residência em Fortaleza foi de 32

anos para o total da amostra; para os casos, foi de 33 anos e para os controles, de 29,93 anos, sem diferença entre os dois grupos ($p=0,33$).

Segundo o estado civil, situação legal declarada pelos voluntários, eram solteiros 36/56 (64,3%) casos e 14/29 controles (48,3%) ($p=0,15$); eram casados 14/56 (25,0%) casos e 11/29 (37,9%) controles ($p=0,21$); eram divorciados 3/56 (5,4%) casos e 4/29 (13,8%) controles ($p=0,36$) e viúvos 3/56 (5,4%) casos.

Quanto à situação civil dos voluntários, foram considerados casados (aqueles com companheira(o) fixa(o) 25/56 (44,6%) casos e 18/29 (62,1%) controles ($p=0,13$) e solteiros (aqueles sem companheira(o) fixa(o)) 31/56 (55,4%) casos e 11/29 (37,9%) controles ($p=0,13$).

Houve uma menor proporção de pessoas com vínculo empregatício entre os casos, 14,3% (8/56), do que entre os controles, 34,5% (10/29) ($p=0,046$). Não houve diferença na proporção de autônomos ($p=0,64$): 42,9% (24/56) dos casos e 34,5% (20/29) dos controles; nem na proporção de desempregados ($p=0,81$): 33,9% (19/56) casos e 31% (9/29) controles. Só houve aposentados entre os casos, 8,9% (5/56).

Tanto no grupo controles quanto no grupo casos, em torno de um quarto das pessoas respondeu que sua bebida preferida era uma bebida não alcoólica. Entre as bebidas alcoólicas, em ambos os grupos a cachaça e a cerveja foram as preferidas por mais de 50% dos voluntários com e sem tuberculose. Em relação ao tempo que não ingere bebida alcoólica, quase metade dos casos (27/56, 48,2%) informou que havia parado há menos de um ano, aproximadamente na época em que iniciou o tratamento. A maioria dos controles estava no grupo dos que não haviam parado de beber.

Preencheram critérios de CAGE para ser considerados alcoolistas 55,3% dos voluntários, sendo 62,5% dos casos e 41,4% dos controles ($p=0,063$). Os critérios mais frequentes foram o fato de as pessoas se aborrecerem com a bebida do voluntário (48,2%) e de o próprio voluntário sentir-se culpado por haver bebido (44,7%).

O uso de drogas ilícitas foi reconhecido por 14,1% dos voluntários, sendo referida por 17,9% dos casos e 6,9% dos controles. Entre os controles, a única

droga ilícita relatada foi a maconha, que também foi a mais freqüente entre os casos, seguida por triexifenidil (Artane®), crack e cocaína.

4.1.3 Avaliação antropométrica

A média de pesos dos voluntários no dia da coleta dos exames foi de $58,82 \pm 13,8$ kg. A média de pesos dos casos foi de $52,4 \pm 6,3$ kg. A média de pesos dos controles foi de $71,1 \pm 14,0$ kg. Houve diferença nas médias de peso entre os dois grupos ($p=0,014$) sendo a média de peso dos casos significativamente menor que a dos controles. O peso habitual também foi significativamente diferente entre os dois grupos ($p=0,037$) (**Tabela 3**)

Tabela 3. Caracterização quanto a peso atual, altura, índice de massa corpórea (IMC), peso habitual e peso no início do tratamento dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza – CE, 2004-2005

Parâmetros	Total		Casos		Controles		p ²
	N	Média (DP) ¹	N	Média (DP) ¹	N	Média (DP) ¹	
Peso atual (kg)	85	58,8 (13,8)	56	52,4 (8,3)	29	71,2 (14,0)	0,014
Altura (metros)	85	1,64 (0,1)	56	1,61 (0,1)	29	1,65 (0,1)	0,137
IMC ³ (km ²)	85	22,2 (4,6)	56	20,1 (2,8)	29	26,2 (4,9)	0,017
Peso Habitual ⁴ (kg)	84	71,2 (12,1)	55	58,1 (8,0)	29	71,2 (14,0)	0,037
Peso Inicial ⁵ (kg)	56	50,8 (8,4)	56	50,8 (8,4)	-	-	-

¹ DP= Desvio padrão

² Teste t de Student

³ IMC= Índice de massa corporal = Peso (kg)/altura (m)²

⁴ Peso que o voluntário tinha antes do estudo

⁵ Peso registrado no início do tratamento

Os casos perderam em média 7,4 kg, ($p<0,00001$) se comparados à média do peso habitual (58,1 kg) com o peso quando o tratamento foi iniciado (50,8 kg). Quando foi feita a entrevista com os pacientes, em geral no primeiro mês do

tratamento e sempre antes do término do segundo mês de tratamento, a diferença média entre peso atual e peso habitual estava em 5,7 kg ($p=0,00035$). Já tinha havido um ganho médio 1,6 kg (**Tabela 3**).

Tabela 4 Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) segundo a classificação do estado nutricional pelo índice de massa corporal (IMC), Fortaleza –CE, 2004-2005

Classificação ¹	Total		Casos		Controles		p ²
	No.	%	No.	%	No.	%	
Subpeso	15	17,7	15	26,8	-	-	-
Normal	47	55,3	36	64,3	11	37,9	0,021
Sobrepeso	17	20,0	5	8,9	12	41,4	<0,001
Obesidade I	4	4,7	-	-	4	13,8	-
Obesidade II	2	2,4	-	-	2	6,9	-
Total	85	100,0	56	100,0	29	100,0	

¹ A seguinte estratificação do Índice de Massa corporal utilizada nesta classificação foi: subpeso: $IMC < 18,5$; Normal: $18,5 < IMC < 24,9$; Sobrepeso: $25,0 \leq IMC \leq 29,9$; Obesidade I: $30,0 \leq IMC \leq 34,9$; obesidade II: $35,0 \leq IMC \leq 39,0$

² Teste t de Student

Segundo o índice de massa corpórea, apenas os casos apresentaram subpeso: 15/56 (26,8%). A maioria, 36/56 (64,3%), tinha peso normal e 5/56 (8,9%) apresentavam sobrepeso. Entre os controles, peso normal e sobrepeso estavam presentes em 79,3% deles, sendo os demais obesos. Não houve casos severamente desnutridos (**Tabela 4**).

4.1.4 Descrição clínica e bioquímica

Todos os casos queixavam-se de tosse, sendo 45/56 (80,40%) com expectoração e 11/56 (19,6%) sem expectoração. Emagrecimento foi relatado por 49/56 (87,50%) e hemoptóicos por 26/56 (46,40%).

A queixa principal mais freqüente foi tosse em 24/56 (42,90%) dos casos, seguida de febre em 11/56 (19,64%) e escarros hemoptóicos em 9/56 (16,07%). Emagrecimento, dor nas costas ou dor no peito foram as queixas principais de 4/56 (7,14%); fraqueza o foi em 2/56 (3,57%) casos; sudorese noturna, cefaléia, dispnéia, emagrecimento, PPD (Purified Protein Derivative – teste tuberculínico) positivo, pré operatório, rouquidão ou tontura foram os motivos da busca por assistência médica de 1/56 (1,79%).

Houve diferença na distribuição entre os dois grupos das médias nas dosagens séricas de glicose e globulina, que estavam mais elevadas nos casos, no entanto sua média estava dentro dos limites da normalidade. Dois casos e um controle tinham glicemias acima do limite superior da normalidade. A albumina média foi significativamente menor nos casos ($3,86 \pm 0,63$) do que nos controles ($4,68 \pm 0,28$), mas, estava dentro da faixa de normalidade nos dois grupos (**Tabela 5**).

Apenas 2/56 (3,6%) casos e 1/29 (3,4%) controle apresentaram glicemias acima dos valores de referência. Somente 1/56 (1,8%) apresentou uréia acima do limite da normalidade; 2/55 (3,6%) casos e 2/29 (6,9%) controles apresentaram creatinina acima do valor considerado limítrofe para o normal (**Tabela 6**).

Nenhum voluntário com tuberculose apresentou concentração de bilirrubina total, direta ou indireta acima do limite máximo da normalidade. Quinze controles apresentaram o total de bilirrubinas acima do limite considerado normal; cinco desses voluntários apresentaram bilirrubina direta acima do normal e dezenove apresentaram bilirrubina indireta também elevada, sem correlação clínica aparente (**Tabela 6**).

Tabela 5 Concentração sérica média de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza –CE, 2004-2005

Exames bioquímicos	Grupos	Total¹	Casos²	Controles	p⁴
		Média (DP)³	Média (DP)³	Média (DP)³	
Glicemia (mg/dL)		80,38 (18,09)	84,57 (18,78)	72,28 (13,64)	0,002
Uréia (mg/dL)		22,26 (8,74)	20,43 (8,91)	25,79 (7,33)	0,006
Creatinina (mg/dL)		0,83 (0,19)	0,81 (0,20)	0,86 (0,18)	0,252
Bilirrubina total (mg/dL)		0,61 (0,57)	0,28 (0,17)	1,23 (0,55)	0,005
Bilirrubina direta (mg/dL)		0,08 (0,12)	0,02 (0,02)	0,19 (0,15)	0,019
Bilirrubina indireta (mg/dL)		0,53 (0,47)	0,26 (0,16)	1,04 (0,45)	0,005
AST ⁵ (u/L)		16,68 (9,97)	16,09 (10,69)	17,79 (8,48)	0,459
ALT ⁶ (u/L)		11,77 (6,21)	11,64 (6,20)	12,03 (6,33)	0,785
Proteínas totais (mg/dL)		7,42 (0,80)	7,342 (0,93)	7,56 (0,46)	0,237
Albumina ⁷ (mg/dL)		4,17 (0,69)	3,86 (0,63)	4,78 (0,28)	0,003
Globulina (mg/dL)		3,23 (0,68)	3,48 (0,69)	2,76 (0,33)	0,013

¹ Glicose uréia e bilirrubina total (n=85), demais n=84

² Glicose uréia e bilirrubina total (n=56), demais n=55

³ DP= Desvio padrão

⁴ Test T de Student

⁵ Aspartato aminotransferase

⁶ Alanina aminotransferase

⁷ Casos N=55

Tabela 6 Distribuição de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) quanto à concentração sérica de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina Fortaleza –CE, 2004-2005

Grupos	Valor de referência	Total ¹		Casos ²		Controles		p ³
		N	%	N	%	N	%	
Glicemia (mg/dL)	< 70	25	29,4	12	21,4	13	44,8	0,028
	70 - 105	57	67,1	42	75,0	15	51,7	0,03
	>105	3	3,5	2	3,6	1	3,4	
Uréia (mg/dL)	< 10	1	1,2	1	1,8	0	0,0	
	10-50	83	97,6	54	96,4	29	100,0	
	>50	1	1,2	1	1,8	0	0,0	
Creatinina (mg/dL)	< 0,7	19	22,6	14	25,5	5	17,2	0,41
	0,7 - 1,2	61	72,6	39	70,9	22	75,9	0,66
	>1,2	4	4,8	2	3,6	2	6,9	0,88
Bilirrubina total (mg/dL)	=< 0,7	70	82,4	56	100,0	14	48,3	
	>0,7	15	17,6	0	0,0	15	51,7	
Bilirrubina direta (mg/dL)	=< 0,3	79	94,0	55	100,0	24	82,8	
	>0,3	5	6,0	0	0,0	5	17,2	
Bilirrubina indireta (mg/dL)	< 0,08	4	4,8	4	7,3	0	0,0	
	0,08 - 0,1	2	2,4	2	3,6	0	0,0	
	>0,1	78	92,9	49	89,1	29	100,0	
AST⁴ (u/L)	abaixo do VR ⁴	40	47,6	31	56,4	9	31,0	0,03
	VR ⁵	39	46,4	20	36,4	19	65,5	0,01
	acima do VR ⁴	5	6,0	4	7,3	1	3,4	0,84
ALT⁶ (u/L)	< 30	82	97,6	54	98,2	28	96,6	
	30 - 65	2	2,4	1	1,8	1	3,4	
Proteínas totais (mg/dL)	< 6,6	8	9,5	8	14,5	0	0,0	
	6,6 - 8,7	76	90,5	47	85,5	29	100,0	
Albumina⁷ (mg/dL)	< 3,3	9	10,7	9	16,4	0	0,0	
	3,3 - 5,2	74	88,1	46	83,6	28	96,6	
	>5,2	1	1,2	0	0,0	1	3,4	
Globulina (mg/dL)	1 - 3	39	46,4	12	21,8	27	93,1	<0,001
	>3	45	53,6	43	78,2	2	6,9	<0,001

¹ Glicose uréia e bilirrubina total (n=85), demais n=84

² Glicose uréia e bilirrubina total (n=56), demais n=55

³ Teste t de Student

⁴ Aspartato aminotransferase

⁵ VR= Valor de referência: mulheres=13-35u/L; homens=15-40u/L

⁶ Alanina aminotransferase

⁷ Casos n=55

4.1.5 Avaliação da barreira funcional intestinal

A mediana da concentração de lactulose na urina dos casos foi 0,172%, correspondendo a 39,5% da mediana dos controles que foi de 0,4301% ($p < 0,049$) (Tabela 7 e Figura 2).

Tabela 7 Concentração urinária de lactulose, manitol e da relação lactulose/manitol em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza – CE, 2004-2005

Grupo	Total (n=85) Mediana (Variação)	Casos (n=56) Mediana (Variação)	Controles (n=29) Mediana (Variação)	p ⁴
% Lactulose ¹	0,2592 (0,0 -5,0139)	0,1721 (0,0-5,0139)	0,4301 (0,0 -2,064)	0,049
% Manitol ²	21,0149 (1,3883-71,5446)	17,9910 (1,9567-71,5446)	24,399 (1,3883-63,0539)	0,147
Lactulose/Manitol ³	0,0120 (0,0-0,136)	0,0095 (0,0-0,0759)	0,0153 (0,0-0,136)	0,018

¹ Percentual de excreção urinária de lactulose

² Percentual de excreção urinária de manitol

³ Relação entre a excreção urinária de lactulose e a de manitol

⁴ Teste de Mann-Whitney

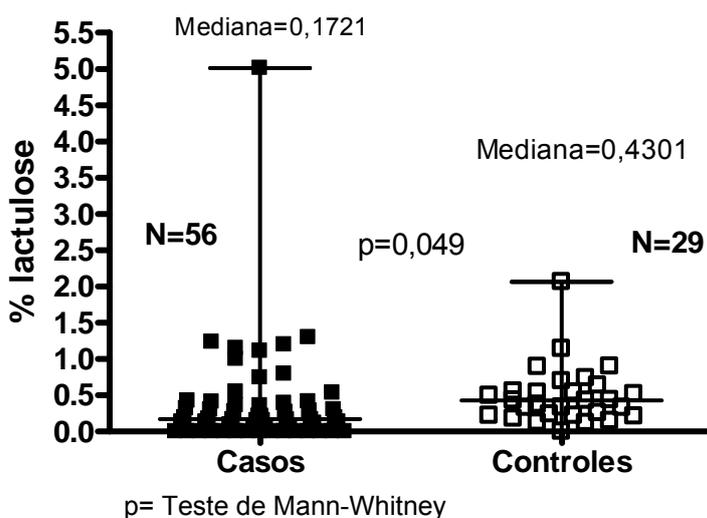


Figura 2 Distribuição do percentual de excreção urinária de lactulose de voluntários com tuberculose pulmonar e controles saudáveis, Fortaleza-CE, 2004-2005

Para a concentração de manitol não se detectou diferença significativa entre casos (17,9910 %) e controles (24,399 %) ($p=0,147$) (**Tabela 7 e Figura 3**)

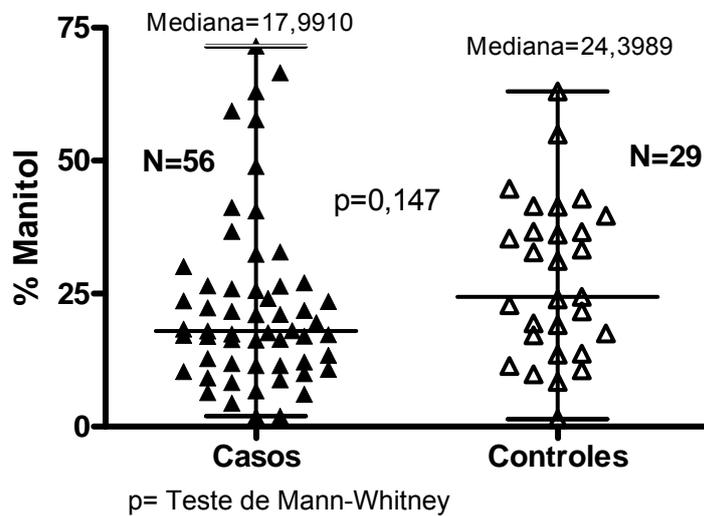


Figura 3 Distribuição do percentual de excreção urinária de manitol de voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005

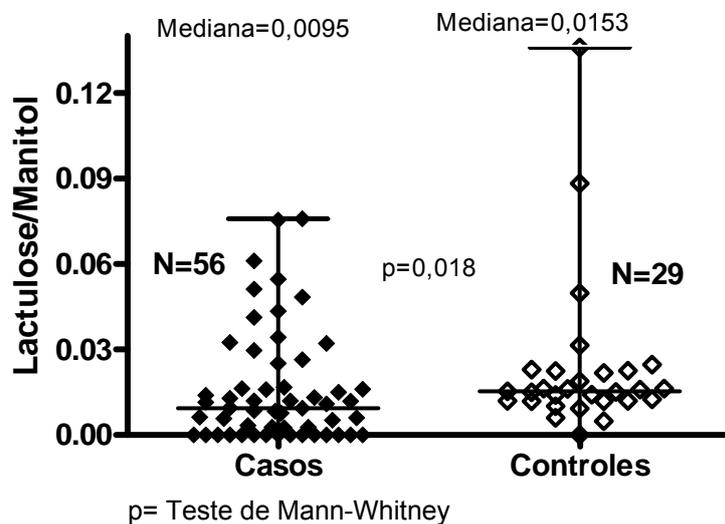


Figura 4 Distribuição da relação de percentual de excreção urinária de lactulose/manitol de voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005

A relação lactulose/manitol também se distribuiu de forma desigual nos dois grupos ($p=0,018$), sendo maior nos controles do que nos casos. A relação entre as medianas das concentrações de lactulose/manitol dos casos (0,0095%)

representou 50% do valor da mediana dos controles (0,0150%) (Tabela 7 e Figura 4).

4.2 Estudo da biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida

4.2.1 Caracterização da população no estudo

Foram selecionados para a dosagem das drogas antituberculose os primeiros trinta casos que haviam se submetido ao teste de lactulose/manitol e todos os controles (29 controles).

4.2.2 Descrição sócio-epidemiológica da população

A idade dos casos variou entre 18 e 45 anos com média de $34,5 \pm 15,0$ anos. Entre os controles, a idade variou de 19 a 54 anos, com média de $34 \pm 11,0$ anos ($p=0,2944$). Eram do sexo feminino 10/30 (33,2%) casos e 10/29 (34,5%) controles, sem diferença na distribuição dos sexos entre os grupos ($p=0,926$) (Tabela 8).

Tabela 8 Caracterização quanto à idade e ao sexo dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005

Parâmetros	Total (n=59)	Casos (n=30)	Controles (n=29)	p ¹
Idade (Média \pm DP ²)	35,8 \pm 13,0	34,5 \pm 14,6	34,0 \pm 11,0	0,294
Sexo [N (%)]				
Feminino	20 (33,9)	10 (33,3)	10 (34,5)	0,926
Masculino	39 (66,1)	20 (66,7)	19 (65,5)	0,926

¹ Teste T_Student

² DP= Desvio padrão

A escolaridade e a renda se distribuíram de forma distinta no grupo de casos e controles. A mediana de escolaridade grupo de casos foi de 4 anos, enquanto entre os controles foi de 11 anos ($p=0,0151$). A mediana da renda dos casos foi de R\$ 0,00 (zero), variando de R\$ 0,0 (zero) a R\$ 900,00 (novecentos reais), enquanto entre os controles foi de R\$ 400,00 (quatrocentos reais), variando de R\$ 0,00 (zero) a R\$ 7.000,00 (sete mil reais) ($p=0,0001$).

Considerando o estado civil, os solteiros e os casados tiveram representação semelhante nos dois grupos: 18/30 (60%) casos e 14/29 (48,3%) controles eram solteiros ($p=0,37$); 9/29 (30%) casos e 11/29 (37,9%) eram casados ($p=0,52$); 1/30 (3,3%) caso e 4/29 (13,8%) controles eram divorciados ($p=0,33$); e 2/30 (6,7%) casos eram viúvos. Quando se considerou como situação civil de casado a declaração da existência de um(a) companheiro(a) fixo(a) e a afirmação de sua inexistência como situação civil de solteiro, esta situação existia em 18/30 (60%) casos e 11/29 (37,9%) controles e de casado em 12/30 (40%) entre os casos e 18/29 (62,1%) controles 37,9% sem diferença significativa na distribuição entre os grupos ($p=0,09$).

Havia indivíduos com vínculo empregatício, autônomos e desempregados tanto entre os casos quanto entre os controles, não tendo havido diferença significativa na distribuição entre os grupos. Mesmo assim, pessoas com vínculo empregatício representaram apenas 29,5% (15/59) do total da amostra, sendo 16,7% (5/30) dos casos e 35,7% (10/29) dos controles ($p=0,116$); eram autônomos 36% (11/30) dos casos e 35,7% (10/29) dos controles ($p=0,86$); e eram desempregados 46,7% (14/30) dos casos e 31% (9/29) dos controles ($p=0,218$). O tempo de residência em Fortaleza variou de 13 a 64 anos para os casos com média de $33,2 \pm 11,8$ anos e, para os controles, esse tempo variou de 5 a 54 anos, com média de $29,9 \pm 12,6$ anos ($p=0,319$).

Preencheram critérios de CAGE para dependência do álcool 18/30 (60%) casos e 12/29 (42,4%) controles ($p=0,15$). O uso de drogas ilícitas foi reconhecido por 5/30 (16,7%) casos e 2/29 (6,9%) controles. Entre os controles, a única droga ilícita relatada foi a maconha, que também foi a mais freqüente entre casos, seguida por triexifenidil (Artane®), crack e cocaína.

4.2.3 Avaliação antropométrica

Com exceção da altura, todas as outras medidas de peso e o índice de massa corpórea foram menores nos casos do que nos controles (**Tabela 9**).

A média de peso atual, isto é, o peso aferido no momento do exame dos casos, foi $54,7 \pm 8,3$ kg e o peso atual dos controles foi $71,2 \pm 14,0$ kg ($p=0,0001$). O

IMC médio dos casos foi $21,0 \pm 2,8$ kg/m² e o IMC dos controles foi $26,2 \pm 4,9$ kg/m² ($p < 0,001$) (**Tabela 9**).

A média de peso que os casos costumava ter antes do estudo e antes da doença era de $60,3 \pm 8,0$ kg e o peso habitual dos controles era $71,2 \pm 14,0$ kg ($p = 0,0379$). A altura média dos casos foi $1,62 \pm 0,07$ m e a dos controles $1,65 \pm 0,1$ m ($p = 0,4379$) (**Tabela 9**).

Tabela 9 Caracterização quanto a peso atual, altura, índice de massa corpórea, peso habitual de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005

Parâmetros	Total		Casos		Controles		p ²
	N	Média (DP) ¹	N	Média (DP) ¹	N	Média (DP) ¹	
Peso atual ³ (kg)	59	62,8 (13,79)	30	54,7 (8,3)	29	71,2 (14,0)	0,0001
Altura (Metros)	59	1,63 (0,09)	30	1,62 (0,07)	29	1,65 (0,1)	0,4379
IMC ⁴ (kg/m ²)	59	23,6 (4,6)	30	21,0 (2,8)	29	26,2 (4,9)	<0,001
Peso Habitual ⁵ (kg)	59	65,7 (12,1)	30	60,3 (8,0)	29	71,15 (14,0)	0,0379

¹ DP= Desvio padrão

² Teste t de Student

³ Peso registrado na coleta de dados

⁴ IMC= índice de massa corporal = $\text{Peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$

⁵ Peso que o voluntário tinha antes do estudo

De acordo com o IMC, houve subpeso apenas no grupo de casos (5/30, 8,5%) e obesidade somente no grupo de controles (6/30, 20,7%). Houve diferença significativa ($p = 0,027$) na distribuição de peso normal entre os grupos, sendo maior no grupo de casos (20/30, 66,6%) do que no de controles (11/29, 37,9). Não houve diferença significativa na distribuição de sobrepeso entre os grupos (**Tabela 10**).

Tabela 10 Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, segundo a classificação do estado nutricional pelo índice de massa corporal (IMC), Fortaleza – CE, 2004-2005

Classificação ¹	Total		Casos		Controles		p ²
	No.	%	No.	%	No.	%	
Subpeso	5	8,5	5	16,7	0	0,0	-
Normal	31	52,5	20	66,6	11	37,9	0,027
Sobrepeso	17	28,8	5	16,7	12	41,4	0,361
Obesidade I	4	6,8	0	0,0	4	13,8	-
Obesidade II	2	3,4	0	0,0	2	6,9	-
Total	59	100,0	30	100,0	29	100	

¹ A seguinte estratificação do índice de massa corporal utilizada nesta classificação foi: subpeso: $IMC < 18,5$; normal: $18,5 < IMC < 24,9$; sobrepeso: $25,0 \leq IMC \leq 29,9$; obesidade I: $30,0 \leq IMC \leq 34,9$; obesidade II: $35,0 \leq IMC \leq 39,0$

² Teste t de Student

4.2.4 Descrição clínica e bioquímica

Todos os trinta casos se queixaram de tosse, sendo 23/30 (76,7%) com expectoração e 7/30 (23,3%) sem expectoração. Emagrecimento foi referido por 26/30 (86,7%) casos e escarros hemoptóicos por 15/30 (50%).

Os casos citaram mais de uma manifestação clínica como queixa principal. As mais freqüentes foram escarros hemoptóicos em 15/30 (50,0%) e tosse em 14 (46,7%) dos casos. Dor nas costas foi o motivo principal da busca por assistência médica de 4/30 (13,3%) casos; febre ou emagrecimento de 3/30 (10%); dor no peito de 2/30 (6,7%); sudorese, noturna, cefaléia, dispnéia, PPD ou pré-operatório, de 1/30 (3,3%) caso.

A média de glicemia dos casos ($83,53 \pm 18,78$) foi mais baixa que a dos controles ($72,28 \pm 13,64$) ($p=0,002$), entretanto ambas estavam dentro dos limites considerados normais. A média de uréia estava mais baixa entre os casos ($20,84 \pm 18,78\text{mg\%}$) do que entre os controles ($25,7 \pm 13,64\text{mg\%}$) ($p=0,0008$), mas, em ambos os grupos encontrava-se dentro da faixa de normalidade ($p=0,3$) (**Tabela 11**).

Tabela 11 Distribuição quanto à concentração sérica de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza –CE, 2004-2005

Exame bioquímico	Total ¹ (n=59)	Casos ² (n=30)	Controles (n=29)	p ⁴
	Média (DP) ³	Média (DP) ³	Média (DP) ³	
Glicemia (mg/dL)	78,00 (18,09)	83,53 (18,78)	72,28 (13,64)	0,002
Uréia (mg/dL)	23,25 (8,74)	20,80 (8,91)	25,79 (7,33)	0,001
Creatinina (mg/dL)	0,84 (0,19)	0,82 (0,20)	0,87 (0,18)	0,302
Bilirrubina total (mg/dL)	0,76 (0,57)	0,30 (0,17)	1,23 (0,55)	<0,001
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,10 (0,12)	0,03 (0,03)	0,19 (0,15)	<0,001
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,65 (0,47)	0,28 (0,16)	1,04 (0,45)	<0,001
AST ⁵ (u/L)	16,37 (9,97)	15,00 (10,69)	17,79 (8,48)	0,080
ALT ⁶ (u/L)	12,54 (6,21)	13,03 (6,20)	12,05 (6,33)	0,271
Proteínas totais (mg/dL)	7,55 (0,80)	7,55 (0,93)	7,56 (0,46)	0,538
Albumina ⁷ (mg/dL)	4,42 (0,69)	4,08 (0,63)	4,78 (0,28)	<0,001
Globulina (mg/dL)	3,12 (0,68)	3,47 (0,69)	2,76 (0,33)	<0,001

¹ Glicose uréia e bilirrubina total (n=85), demais n=84

² Glicose uréia e bilirrubina total (n=56), demais n=55

³ DP= Desvio padrão

⁴ Test T de Student

⁵ Aspartato aminotransferase

⁶ Alanina aminotransferase

⁷ Casos n=29

Tabela 12 Distribuição quanto à concentração sérica de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteína total, albumina e globulina de voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose Fortaleza –CE, 2004-2005

Grupos	Valor de referência	Total ¹		Casos ²		Controles		p ³
		N	%	N	%	N	%	
Glicemia (mg/dL)	< 70	20	33,9	7	23,3	13	44,8	0,08
	70 - 105	34	57,6	19	63,3	15	51,7	0,37
	>105	5	8,5	4	13,3	1	3,4	0,37
Uréia (mg/dL)	10-50	58	98,3	29	96,7	29	100,0	
	>50	1	1,7	1	3,3	0	0,0	
Creatinina (mg/dL)	< 0,7	10	17,2	5	17,2	5	17,2	0,79
	0,7 - 1,2	42	72,4	20	69,0	22	75,9	0,69
	>1,2	6	10,3	4	13,8	2	6,9	0,70
Bilirrubina total (mg/dL)	=< 0,7	44	74,6	30	100,0	14	48,3	
	>0,7	15	25,4	0	0,0	15	51,7	
Bilirrubina direta (mg/dL)	=< 0,3	53	91,4	29	100,0	24	82,8	
	>0,3	5	8,6	0	0,0	5	9,1	
Bilirrubina indireta (mg/dL)	< 0,08	1	1,7	1	3,4	0	0,0	
	0,08 - 0,1	1	1,7	1	3,4	0	0,0	
	>0,1	57	98,3	28	96,6	29	100,0	
AST⁴ (u/L)	abaixo do VR ⁴	26	44,8	17	58,6	9	31,0	0,03
	VR ⁵	30	51,7	11	37,9	19	65,5	0,04
	acima do VR ⁴	2	3,4	1	3,4	1	3,4	0,47
ALT⁶ (u/L)	< 30	57	98,3	29	100,0	28	96,6	
	30 - 65	1	1,7	0	0,0	1	3,4	
Proteínas totais (mg/dL)	< 6,6	2	3,4	2	6,9	0	0,0	
	6,6 - 8,7	56	96,6	27	93,1	29	100,0	
Albumina⁷ (mg/dL)	< 3,3	2	3,4	2	6,9	0	0,0	
	3,3 - 5,2	55	94,8	27	93,1	28	96,6	1,00
	>5,2	1	1,7	0	0,0	1	3,4	
Globulina (mg/dL)	1 - 3	33	56,9	6	20,7	27	93,1	<0,001
	>3	25	43,1	23	79,3	2	6,9	<0,001

¹ Glicose uréia e bilirrubina total (n=59), demais n=58

² Glicose uréia e bilirrubina total (n=30), demais n=29

³ Teste t de Student

⁴ Aspartato aminotransferase

⁵ VR= Valor de referência: mulheres=13-35u/L; homens=15-40u/L

⁶ Alanina aminotransferase

⁷ Casos n=29

A bilirrubina total, a direta e a indireta, em média, estiveram maiores entre os controles do que entre os casos ($p < 0,0001$). Bilirrubina total ($1,23 \pm 0,55$ mg/dL) e bilirrubina indireta ($1,04 \pm 0,45$ mg/dL) estavam discretamente acima do limite superior da normalidade nos controles (**Tabela 11**).

A média do total de proteínas estava dentro da faixa da normalidade sem diferença entre os grupos ($p = 0,530$). A albumina estava maior nos controles ($4,78 \pm 0,28$ mg/dL) que nos casos ($4,07 \pm 0,63$ mg/dL) ($p < 0,0001$), mas também dentro dos limites considerados normais. Globulina estava maior nos casos ($3,47 \pm 0,69$ mg/dL) do que nos controles ($2,76 \pm 0,33$ mg/dL) ($p < 0,001$) e acima do limite superior considerado normal (**Tabela 12**).

4.2.5 Avaliação da barreira funcional intestinal

A mediana do percentual de lactulose excretada na urina foi menor nos casos (0,2043%, variando 0,0-1,3015%) do que nos controle, tendo a dos casos correspondido a 69,4% da taxa encontrada nos controles (0,4301%, variando de 0,0-2,0643%) ($p = 0,0194$) (**Tabela 13** e **Figura 5**).

Tabela 13. Concentração urinária de lactulose, manitol e da relação lactulose/manitol em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram à dosagem sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, Fortaleza-CE, 2004-2005

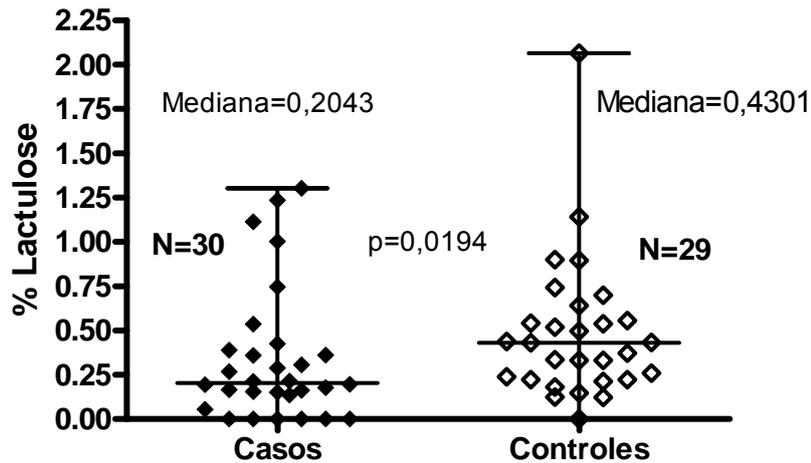
Grupo	Total (n=59) Mediana (Variação)	Casos (n=30) Mediana (Variação)	Controles (n=29) Mediana (Variação)	p¹
% Lactulose ²	0,3066 (0,0-2,0643)	0,2043 (0,0-1,3015)	0,4301 (0,0-2,0643)	0,0194
% Manitol ³	21,6513 (1,3883-71,5446)	18,9423 (1,9567-71,5446)	24,3988 (1,3883-63,0539)	0,0698
Lactulose/Manitol ⁴	0,014 (0-0,136)	0,0102 (0,0-0,07598)	0,0153 (0,0-0,136)	0,0698

¹ Teste de Mann-Whitney

² Percentual de excreção urinária de lactulose

³ Percentual de excreção urinária de manitol

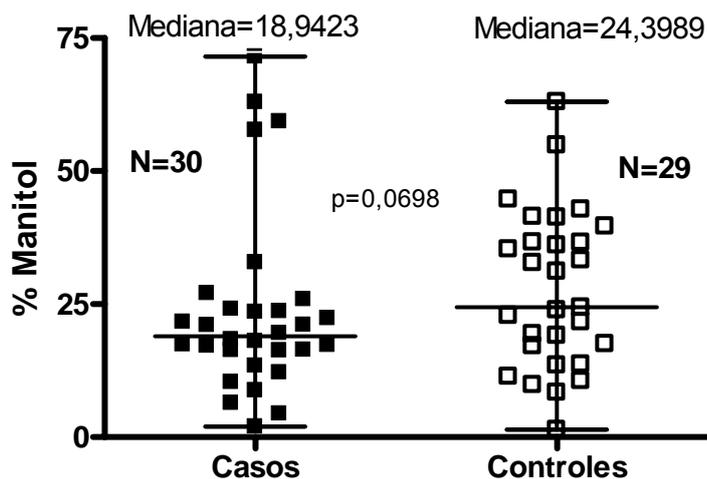
⁴ Relação entre a excreção urinária de lactulose e a de manitol



p= Teste de Mann-Whitney

Figura 5 Distribuição do percentual de excreção urinária de lactulose de casos tuberculose pulmonar e controles sadios que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005

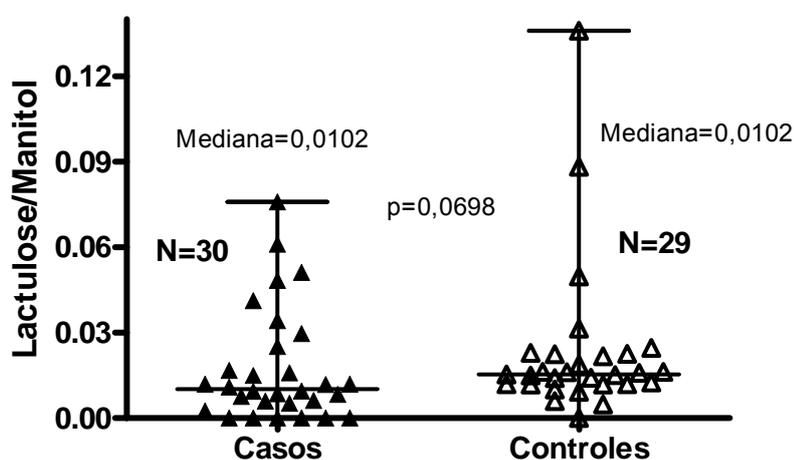
A mediana de excreção urinária de manitol nos casos (18,94%, variando de 1,9567-71,5446%) correspondeu a 73,74% daquela dos controles (24,3988%, variando de 1,3883-63,0539%) (p=0,0698) (**Tabela 13 e Figura 6**).



p= Teste de Mann-Whitney

Figura 6 Distribuição do percentual de excreção urinária de manitol de casos tuberculose pulmonar e controles sadios que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005

A relação lactulose/manitol calculada para os casos (0,0102%, variando de 0,0-0,07598%) correspondeu a 60% do valor encontrado para os controles (0,0153, variando de 0,0-0,136) ($p=0,0698$) (**Tabela 13 e Figura 7**).



$p=$ Teste de Mann-Whitney

Figura 7 Distribuição da relação de percentual de excreção urinária de lactulose/manitol de voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005

4.2.6 Avaliação da biodisponibilidade drogas antituberculose

A concentração média de rifampicina duas horas depois de sua ingestão foi significativamente menor nos casos ($1,15 \pm 0,78 \mu\text{g/mL}$) do que nos controles ($5,07 \pm 3,9 \mu\text{g/mL}$) ($p=0,0001$). Depois de seis horas da ingestão, a concentração média de rifampicina nos casos foi de $1,18 \pm 0,51 \mu\text{g/mL}$ e dos controles $5,07 \pm 1,55 \mu\text{g/mL}$ (**Tabela 14**). A concentração média máxima, definida como a maior concentração dosada, independente do tempo após a ingestão, foi menor nos casos ($1,46 \pm 0,72 \mu\text{g/mL}$) do que nos controles ($6,69 \pm 3,07 \mu\text{g/mL}$) ($p<0,0001$). Porém, essas médias estavam abaixo do nível normal esperado (**Tabela 14 e Figura 8**). Não houve diferença significativa entre as dosagens de rifampicina duas horas ($1,15 \pm 0,78 \mu\text{g/mL}$) depois e seis horas ($1,18 \pm 0,51 \mu\text{g/mL}$) depois da ingestão pelos casos ($p=0,677$).

Tabela 14 Concentração sérica duas horas e seis horas depois da ingestão de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e concentração máxima observada em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005

Droga e tempo da dosagem	Total (Média±DP ¹)	Casos (Média±DP ¹)	Controles (Média±DP ¹)	p ²
Rifampicina 2 horas	3,13 ± 3,49	1,15 ± 0,78	5,07 ± 3,9	0,0001
Rifampicina 6 horas ³	3,13 ± 2,57	1,18 ± 0,51	5,07 ± 1,55	<0,001
Rifampicina máxima ⁴	3,97 ± 3,58	1,46 ± 0,72	6,69 ± 3,07	<0,001
Isoniazida 2 horas	2,36 ± 1,24	2,30 ± 1,60	1,86 ± 0,75	0,194
Isoniazida 6 horas ³	0,95 ± 0,74	1,40 ± 0,62	0,96 ± 0,86	0,109
Isoniazida máxima ⁴	2,46 ± 1,19	2,62 ± 1,53	1,98 ± 0,96	0,057
Pirazinamida 2 horas	40,17 ± 12,42	42,38 ± 11,02	35,11 ± 13,16	0,015
Pirazinamida 6 horas ³	28,72 ± 5,78	31,80 ± 4,99	27,99 ± 6,46	0,129
Pirazinamida máxima ⁴	40,94 ± 11,44	44,10 ± 10,40	36,32 ± 12,02	0,007

¹ DP= Desvio padrão

² Teste t de Student

³ Dosagem de 6 h das drogas antituberculose de 29 casos: o material de um caso não foi suficiente

⁴ A concentração máxima foi a maior encontrada, independente do momento em que foi dosada

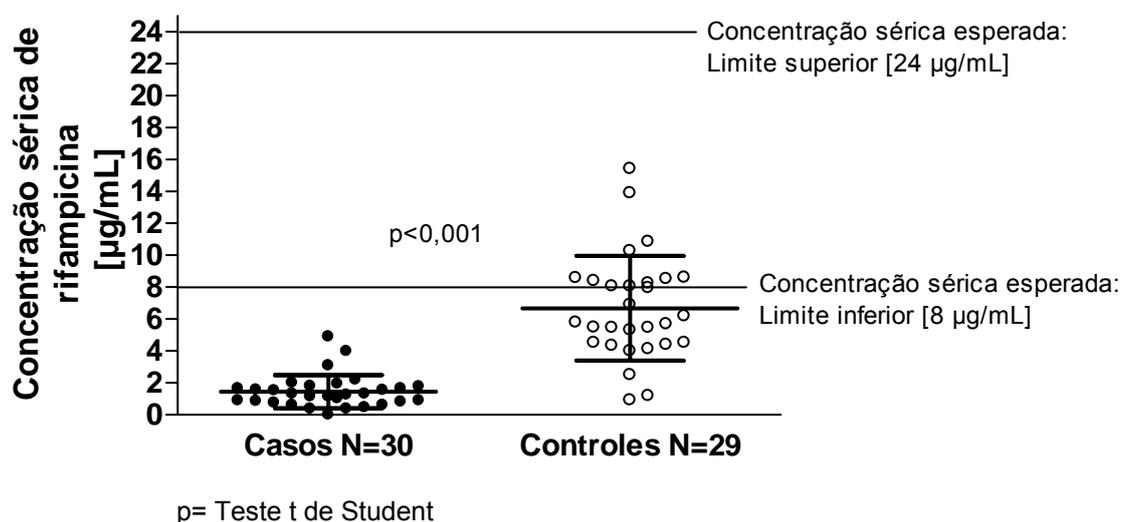


Figura 8 Concentração sérica máxima e limites esperados de rifampicina em voluntários com tuberculose pulmonar e controles saudáveis, Fortaleza-CE, 2004-2005

Não houve diferença significativa nas concentrações médias de isoniazida duas horas ($2,30 \pm 1,60 \mu\text{g/mL}$) e 6 depois da ingestão da droga ($1,40 \pm 0,62 \mu\text{g/mL}$)

pelos casos ($p=0,10$). Houve redução significativa na concentração de duas horas ($1,86 \pm 0,75 \mu\text{g/mL}$) para a de seis horas ($0,96 \pm 0,86 \mu\text{g/mL}$) depois da ingestão de isoniazida pelos controles ($p<0,0001$).

A concentração de isoniazida duas horas depois da ingestão pelos casos foi significativamente maior ($2,30 \pm 1,60 \mu\text{g/mL}$) do que a dos controles ($1,86 \pm 0,75 \mu\text{g/mL}$) ($p=0,015$). Seis horas depois da ingestão não foi detectada diferença significativa entre casos ($1,40 \pm 0,62 \mu\text{g/mL}$) e controles ($0,96 \pm 0,86 \mu\text{g/mL}$) ($p=0,129$). A diferença entre o pico máximo detectado nos casos ($2,62 \pm 1,53 \mu\text{g/mL}$) e controles ($1,98 \pm 0,76 \mu\text{g/mL}$) está num nível de significância limítrofe ($p=0,056$), com a média dos casos superior à média dos controles, embora ainda abaixo do nível normal esperado (Tabela14 e Figura 9).

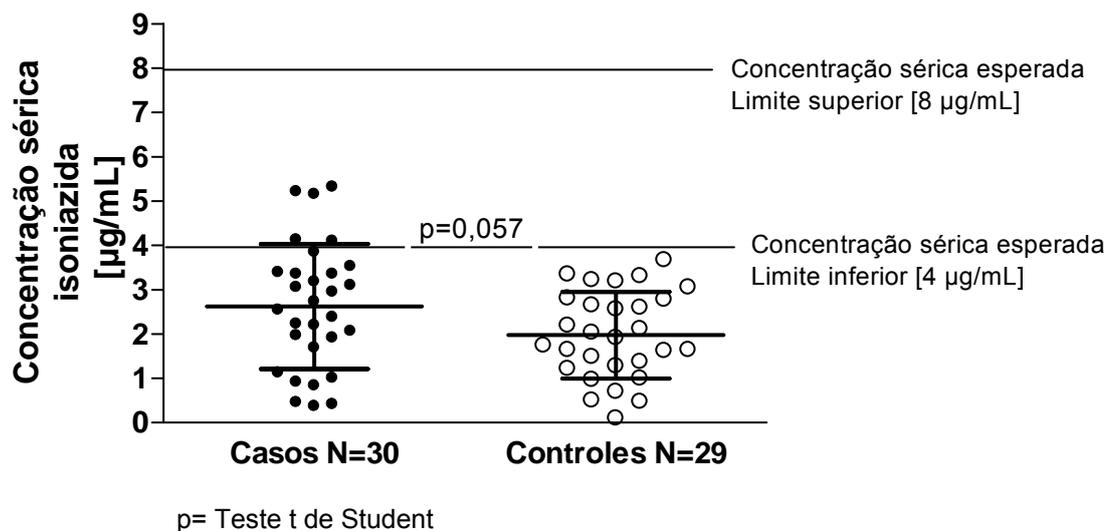


Figura 9 Concentração sérica máxima e limites esperados de isoniazida em voluntários com tuberculose pulmonar e controles sadios, Fortaleza-CE, 2004-2005

A concentração de pirazinamida duas horas depois da ingestão pelos casos ($42,38 \pm 11,02 \mu\text{g/mL}$) foi significativamente maior do que nos controles ($35,11 \pm 13,16 \mu\text{g/mL}$) ($p=0,015$). Não houve diferença significativa entre casos ($31,80 \pm 4,99 \mu\text{g/mL}$) e controles ($27,99 \pm 6,46 \mu\text{g/mL}$) na concentração de pirazinamida após seis horas de sua ingestão ($p=0,129$). A concentração máxima nos casos ($44,10 \pm 10,40 \mu\text{g/mL}$) também foi significativamente maior do que nos controles ($36,32 \pm 12,02 \mu\text{g/mL}$) ($p=0,007$) (Tabela14 e Figura 10).

Houve redução significativa na concentração de pirazinamida de duas horas (42,38 ± 11,02 µg/mL) e seis horas (31,80 ± 4,99 µg/mL) depois da ingestão pelos casos (p=0,035). Essa redução na concentração de pirazinamida entre duas horas (35,11 ± 13,16 µg/mL) e seis horas (27,99 ± 6,46 µg/mL) não foi observada entre os controles (p=0,11).

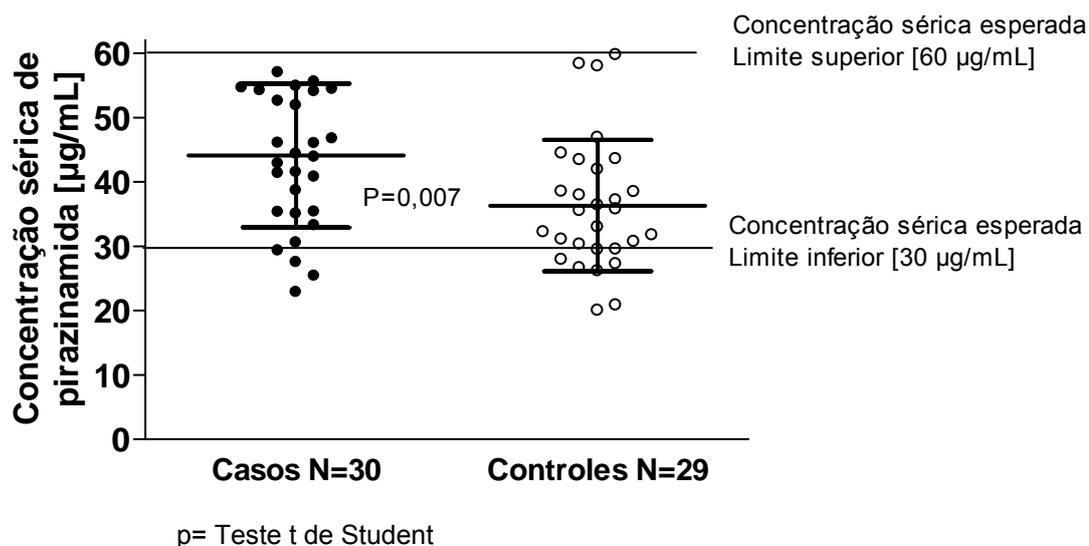


Figura 10. Concentração sérica máxima e limites esperados de pirazinamida em voluntários com tuberculose pulmonar e controles saudios, Fortaleza-CE, 2004-2005

Considerando os níveis normais esperados de rifampicina (8-24 µg/mL), de isoniazida (4-8 µg/mL) e de pirazinamida (30-60 µg/mL) no grupo de 30 casos selecionados para avaliação da biodisponibilidade das drogas antituberculose, observou-se que as concentrações séricas duas horas depois da ingestão da rifampicina estavam abaixo da concentração normal esperada em todos, tendo se mantido abaixo de 8µg/mL após as seis horas em 29/29 casos em que foi dosada (em um deles não foi possível obter a dosagem sérica após seis horas). Nenhum caso alcançou concentração normal esperada independente do momento em que foi dosada. Entre os controles, 21/29 (72,4%) não alcançaram concentração normal esperada duas horas após a ingestão de rifampicina e mantinham-se abaixo desse nível 26/29 (89,7%) seis horas depois, totalizando 18/29 controles (62,1%), em quem não foi obtido nível normal esperado para essa droga (**Tabela 15**).

Tabela 15 Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) quanto a terem ou não concentração sérica normal esperada de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, Fortaleza-CE, 2004 -2005

Dosagem de drogas antituberculose	Valor de referência	Total ¹		Casos ²		Controles		p ²
		N	%	N	%	N	%	
Total		59	100,0	30	100,0	29	100,0	
Rifampicina 2 horas	< 8 µg/mL	51	86,4	30	100,0	21	72,4	<0,001
	>= 8 µg/mL	8	13,6	0	0	8	27,6	
Rifampicina 6 horas ³	< 8 µg/mL	55	94,8	29	96,7	26	89,7	<0,001
	>= 8 µg/mL	3	5,2	0	0	3	10,3	
Rifampicina máxima ⁴	< 8 µg/mL	48	81,4	30	100,0	18	62,1	<0,001
	≥ 8 µg/mL	11	18,6	0	0	11	37,9	
Isoniazida 2 horas	< 4 µg/mL	55	93,2	26	86,7	29	100,0	
	>= 4 µg/mL	4	6,8	4	13,3	0	0,0	
Isoniazida 6 horas ³	< 4 µg/mL	57	98,3	28	96,6	29	100,0	
	>= 4 µg/mL	1	1,7	1	3,4	0	0,0	
Isoniazida máxima ⁴	< 4 µg/mL	54	91,5	25	83,3	29	100,0	
	>= 4 µg/mL	5	8,5	5	16,7	0	0,0	
Pirazinamida 2 horas	< 30 µg/mL	15	25,4	5	16,7	10	34,5	0,116
	>= 30 µg/mL	44	74,6	25	83,3	19	65,5	
Pirazinamida 6 horas ³	< 30 µg/mL	35	60,3	15	51,7	20	69,0	0,180
	>= 30 µg/mL	23	39,7	14	46,7	9	31,0	
Pirazinamida máxima ⁴	< 30 µg/mL	12	27,6	4	13,3	8	27,6	0,209
	>= 30 µg/mL	47	72,4	26	86,7	21	72,4	

¹ Total = 58 voluntários nas dosagens de 6 horas: o material de um caso não foi suficiente

² Teste t de Student

³ Dosagem de 6 h das drogas antituberculose de 29 casos: o material de um caso não foi suficiente

⁴ A concentração máxima foi a maior encontrada independente do momento em que foi dosada

Do total da amostra examinada, 54/59 (91,5%) não alcançaram nível normal esperado de isoniazida. A concentração sérica de duas horas de isoniazida estava abaixo do nível normal esperado em 26/30 (86,7%) casos e em 29/29 (100,0%) controles. Após seis horas, 28/29 (96,6%) casos e 29/29 (100,0%) controles também já possuíam dosagem sérica abaixo do nível normal esperado (p=0,196) (**Tabela 15**).

Independente do momento em que foi feita a coleta, 12/59 (27,6%) voluntários não alcançaram a concentração normal esperada de pirazinamida, sendo 4/30 (13,3%) casos e 8/30 (27,6%) controles (0,209). Cinco entre os 30 (16,7%) casos e 10 entre os 29 (34,5%) controles tiveram dosagem da pirazinamida sérica abaixo da considerada normal esperada quando dosada duas

horas após a ingestão ($p=0,116$) Após seis horas da ingestão, a concentração sérica média de pirazinamida nos casos não estava em nível normal esperado em 15/29 (51,7%) casos e em 20/29 (69%) controles ($p=0,18$) (**Tabela 15**).

Tabela 16 Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) quanto ao número de drogas antituberculose que alcançaram nível normal esperado em sua concentração máxima¹ simultaneamente. Fortaleza-CE, 2004-2005

Número de drogas	Total		Casos		Controles		p ²
	N	%	N	%	N	%	
0	11	18,6	4	13,3	7	24,1	0,286
1	33	55,9	21	70,0	12	41,4	0,027
2	15	25,4	5	16,7	10	34,5	0,11
Total	59	100	30	100,0	29	100,0	

¹ A concentração máxima foi a maior encontrada independente do momento em que foi dosada

² Test T de Student

Obs.: Nenhum caso ou controle obteve concentrações normais esperadas para as 3 drogas simultaneamente.

Quatro dos 30 (13,3%) casos e 7/29 (24,1%) controles não alcançaram o nível normal esperado de nenhuma das drogas utilizadas ($p=0,11$). Vinte e um (70,0%) dos 30 casos e 12/29 (41,46%) controles tinham concentração sérica em nível normal esperado de apenas uma das drogas ($p=0,29$). Cinco dos 30 (16,7%) casos e 10/29 (34,5%) controles tinham duas drogas em nível normal esperado ($p=0,49$) (**Tabela 16**). Quando apenas uma das drogas estava no nível normal esperado, essa droga era pirazinamida, e quando houve 2 drogas em nível normal esperado, entre os casos essas drogas foram a isoniazida e a pirazinamida, visto que nenhum caso alcançou esse nível de rifampicina; entre os controles as drogas foram a rifampicina e a pirazinamida, visto que a isoniazida não alcançou o nível normal esperado nos controles. Nenhum voluntário, seja caso, seja controle, alcançou nível normal esperado das três drogas simultaneamente.

Entre os 30/30 casos que tinham concentração sérica de rifampicina abaixo da esperada 29/30 tinham concentrações muito baixas (abaixo de 4 $\mu\text{g/mL}$). Dos 25/30 (83,3%) casos cuja concentração sérica de isoniazida não alcançou o valor normal esperado, 17/25 apresentaram valor muito baixo (abaixo de 3 $\mu\text{g/mL}$).

Nenhum caso apresentou dosagem muito baixa de pirazinamida (abaixo de 20 µg/mL).

Onze dos 30 casos de tuberculose não alcançaram a concentração inibitória mínima de rifampicina (1 µg/ml). A concentração inibitória mínima de isoniazida (0,2 µg/ml) e de pirazinamida (20 µg/ml) foi alcançada em todos em casos.

4.3 Correlação entre permeabilidade intestinal e biodisponibilidade das drogas antituberculose

Nos casos, observou-se correlação linear positiva ($r= 0,361$), com nível de significância limítrofe ($p=0,05$), entre a dosagem de rifampicina duas horas depois da ingestão e a relação lactulose/manitol. Isto significa que, quando houve aumento da relação lactulose/manitol, também houve aumento da concentração sérica de rifampicina, quando dosada duas horas após a ingestão. Não foi observada essa correlação entre a dosagem de rifampicina seis horas após a ingestão ($p=0,38$), nem com a concentração máxima de rifampicina ($p=0,17$). Em relação aos controles, não foi observada correlação entre nenhuma das dosagens de rifampicina e lactulose, manitol ou lactulose/manitol (**Tabela 17**).

Não houve correlação entre concentração de lactulose urinária e nenhuma das dosagens séricas de isoniazida nos casos. Em relação aos controles, verificou-se correlação negativa ($r=-0,385$) entre a concentração urinária de lactulose e a concentração sérica máxima de isoniazida ($p=0,039$), isto é, à medida que aumenta a concentração de lactulose na urina, diminui a concentração de isoniazida sanguínea. Observou-se também correlação negativa ($r=-0,356$) com uma significância estatística limítrofe entre a concentração urinária de lactulose e a concentração de isoniazida sérica duas horas após a ingestão ($p=0,058$). Não foi observada correlação significativa entre a concentração sérica de isoniazida seis horas após a ingestão de isoniazida (**Tabela 17**).

Entre os casos, identificou-se correlação negativa ($r=-0,353$), com significância limítrofe entre concentração sérica de isoniazida obtida após seis horas

da ingestão e a concentração urinária de manitol ($p=0,06$). Não foi observada correlação entre a a concentração urinária de manitol e concentração sérica máxima de isoniazida ou a concentração sérica de isoniazida depois de duas horas da ingestão. Entre os controles, não se observou correlação das dosagens de isoniazida séricas com as de manitol urinário (**Tabela 17**).

Não houve correlação significativa entre as concentrações de isoniazida e a relação lactulose/manitol no grupo de casos. No grupo controle, houve correlação negativa ($r=-0,410$) da relação lactulose/manitol com a concentração sérica máxima de isoniazida ($p=0,027$) e com a concentração de isoniazida dosada duas horas depois da ingestão ($r=-0,371$ e $p=0,47$). Também se verificou correlação negativa ($r=-0,356$) com a isoniazida dosada após 6h da ingestão, com significância limítrofe ($p=0,058$).

No grupo de casos, não houve correlação entre a concentração sérica de pirazinamida e a concentração urinária de lactulose e de manitol. Entretanto, houve uma correlação negativa ($r=-0,359$) com significância estatística limítrofe ($p=0,051$) com a concentração máxima de pirazinamida, o mesmo não sendo observado o mesmo com as outras dosagens (duas horas e seis horas depois da ingestão).

No grupo de controles não houve correlação das dosagens de pirazinamida com a concentração urinária de lactulose, nem com a relação lactulose/manitol. Houve correlação negativa entre a concentração urinária de manitol e a concentração sérica de pirazinamida duas horas depois da ingestão ($r=-0,456$) ($p=0,013$) e com a concentração sérica máxima de pirazinamida ($r=-0,469$) ($p=0,010$). Não houve correlação com a concentração seis horas depois da ingestão (**Tabela 17**).

Tabela 17 Correlação entre concentração sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida dosadas 2 horas e 6 horas depois da ingestão e suas concentrações máximas com a concentração urinária de lactulose, manitol, e a relação lactulose/manitol em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005

	N	Lactulose		Manitol		Lactulose/Manitol	
		R ¹	p	R ¹	p	R ¹	p
Grupo de casos							
Rifampicina 2 horas	30	0,238	0,205	-0,155	0,413	0,361	0,050
Rifampicina 6 horas	29	-0,054	0,780	-0,266	0,163	0,168	0,382
Rifampicina máxima	30	0,068	0,720	-0,260	0,165	0,259	0,166
Isoniazida 2 horas	30	0,048	0,800	0,065	0,732	0,053	0,782
Isoniazida 6 horas	29	-0,163	0,397	-0,353	0,060	0,134	0,489
Isoniazida máxima	30	-0,022	0,907	-0,047	0,803	0,071	0,711
Pirazinamida 2 horas	30	-0,155	0,412	0,174	0,358	-0,296	0,112
Pirazinamida 6 horas	29	-0,290	0,127	-0,210	0,275	-0,276	0,147
Pirazinamida máxima	30	-0,244	0,193	0,077	0,688	-0,359	0,051
Grupo de controles							
Rifampicina 2 horas	29	-0,211	0,273	-0,124	0,523	-0,121	0,533
Rifampicina 6 horas	29	-0,075	0,700	0,138	0,474	-0,260	0,173
Rifampicina máxima	29	-0,112	0,562	0,070	0,717	-0,219	0,255
Isoniazida 2 horas	29	-0,356	0,058	-0,044	0,820	-0,371	0,047
Isoniazida 6 horas	29	-0,245	0,200	0,060	0,757	-0,356	0,058
Isoniazida máxima	29	-0,385	0,039	-0,044	0,820	-0,410	0,027
Pirazinamida 2 horas	29	-0,233	0,224	-0,456	0,013	-0,073	0,705
Pirazinamida 6 horas	29	-0,180	0,349	-0,311	0,100	-0,202	0,294
Pirazinamida máxima	29	-0,263	0,168	-0,469	0,010	-0,114	0,557

¹ Correlação linear de Pearson

Obs.: A concentração máxima foi a maior encontrada independente do momento em que foi dosada

Quando foi feita a correção pelo IMC da correlação entre as dosagens séricas das drogas e a concentração urinária de lactulose, manitol e a relação lactulose/manitol, mantiveram-se significativas apenas a isoniazida e a pirazinamida máximas no grupo de controles. Todas as outras concentrações máximas deixaram de ser significativas (**Tabela 18**). Isso quer dizer que, no grupo de casos, a significância estatística da correlação entre rifampicina e pirazinamida máximas com lactulose/manitol estava sendo influenciada pelo índice de massa corporal e, no grupo controle, a correlação entre pirazinamida máxima e lactulose também estava sofrendo essa influencia, uma vez que deixaram de ser significativas.

Tabela 18 Correlação entre concentração sérica máxima de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e a concentração urinária de lactulose, manitol, e a relação lactulose/manitol corrigida pelo índice de massa corporal em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005

	N	Lactulose		Manitol		Lactulose/Manitol	
		R ¹	p	R ¹	p	R ¹	p
Grupo de casos							
Rifampicina máxima	30	0,068	0,726	-0,268	0,160	0,271	0,155
Isoniazida máxima	30	0,018	0,925	-0,023	0,905	0,120	0,534
Pirazinamida máxima	30	-0,132	0,494	0,178	0,357	-0,258	0,177
Grupo de controles							
Rifampicina máxima	29	-0,043	0,828	0,139	0,480	-0,254	0,192
Isoniazida máxima	29	-0,293	0,130	0,075	0,703	-0,510	0,006
Pirazinamida máxima	29	-0,119	0,546	-0,402	0,034	-0,208	0,288

¹ Correlação linear de Pearson

Obs.: A concentração máxima foi a maior encontrada independente do momento em que foi dosada

Tabela 19 Correlação entre concentração sérica máxima de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e a concentração urinária de lactulose, manitol, e a relação lactulose/manitol corrigida pelo índice de massa corporal e pela dependência do álcool em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles), Fortaleza-CE, 2004-2005

Parâmetros	Lactulose			Manitol		Lactulose/Manitol	
	N	R ¹	p	R ¹	p	R ¹	p
Grupo de casos							
Rifampicina máxima	30	0,027	0,893	-0,284	0,142	0,220	0,262
Isoniazida máxima	30	-0,017	0,931	-0,031	0,878	0,070	0,723
Pirazinamida máxima	30	-0,131	0,508	0,178	0,364	-0,262	0,178
Grupo de controles							
Rifampicina máxima	29	-0,054	0,789	0,127	0,529	-0,257	0,196
Isoniazida máxima	29	-0,289	0,144	0,091	0,650	-0,509	0,007
Pirazinamida máxima	29	-0,061	0,762	-0,336	0,087	-0,218	0,274

¹ Correlação linear de Pearson

Obs.: A concentração máxima foi a maior encontrada independente do momento em que foi dosada

Ao fazer a correção da correlação pela ingestão de álcool entre as dosagens séricas das drogas e a concentração urinária de lactulose, manitol e lactulose/manitol, manteve-se significativa apenas a isoniazida máxima no grupo de controles. Todas as outras concentrações máximas deixaram de ser significativas, inclusive a de pirazinamida máxima ($p=0,087$) (**Tabela 19**). O que significa que a dependência do álcool estava influenciando na significância dessa correlação.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A farmacologia interessa-se pelo conhecimento da história, fonte, propriedades físico-químicas, composição, efeitos bioquímicos e fisiológicos, mecanismo de ação, resistência, absorção, distribuição, metabolismo, excreção e usos, inclusive terapêuticos, dos fármacos. A farmacocinética abrange todas as vias em que o organismo manipula a droga, incluindo absorção, distribuição, metabolismo e excreção da droga. A farmacodinâmica descreve o efeito bioquímico e fisiológico da droga e seu mecanismo de ação (AMSDEN et al. 2005).

Com exceção da administração intravenosa, a absorção de uma droga para a circulação sistêmica ocorre de qualquer local onde ela é administrada: músculo, tópico em mucosa e pele e do trato gastrointestinal, seja por administração oral, retal ou por sonda. A quantidade da droga que alcança a corrente sanguínea é expressa como um percentual do que poderia ter sido absorvido. Esse percentual é definido como a biodisponibilidade da droga. A biodisponibilidade também pode ser expressa pelo valor absoluto da droga na corrente sanguínea, o que representa um valor mais confiável. O valor da concentração da droga medido no sangue também pode ser alterado pela distribuição do sangue, a qual por sua vez está relacionada com a lipossolubilidade, coeficiente técnico de partição da droga entre os diferentes tipos de tecido, fluxo sanguíneo para os tecidos, pH, material biológico a que a droga pode se ligar, como proteínas plasmáticas e componentes celulares (AMSDEN et al. 2005).

Absorção é um processo dinâmico e dela depende inicialmente a biodisponibilidade da droga. Quando a administração se dá por via oral, a biodisponibilidade também poderá sofrer o efeito da primeira passagem no fígado, onde pode ser modificada pelo processo de metabolização, além de poder ser metabolizada por enzimas intestinais (AMSDEN et al. 2005).

A absorção intestinal ocorre por via paracelular e transcelular. A absorção transcelular, que ocorre através da membrana celular, é altamente seletiva. É utilizada por monossacarídeos, manitol e moléculas de polietilenoglicóis (PEGs) de

baixo peso molecular. A absorção via paracelular ocorre entre as células, através das zonas de oclusão e das zonas de extrusão resultantes da morte de células e áreas de ulceração. As moléculas maiores que 180 Daltons, como a lactulose, celulobiose, rafinose e dextran, atravessam a mucosa intestinal por essa via. Outros mecanismos de passagem de moléculas através das membranas são: a difusão de membrana (para moléculas lipossolúveis), a passagem por lesão mecânica do epitélio e a transcitose (SCHAERER; NEUTRA; KRAEHENBUHL, 1991).

Diversos métodos têm sido propostos para avaliar a permeabilidade intestinal (BARBOZA Jr. et al., 1999; BAO et al., 1996; FORD et al., 1985; FLEMING et al., 1990; LUNN; NORTHROP-CLEWES; DOWNES, 1991a, 1991b; LIMA et al., 2005), isto é, a facilidade com que as substâncias e os marcadores atravessam o epitélio intestinal por difusão, sem a intermediação de constituintes específicos, ou seja, a passagem de moléculas depende de gradiente de concentração. No contexto clínico, a permeabilidade intestinal é aplicada para permeação de moléculas de massa maior que 150 Daltons e essa permeabilidade pode ser afetada por doenças, drogas, citocinas, hormônios ou pelo próprio ambiente, e não parece ser influenciada por idade, raça ou fatores hereditários (TRAVIS; MENZIES, 1992).

O comportamento da permeabilidade intestinal em indivíduos com tuberculose pulmonar é um tema empolgante, pela possível repercussão que alterações na absorção das drogas utilizadas para o tratamento pode ter no surgimento da resistência de *M. tuberculosis*.

Uma das formas de avaliar a absorção é a utilização de lactulose e manitol, que são açúcares que praticamente não são metabolizados e são excretados na urina. Manitol é absorvido predominantemente por via transcelular, tendo utilidade para avaliar a extensão da área absorptiva, enquanto a lactulose é absorvida por via paracelular. Desse modo, o aumento da recuperação de lactulose na urina significa aumento da permeação do epitélio intestinal e sua redução significa maior dificuldade de permeação para grandes moléculas. Para o manitol, a redução estaria associada à redução na área de absorção, isto é, menor quantidade de células, ou menor tempo de contato do manitol com o epitélio, por exemplo, por aumento da velocidade do trânsito intestinal. Redução do peristaltismo pode aumentar o tempo de contato do manitol com o epitélio e aumentar sua absorção.

5.1 Considerações sobre o teste de permeabilidade intestinal

Não existe até o momento um padrão ouro entre os métodos empregados para avaliar a permeabilidade intestinal. E em relação ao teste da lactulose/manitol, também ainda não está definida uma faixa de normalidade, o que dificulta a comparação dos resultados e obriga à inclusão sistemática de grupos controles para a análise conclusiva das alterações da permeabilidade intestinal nas diversas situações.

O resultado do teste lactulose/manitol pode sofrer a interferência de vários fatores, inclusive a osmolaridade da solução teste empregada. É possível a indução de aumento de permeabilidade intestinal a lactulose em indivíduos sadios quando a osmolaridade da solução utilizada ultrapassa 1.500 mOsm/L. A permeabilidade de uma solução isoosmolar pode aumentar 1,5 a 2,8 vezes, caso sua osmolaridade alcance 1.500 e 2.300 mOsm/L, respectivamente. Esse aumento de permeabilidade, que ocorre de acordo com o aumento da osmolaridade, não tem sido observado em relação ao manitol, cuja permeabilidade se mantém inalterada mesmo quando são utilizadas soluções com osmolaridades ainda maiores. Nas primeiras 12 horas depois da ingestão de dose única de antiinflamatórios não hormonais do tipo ibuprofeno, indometacina ou naproxeno, pode ocorrer alteração da permeabilidade intestinal em voluntários sadios, voltando aos valores normais entre um e quatro dias (BJARNASON et al., 1986). Para excluir a possibilidade da diferença entre o grupo com tuberculose e sem tuberculose ser atribuída à diferença na osmolaridade, a solução teste utilizada, ela foi preparada artesanalmente com todo o rigor, no mesmo laboratório, pelo mesmo técnico, e utilizou-se mesmo procedimento, inclusive para o condicionamento. Além disso, a solução-teste foi administrada aos diferentes grupos pelo mesmo investigador.

Fatores constitucionais, como sexo e idade, não parecem ser variáveis de importância para alterações da permeabilidade intestinal. A excreção urinária de lactulose e de manitol parece diminuir a partir dos 75 anos, sem interferir na relação L/M (SAWIERS et al., 1985; SALTZMAN et al., 1995). Na amostra recrutada para o estudo, não houve diferença significativa na distribuição quanto a sexo e idade nos grupos de casos e de controles.

Como houve diferença no estado nutricional dos dois grupos, a diferença na excreção urinária de lactulose e manitol poderia ser atribuída, pelo menos parcialmente, ao aumento da permeabilidade intestinal em desnutridos (BREWSTER et al., 1997; WELSH et al., 1998) que estavam presentes apenas no grupo de casos.

Os estudos de Van der Hulst et al. (1998) mostram que a desnutrição leva a atrofia da mucosa, reduz a altura das vilosidades intestinais, a profundidade das criptas intervilosas, altera a permeabilidade intestinal e reduz intensamente a área de absorção intestinal de nutrientes. Apesar de essas alterações serem freqüentes, elas não ocorrem em todos os casos, o que talvez seja um motivo para resultados contraditórios na avaliação da permeabilidade intestinal. Outros estudos têm corroborado os achados de ruptura da função de barreira intestinal e aumento da permeabilidade a macromoléculas, aumento na translocação bacteriana (BARBOZA Jr. et al., 1999; LUNN; NORTHROP-CLEWES; DOWNES, 1991a, 1991b; CAMPBELL; ELIA, 2003; LUNN, 2000)

Uma outra possibilidade é que a própria tuberculose possa ser a responsável por essa alteração na permeabilidade intestinal. Os parâmetros inflamatórios intestinais estudados por Pinheiro (2003) em pacientes com tuberculose sinalizam para a existência de processo inflamatório intestinal sem associação com a presença de parasitoses. Considera-se que a tuberculose pulmonar induz o aumento de citocinas que poderiam ter um efeito lesivo direto na mucosa intestinal destruindo as microvilosidades, alterando a permeabilidade intestinal com repercussão na absorção intestinal (MEHTA et al., 2001); ou ainda que as citocinas inflamatórias, por mecanismos autócrinos ou parácrinos, atraiam polimorfonucleares, que podem alterar mecanicamente as zonas de oclusão (*tight junctions*) para permitir sua passagem da corrente circulatória para a luz intestinal (MADARA, 1990).

Payne e Kubes (1993) e Schleiffer e Raul (1996) demonstraram a redução da permeabilidade intestinal após a administração de L-arginina (doador de NO) em animais submetidos à isquemia e à lesão de reperfusão intestinal, e piora da lesão com conseqüente aumento da permeabilidade intestinal em animais onde foi dado inibidor de NO. Uma maior liberação de NO nas lesões do epitélio intestinal parece funcionar como mecanismo de proteção, entretanto, o excesso de NO é

potencialmente patogênico. O óxido nítrico tem sido relacionado com o relaxamento dos esfíncteres, com a mobilidade intestinal e com a regulação do fluxo sanguíneo intestinal.

Neste estudo observou-se redução da lactulose excretada na urina de casos, corroborando a hipótese de que o processo inflamatório produzido pela infecção reduziria o espaço intercelular (zonas de oclusão), reduzindo a absorção paracelular, o que pode ter repercussão na absorção de medicamentos utilizados para o tratamento da doença. Esses achados estão de acordo com os resultados encontrados por Pinheiro et al. (2006) e Mehta et al. (2001). Ao contrário do que foi observado no estudo de Pinheiro et al. (2006) não se observou diferença entre casos e controles na excreção de manitol, sugerindo que não havia comprometimento da área de absorção transcelular. É possível que o estado nutricional mais comprometido no estudo de Pinheiro et al. (2006), possa ter contribuído para esse comprometimento. A redução da relação lactulose/manitol que foi observada nos dois estudos também chama a atenção. Em geral, é considerada anormal uma relação lactulose/manitol aumentada, como ocorre na diarreia. No estudo de Pinheiro et al. (2006), houve redução tanto no numerador quanto no denominador da fração, de modo que não houve redução significativa nessa relação. Nesta pesquisa, houve redução nessa relação às custas da redução no numerador apenas. A tuberculose pode estar associada à produção de citocinas que atuam nas zonas de oclusão, seja no citoesqueleto de actina ou nas proteínas intrínsecas dessa região (WALSH; HOPKINS; NUSRAT, 2000).

Esses resultados podem estar relacionados com redução da absorção de drogas, inclusive antituberculose, por via paracelular.

O uso de álcool no grupo estudado é outro fator a ser considerado como causa de alteração da permeabilidade intestinal.

Os estudos de Keshavarzian et al. (1994) sobre a excreção urinária de lactulose e manitol mostram resultados diferentes na intoxicação alcoólica aguda e no etilismo crônico. Segundo esses autores, não foram encontradas alterações significativas na excreção urinária de lactulose e manitol após doses intravenosas e

orais de etanol em pacientes não alcoólatras. Porém, em etilistas crônicos, a razão lactulose/manitol aumentou quando comparados a voluntários saudáveis, devido à menor absorção de manitol. Esses parâmetros voltaram à normalidade após um período de abstinência entre 7 e 14 dias.

O mecanismo pelo qual o álcool altera a permeabilidade intestinal não está esclarecido. Ma et al. (1999) demonstraram que o etanol em doses menores que 10% produziu uma quebra progressiva da proteína ZO-1, com conseqüente separação das junções celulares e formação de *gaps* entre as células epiteliais e, como conseqüência, foi observado um aumento da permeabilidade intestinal via paracelular.

As informações sobre etilismo crônico são em sua maioria subjetivas e de difícil aferição. Mas a freqüência de sua associação com a tuberculose está bem estabelecida; além disso, o etilismo crônico pode dar lugar a uma série de alterações no tubo digestivo, algumas das quais tendo como conseqüência a má absorção de nutrientes como a tiamina, o ácido fólico, a vitamina B12 e o ferro, entre outros. Como resultado, quase sempre se observam anemia e desnutrição em pacientes alcoólatras.

A proporção de alcoolistas entre o total de voluntários estudados foi elevada (55,3%). A classificação é difícil e as respostas dos usuários habituais de álcool nem sempre são precisas, causando a possibilidade de imprecisão dessa proporção. Mesmo entre os voluntários que informaram que haviam parado de fazer uso de bebidas alcoólicas, muitos o fizeram há menos de um ano, e a maioria desses, ao iniciar o tratamento, em geral por acreditar que não poderiam tomar medicação e bebida alcoólica ao mesmo tempo.

5.2 Biodisponibilidade das drogas antituberculose

A primeira dúvida que surge quando uma droga não atinge o nível sérico esperado após a ingestão é se ela realmente foi ingerida. Neste estudo, a droga foi administrada pelo mesmo pesquisador a todos os voluntários; e todos os casos estavam aderindo ao tratamento diretamente observado, comparecendo

regularmente ao Centro de Saúde para as doses supervisionadas e participando da pesquisa de forma voluntária. Dessa forma, não haveria nenhum motivo aparente para os voluntários receberem os medicamentos, colocá-los na boca e não engoli-los, uma vez que esse procedimento foi realizado no próprio Centro de Saúde.

Uma segunda hipótese vem em seguida: uma vez tendo tomado o medicamento, será que ele realmente continha os princípios ativos dos medicamentos que seriam dosados na quantidade prevista?

Os laboratórios produtores dos medicamentos forneceram a certificação do controle de qualidade interno. A dosagem de rifampicina e isoniazida, drogas que apresentaram níveis séricos mais baixos, tinham os níveis esperados nas cápsulas, o que foi revisto e confirmado; desse modo, a baixa biodisponibilidade não pode ser atribuída à baixa concentração do princípio ativo na cápsula. Um laboratório de referência, não relacionado aos laboratórios produtores, realizou novas dosagens depois da administração dos medicamentos a todos os casos e controles. Os medicamentos estavam acondicionadas do mesmo modo que os que foram administrados, confirmando que não houve problema de estocagem nem de fabricação que compromettesse a concentração dos medicamentos (PELIZZA et al., 1977).

Vários trabalhos chamam a atenção de que, embora o teste de dissolução da droga possa ser utilizado como guia para assegurar a biodisponibilidade, formulações com boa dissolução, algumas vezes são pouco absorvidas ou vice versa (PELIZZA et al., 1977; BUNIVA et al., 1983; ACOCELLA, 1989; ASPESI, 1989). Assim, a forma mais segura de avaliar se a droga está atingindo a concentração sérica desejada é através da análise por Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC).

Em relação a rifampicina, em que há redução dos níveis séricos tanto em casos quanto em controles, resta uma pergunta: na preparação utilizada no estudo, teria a droga as mesmas propriedades que tem a droga utilizada para o estabelecimento dos parâmetros séricos normais esperados? Diversos estudos têm sido realizados comparando diferentes preparações de rifampicina, em que se obtiveram resultados semelhantes (CHOUCHANE et al., 1995; PAHKLA et al., 1999), entretanto, os cristais de rifampicina demonstram polimorfismo (HENWOOD

et al., 2000) o que pode ser responsável por diferenças na biodisponibilidade da droga (STORPIRTIS et al., 2004).

Uma outra condição para reduzir a biodisponibilidade das drogas seria a interação com alimentos ou outras drogas, mas, foi solicitado a todos os casos que viessem em jejum e, pelo que se pôde observar, não fizeram uso de drogas durante o período do exame. Durante o intervalo entre tomar o medicamento e fazer a primeira coleta de sangue, os casos permaneceram com o pesquisador, envolvidos com o preenchimento do formulário e pesagem. A primeira refeição aconteceu depois da coleta da primeira amostra de sangue, duas horas depois da ingestão do medicamento.

O uso de rifampicina e isoniazida na mesma preparação farmacológica pode levar a problemas na absorção das drogas. Singh (2001) observou um aumento da degradação gástrica da rifampicina quando ingerida na mesma preparação da isoniazida.

Outra possibilidade que poderia ser aventada para justificar os resultados encontrados seria a coleta do sangue antes que a concentração sérica tivesse atingido seu pico máximo. Espera-se que o pico máximo seja atingido em duas horas (MEHTA et al., 2001), no entanto, mesmo em pacientes em que a absorção acontece de uma forma retardada, ela ocorre entre duas horas e seis horas após a ingestão. A dosagem das drogas nesses dois tempos é capaz de distinguir entre absorção retardada e má absorção (PELOQUIN et al., 1999). Considerando as dosagens de rifampicina, mesmo nos doze casos em que a concentração da droga foi maior (seis horas após a ingestão), os níveis plasmáticos normais esperados não foram atingidos, caracterizando má absorção e não apenas absorção retardada. Dos dezesseis controles que tiveram pico máximo depois de duas horas, treze também não alcançaram as concentrações normais esperadas. Eventualmente o pico máximo pode ser atingido antes das duas horas depois da ingestão, entretanto, quando isso ocorre, em geral ainda é possível detectá-lo duas horas depois da ingestão (PELOQUIN, 2002).

O fato de não ter sido feita uma dosagem das drogas no tempo “zero”, isto é, antes da ingestão dos medicamentos, poderia suscitar a dúvida de que os casos pudessem ter níveis mais altos de concentração sérica em virtude de valores

residuais de doses tomadas nos dias anteriores. Porém, os estudos de Peloquin (1997) demonstram que, mesmo com doses diárias, sete meias-vidas ocorrem entre as doses, de forma que mais de 99% da droga é eliminada dentro de 24 horas, exceto em pacientes com insuficiência hepática, o que não era o caso de nenhum dos voluntários. Mesmo que tivesse havido dose residual das drogas antituberculose, essa dose aumentaria a concentração sérica das drogas e neste estudo as concentrações séricas estão baixas.

Mehta et al. (2001) lembram que indivíduos com tuberculose pulmonar freqüentemente têm hipoalbuminemia. A diminuição das proteínas do plasma reduz a capacidade de ligação das drogas, o que pode aumentar a quantidade da droga não ligada à proteína e conseqüentemente seu *clearance*,. no entanto a redução nas proteínas plasmáticas parece reduzir o total de droga disponível no organismo, mas não o total livre, que é a parte detectável nesse estudo (HOLFORD, 2001). A média plasmática de albumina foi menor nos casos, do que nos controles, no entanto, a média está dentro dos limites considerados normais nos dois grupos. De modo que essa diferença não seria suficiente para explicar a redução da biodisponibilidade das drogas.

Kimerling et al. (1998) observaram disponibilidade sérica aumentada de rifampicina em indivíduos dependentes de álcool. São propostos como mecanismos para a má absorção das drogas antituberculose a destruição de vilosidades intestinais por linfocinas, a tuberculose gastrintestinal não diagnosticada, o supercrescimento bacteriano e a doença celíaca pré-existente (MEHTA et al. 2001). Nenhum dos casos tinha manifestações clínicas de síndrome disabsortiva, entretanto ela pode ser subclínica. Na amostra estudada, a dependência do álcool alterou a correlação entre concentração máxima de pirazinamida e concentração urinária de manitol.

Tem-se que considerar então que os baixos níveis séricos das drogas observados podem estar relacionados com mal-absorção intestinal baseado nas alterações da permeabilidade intestinal verificadas. No presente estudo, contudo, a comparação em nível de inferência estatística entre os valores das concentrações séricas da rifampicina em níveis normais esperados ou abaixo dele para as variáveis manitol, lactulose e lactulose/manitol não foi possível ser feita devido ao pequeno

número de casos em cada classe (nível normal esperado = um caso; abaixo do nível normal esperado = 6 casos).

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo da barreira funcional intestinal sugerem que há alteração no transporte paracelular no epitélio intestinal nos pacientes com tuberculose pulmonar ativa e que não existe comprometimento significativo no transporte transcelular.

Os resultados de biodisponibilidade mostraram redução da biodisponibilidade de rifampicina nos pacientes com tuberculose pulmonar ativa e nos controles e que essa redução foi significativamente maior nos pacientes com tuberculose pulmonar ativa, quando comparada aos voluntários sadios.

Quando se compararam os grupos de estudo, observou-se que existe redução da biodisponibilidade de isoniazida nos pacientes com tuberculose pulmonar ativa e nos controles.

A biodisponibilidade da pirazinamida não foi alterada nos casos, nem nos controles e não houve diferença entre os dois grupos. A pirazinamida foi o fármaco melhor absorvido por todos os indivíduos do estudo.

A biodisponibilidade de rifampicina e isoniazida não apresentou correlação significativa com as alterações observadas na barreira funcional intestinal depois da correção pelo estado nutricional e dependência do álcool, sugerindo que outros fatores farmacocinéticos podem estar envolvidos nessas alterações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOCELLA, G. Human bioavailability studies. **Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.**, v. 64, n. 1, p. 38-42, 1989.

AERTGEERTS, B.; BUNTINX, F.; ANSOMS, S.; FEVERY, J. Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population. **Br. J. General Practice**, v. 51, 206-217, 2001.

AMSDEN, G. W.; BALLOW, C. H.; BERTINO Jr., J. S.; KASHUBA, A. D. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective Agents. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of Infectious diseases**. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. p. 271-280.

ASPESI, F. Dissolution testing. **Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.**, v. 64, n. 1, p. 37-38, 1989.

BALLELL, L.; FIELD, R. A.; DUNCAN, K.; YOUNG, R. J. New Small-Molecule Synthetic Antimycobacterials. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 49, n. 6, p. 2153-2163, 2005.

BAO, Y.; SILVA, T. M.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. M.; FOX, J. W. Direct analysis of mannitol, lactulose and glucose in urine samples by high-performance anion-exchange chromatography with pulse amperometric detection. Clinical evaluation of intestinal permeability in human immunodeficiency virus infection. **J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.**, v. 685, n. 1, p.105-112, 1996.

BARBOZA Jr., M. S.; SILVA, T. M.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. M. Measurement of intestinal permeability using manitol and lactulose in children with diarrheal diseases. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 32, n. 12, p. 1499-1504, 1999.

BARNES, P. F. The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. **Am. Rev. Resp. Dis.**, v. 136, p. 325-328, 1987.

BARROSO, E. C.; RODRIGUES, J. L. N.; PINHEIRO, V. G. F.; CAMPELO, C. L.. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. **J. Pneumol**, v. 27, n. 6, p. 310-314, 2001.

BASSO, L. A.; SILVA, L. H. P.; FETT-NETO, A. G.; AZEVEDO JR., W. F.; MOREIRA, I. S.; PALMA, M. S.; CALIXTO, J. B.; ASTOLFI FILHO, S.; SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P.; SANTOS, D. S. The use of biodiversity as source of new chemical entities against defined molecular targets for treatment of malaria, tuberculosis, and T-cell mediated diseases - A review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 100, n.6, 2005.

BATES, J. H.; STEAD, W. W. The history of tuberculosis as a global epidemic. **Med. Clin. North Am.**, v. 77, n. 6, p. 1205-1217, 1993.

BAZARI, H. Approach to the patient with renal disease. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil textbook of medicine**. 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004, p. 654-661.

BECK-SAGUE, C.; DOOLEY, S. W.; HUTTON, M. D.; [OTTEN, J.](#); [BREEDEN, A.](#); [CRAWFORD, J. T.](#); [PITCHENIK, A. E.](#); [WOODLEY, C.](#); [CAUTHEN, G.](#); [JARVIS, W. R.](#) Hospital outbreak of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. **JAMA**, v. 268, p. 1280-1286, 1992.

BERK, P. D. Approach to the patient with jaundice or abnormal liver tests. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil textbook of medicine**. 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 897-906.

BERNING, S. E.; [HUITT, G. A.](#); [ISEMAN, M. D.](#); [PELOQUIN, C. A.](#) Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. **New Engl. J. Med.**, v. 327, p. 1817-1818, 1992

BJARNASON, I.; WILLIAMS, P.; SMETHURST, P.; PETERS, T. J.; LAE, A. J. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandin on the permeability of the human small intestine. **Gut**, v. 27, p. 1292-1297, 1986

BORGDORFF, M. W.; FLOYD, K.; BROEKMANS, J. F. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low-and middle-income countries. **Bull. World Health Organ.**, v. 80, n. 3, p. 217-227, 2002.

[BRANTLEY, R. K.](#); [WILLIAMS, K. R.](#); [SILVA, T.M.](#); [SISTROM, M.](#); [THIELMAN, N. M.](#); [WARD, H.](#); [LIMA, A. A.](#); [GUERRANT, R. L.](#) AIDS-associated diarrhea and wasting in Northeast Brazil is associated with subtherapeutic plasma levels of antiretroviral medications and with both bovine and human subtypes of *Cryptosporidium parvum*. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 7, n. 1 p.16-22, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o controle da tuberculose**. 6. ed. Brasília, DF, 2002a. 70 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 6).

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Comitê Técnico-Científico de Assessoramento à Tuberculose. Comitê Assessor para Co-infecção HIV-Tuberculose. **Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF, 2002b. 100 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância em saúde: dados e indicadores selecionados**. Brasília,DF, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. 5. ed. Rio de Janeiro, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. **Manual de Normas para o controle da tuberculose**. 4. ed. Brasília, DF, 1995. 50 p. (Série A : Normas e Manuais Técnicos, 13).

BREWSTER, D. R.; MANARY, M. J.; MENZIES, I. S.; O' LOUGHLIN, E. V.; HENRY, R. L. Increased permeability in kwashiokor. **Arch. Dis. Child**, n. 76, p. 236-241, 1997.

BUNIVA, G.; PAGANI, V.; CAROZZI, A. Bioavailability of rifampicin capsules. **Int. J. Pharmacol. Therapy Toxicol.**, v. 21, p. 404-409, 1983.

[BUSHEN, O. Y.](#); [DAVENPORT, J. A.](#); [LIMA, A. B.](#); [PISCITELLI, S. C.](#); [UZGIRIS, A. J.](#); [SILVA, T. M.](#); [LEITE, R.](#); [KOSEK, M.](#); [DILLINGHAM, R. A.](#); [GIRAO, A.](#); [LIMA, A. A.](#); [GUERRANT, R. L.](#) Diarrhea and Reduced Levels of Antiretroviral Drugs: Improvement with Glutamine or Alanyl-Glutamine in a Randomized Controlled Trial in Northeast Brazil. **CID**, v. 38, p. 1754-1770, June 2004.

CAMINERO, J. A. Mangement of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. **Eur. Resp. J.**, v. 25, p. 928-936, 2005.

CAMPBELL, D. I.; ELIA, M.; LUNN, P. G. Growth faltering in rural Gambian infants is associated with impaired small intestinal barrier function, leading to endotoxemia and systemic inflammation. **J. Nutr.**, v. 133, n. 5, p. 1332-1338, 2003.

CARDONA, P. J.; AMAT, I. Origin and development of RUTI, a new therapeutic vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection. **Arch. Bronconeumol.**, v. 42, n. 1, p. 25-32, 2006.

CEARÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Situação epidemiológica da tuberculose no Ceará. **Informe Epidemiológico – Tuberculose**, ago. 2006. Disponível em: http://www.saude.ce.gov.br/internet/publicacoes/informestecnicos/01informe_tuberculose_agosto2006.pdf. Acesso em: 12 fev. 2007.

CEARÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Situação epidemiológica da tuberculose no Ceará. **Informe Epidemiológico – Tuberculose**, fev. 2007. Disponível em: http://www.saude.ce.gov.br/internet/publicacoes/informestecnicos/tuberculose_02_07.pdf. Acesso em: 9 jun. 2007.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Development of newvaccines for tuberculosis. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). **MMWR Recomm Rep.**, v. 47, p. 1-6, 1998.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. World TB Day – March 24, 2006. **MMWR**, v. 55, n. 11, p. 301, 2006.

CHAIMOWICZ, F. Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 35, n. 1, p. 81-87, 2001.

CHAMBERS, H. F. Antimicrobial drugs. In: KATZUNG, B. G. **Basic and clinical pharmacology**. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2001. p. 803-813.

CHIOU, W. L. The validation of the intestinal permeability approach to predict oral fraction of dose absorbed in humans and rats. **Biopharm. Drug Dispos.**, v. 16, n. 1, p. 71-75, 1995.

CHOUCHANE, N.; BARRE, J.; TOUMI, A.; TILLEMENT, J. P.; BENAKIS, A. Bioequivalence study of two pharmaceutical forms of rifampicin capsules in man. **Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.**, v. 20, n. 4, p. 315-320, 1995.

[CHOUDHRI S. H.](#); [HAWKEN M.](#); [GATHUA S.](#); [MINYIRI G. O.](#); [WATKINS W.](#); [SAHAI J.](#); [SITAR D. S.](#); [AOKI F. Y.](#); [LONG R.](#) Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea. *Clin Infect Dis.* V. 25, n. 1, p. 104-11, 1997.

CIDERBAUM, S. D. Diseases of the urea cycle. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil textbook of medicine.** 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2005, p. 897-1288.

COPP, B. R. Antimycobacterial natural products. **Nat. Prod. Rep.**, v. 20, p. 535-557, 2003.

DALCOLMO, M.; MELO, F. A. F.; PINTO, W. P. Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, supl. 1, 2004. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_118_15_3capitulo%203.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2007.

DICKINSON, J. M.; MITCHISON, D. A. Observation *in vitro* on the suitability of pyrazinamide for intermittent chemotherapy of tuberculosis. **Tubercle**, v. 51, p. 389-96, 1970.

DOLIN, P. J.; RAVIGLIONE, M. C.; KOCHI, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. **Bull. World Health Organ.**, v. 72, n. 2, p. 213-220, 1994.

DYE, C.; ESPINAL, M. A.; WATT, C. J.; MBIAGA, C.; WILLIAMS, B. G. Worldwide Incidence of Multi-drug-Resistant Tuberculosis. **JID**, v. 185, n. 8, p. 1197-1202, abr. 2002.

[DU TOIT, L. C.](#); [PILLAY, V.](#); [DANCKWERTS, M. P.](#) Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. **Respir Res.**, v. 7, n. 1, p. 118, 2006

DUCATI, R. G.; RUFFINO-NETTO, A.; BASSO, L. A.; SANTOS, D. S. The resumption of consumption. A review on tuberculosis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 7, p. 697-714, 2006.

EDLIN, B. R.; TOKARS, J. L.; GRIECO, M. H.; [CRAWFORD, J. T.](#); [WILLIAMS, J.](#); [SORDILLO, E. M.](#); [ONG, K. R.](#); [KILBURN, J. O.](#); [DOOLEY, S. W.](#); [CASTRO, K. G.](#) *et al.* An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, p. 1514, 1992.

[ELIA, M.](#); [BEHRENS, R.](#); [NORTHROP, C.](#); [WRAIGHT, P.](#); [NEALE, G.](#) Evaluation of mannitol, lactulose and ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate as markers of intestinal permeability in man. **Clin Sci (Lond)**, v. 73, n. 2, p. 197-204, 1987.

FAÇANHA, M. C.; GUERREIRO, M. F. F.; PINHEIRO, A. C.; LIMA, J. R. C.; VALE, R. L. S.; TEIXEIRA, G. F. D. Resgate de casos subnotificados de tuberculose em Fortaleza-CE, 2000-2002. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v. 11, n. 2, p. 13-16, 2003.

FAÇANHA, M. C. Evolução da mortalidade por tuberculose em Fortaleza (CE), entre 1980 e 2001. **J. Bras. Pneumol.**, v. 32, n. 6, p. 553-558, 2006.

FAÇANHA, M. C. Tuberculose: subnotificação de casos que evoluíram para o óbito em Fortaleza-CE. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 8, n. 1, p. 25-30, 2005.

FAUSTINI, A.; HALL, A. J.; PERUCCI, C. A. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. **Thorax**, v. 61, p.158-163, 2006.

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.

FITZGERALD, D.; HAAS, D. W. Mycobacterium tuberculosis. In: MANDELL, G L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2005. p. 2052-2086.

FLEMING, S. C.; KAPEMBWA, M. S.; LAKER, M. F.; LEVIN, G. E.; GRIFFIN, G. E. Rapid and simultaneous determination of lactulose and mannitol in urine, by HPLC with pulsed amperometric detection, for use in studies of intestinal permeability. **Clin. Chem.**, v. 36, n. 5, p. 797-799, 1990.

FORD, R. P.; MENZIES, I. S.; PHILLIPS, A. D.; WALKER-SMITH, J. A.; TURNER, M. W. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 4, n. 4, p. 568-574, 1985.

FORTALEZA. Secretaria Municipal de Saúde. Tuberculose. **Boletim de Saúde de Fortaleza**, v. 9, n.1, 2005.

FORTALEZA. Secretaria Municipal de Saúde. Notificação Individual (SINANW - Fortaleza). Tuberculose. **Casos de tuberculose de residentes em Fortaleza por unidade de saúde notificante, 1995-2006**. Disponível em: <http://sms.fortaleza.ce.gov.br>. Acesso em: 12 fev. 2007.

FRIEDEN, T. R.; STERLING, T.; PABLOS-MENDEZ, A.; [KILBURN, J. O.](#); [CAUTHEN, G. M.](#); [DOOLEY, S. W.](#) The emergence of drug-resistant-tuberculosis in New York City. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, p. 521, 1993.

GONÇALVES, H. Tuberculosis throughout the times. **Hist Cienc. Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 305-327, 2000.

[GRAHAM, S. M.](#); [BELL, D. J.](#); [NYIRONGO, S.](#); [HARTKOORN, R.](#); [WARD, S. A.](#); [MOLYNEUX, E. M.](#) Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with

tuberculosis and impact of age, nutritional status, and human immunodeficiency virus infection. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 50, n. 2, p. 407-13, 2006.

GURUMURTHY, P.; RAMACHANDRAN, G.; KUMAR, A. K. H.; RAJASEKARAN, S.; PADMAPRIYADARSINI, C.; SWAMINATHAN, S.; BHAGAVATHY, S.; VENKATESAN, P.; SEKAR, L.; MAHILMARAN, A.; RAVICHANDRAN, N.; PARAMESH, P. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency. **Antimicrobial Agents Chemother.**, v. 48, n. 11, p. 4473–4475, 2004.

[HENWOOD, S. Q.](#); [VILLIERS, M. M.](#); [LIEBENBERG, W.](#); [LOTTER, A. P.](#) Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 26, n. 4, p. 403-408, 2000.

HOLFORD, N. H.G. Pharmacokinetics & pharmacodynamics: rational dosing & the time course of drug action. In: KATZUNG, B. G. **Basic and clinical pharmacology.** 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2001. p. 35-50.

JAWAHAR, M. S. Current trends in chemotherapy of tuberculosis. **Indian J. Med. Res.**, v. 120, p. 398-417, 2004.

KESHAVARZIAN, A.; FIELDS, J. Z.; VAETH, J.; HOLMES, E. W. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 89, p. 2205-2212, 1994.

KIM, S. J. Drug susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. **Eur. Resp. J.**, v. 25, p. 376-379, 2005.

KIMERLING, M.; PHILLIPS, P.; PATTERSON, P.; HALL, M.; ROBINSON, A.; DUNLAP, N. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. **Chest**, v. 113, p. 1178–1183, 1998.

LASZLO, A.; KANTOR, I. N. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. **Bull. World Health Organ.**, v. 72, p. 603, 1994.

LAUKOETTER, M. G.; BRUEWER, M.; NUSRAT, A. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, v. 22, p. 85-89, 2006.

LAUZARDO, M.; ASHKIN, D. Phthisiology at the dawn of the new century. A review of tuberculosis and the prospects for its elimination. **Chest**, v. 117, p. 1455-1473, 2000.

[LIFSCHITZ CH, SHULMAN RJ.](#) Intestinal permeability tests: are they clinically useful? **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** v. 10, n. 3, p. :283-7, 1990.

LIMA, A. A. L.; SILVA, T. M. J.; GIFONI, A. M. R.; [BARRETT, L. J.](#); [MCAULIFFE, I. T.](#); [BAO, Y.](#); [FOX, J. W.](#); [FEDORKO, D. P.](#); [GUERRANT, R. L.](#) Mucosal injury and disruption of intestinal barrier function in HIV-infected individuals with and without diarrhea and cryptosporidiosis in Northeast Brazil. **Am. J. Gastroent.**, v. 92, n. 10, p. 1861-1866, 1997.

LIMA, A. A. L.; BRITO, L. F. B.; RIBEIRO, H. B.; [MARTINS, M. C.](#); [LUSTOSA, A. P.](#); [ROCHA, E. M.](#); [LIMA, N. L.](#); [MONTE, C. M.](#); [GUERRANT, R. L.](#) Intestinal Barrier Function and Weight Gain in Malnourished Children Taking Glutamine Supplemented Enteral Formula. **J. Ped. Gastr. Nutr.**, v. 40, p. 28–35, 2005.

LIMA, N. L. **Alanil-glutamina na função de barreira intestinal e estado nutricional infantil em uma comunidade carente de Fortaleza**, 2006. 120 f Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

LIMA, N. L.; SOARES, A.; MOTA, R. M.; MONTEIRO, H. S.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. Wasting and intestinal barrier function in children taking alanyl-glutamine-supplemented enteral formula. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 44, n. 3, p. 365-74, 2007.

LUNN, P.G. The impact of infection and nutrition on gut function and growth in childhood. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 59, n. 1, p. 147-154, 2000.

LUNN, P. G.; ERINOSO, H. O.; NORTHROP-CLEWES C. A.; BOYCE, S. A. *Giardia intestinalis* is unlikely to be a major cause of the poor growth of rural Gambian infants. **J. Nutr.**, v. 129, n. 4, p. 872-877, 1999.

LUNN, P. G.; NORTHROP-CLEWES, C. A.; DOWNES, R. M. Intestinal permeability, mucosal injury, and growth faltering in Gambian infants. **Lancet.**, n. 338, v. 8772, p. 907-10, 1991a.

LUNN, P. G.; NORTHROP-CLEWES, C. A.; DOWNES, R. M. Recent developments in the nutritional management of diarrhoea. 2. Chronic diarrhoea and malnutrition in The Gambia: studies on intestinal permeability. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** n. 85, v. 1, p. 8-11, 1991b.

MA, T. Y.; NGUYEN, D.; BUI, V.; NGUYEN, H.; HOA, N. Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. **Am. J. Physiol.**, v. 276, n. 4, pt 1, p. 965-7401, Apr. 1999.

[MADARA, J. L.](#) Maintenance of the macromolecular barrier at cell extrusion sites in intestinal epithelium: physiological rearrangement of tight junctions. **J Membr Biol.** v. 116, n. 2, n. 177-84, 1990.

McILLERON, H.; WASH, P.; BURGER, A.; NORMAN, J.; I. FOLB, P. I.; SMITH, P. Determinants of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients. **Antimicrobial Agents Chemother.**, v. 50, n. 4, p. 1170–1177, 2006.

MELLO, F. A. F.; HIJJAR, M. A. Tuberculose. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. São Paulo, Atheneu, 2002, p. 936-976.

MEHTA, J. B.; SHANTAVEERAPA, H.; BYRD, J. R. P.; MORTON, S. E.; FOUNTAIN, F.; ROY, T. M. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. **Chest**, v. 120, p. 1520-1524, 2001.

MITCHISON, D. A. Drug resistance in tuberculosis. **Eur. Resp. J.** v. 25, p. 181-185, 2005.

MONNO, L.; ANGARANO, G.; CARBONARA, S.; [COPPOLA, S.](#); [COSTA, D.](#); [QUARTO, M.](#); [PASTORE, G.](#) Emergence of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infected patients. **Lancet**, v. 45, p. 196, 1991.

MURRAY, J. F. A century of tuberculosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** v. 169, p. 1181-1186, 2004.

[NATHAVITHARANA, K. A.](#); [LLOYD, D. R.](#); [RAAFAT, F.](#); [BROWN, G. A.](#); [MCNEISH, A. S.](#) Urinary mannitol: lactulose excretion ratios and jejunal mucosal structure. **Arch Dis Child**. v. 63, n. 9, p. 1054-9, 1988.

ONYEBUJOH, P.; ZUMLA, A.; RIBEIRO, I.; RUSTOMJEE, R.; MWABA, P.; GOMES, M.; GRANGE, J. M. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. **Bull. World Health Org.** v. 83, n. 11, p. 857-865, 2005.

OWENS, S. R.; GREENSON, J. K. The pathology of malabsorption: current concepts. **Histopathology**, v. 50, p. 64-82, 2007.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Principles of Biostatistics**. California: Duxbury Press, 1993. 525 p.

[PAHKLA, R.](#); [LAMBERT, J.](#); [ANSKO, P.](#); [WINSTANLEY, P.](#); [DAVIES, P. D.](#); [KIIVET, R. A.](#) Comparative bioavailability of three different preparations of rifampicin. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v. 24, n. 3, p. 219-225, 1999.

PAYNES, D.; KUBES, P. Nitric oxide donors reduce the rise in reperfusion-induced intestinal mucosal permeability. **Am. J. Physiol.**, v. 265, p. G189-G195, 1993.

PELLIZA, G.; NEBULONI, M.; FERRARI, P.; GALLO, G. G. Polimorphism of rifampicina. **Il Farmaco** (Edizione scientifica), v. 32, p. 471-481, 1977.

PELOQUIN, C. A. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drug. **Clin. Chest Med.** v. 18. p. 79-87, 1997.

PELOQUIN, C. A Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. **Drugs**, v. 62, n. 15, p. 2169-2183, 2002.

PELOQUIN, C. A.; BERNING, S. E.; HUITT, G. A. ISEMAN, M. D. AIDS and TB drug absorption. **Int J Tuberc Lung Dis**. v. 3, n. 12, p. 1143-4, 1999

PELOQUIN, C. A.; MACPHEE, A. A.; BERNING, S. E. Malabsorption of antimicrobial medications. **N. Engl. J. Med.** v. 329, p.1122–1123, 1993.

PELOQUIN, C. A.; NITTA, A. T.; BURAN, W. J.; BRUDNEY, K. F.; MIRANDA-MASSARI, J. R.; McGUINNESS, M. E.; BERNING, S. E.; GERENA, G. T. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. **Ann. Pharmacother.** v 30, p.919-923, 1996.

PERRI, G. D.; BONORA, S. Which agents should we use for treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis? **J. Antimicrob. Chemother.** v. 54, p. 593-602, 2004.

PINHEIRO, V. G. F. **Estudo da permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.** Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003.

PINHEIRO, V. G. F.; RAMOS, L. M. A.; MONTEIRO, H. S. A.; BARROSO, E. C.; BUSHEN, O. Y.; FAÇANHA, M. C.; PELOQUIN, C. A.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. M. Intestinal permeability and malabsorption of rifampin and isoniazida in active pulmonary tuberculosis. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 10, n. 6, p. 374-379, 2006.

PRAT, J. G.; SOUZA, S. M. F. M. Prehistoric tuberculosis in America: Adding comments to literature review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, supl. 1, p. 151-159, 2003.

RAVIGLIONE, M. C.; SMITH, I. M. XDR tuberculosis – Implications for global public health. **N. England J. Med.** v. 356, n. 7, p. 656-659, 2007.

ROSNER, B. **Fundamentals of Biostatistics.** Boston: Duxbury Press, Fourth Edition, 1995. 525 p.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculosis: the neglected calamity. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 1, p. 51-58, 2002.

SALTZMAN, J. R.; KOWDLEY, K. V.; PERRONE, G.; RUSSEL, R. M. Changes in small-intestine permeability with aging. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 43, p. 160-164, 1995.

SAWIERS, W.M.; ANDREWS, D. J.; LOW-BEERS, T. S. The double sugar test of intestinal permeability in the elderly. **Age Aging**, v. 25, p. 312-315, 1985.

SCHAERER, E.; NEUTRA, M. R.; KRAEHENBUHL, J. P. Molecular and celular mechanisms involved in transepithelial transport. **J. Membr. Biol.** v. 123, p. 93-103, 1991.

SCHLEIFFER, R.; RAUL, F. Prophylactic administration of L- arginine improves the intestinal barrier function after mesenteric ischaemia. **Gut**, n. 39, p. 194-198, 1996.

SCHLUGER, N. W. The pathogenesis of tuberculosis. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.** v. 32, p. 251-256, 2005.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A.; KADHIRAVAN, T. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management. **Indian J. Med. Res.**, v. 121, p. 550-567, 2005.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A. Multidrug-resistant tuberculosis. **Indian J. Med. Res.**, v. 120, p. 354-376, 2004.

SHERVIN, R. S. Diabetes mellitus. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil textbook of medicine**. 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 1424-1452.

SINGH, S.; MARIAPPAN, T. T.; SANKAR, R.; SARDA, N.; SINGH, B. A critical review of the probable reasons for poor/variable bioavailability of rifampicin from antitubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions for the problem. **Int. J. Pharm.**, v. 228, p. 5-17, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para tuberculose 2004. **J. Bras. Pneum.**, v. 20, supl 1, 2004.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas** abril 2004. Disponível em:< http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2007.

TAPPERO, J. W.; BRADFORD, W. Z.; AGERTONN, T. B.; HOPEWELL, P.; REINGNOLD, A. L.; LOCKMAN, S.; OYEWU, A.; TALBOT, E. A.; KENYON, T. A.; MOETI, T. L.; MOFFAT, H. J.; PELOQUIN, C. A. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis in Botswana. **Clin. Infect. Dis.**, v. 41, n. 4, p. 461-469, 2005.

[TRAVIS, S.](#); [MENZIES, I.](#) Intestinal permeability: functional assessment and significance. **Clin Sci (Lond)**. v. 82, n. 5, p. 471-88, 1992.

TUBERCULOSIS COALITION FOR TECHNICAL ASSISTANCE. **International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)**. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006. Disponível em:< http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf>. Acesso em: 27 fev. 2007.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Hospital das Clínicas. **Normas para o diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose**. São Paulo, 2006. 54 p.

VAN DER HULST, R. R.; Von MEYENFELDT, M. F.; Van KREEL, B. K.; THUNNISSEN, F. B.; BRUMMER, R. J.; ARENDS, J. W. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. **Nutrition**, v. 14, n. 1, p. 1-6, Jan. 1998.

WALSH, S.V.; HOPKINS, A. M.; NUSRAT, A. Modulation of tight junction structure and function by cytokines. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v. 41, n. 3, p. 303-13, 2000.

VAN CREVEL, R.; ALISJAHBANA, B.; DE LANGE, W. C. M. F.; BORST, F.; DANUSANTOSO, H.; VAN DER MEER, J. W. M.; BURGER, D.; NELWAN, R. H. H. Low plasma concentrations of rifampicin in tuberculosis patients in Indonesia. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 6, n. 6, p. 497–502, 2002.

VINSON, D. C.; GALLIHER, J. M.; REIDINGER, C.; KAPPUS, J. A. Comfortably Engaging: Which Approach to Alcohol Screening Should We Use? **Ann. Fam. Med.**, v. 2, n. 5, p. 398-404, Sept./Oct. 2004.

WELSH, F. K. S.; FARERY, S. M.; MacLENNAN, K.; SHERIDAN, M. B.; BARCLAY, G. R.; GUILLOU, P. J.; REYNOLDS, J. V. Gut barrier function in malnourished patients. **Gut**, v. 42, n. 3, p. 396-401, 1998a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status**: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995. 462 p. (Report of a WHO Expert Committee. Série de Informes Técnicos, n. 854).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis control**. Geneva, 1998. (Publication WHO/ TB/98-237).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis control**: surveillance, planning, financing. Geneva, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis control**: surveillance, planning, financing. Geneva, 2006.

8. APÊNDICES

Apêndice A

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE DE ISONIAZIDA, RIFAMPICINA E PIRAZINAMIDA E PERMEABILIDADE INTESTINAL EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR

Convidamos você, _____, a fazer parte do “Estudo da biodisponibilidade de isoniazida, rifampicina e pirazinamida e permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar”.

Nosso objetivo é descobrir se os medicamentos usados para o tratamento se concentram no sangue suficiente para o matar o bacilo da tuberculose e contribuir para reduzir o desenvolvimento de resistência dessas bactérias ao tratamento.

O que acontecerá com você?

- Você tomará a isoniazida, rifampicina e pirazinamida, medicamentos utilizados para tratar tuberculose;
- Meia hora depois de tomar os comprimidos, você tomará uma solução de lactulose/ manitol.
- Nesse dia da pesquisa, você será medido, pesado e responderá a um questionário
- Serão coletados 15ml a 20ml de sangue, duas horas depois de tomar a medicação e mais 8ml a 10ml, seis horas depois de tomar a medicação.
- Você coletará sua urina durante seis horas para dosar a quantidade de açúcares e a quantidade de medicamentos eliminados na urina.
- Uma amostra de fezes também será coletada no primeiro dia para pesquisa de parasitas intestinais.

Benefícios

A descoberta de que as doses usadas para o tratamento da tuberculose não são suficientes para eliminar o bacilo da tuberculose indicará a necessidade de ajuste de dose e da busca de outros medicamentos que colaborem para uma concentração adequada.

Por outro lado, se as doses já estão ajustadas, confirmará que as doses estão adequadas ao tratamento.

Riscos

Não se conhecem efeitos colaterais da lactulose e do manitol nas doses utilizadas e os riscos são mínimos. Eventualmente, a medicação específica para tuberculose pode causar prurido e mal estar gastrointestinal. O risco de hematoma na coleta de sangue será minimizado com o uso de algodão e leve pressão local.

Sigilo

Os questionários serão mantidos em segredo quanto à sua identificação. Os pesquisadores, representantes do Comitê de Investigação Humana e representantes legais das instituições que colaboram com a pesquisa poderão inspecionar os documentos e questionários do estudo.

A quem contactar

Pessoa de contato em caso de dúvidas: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima, Unidade de Pesquisa Clínica - HUWC & Instituto de Biomedicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, fone (85) 4009-8445 ou 4009-8437. Outras pessoas para contato: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro (85) 4009-8437. Mônica Cardoso Façanha – 4009-8044.

Livre para sair

Você é livre para sair do estudo, em qualquer época que desejar, sem nenhum prejuízo para os cuidados de saúde recomendados pelos médicos ou enfermeiros, que acompanham o tratamento de sua doença.

Assinatura do voluntário

Membro do grupo de pesquisa

Data: ____/____/____

Testemunha

Data da aprovação: ____/____/____

Data de validade: ____/____/____

Apêndice B

Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina/ Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de biomedicina
Projeto: Biodisponibilidade de Drogas Antituberculose

ENTREVISTA DE TRIAGEM

Identificação do Voluntário ____ _

Unidade Centro de Saúde Carlos Ribeiro

Data da Entrevista:

____/____/____

Nome				
Critérios de Inclusão				
1.Data do início do tratamento: ____/____/____				
2.Drogas para tratamento 1 <input type="checkbox"/> RM + INH + PZA 2 <input type="checkbox"/> Outras				
3. Baciloscopia 1 <input type="checkbox"/> Positiva 0 <input type="checkbox"/> Negativa				
Critérios de Exclusão				
Apresentava as seguintes doenças ou condições no momento do diagnóstico de TB				
3.Gravidez	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim	9 <input type="checkbox"/> Ign	8 <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. Diabetes	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim	9 <input type="checkbox"/> Ign	
5. AIDS	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim	9 <input type="checkbox"/> Ign	
6. Tem Doença intestinal?	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim	9 <input type="checkbox"/> Ign	
7. Teve diarreia nos últimos 14 dias?	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim	9 <input type="checkbox"/> Ign	
8. Outra doenças sérias como insuficiência renal, hepática, câncer?	0 <input type="checkbox"/> Não	1 <input type="checkbox"/> Sim	9 <input type="checkbox"/> Ign	
9. Qual?	_____			
10.. Seleção: 0 <input type="checkbox"/> Não Selecionado 1 <input type="checkbox"/> Sim Incluído				

11. Responsável pela seleção:

Apêndice C

Universidade Federal do Ceará

Faculdade de Medicina/ Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de biomedicina

Projeto: Biodisponibilidade de Drogas Antituberculose

QUESTIONÁRIO

Identificação do Voluntário _____

Unidade Centro de Saúde Carlos Ribeiro

Data da Entrevista: ____/____/____

I- Identificação e informações sócio-demográficas no momento do tratamento da TB	
1. Nome	2. No. do prontuário
3. Endereço residencial:	4. Bairro:
5. Ponto de referência:	6. Fone
7. Data de nascimento ____ / ____ / ____	8. Idade: _____ (em anos)
9. Sexo 0 <input type="checkbox"/> feminino 1 <input type="checkbox"/> masculino	
10. Estado civil: 1 <input type="checkbox"/> Solteiro 2 <input type="checkbox"/> Casado 3 <input type="checkbox"/> Viúvo 4 <input type="checkbox"/> Divorciado 5 <input type="checkbox"/> Outros _____ 9 <input type="checkbox"/> Ign	
11. Naturalidade: _____ (se brasileiro, assinalar Estado; se estrangeiro País) 9 <input type="checkbox"/> Ign	
12. Tempo de residência na Cidade [anos]: ____ 99 <input type="checkbox"/> Ign	13. Escolaridade [anos de estudo formal]: __ 99 <input type="checkbox"/> Ign
14. Ocupação: _____ 1 <input type="checkbox"/> Gp0/1 2 <input type="checkbox"/> Gp2 3 <input type="checkbox"/> Gp3 4 <input type="checkbox"/> GP4 5 <input type="checkbox"/> GP5 <input type="checkbox"/> GP 6 7 <input type="checkbox"/> GP 7 9 <input type="checkbox"/> Ign 6	
15. Situação profissional: 1 <input type="checkbox"/> vínculo empregatício 2 <input type="checkbox"/> autônomo 3 <input type="checkbox"/> aposentado 4 <input type="checkbox"/> licença médica 5 <input type="checkbox"/> desempregado	16. Renda R\$ _____
III - História pregressa	
17. Qual é a bebida de sua preferência? _____, se referir bebida alcoólica passe para questão 44	
18. Qual é a bebida alcoólica de sua preferência? _____ <input type="checkbox"/> Não bebe álcool	
19. há quanto tempo o Sr. não ingere bebida alcoólica ? 0 <input type="checkbox"/> Nunca bebeu 1 <input type="checkbox"/> não bebe a há mais de um ano 2 <input type="checkbox"/> parou de beber a menos de um ano	
20. Alguma vez o Sr. sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
21. As pessoas o aborrecem porque criticam seu modo de beber? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
22. O Sr. Costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
23. O Sr fica chateado ou se sente culpado pela maneira de como costuma beber? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
24. Com que frequência o Sr. toma bebida alcoólica? 1. <input type="checkbox"/> todos os dias 2. <input type="checkbox"/> 4 a 6 vezes por semana 3. <input type="checkbox"/> 1 vez por semana 4. <input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes por mês 5. <input type="checkbox"/> menos de uma vez por mês	
25. O Sr. usa algum tipo de droga entorpecente ? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> no passado 9 <input type="checkbox"/> Ign	
26. Qual? 0 <input type="checkbox"/> cocaína inalada 1 <input type="checkbox"/> cocaína injetável 2 <input type="checkbox"/> crack 3 <input type="checkbox"/> maconha 4 <input type="checkbox"/> outra _____	
27. Já fez exame para HIV? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
28. Data Exame HIV ____/____/____	29. Resultado HIV 0 <input type="checkbox"/> Negativo 1 <input type="checkbox"/> Positivo

IV - História da doença no momento do diagnóstico da TB

Quais os sintomas presentes no momento do diagnóstico29. Tosse com escarro: 0 Não 1 Sim 9 Ign30. Tosse seca sem escarro: 0 Não 1 Sim 9 Ign31. Escarro com sangue: 0 Não 1 Sim 9 Ign 51. Emagrecimento: 0 Não 1 Sim 9 Ign32. Porque o Sr. procurou o médico? 1 tosse 2 emagrecimento 3 suores noturnos 8 outros _____

	Data	Peso	Altura	IMC	Circ Braquial
Dia 0	____/____/____	g	cm		cm

Resultados de exames laboratoriais**Baciloscopia1** 1 Positiva 0 Negativa 9 Ign Data Bacilosc1 ____/____/____Baciloscopia2 1 Positiva 0 Negativa 9 Ign Data Bacilosc2 ____/____/____**Cultura** 1 Positiva 0 Negativa 9 Ign**Sensibilidade: INH** 0 Sensível 1 Resistente 9 Ign **RMP** 0 Sensível 1 Resistente 9 Ign**PZA** 0 Sensível 1 Resistente 9 Ign**Responsável pelo preenchimento do questionário:** _____**Observações:**

Apêndice D

Universidade Federal do Ceará

Faculdade de Medicina/ Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de Biomedicina

Projeto: Estudo de biodisponibilidade de drogas antituberculose e permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar antes e depois do uso de alanil-glutamina

PLANILHA DE RESULTADOS DE EXAMES – Etapa 1

Identificação do Voluntário _____

Unidade _____

Data da Entrevista: ____/____/____

Nome: _____

Hemograma: 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign											Data de resultado de exame hematológico ____/____/____	
Ht	Hb	Leuc	Eo	Miel	Meta	Bast	Seg	Linf	Mo	Plaq		
Ureia	Creat	Bilir T	BbinaD	BbinaI	TGO	TGP	PrTot	Alb	Glob			
Ex fezes 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign											Exames nas fezes Data ____/____/____	
Pesq Leuc		Lactoferrina							Criptosp			
Biodisponibilidade				Permeabilidade intestinal 5h				Excreção urinária 8h				
0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign				0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign				0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign				
DtBioD1	2h 0 <input type="checkbox"/> Não	6h 0 <input type="checkbox"/> Não	DtPerm ____/____/____						DtExUrin	____/____/____		
____/____/____	1 <input type="checkbox"/> Sim	1 <input type="checkbox"/> Sim	Hora do início				Lactulose		RMUr			
RMSang			Volume Urinário 5h				Manitol		AcRMUr			
INHSang			Volume Urinário 8h				Lactulose/Manitol		INHUr2			
PZASang			Vol Urin + 5ml						AcINHUr			

IX - Observações

IX - Observações

Apêndice E

Valores normais de testes bioquímicos em adultos utilizados como referência no Hospital Universitário Walter Cantídio

Exame	Mínimo	Máximo	
Glicemia	70	105	mg/dL
Uréia	10	50	mg/dL
Creatinina	0,7	1,2	mg/dL
Bilirrubina total		1,1	mg/dL
Bilirrubina direta		0,3	mg/dL
Bilirrubina indireta	0,1	0,8	mg/dL
AST homens	15	40	u/L
AST mulheres	13	35	u/L
ALT	30	65	u/L
Proteínas totais	6,6	8,7	mg/dL
Albumina	3,3	5,2	mg/dL
Globulina	1	3	mg/dL

8. ANEXOS

Anexo A

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 164/04

Fortaleza, 06 de abril de 2004

Protocolo n° 26/04

Pesquisador responsável: Mônica Cardoso Façanha

Dept°./Serviço: Departamento de Fisiologia e Farmacologia/UFC

Título do Projeto: “Estudo de biodisponibilidade das drogas antituberculose e permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar antes e depois do uso de alanilglutamina”

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 25 de março de 2004.

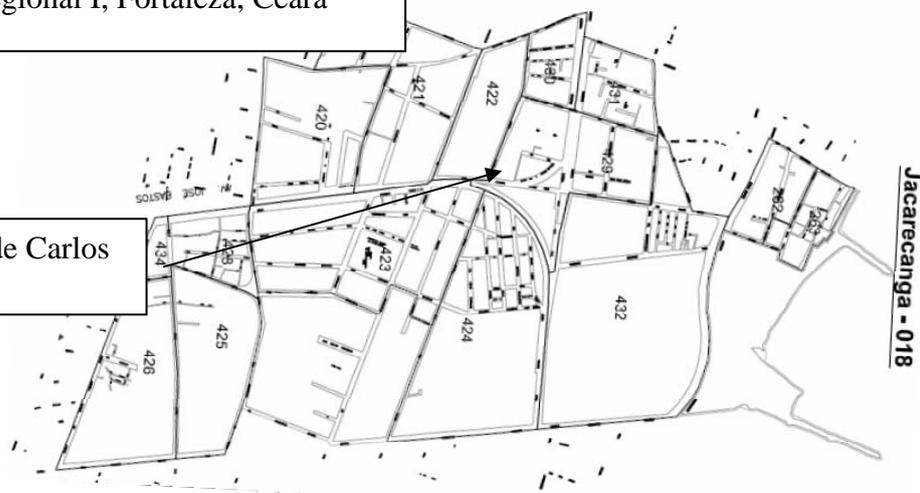
Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/HUWC/UFC

Anexo B

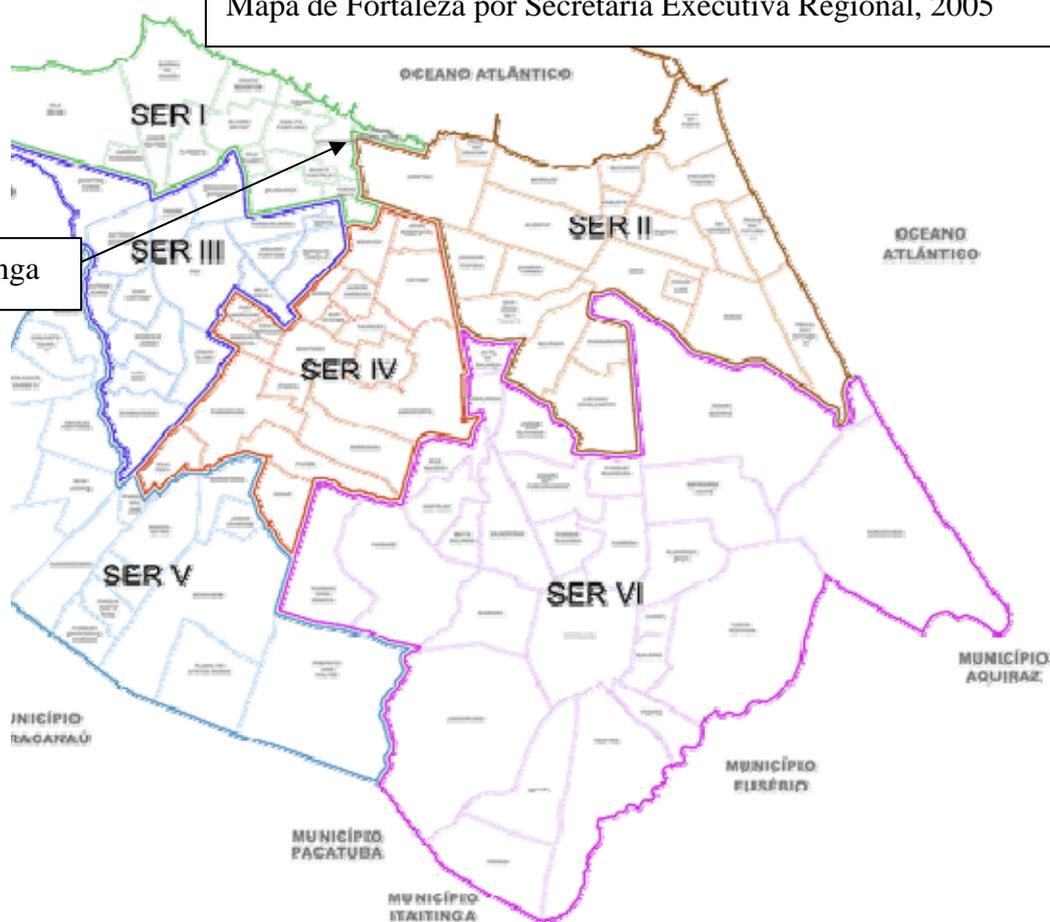
Mapa do Bairro Jacarecanga, Secretaria Executiva Regional I, Fortaleza, Ceará

Centro de Saúde Carlos Ribeiro



Mapa de Fortaleza por Secretaria Executiva Regional, 2005

Jacarecanga



Mapas de Fortaleza por Secretaria Executiva Regional, apontando o Bairro Jacarecanga na Secretaria Executiva Regional I e do bairro Jacarecanga, apontando o Centro de Saúde Carlos Ribeiro

Projetos aprovados por fontes financiadoras

**Universidade Feral do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Fisiologia e Farmacologia**

**MÁ ABSORÇÃO DE ISONIAZIDA,
RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA E
RECUPERAÇÃO DA BARREIRA FUNCIONAL
INTESTINAL COM ALANIL-GLUTAMINA NA
TUBERCULOSE PULMONAR**

Doutoranda: Mônica Cardoso Façanha

Orientador: Prof. Dr. ALDO ÂNGELO MOREIRA LIMA

**Fortaleza –CE
2003**

Índice

1. Justificativa e Caracterização do Problema	6
2. Objetivos e Metas	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
2.3 Metas	11
3. Apoio Institucional	12
3.1 A Unidade De Pesquisas Clínicas & Instituto de Biomedicina	12
3.2 A Pós-Graduação em Farmacologia	13
4 Metodologia e Estratégia de ação	14
4.1 Local do estudo	14
4.2 População do estudo	14
4.3 Desenho do estudo	15
4.4 Intervenção clínica com alanil-glutamina	15
4.5 Verificação da biodisponibilidade sérica de rifampicina, isoniazida, e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina	16
4.6 Validação da dosagem urinária de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e seus principais metabólitos como medida indireta da biodisponibilidade sérica antes e após o uso de alanil-glutamina	16
4.6 Validação da dosagem urinária de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e seus principais metabólitos como medida indireta da biodisponibilidade sérica antes e após o uso de alanil-glutamina	16
4.8 Correlação da biodisponibilidade das drogas antituberculose com o grau de lesão da barreira intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina	17
4.9 Avaliação do estado nutricional (IMC, albumina sérica) de pacientes com tuberculose pulmonar, correlacionando com a função e o grau de lesão intestinal antes e após o uso de alanil-glutamina.	18
4.10 Coleta de dados e acompanhamento	19
4.10.1 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais	18

4.10.2 Tratamento, administração e duração	18
4.10.3 Monitoramento dos Efeitos Adversos	19
4.10.4 Monitoramento e duração da coleta de dados	19
4.11 Considerações Estatísticas	19
4.12 Aspectos éticos	20
5. Resultados e Impactos esperados	21
6. Riscos e Dificuldades	23
7. Cronograma de Atividades	25
8. Orçamento	27
9. Referências Bibliográficas	28
10. Apêndices	32

Título do projeto

Malabsorção de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e recuperação da barreira funcional intestinal com alanil-glutamina na tuberculose pulmonar

Dados da Instituição de origem do solicitante:

Sigla: UFC

Nome completo: Universidade Federal do Ceará

CGC: 07272636-0001-31

Órgão: Faculdade de Medicina

Unidade: Departamento de fisiologia e Farmacologia

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Porangabussu **Cidade:** Fortaleza **Estado:** Ceará

CEP: 60430-270 **Caixa Postal:** 3157

DDD: 085 **Fone:** 3366-8437 **Fax:** 3366 -8444

Nome do dirigente responsável pela instituição: René Teixeira Barreira

Cargo: Reitor

Dados pessoais do solicitante:

Nome completo: Mônica Cardoso Façanha

CPF: 104727703-49

Endereço: Rua Pinto Madeira, 777, apto 701

Bairro: Centro **Cidade:** Fortaleza **Estado:** Ceará

DDD: 085 **Fone:** 3251-1549 **Celular:** 9991-8938

e-mail: mfacanha@yahoo.com

Dados sobre os principais investigadores envolvidos neste projeto

Nome	Titulação	Área de pesquisa	CPF
Mônica Cardoso Façanha	Mestre	Doenças Infecciosas	104.727.703-49
Aldo Ângelo Moreira Lima	Doutor	Farmacologia	090.553.393-34
Valéria Goes Ferreira Pinheiro	Doutor	Pneumologia	044.996.203-25
Elizabeth Clara Barroso	Mestre	Pneumologia	088.118.143-91

Área de conhecimento predominante nas atividades desenvolvidas pelos pesquisadores:

Farmacologia aplicada a doenças infecciosas

Obs.:

Este projeto foi apresentado e aprovado para financiamento pelo Edital Universal do CNPq 2006.

Resumo

Este projeto tem como objetivo determinar a malabsorção, biodisponibilidade de drogas antituberculose e o grau de disfunção da barreira funcional intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar. Avaliar a biodisponibilidade sérica das drogas antituberculose e correlacionar com a excreção *in natura* e de seus metabólitos na urina. Ademais, o estudo avalia o potencial de recuperação da barreira funcional intestinal lesada. A determinação da biodisponibilidade das drogas antituberculose poderá redirecionar a terapêutica no sentido de adequar as doses e prevenir possíveis falhas no índice de cura, bem como adiar o aparecimento de multirresistência. As determinações indiretas pelas dosagens urinárias de drogas antituberculose e seus metabólitos poderão ser úteis aumentando a praticidade das avaliações de biodisponibilidade, pois o método tornar-se-á não invasivo e de fácil aplicação em quaisquer situações de atendimento, inclusive na comunidade. Os pacientes serão recrutados entre aqueles que se encontram em tratamento para tuberculose com rifampicina, isoniazida e pirazinamida em Centro de Saúde de Fortaleza. A população alvo será constituída pelos pacientes com tuberculose pulmonar, residentes no município de Fortaleza com idade igual ou superior a 18 anos e em uso do esquema de tratamento antituberculose. O desenho será de experimentação clínica aleatória utilizando-se controle duplo, para determinação do efeito de suco de fruta enriquecido por alanil-glutamina sobre a permeabilidade intestinal e o estado nutricional. Os pacientes com tuberculose pulmonar serão divididos em 3 grupos. Um grupo receberá suco de fruta enriquecido com alanil-glutamina (8,5g de pó de alanil-glutamina diluídos em 80 mL de suco de fruta), o segundo grupo deverá receber 80 mL de suco de fruta enriquecido com glicina (8,5g) isonitrogênica e similar em sabor e aparência ao suco enriquecido com alanil-glutamina e o terceiro grupo receberá 80 mL de suco de fruta enriquecido com maltodextrina (8,5g). Cada paciente será designado aleatoriamente para um dos grupos. As dosagens de INH e seu metabólito acetil-INH serão medidos pelo método de HPLC descrito por Hutchings et al. (1983) e modificado por Gallicano et al. (1994). A rifampicina e pirazinamida serão medidos pelos métodos descritos por Swart e Paggis. A barreira funcional intestinal será avaliada pelo teste de lactulose/manitol e o estado nutricional pelo índice de massa corporal e albumina sérica. Os parâmetros farmacocinéticos, área sob a curva de concentração versus o tempo, pico de concentração máxima e tempo de meia-vida serão calculados segundo descrição de Choudhri et al. (1997). Os indicadores antropométricos do estado nutricional serão calculados utilizando-se o Epi-Info (vs 7.0). O teste *t*-pareado ou a soma ranqueada Wilcoxon (para dados não paramétricos) serão utilizados para o exame da mudança com o tempo dos dados antropométricos e de permeabilidade intestinal. A

significância estatística será aceita ao nível de 5% de probabilidade. Os principais resultados se referem à elucidação de variação da biodisponibilidade das drogas antituberculose e à possibilidade de melhora objetiva da função intestinal acarretando melhora nutricional do paciente e concentração adequada das drogas no sangue reduzindo a possibilidade de resistência microbiana. Isso porque, com a variação da biodisponibilidade predominantemente para subnormal ou baixa, poder-se-á aventar a possibilidade de que venha a contribuir para o desenvolvimento de resistência de *M. tuberculosis*. Se essa redução da concentração sérica das drogas estiver correlacionada com a absorção intestinal, é possível que a intervenção com alanil-glutamina possa melhorá-la. Caso haja correlação entre a dosagem sérica e a urinária, as avaliações de biodisponibilidade, através de dosagens urinárias, tornar-se-á mais facilmente aplicável.

1. Justificativa e Caracterização do Problema

A tuberculose (TB) continuava crescendo numa taxa de 0,6% ao ano em 2004, estimando-se a existência de 8.918.000 casos novos, incidência de 140 casos por cem mil habitantes, 3,9 milhões com baciloscopia positiva (62/100.000) e 741.000 em adultos portadores de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Havia 14,6 milhões de casos (prevalência de 229/100.000) e 6,1 milhões com baciloscopia positivas. Mais de 80% dos casos novos de 2004 eram da África, Sudeste da Ásia e regiões do Pacífico ocidental. Estimam-se os óbitos em 1.700.000 (27/100 000), incluindo os co-infectados com HIV (248.000) (WHO 2006a; WHO 2006b). A TB nunca deixou de ser problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos. Nos países desenvolvidos houve recrudescimento com o advento da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

Comparado a um indivíduo não infectado por HIV, o indivíduo infectado apresenta risco 10 vezes maior de desenvolver tuberculose. Tuberculose continua sendo uma das infecções oportunistas mais freqüentes associadas à AIDS. Em estudo realizado no sudeste do Brasil, cerca de um terço dos pacientes haviam tido tuberculose, por ocasião da internação mais recente (Nobre et al., 2005).

Entre 1980 e 2003 foram informados 1.935.600 casos de tuberculose no Brasil e 119.634 óbitos com letalidade de 6%. Indivíduos em fase economicamente ativa (entre 15 e 50 anos) representam 75% dos casos de tuberculose. A mortalidade é considerada baixa, variando nas diferentes capitais do Brasil entre 3 e 16/100.000 habitantes. Os índices de cura giram em torno de 75% e o abandono dos pacientes que iniciam tratamento, está na faixa dos 14%. A Região Nordeste tem contribuído com dados estatísticos alarmantes. No Ceará, entre 1980 e 2004, foram registrados 97.971 casos (Brasil, <http://portal.saude.gov.br/>). No ano de 2004 a Secretaria Estadual de Saúde do Ceará registrou incidência de 49 casos por cem mil habitantes (Ceará, 2005a). Fortaleza é considerada município prioritário para o controle da tuberculose por ter o maior número de casos e maior incidência de TB no Ceará. Em 2003 haviam sido informados 1.799 casos e incidência de 79,7/100.000 habitantes (Ceará, 2005b).

Depois da epidemia de AIDS foram registrados numerosos surtos epidêmicos de tuberculose multirresistente (TBMR) em co-infectados com o HIV (Monno et al., 1991; Barnes et al., 1991; Fischl et al., 1992; Edlin et al., 1992, Beck-Sague et al., 1992; Frieden, et al., 1993; Laszlo, et al., 1994). Estima-se que 3,2% do total de casos de TB no ano 2000

tenham sido multiresistentes e que no Brasil essa proporção tenha sido de 1%. (Dye et al., 2002).

O aparecimento de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* (TBMR), preocupação mundial de todos os programas de controle da tuberculose, é produto de tratamentos inadequados, incluindo uso de esquemas ou doses incorretas; intolerância medicamentosa; não adesão ou abandono do tratamento e até falhas no fornecimento da medicação. Outros fatores podem estar sendo subestimados como a qualidade da medicação antituberculose ofertada e fatores capazes de alterar a biodisponibilidade dessas drogas. Estudo de prevalência de TBMR em 1500 amostras de escarro coletadas entre 1990 e 1999 no Estado do Ceará demonstrou que 404 cepas (27%) foram resistentes à pelo menos uma droga e 266 (17,7%) eram cepas multirresistentes, ou seja, resistentes a duas ou mais drogas (Barroso et al., 2000).

O tratamento da tuberculose fornecido gratuitamente pelo sistema público de saúde pressupõe a utilização de drogas de boa qualidade e a necessidade de boa absorção intestinal das drogas. Quando isso não ocorre, é possível que o tratamento esteja sendo feito com subdoses, o que pode comprometer o resultado final do tratamento, contribuir para o desenvolvimento e disseminação de multirresistência, o que atualmente representa a preocupação mundial de todos os programas de tuberculose.

Turner e cols em 1994 sugerem que a malabsorção de drogas antituberculose deve ser sempre investigada como uma entre as muitas razões da falência ou recaída após terapia, em pacientes aderentes ao tratamento. Vários estudos têm demonstrado que determinados grupos de pacientes apresentam alterações no perfil farmacocinético das drogas antituberculose (Peloquin, 1997, Tappero et al., 2005). A maior parte deles se refere a pacientes com AIDS e tuberculose pulmonar (Berning, 1992) os quais, com grande frequência apresentam baixas concentrações séricas das drogas antituberculose. A tuberculose como doença endêmica entre nós merece ser estudada quanto a esse aspecto, devido às implicações sérias da seleção e disseminação de bacilos multirresistentes (Barroso et al., 2000).

Na realidade, poucos são os estudos na literatura avaliando a relação existente entre as alterações na função intestinal e a extensão de absorção de drogas determinada por estudos farmacocinéticos (Chiou, 1995). Um dos mais importantes achados é que existe uma boa correlação entre a medida efetiva da permeabilidade intestinal humana por técnicas de perfusão intestinal e a extensão da absorção de drogas medida através de estudos farmacocinéticos em humanos. Testes de integridade intestinal com xylose e lactulose/manitol têm sido utilizados. O teste de xilose foi utilizado em 29 pacientes com aids e tuberculose e

15 com tuberculose sem aids para avaliar a hipótese de redução da biodisponibilidade de rifampicina isoniazida e pirazinamida nos pacientes com a co-infecção HIV/TB (Choudri et al. 1997). O estudo evidenciou baixa absorção de xilose nos dois grupos, sem diferença na biodisponibilidade.

O teste de lactulose/manitol demonstrou disfunção e lesão intestinal em pacientes portadores de infecção por HIV (Lima et al., 1997) mesmo na ausência de diarreia, sendo mais evidente quando havia associação com criptosporidiose ou microsporidiose. Barbosa Jr et al. 1999 evidenciaram comprometimento da integridade intestinal de crianças cearenses com doenças diarréicas. Brantley et al., 2003, estudando pacientes portadores de HIV/AIDS acompanhados no Hospital São José de Doenças Infecciosas em Fortaleza-Ceará, demonstrou importante redução nas concentrações sanguíneas de estavudina e didanosina em pacientes portadores de infecção por HIV com diarreia, quando comparados a pacientes sem diarreia, evidenciando a relação entre alterações intestinais e a biodisponibilidade de drogas. Buschen et al., 2004 demonstraram melhora da biodisponibilidade de drogas utilizadas para tratamento antiretroviral com o uso de alanil-glutamina e de glutamina. Lima et. al. evidenciaram restauração da barreira intestinal funcional de crianças desnutridas com o uso de alanil-glutamina.

Estudo piloto sobre a permeabilidade intestinal e a biodisponibilidade de drogas antituberculose em pacientes com tuberculose pulmonar ativa atendidos no Hospital de Maracanaú-CE e conduzido por Pinheiro et al. 2003 mostrou a redução da biodisponibilidade das drogas e alterações na permeabilidade intestinal (Pinheiro, 2003).

2. Objetivos e Metas

2.1 Objetivo geral

Este projeto tem como objetivo geral determinar a malabsorção, biodisponibilidade de drogas antituberculose e o grau de disfunção da barreira funcional intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar. Avaliar a biodisponibilidade sérica das drogas antituberculose e correlacionar com a excreção *in natura* e de seus metabólitos na urina. Ademais, o estudo avalia o potencial de recuperação da barreira funcional intestinal lesada nos pacientes com tuberculose pulmonar. A determinação da biodisponibilidade das drogas antituberculose poderá redirecionar a terapêutica no sentido de adequar as doses e prevenir possíveis falhas no índice de cura, bem como adiar o aparecimento de multirresistência às drogas consideradas de primeira linha no tratamento da tuberculose. As determinações indiretas pelas dosagens urinárias de drogas antituberculose e seus metabólitos poderão ser úteis aumentando a praticidade das avaliações de biodisponibilidade, pois o método tornar-se-á não invasivo e de fácil aplicação em quaisquer situações de atendimentos, inclusive na comunidade.

2.2 Objetivos específicos:

- 2.2.1 Verificar a biodisponibilidade sérica de rifampicina, isoniazida, e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina;
- 2.2.2 Validar a dosagem urinária de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e seus principais metabólitos como medida indireta da biodisponibilidade sérica antes e após o uso de alanil-glutamina;
- 2.2.3 Determinar a capacidade absorptiva e permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina;
- 2.2.4 Correlacionar a biodisponibilidade das drogas antituberculose com o grau de lesão da barreira intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina;
- 2.2.5 Avaliar o estado nutricional (IMC, albumina sérica) de pacientes com tuberculose pulmonar, correlacionando com a função e o grau de lesão intestinal antes e após o uso de alanil-glutamina.

2.3 Metas:

- 2.3.1 Aumentar o conhecimento sobre a biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida, e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar.
- 2.3.2 Validar a dosagem urinária das drogas antituberculose como medida de sua biodisponibilidade.
- 2.3.3 Identificar a frequência com que a biodisponibilidade das drogas antituberculose está reduzida nos pacientes com tuberculose pulmonar.
- 2.3.4 Apontar a deficiência na biodisponibilidade de drogas antituberculose como potencial fator de risco para a redução no índice de cura e desenvolvimento de multirresistência de *M. tuberculosis*.

3. Apoio Institucional

3.1 A UNIDADE DE PESQUISAS CLÍNICAS & INSTITUTO DE BIOMEDICINA:

A Unidade de Pesquisas Clínicas (UPC; www.upcibimed.ufc.br) tem sua origem ligada ao curso de pós-graduação em Farmacologia (há 28 anos) e ao Convênio Internacional de Pesquisa em Doenças Infecciosas entre a UFC e a University of Virginia, Charlottesville, Va, USA (há 28 anos).

A UPC foi transferida recentemente para o novo prédio do Centro de Biomedicina e apresenta um quadro permanente de pesquisadores da mais alta qualificação acadêmica, onde 82% (8/11) têm título de Doutor e 18% (2/11; um terminando doutorado) de mestre. A relevância da qualidade de pesquisa é resumida através de mais de 150 publicações científicas em revistas internacionais ("peer review") e cinco patentes internacionais reconhecidas. A UPC apresenta um forte programa internacional de treinamento pessoal e colaboração em pesquisa com a University of Virginia (28 anos), London School of Hygiene and Tropical Medicine (4 anos), University of Missouri & University of Kentucky (4 anos). Através destes programas, particularmente com a University of Virginia, a UPC promoveu o treinamento em nível de pós-graduação e "postdoctoral fellows" para mais de 60 professores, "fellows" e estudantes. A qualidade deste treinamento é acompanhada pelas posições acadêmicas de nossos egressos na própria Universidade Federal do Ceará (UFC), na Universidade Estadual do Ceará (UECE), e em outras instituições do Nordeste e Sudeste do País.

Os pesquisadores da UPC colaboram ativamente com o programa de Pós-Graduação em Farmacologia (nível 6 CAPES), sendo responsável pela orientação desde o ano de 1989, de 46 dissertações de mestrado e 20 teses de doutorado. Isto representa aproximadamente 33% (46/141) e 40% (20/50) da formação de mestres e doutores, respectivamente, durante este período (1989-2003) no curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Faculdade de Medicina, UFC. Os mesmos colaboram significativamente com outros programas de pós-graduação na Faculdade de Medicina, como doutorado em Ciências Médicas (nível 5 CAPES), mestrado em Saúde Comunitária, mestrado em Patologia e mais recente no mestrado em Microbiologia. Há mais de cinco anos, a UPC&IBIMED, UFC vem desenvolvendo pesquisa, ensino e extensão em tuberculose em colaboração com o Centro

de Saúde Carlos Ribeiro da Secretária de Saúde do Município de Fortaleza, Ceará e o Hospital Geral de Maracanaú no município de Maracanaú.

3.2 A PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA (Homepage: www.ufc.br):

O programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFC se encontra consolidado, NÍVEL 6 na CAPES. Outro marco do amadurecimento do Programa de Pós-Graduação é a recente implementação do Mestrado Profissionalizante em Farmacologia Clínica, sub-área do conhecimento originada da necessidade de se comprovar a eficácia, qualidade e segurança dos fármacos em seres humanos, em função das leis que regulamentam o desenvolvimento, produção e comercialização dos medicamentos. Embora os princípios da experimentação farmaco-clínica tenham sido há muito estabelecidos em universidades européias e americanas, as atividades de aplicação passaram a ser realizadas, nas últimas décadas, pelas próprias indústrias farmacêuticas ou mediante a terceirização por contrato de outras organizações. Desde a fundação do curso de Mestrado em Farmacologia em 1978 e a criação do curso de doutorado em Farmacologia em 1991 foram defendidas até o ano de 2005, 210 dissertações de mestrado, 89 teses de doutorado e 11 dissertações do mestrado profissionalizante. Atualmente (2006) encontram-se matriculados no Curso de Pós-Graduação em Farmacologia 32 alunos de mestrado profissionalizante, 50 alunos de mestrado e 55 alunos de doutorado (Total 137 alunos de pós-graduação).

4. Metodologia e Estratégia de ação

(A metodologia segue os objetivos específicos descritos no item 2.2)

4.1 Local do estudo.

Os pacientes serão recrutados entre aqueles que se encontram em tratamento para tuberculose com rifampicina, isoniazida e pirazinamida no Centro de Saúde Carlos Ribeiro, uma unidade de tratamento ambulatorial da tuberculose no município de Fortaleza. No ano de 2002 foram notificados 1.720 casos de tuberculose e o Centro de Saúde Carlos Ribeiro (CSCR) atendeu 140 pacientes deste total. O CSCR é uma das unidades de saúde que faz tratamento supervisionado no município de Fortaleza, o que significa que o paciente toma os medicamento antituberculose na no próprio CSCR três vezes por semana, o que facilita o recrutamento e o acompanhamento dos pacientes.

4.2 População do estudo

A população alvo será constituída pelos pacientes com tuberculose pulmonar, residentes no município de Fortaleza. Os pacientes selecionados para este estudo deverão ser residentes no município de Fortaleza com idade igual ou superior a 18 anos e estar em uso do esquema de tratamento com drogas antituberculose de primeira linha (RIP - rifampicina, isoniazida e pirazinamida), o que significa que iniciaram o tratamento há menos de dois meses, o diagnóstico de tuberculose deve ter sido feito por duas baciloscopias e/ou cultura do escarro positiva e estar sendo atendidos no Centro de Saúde Carlos Ribeiro, unidade de tratamento ambulatorial de Fortaleza – CE. Uma amostra mínima de 26 pacientes com tuberculose pulmonar e de controles saudáveis foi calculada para este estudo com base nos parâmetros farmacocinéticos (área sob a curva dosagem sérica versus o tempo; pico máximo de concentração e tempo de meia-vida das drogas), bem como o parâmetro de permeabilidade intestinal medido através do teste de lactulose/manitol.

Critérios de inclusão: (a) ser maior de 18 anos, (b) residente em Fortaleza, (c) estar em uso de RIP, (d) ter diagnóstico de tuberculose por baciloscopia e/ ou cultura, (e) concordar em participar do estudo

Critérios de exclusão: (a) disfunção hepática ou renal; (b) cirurgia gastrointestinal prévia; e (c) co-existência de doenças outras que possam interferir na avaliação farmacocinética ou teste de permeabilidade intestinal.

Critérios de Desistência/Abandono: (a) pacientes que se recusem a beber o suco; (b) manifestação de efeitos adversos como náusea, vômitos, cólicas abdominais relacionadas à ingestão do suco de fruta.

Procedimentos de Inscrição – Aleatoriedade:

Cada paciente admitido no estudo será alocado através de uma aleatoriedade de *cluster*, utilizando-se blocos aleatórios permutados de comprimentos adequados para que possam receber ou o suco de fruta enriquecido com alanil-glutamina, ou o suco de fruta enriquecido com glicina, ou o suco de fruta enriquecido com dextrina por um período de 10 dias. Uma lista máster com o registro dos pacientes dos três grupos será preparada por um indivíduo que não esteja envolvido no estudo. Esta lista máster será guardada separadamente, lacrada na Unidade de Pesquisas Clínicas /UFC e só deverá ser aberta no final do estudo com a aprovação dos Pesquisadores Responsáveis, ou na hipótese inesperada de um paciente necessitar ser removido do estudo (para este caso, somente).

4.3 Desenho do estudo:

Experimentação clínica aleatória utilizando-se controle duplo em residentes em Fortaleza e em tratamento para tuberculose no CSCR, para determinação do efeito de suco de fruta enriquecido por alanil-glutamina sobre a permeabilidade intestinal e o estado nutricional.

4.4 Intervenção clínica com alanil-glutamina.

Os pacientes com tuberculose pulmonar serão divididos em 3 grupos. Um grupo receberá suco de fruta enriquecido com alanil-glutamina (8,5g de pó de alanil-glutamina diluídos em 80 mL de suco de fruta), o segundo grupo deverá receber 80 mL de suco de fruta enriquecido com glicina (8,5g) isonitrogênica e similar em sabor e aparência ao suco enriquecido com alanil-glutamina e o terceiro grupo receberá 80 mL de suco de fruta enriquecido com maltodextrina (8,5g). Cada paciente será designado aleatoriamente para um dos grupos.

4.5 Verificação da biodisponibilidade sérica de rifampicina, isoniazida, e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina.

Hipótese I: Supomos que os níveis séricos de rifampicina, isoniazida e pirazinamida estejam insuficientes nos pacientes com tuberculose e que o tratamento com alanil-glutamina aumente estes níveis séricos dessas drogas anti-tuberculose.

Isoniazida (INH; 400 mg), rifampicina (RMP; 600 mg) e pirazinamida (PZA; 2.000 mg) serão administrados às 8 horas com o paciente em jejum a partir da meia-noite. O sangue será coletado duas horas e seis horas após a ingestão dos medicamentos. A INH e seu metabólito acetil-INH serão medidos pelo método de HPLC descrito por Hutchings et al. (1983) e modificado por Gallicano et al. (1994). A rifampicina e pirazinamida serão medidos pelos métodos descritos por Swart e Paggis (1992) e Brouard et al. (1985), respectivamente.

4.6 Validação da dosagem urinária de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e seus principais metabólitos como medida indireta da biodisponibilidade sérica antes e após o uso de alanil-glutamina.

Hipótese II: Presumimos que os níveis séricos de rifampicina, isoniazida e pirazinamida estejam correlacionados com os níveis de excreção renal dessas drogas e de seus principais metabólitos nos pacientes com tuberculose e que o tratamento com alanil-glutamina aumente os níveis urinários dessas drogas anti-tuberculose.

Será solicitado ao paciente que urine antes da ingestão das drogas, a urina será coletada até as 14h (durante 6 horas), medida e uma alíquota separada para dosagem das drogas antituberculose e seus metabólitos.

4.7 Determinação da capacidade absorptiva e permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina.

Hipótese III: Presumimos que os níveis séricos de rifampicina, isoniazida e pirazinamida estejam correlacionados com os níveis de excreção renal dessas drogas e de seus principais metabólitos nos pacientes com tuberculose e que o tratamento com alanil-glutamina aumente os níveis urinários dessas drogas anti-tuberculose.

Para cada paciente, haverá uma coleta de urina nas seguintes datas do estudo: dias 0º e 10º, e 1º, 4º, 6º meses após o período de suplementação oral.

Todos os pacientes irão ingerir uma solução teste contendo 5g de lactulose e 1g de manitol dissolvidos em 20ml de água, após um jejum de 3h. Os pacientes receberão 20 mL da solução teste. Haverá coleta da urina por 5 horas após a

administração da solução teste, o volume será registrado e uma alíquota será preservada com clorhexidina (2.35 mcg/100 mL de urina) para análise do açúcar. Os açúcares serão medidos na urina através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), segundo método publicado pelo grupo anteriormente (Barbosa et al., 1999). A INH e seu metabólito acetil-INH serão medidos pelo método de HPLC descrito por Hutchings et al. (1983) e modificado por Gallicano et al. (1994).

Amostras de sangue serão coletadas antes e após o tratamento (no máximo após 1 semana após o final do período de tratamento) para dosagem de micronutrientes.

Amostras de fezes também serão coletadas para estudo microbiológico nos mesmos períodos descritos para amostra de sangue.

4.8 Correlação da biodisponibilidade das drogas antituberculose com o grau de lesão da barreira intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar antes e após o uso de alanil-glutamina.

Hipótese IV: Presumimos que os níveis séricos de rifampicina, isoniazida e pirazinamida estejam correlacionados com o grau de lesão da barreira funcional intestinal nos pacientes com tuberculose e que o tratamento com alanil-glutamina reduza a lesão e aumente os níveis séricos dessas drogas.

A correlação entre as dosagens séricas de rifampicina, isoniazida e pirazinamida e as de lactulose, manitol e lactulose/ manitol urinários será usada para essa avaliação.

4.9 Avaliação do estado nutricional (IMC, albumina sérica) de pacientes com tuberculose pulmonar, correlacionando com a função e o grau de lesão intestinal antes e após o uso de alanil-glutamina.

Hipótese V: Supomos que a melhora na lesão da barreira funcional intestinal nos pacientes com tuberculose com alanil-glutamina resulte na melhora do estado nutricional nesses pacientes .

Medidas antropométricas – Para cada paciente inscrito no estudo, serão tomadas as seguintes medidas antropométricas dos dias 0º e 10º e do 1º, 4º, 6º meses:

Peso será medido utilizando uma balança de pesagem graduada por 0,100Kg. O peso será arredondado aos 0,100kg mais próximos.

Altura: a altura será medida – com os indivíduos descalços – e arredondada ao 0,1cm mais próximo, utilizando uma tábua de medição.

Índice de Massa Corporal (IMC) será calculado dividindo o peso do paciente pela altura ao quadrado.

Albumina sérica será dosada nos dias 0º e 10º.

4.10 Coleta de dados e acompanhamento

4.10.1 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais:

A idade, sexo e o diagnóstico de tuberculose serão coletados no CSCR em questionário padronizado.

4.10.2 Tratamento, administração e duração.

Durante o período de suplementação, por um total de 10 dias, ou seja, da experimentação clínica, será fornecido o suco de fruta enriquecido com alanil-glutamina, com glicina ou com dextrina. A distribuição e o consumo se realizarão sob rigorosa supervisão por um dos pesquisadores. Não haverá intervenções durante os fins de semana ou feriados.

4.10.3 Monitoramento dos Efeitos Adversos

Qualquer efeito adverso, como, por exemplo, dor abdominal, diarreia aquosa profusa ou distensão, será registrado com a indicação de natureza, início, gravidade e a relação com o regime de alimentação utilizado. No caso do surgimento de alguma reação adversa incomum, inesperada ou grave, o paciente será prontamente retirado do estudo.

4.10.4 Monitoramento e duração da coleta de dados

O período de coleta de dados será de 1 ano e todas os pacientes inscritos receberão um acompanhamento durante 6 meses após o período de tratamento de 10 dias.

A equipe de coleta se reunirá uma vez por semana com o estudante de doutorado para debater sobre os novos pacientes recrutados e sobre os casos de desistência. O

estudante de doutorado irá fazer uma revisão semanal em todos os registros. Esta revisão se baseará nos critérios de exatidão, integralidade e legibilidade dos dados coletados. Duas pessoas diferentes serão responsáveis pela entrada de dados no computador, os quais passarão por uma verificação posterior do estudante de doutorado.

4.11 Considerações Estatísticas

Os dados serão digitados por dois digitadores independentes e validados usando o programa Access (Microsoft Corporation, New York, NY). Planilha do programa Excel (Microsoft Corporation, New York, NY) será utilizada para cálculo dos parâmetros do teste de lactulose/manitol. Os parâmetros farmacocinéticos, área sob a curva de concentração versus o tempo, pico de concentração máxima e tempo de meia-vida serão calculados segundo descrição de Choudhri et al. (1997). Os resultados da razão Lactulose/Manitol passarão por uma transformação logarítima antes da análise estatística com a utilização do Teste *t* de Student. Os indicadores antropométricos do estado nutricional serão calculados utilizando-se o Epi-Info (vs 7.0). O teste *t*-pareado ou a soma ranqueada Wilcoxon (para dados não paramétricos) serão utilizados para o exame da mudança com o tempo dos dados antropométricos e de permeabilidade intestinal. A significância estatística será aceita ao nível de 5% de probabilidade. O programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) será utilizado para todas as análises paramétricas e não-paramétricas dos dados. O programa GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) será utilizado para criação de tabelas e gráficos dos resultados.

4.12 Aspectos éticos:

O estudo respeitará a Declaração de Helsinki (1965) e as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos, Resolução no. 196/96, 251/97 e 292/99 do Conselho Nacional de Saúde/ Comitê Nacional de Ética em Pesquisa e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O projeto será submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Este protocolo e o documento de consentimento (Apêndice) e quaisquer modificações posteriores serão revisadas e aprovadas pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina. O termo de consentimento descreverá a finalidade do estudo,

os procedimentos a serem seguidos e os riscos e benefícios da participação. Os pacientes receberão uma cópia do formulário de consentimento.

Todos os dados serão mantidos em um lugar seguro. Todos os lançamentos informatizados e trabalhos de rede somente serão realizados através de números codificados. As informações clínicas não serão liberadas sem a permissão por escrito do indivíduo, à exceção das necessidades de monitoramento.

5. Resultados e Impactos esperados

Os principais resultados se referem à elucidação de variação da biodisponibilidade das drogas antituberculose e à possibilidade de melhora objetiva da função intestinal acarretando melhora nutricional do paciente e concentração adequada das drogas no sangue reduzindo a possibilidade de resistência microbiana. Isso porque, com a variação da biodisponibilidade predominantemente para subnormal ou baixa, poder-se-á aventar a possibilidade de que venha a contribuir para o desenvolvimento de resistência de *M. tuberculosis*. Se essa redução da concentração sérica das drogas estiver correlacionada com a absorção intestinal, é possível que a intervenção com alanil-glutamina possa melhorá-la. Caso haja correlação entre a dosagem sérica e a urinária, as avaliações de biodisponibilidade, através de dosagens urinárias, tornar-se-á mais facilmente aplicável.

Turner et al. em 1999 sugeriram que a malabsorção de drogas antituberculose deve ser sempre investigada como uma entre as muitas razões da falência ou recaída após terapia, em pacientes aderentes ao tratamento. Vários estudos têm demonstrado que determinados grupos de pacientes apresentam alterações no perfil farmacocinético das drogas antituberculose (Peloquin, 1997). A maior parte deles se refere a pacientes com AIDS e tuberculose pulmonar (Berning et al., 1992) que, com grande freqüência, apresentam baixas concentrações séricas das drogas antituberculose. As alterações funcionais e lesão intestinal podem estar diretamente associadas com a redução na biodisponibilidade dos medicamentos. A principal consequência da utilização das drogas antituberculose em doses sub-ótimas é o risco do desenvolvimento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes às drogas e de sua disseminação, o que atualmente representa a preocupação mundial de todos os programas de tuberculose. A tuberculose, como doença endêmica entre nós, merece ser estudada quanto a esse aspecto, devido às implicações na seleção e disseminação de bacilos multirresistentes. Este projeto tem, portanto, efeito direto no controle da qualidade e biodisponibilidade dos fármacos, na melhora do índice de cura, na redução e prevenção do fenômeno de resistência às drogas antituberculose. Em última análise, poderá contribuir para o controle da tuberculose como problema de saúde pública.

Os resultados deste estudo depois de analisados serão reportados ao Ministério da Saúde para ampla divulgação nacional e apresentados em reuniões e congressos da área para debate aberto e amplo com as comunidades científicas local, nacionais e internacionais. Concomitantemente, estes dados serão submetidos à publicação em periódicos científicos indexados.

6. Riscos e Dificuldades

A Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de Biomedicina (UPC&IBIMED; www.upcibimed.ufc.br) possui pessoal (pesquisadores e técnicos) e estrutura física de laboratório qualificados, conforme descrito anteriormente, para realização desta proposta. A UPC & IBIMED e o Programa de Pós-Graduação em Farmacologia (www.ufc.br) apresentam linhas de pesquisas bem consolidadas para pesquisas nas áreas do estudo em questão, como: (a) Estudo da barreira morfo-funcional intestinal em doenças diarréicas, desnutrição, HIV/AIDS e tuberculose; (b) Estudo da biodisponibilidade e farmacocinética de drogas antiretrovirais e antituberculose. A produção científica do grupo nestas linhas de pesquisas antecipa o mínimo risco para a execução dos objetivos citados neste projeto. Ademais, o grupo apresenta, há mais de 28 anos, forte colaboração internacional em pesquisa e novas tecnologias com a Universidade de Virginia, tendo como consultor e principal pesquisador colaborador internacional o Dr. Richard L. Guerrant (vide CV Lattes).

Pesquisas pioneiras do grupo culminaram na consolidação da cromatografia líquida de alta pressão como um método altamente específico e capaz de detectar mínimas alterações na permeação e permeabilidade intestinais (vide no CV Lattes de Lima AAM e as citações: Bao et al., 1996; Lima et al., 1997; Barboza et al., 1999; Lima et al., 2005). Estes trabalhos demonstraram que a razão da excreção urinária de lactulose-manitol, após a administração oral destes açúcares não metabolizados, é extremamente útil para avaliar o grau de comprometimento e a disfunção da permeabilidade intestinal presentes em várias doenças e distúrbios nutricionais, inclusive na síndrome de imunodeficiência humana adquirida pelo vírus HIV. Estes autores, lançando mão do método de cromatografia líquida de alta performance com fraca troca aniônica acoplada a um detector amperométrico pulsado (HPLC-PAD), confirmaram a eficácia, praticidade e aplicabilidade do método, quando comparado a outros sistemas, tais como ensaios enzimáticos, cromatografia gás-líquido e cromatografia em camada fina. Este método permitirá avaliar, em nível molecular de marcadores, a correlação da área de absorção bem como o grau de lesão da barreira funcional intestinal, com a biodisponibilidade de drogas anti-infecciosas. Nesta área dois trabalhos recentes têm chamado à atenção para a possível influência da barreira funcional intestinal na absorção e biodisponibilidade de drogas antiretrovirais (vide no CV Lattes de Lima AAM e as citações: Brantley et al., 2003; Bushen et al., 2004).

A experiência da UPC & IBIMED em pesquisas de estudos de coorte e intervenções clínicas na comunidade (Gonçalves Dias e Parque Universitário, ambas em Fortaleza), postos

de saúde (Centro de Saúde Carlos Ribeiro em Fortaleza), hospitais (Hospital Infantil Albert Sabin, Hospital S. José, Hospital de Maracanaú e Hospital do Câncer, todos em Fortaleza), bem como pesquisa básica laboratorial (UPC&IBIMED, Centro de Biomedicina, Faculdade de Medicina, UFC) permite antecipar mínimas dificuldades na realização da parte clínico-laboratorial dos métodos que se propõem a alcançar os objetivos desta proposta. O histórico citado anteriormente e disponível na *homepage*: www.upcibimed.ufc.br da UPC &IBIMED, bem como a produção científica e de patentes que comprovam este mínimo risco para execução desta proposta de pesquisa.

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES: Ano 2.												
ATIVIDADES	Ano 2 - MÊS											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
1. Treinamento de pessoal e desenvolvimento de rotinas laboratoriais e protocolos experimentais												
2. Aquisição do material necessário ao desenvolvimento da pesquisa	X	X										
3. Teste dos formulários a serem utilizados												
4. Confeção do programa de entrada para confecção do banco de dados												
5. Realização dos testes de equivalência farmacológica dos medicamentos a serem utilizados					X	X						
6. Seleção de pacientes, entrada no estudo, realização do protocolo experimental	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3. Execução dos testes e exames laboratoriais, e entrada de dados	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. Análise de resultados, preparação e publicação em periódicos de circulação científica internacional										X	X	X

8. ORÇAMENTO			
.1 – Detalhamento do orçamento	Quant.	Valor Unitário R\$	Valor Total R\$
Material de consumo			
Drogas e reagentes	-	4.580	4.580
Vidraria e material descartável	-	3.440	4.440
Meios de cultura	-	4.660	4.660
Dosagens de drogas antituberculose	-	11.780	11.780
Colunas para HPLC e reagentes	-	4.780	4.780
Lanche para pacientes	1.500	3	4.500
TOTAL Material de consumo		29.243	34.740
Outros serviços			
Transporte de amostras para o laboratório	200	15	3.000
Custo por paciente (transporte)	100	25	2.500
TOTAL Outros serviços	400	40	5.500
Viagens			
Nacional	2	1.200	2.400
Internacional	1	4.224	4.224
TOTAL Viagens	3	5.424	6.624
Outros (especificar - incluir despesas administrativas e institucionais)			
Taxa de administração do IBIMED (3% do total)	1	-	2.905
TOTAL Outros	1	-	2.905
TOTAL GERAL	-	34.707	49.769

Contrapartida da instituição responsável

O UPC & IBIMED juntamente com sua Extensão no Parque Universitário darão a contrapartida de quase todos os equipamentos já existentes para pesquisa como HPLC (R\$70.000,00) e outros pequenos equipamentos orçados em R\$30.000,00, além da estrutura física de apoio ao tratamento dos pacientes envolvidos neste estudo. Assim, um total geral de R\$100.000,00 é estimado como contrapartida para a realização deste projeto.

9. Referências Bibliográficas

- BARBOSA JR., M. S.; SILVA, T. M. J.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. M.
Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. **Br J Med Biol Res.**;v. 32, n.12, p. 1499-1504, 1999.
- BARNES P. F.; BLOCH, A. B.; DAVISON, P. T. *et al.* Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **N. Eng. J. Med.**, v. 324: 1644, 1991.
- BARROSO, E. C.; RODRIGUES, J. L. N.; BEZERRA FILHO, J. G. *et al.* Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará. 1990-1999. **J. Pneumol**, v. 26, supl. 3, p. S58, 2000.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Série Histórica de Doenças de Notificação Compulsória por Unidade Federada, 1980 a 2003. Disponível em <<http://portal.saude.gov.br/>> Acesso em 23 de abril de 2006.
- BECK-SAGUE, C.; DOOLEY, S. W.; HUTTON, M. D. *et al.* Hospital outbreak of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. **JAMA**, v. 268, p. 1280-1286, 1992.
- BERNING S.E.; HUITT G.A.; ISEMAN M. D.; PELOQUIN C.A. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. **N Engl J Med**, v. 327, p.1817-8, 1992.
- BRANTLEY R. K.; WILLIAMS K. R.; SILVA T.M. *et al.* AIDS-associated diarrhea and wasting in Northeast Brazil is associated with subtherapeutic plasma levels of antiretroviral medications and with both bovine and human subtypes of *Cryptosporidium parvum*. **Braz J Infect Dis.** v.7, n.1 p.16-22, Fevereiro 2003.
- BROUARD, A.; BARRETEAU, H.; MERDJAN, H.; PAILLET, M.; FREDJ, G. Rapid determination of pirazynamide in biological fluids by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 345, p. 453-56, 1985.
- BUSHEN, O.Y.; DAVENPORT, J.A.; LIMA, A.B. *et al.* Diarrhea and Reduced Levels of Antiretroviral Drugs: Improvement with Glutamine or Alanyl-Glutamine in a Randomized Controlled Trial in Northeast Brazil. **CID**, v.38, p. 1754-1770, junho 2004
- CEARÁ, Secretaria Estadual da Saúde. Tuberculose. **IDB-CE** (Indicadores e Dados Básicos para a Saúde no Ceará 2004), 2005. Disponível em <<http://www.saude.ce.gov.br/internet/>> Acesso em 23 de abril de 2006

- CEARÁ, Secretaria Estadual da Saúde. Tuberculose. Situação epidemiológica. **Informe Epidemiológico**, 2006. . Disponível em <<http://www.saude.ce.gov.br/internet/>> Acesso em 23 de abril de 2006
- CHIOU W.L :The validation of the intestinal permeability approach to predict oral fraction of dose absorbed in humans and rats. **Biopharm Drug Dispos** ;v.16 n.1 p71-5, Janeiro 1995.
- CHOUDHRI, S.H.; HAWKEN, M.; GATHUA, S. et al. Pharmacokinetics of Antimycobacterial Drugs in Patients with Tuberculosis, Aids and Diarrhea. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, p. 104-11, 1997.
- DYE, C.; ESPINAL, M.A.; WATT, C.J.; MBIAGA, C.; WILLIAMS, B.G. Worldwide Incidence of Multi-drug-Resistant Tuberculosis. **JID**, v. 185 n.8 p. 1197-202, abril 2002
- EDLIN, B. R.; TOKARS, J. L.; GRIECO, M. H. *et al.* An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, p. 1514, 1992.
- FISCHL, M. A.; DAIKOS, G. L.; UTTAMCHANDANI, R.B.; 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.
- FRIEDEN, T. R.; STERLING, T.; PABLOS-MENDEZ, A. *et al.* The emergence of drug-resistant-tuberculosis in New York City. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, p. 521, 1993.
- GALLICIANO, K.; SAHAI, J.; ZAROR-BEHRENS, G.; PAKUTS, A. Effect of Antacids in Didanosine tablet on Bioavailability of Isoniazid. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 4, p. 894-897, 1994.
- GURUMURTHY, P.; RAMACHANDRAN, G.; KUMAR, A.K.H.; et al. Decreased Bioavailability of Rifampin and Other Antituberculosis Drugs in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus **Disease. Antimicrobial Agents Chemotherapy**, p. 4473–4475 Nov. 2004.
- HUTCHINGS, A.; MONIE, R. D.; SPRAGG, B.; ROUTLEDGE, P. A. high-performance liquid chromatography analysis of isoniazid and acetylisoniazid in biological fluids. **Journal of Chromatography**, v. 277, p. 385-90, 1983.
- LASZLO, A.; KANTOR, I. N. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. **Bull World Health Organ.**, v. 72, p. 603, 1994.

- LIMA A. A. L.; SILVA T. M. J.; GIFONI, A M.R. et al. Mucosal injury and disruption of intestinal barrier function in HIV-infected individuals with and without diarrhea and Cryptosporidiosis in Northeast Brazil. **Am. J. G** , v. 92 n. 10 p : 1861-1866, Out 1997.
- LIMA A. A. L.; BRITO L. F. B; RIBEIRO H. B. et al. Intestinal Barrier Function and Weight Gain in Malnourished Children Taking Glutamine Supplemented Enteral Formula. **J. Ped Gastr Nutr** v. 40 p. 28–35, 2005.
- MONNO, L.; ANGARANO, G.; CARBONARA, S. *et al.* Emergence of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infected patients. **Lancet**, v. 45, p. 196, 1991.
- NOBRE, V.; BRAGA, E.; RAYES, A. et al. Opportunistic infections in patients with aids admitted to an university hospital of the southeast of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 45 n.2:p. 69-74, 2003.
- PELOQUIN C. A . Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drug. **Clin Chest Med**: v. 18 p 79-87, 1997.
- PELOQUIN C. A. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis. **Drugs**, v. 62, n. 15, p. 2169-83, 2002.
- PINHEIRO V. G. Estudo da permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar ativa. Tese apresentada para obtenção de grau de doutor. Universidade Federal do ceará. 2003
- SWART, K. J.; PAPGIS, M. Automated high-performance liquid chromatography method for determination of rifampicin in plasma. **Journal of Chromatography**, v. 593, p. 21-4, 1992.
- TAPPERO, J. W.; BRADFORD, W. Z., AGERTON, T. B. et al. Serum concentration of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n.4, p. 104-11, 1997.
- TURNER, M.; MCGOWAN C.; NARDELL E. et al. Serum drugs levels in tuberculosis patients (abstracts). **Am.J.Respir.Crit Care Med** 1994; 149 A 527.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis. **Fact sheet** N°104, 2006a. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/print.html>> Acesso em 23 de abril de 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. **WHO Report** 2006 2006b. Cited on 22/04/2006. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/pdf/full_report.pdf> Acesso em 23 de abril de 2006..

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO DA MALABSORÇÃO DE ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA E RECUPERAÇÃO DA BARREIRA FUNCIONAL INTESTINAL COM ALANIL-GLUTAMINA NA TUBERCULOSE PULMONAR

Convidamos você, _____, a fazer parte do estudo da “Malabsorção de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e recuperação da barreira funcional intestinal com alanil-glutamina na tuberculose pulmonar”.

Nosso objetivo é descobrir se alanil-glutamina melhora a concentração no sangue dos medicamentos usados no tratamento da tuberculose para ser suficiente para matar o bacilo da tuberculose e contribuir para reduzir o desenvolvimento de resistência dessas bactérias ao tratamento, além de estimular a recuperação do seu peso e estado nutricional. Para podermos chegar a essa conclusão será necessário comparar o resultado obtido com alanil-glutamina, com os resultados obtidos com outras substâncias (glicina e dextrina)

O que acontecerá com você?

- Você tomará a isoniazida, rifampicina e pirazinamida, medicamentos que já usa para tratar tuberculose;
- No primeiro dia da pesquisa, você será medido, pesado e responderá a um questionário.
- Ainda no primeiro dia, depois da ingestão da solução de lactulose/ manitol serão coletados 15ml a 20ml de sangue 2 horas depois de tomar a medicação e mais 8 a 10ml 6 horas depois de tomar a medicação.
- Será coletada urina durante 6 horas para dosar a quantidade de açúcares e a quantidade de medicamentos eliminados na urina.
- Finalmente, você tomará um suco com alanil-glutamina, glicina ou dextrina, que derivados de proteínas ou de açúcares. Esse suco será tomado por 10 dias (exceto nos finais de semana). A decisão de quem tomará qual dos sucos será feita por sorteio e você não pode trocar seu suco com outro paciente.
- Você fará novos exames de sangue e urina e será pesado 14 dias, 30 dias e 4 meses depois do início desse tratamento.
- Uma amostra de fezes também será coletada no primeiro dia para pesquisa de parasitas intestinais.

Benefícios

A descoberta de que alanil-glutamina melhora a concentração sanguínea dos medicamentos para tuberculose e proporcionam recuperação do estado nutricional terá como benefícios a redução de um fator contribuinte para resistência dos bacilos da tuberculose e recuperação do peso normal.

Você continuará recebendo o tratamento para a tuberculose e, se necessário, receberá também assistência para qualquer complicação que aconteça durante o estudo.

Riscos

Não se conhecem efeitos colaterais da lactulose e do manitol nas doses utilizadas e os riscos são mínimos. Os efeitos de alanil-glutamina, glicina e dextrina são raros. O risco de hematoma na coleta de sangue será minimizado com o uso de algodão e leve pressão local.

Sigilo

Os questionários serão mantidos em segredo quanto à sua identificação. Os pesquisadores, representantes do Comitê de Investigação Humana e representantes legais das instituições que colaboram com a pesquisa poderão inspecionar os documentos e questionários do estudo.

A quem contactar

Pessoa de contato em caso de dúvidas: Prof Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima, Unidade de Pesquisa Clínica-HUWC & Instituto de Biomedicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, fone (85) 3366-8445 ou 3366-8437. Mônica Cardoso Façanha – 3366-8044.

Livre para sair

Você é livre para sair do estudo, em qualquer época que desejar, sem nenhum prejuízo para os cuidados de saúde recomendados pelos médicos ou enfermeiros, que acompanham o tratamento de sua doença.

Assinatura do paciente

Membro do grupo de pesquisa

Data: ____/____/____

Testemunha

Data da aprovação: ____/____/____

Data de validade: ____/____/____

Universidade Federal do Ceará

Faculdade de Medicina/ Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de biomedicina

Projeto: Malabsorção de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e recuperação da barreira funcional intestinal com alanil-glutamina na tuberculose pulmonar

QUESTIONÁRIO – ETAPA 1

Identificação do Voluntário _____

Unidade _____ Data da Entrevista: ____/____/____

I- Identificação e informações sócio-demográficas no momento do tratamento da TB	
1. Nome	2. No. do prontuário
3. Endereço residencial:	4. Bairro:
5. Ponto de referência:	6. Fone
7. Data de nascimento ____/____/____	8. Idade: _____ (em anos)
9. Sexo 0 <input type="checkbox"/> feminino 1 <input type="checkbox"/> masculino	
10. Estado civil: 1 <input type="checkbox"/> Solteiro 2 <input type="checkbox"/> Casado 3 <input type="checkbox"/> Viúvo 4 <input type="checkbox"/> Divorciado 5 <input type="checkbox"/> Outros _____ 9 <input type="checkbox"/> Ign	
11. Naturalidade: _____ (se brasileiro, assinalar Estado; se estrangeiro País) 9 <input type="checkbox"/> Ign	
12. Tempo residência na Cidade [em anos]: _ 99 <input type="checkbox"/> Ign	13. Escolaridade [em anos de estudo formal]: _ 99 <input type="checkbox"/> Ign
14. Ocupação: _____ 1 <input type="checkbox"/> Gp0/1 2 <input type="checkbox"/> Gp2 3 <input type="checkbox"/> Gp3 4 <input type="checkbox"/> GP4 5 <input type="checkbox"/> GP5 <input type="checkbox"/> GP 6 7 <input type="checkbox"/> GP 7 9 <input type="checkbox"/> Ign 6	
15. Situação profissional: 1 <input type="checkbox"/> vinculo empregatício 2 <input type="checkbox"/> autônomo 3 <input type="checkbox"/> aposentado 4 <input type="checkbox"/> licença médica 5 <input type="checkbox"/> desempregado	16. Renda R\$ _____
III - História pregressa	
17. Qual é a bebida de sua preferência? _____, se referir bebida alcoólica passe para questão 44	
18. Qual é a bebida alcoólica de sua preferência? _____ <input type="checkbox"/> Não bebe álcool	
19. há quanto tempo o Sr. não ingere bebida alcoólica ? 0 <input type="checkbox"/> Nunca bebeu 1 <input type="checkbox"/> não bebe a há mais de um ano 2 <input type="checkbox"/> parou de beber a menos de um ano	
20. Alguma vez o Sr. sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
21. As pessoas o aborrecem porque criticam seu modo de beber? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
22. O Sr. Costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
23. O Sr fica chateado ou se sente culpado pela maneira de como costuma beber? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
24. Com que frequência o Sr. toma bebida alcoólica? 1. <input type="checkbox"/> todos os dias 2. <input type="checkbox"/> 4 a 6 vezes por semana 3. <input type="checkbox"/> 1 vez por semana 4. <input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes por mês 5. <input type="checkbox"/> menos de uma vez por mês	
25. O Sr. usa algum tipo de droga entorpecente ? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> no passado 9 <input type="checkbox"/> Ign	
26. Qual? 0 <input type="checkbox"/> cocaína inalada 1 <input type="checkbox"/> cocaína injetável 2 <input type="checkbox"/> crack 3 <input type="checkbox"/> maconha 4 <input type="checkbox"/> outra _____	
27. Já fez exame para HIV? 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim	
28. Data Exame HIV ____/____/____	29. Resultado HIV 0 <input type="checkbox"/> Negativo 1 <input type="checkbox"/> Positivo

IV - História da doença no momento do diagnóstico da TB

Quais os sintomas presentes no momento do diagnóstico29. Tosse com escarro: 0 Não 1 Sim 9 Ign30. Tosse seca sem escarro: 0 Não 1 Sim 9 Ign31. Escarro com sangue: 0 Não 1 Sim 9 Ign 51. emagrecimento: 0 Não 1 Sim 9 Ign32. Porque o Sr. procurou o médico? 1 tosse 2 emagrecimento 3 suores noturnos 8 outros _____

	Data	Peso	Altura	IMC	Circ Braquial
Dia 0	___/___/___	g	cm		cm

Resultados de exames laboratoriaisBaciloscopia1 0 Positiva 1 Negativa 9 Ign Data Bacilosc1 ___/___/___Baciloscopia2 0 Positiva 1 Negativa 9 Ign Data Bacilosc2 ___/___/___Cultura 0 Positiva 1 Negativa 9 IgnSensibilidade: INH 0 Sensível 1 Resistente 9 Ign RMP 0 Sensível 1 Resistente 9 IgnSM 0 Sensível 1 Resistente 9 Ign

Responsável pelo preenchimento do questionário: _____

Observações:

Universidade Federal do Ceará

Faculdade de Medicina/ Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de biomedicina

Projeto: Centro de cromatografia para estudo da barreira funcional intestinal e biodisponibilidade de drogas antituberculose

PLANILHA DE RESULTADOS DE EXAMES

Identificação do Voluntário _____

Unidade _____

Data da Entrevista: ____/____/____

Hemograma: 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign											Data de resultado de exame hematológico ____/____/____	
Ht	Hb	Leuc	Eo	Miel	Meta	Bast	Seg	Linf	Mo	Plaq		
Ureia	Creat	Bilir T	BbinaD	BbinaI	TGO	TGP	PrtTot	Alb	Glob			
Ex fezes 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign											Exames nas fezes Data ____/____/____	
Pesq Leuc	Lactoferrina									Criptosp		
Biodisponibilidade 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign			Permeabilidade intestinal 6h 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign				Excreção urinária 6h 0 <input type="checkbox"/> Não 1 <input type="checkbox"/> Sim 9 <input type="checkbox"/> Ign					
DtBioD1	2h 0 <input type="checkbox"/> Não	6h 0 <input type="checkbox"/> Não	DtPerm ____/____/____				DtExUrin ____/____/____					
____/____/____	1 <input type="checkbox"/> Sim	1 <input type="checkbox"/> Sim	Hora do início		Lactulose		RMUr					
RMSang			Hora do final		Manitol		AcRMUr					
INHSang			Volume Urinário 5h		Lactulose/Manitol		INHUr2					
PZASang			Volume Urinário 8h				AcINHUr					

IX - Observações

IDENTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO GRAVE (EAG*) AO COMEPE

Protocolo N°. _____ **Aprovado pelo COMEPE em**
Projeto de pesquisa: Malabsorção de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e
recuperação da barreira funcional intestinal com alanil-glutamina na tuberculose
pulmonar

Pesquisadores Mônica Cardoso Façanha
 Valéria Góes Helena Serra Azul Monteiro Aldo Ângelo Moreira Lima

Tipo de estudo: Experimento clínico

Droga/ substância utilizada: alanil-glutaminaglicina

Dose via de administração/ duração: 24,1/25g/ Via oral /10 dias

Local do estudo: Centro de Saúde Carlos Ribeiro

Identificação do paciente: Ficha _____/____ **Nome:** _____

Sexo: 1. Masculino 2. Feminino **Data do nascimento:** ____/____/____

EAG apresentado: _____

Evento adverso apresentado em relação ao uso da medicação:

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| 1. Não relacionado | 2. Provavelmente não relacionado |
| 3. Possivelmente relacionado | 4. Definitivamente relacionado |

Início da ingestão	Último dia de ingestão	Início do EAG	Término do EAG
____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____

Resumo da história do EAG:

Medicação tomada para aliviar/ tratar o EAG

Medicamento	Dose/ via de administração	Data do início	Data do término
-------------	----------------------------	----------------	-----------------

O EAG resolveu-se:

- | | | |
|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1. Espontaneamente | 2. Tratamento médico | 3. Tratamento caseiro |
| 4. Internamento | 5. Óbito | 6. Outros (especificar) _____ |

Preenchida por: _____ Data do preenchimento: ____/____/____

Responsável pelo envio ao COMEPE: _____ Data do envio: ____/____/____

***EVENTO ADVERSO GRAVE (EAG)**

Morte

Incapacidade/ inabilidade permanente

Malformação congênita/ defeito congênito

Hospitalização/ risco de vida

Julgamento médico

**BIODISPONIBILIDADE E BARREIRA
FUNCIONAL INTESTINAL NO TRATAMENTO
DA TUBERCULOSE**

ALDO ÂNGELO MOREIRA LIMA

7. Justificativa e Caracterização do Problema

A tuberculose (TB) continuava crescendo numa taxa de 0,6% ao ano em 2004, estimando-se a existência de 8.918.000 casos novos, incidência de 140 casos por cem mil habitantes, 3,9 milhões com baciloscopia positiva (62/100.000) e 741.000 em adultos portadores de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Havia 14,6 milhões de casos (prevalência de 229/100 000) e 6,1 milhões com baciloscopia positivas. Mais de 80% dos casos novos de 2004 eram da África, Sudeste da Ásia e regiões do Pacífico ocidental. Estimam-se os óbitos em 1.700.000 (27/100 000), incluindo os co-infectados com HIV (248.000) (WHO 2006a; WHO 2006b). A TB nunca deixou de ser problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos. Nos países desenvolvidos houve recrudescimento com o advento da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

Comparado a um indivíduo não infectado por HIV, o indivíduo infectado apresenta risco 10 vezes maior de desenvolver tuberculose. Tuberculose continua sendo uma das infecções oportunistas mais frequentes associadas à AIDS. Em estudo realizado no sudeste do Brasil, cerca de um terço dos pacientes haviam tido tuberculose, por ocasião da internação mais recente (Nobre et al., 2005).

Entre 1980 e 2003 foram informados 1.935.600 casos de tuberculose no Brasil e 119.634 óbitos com letalidade de 6%. Indivíduos em fase economicamente ativa (entre 15 e 50 anos) representam 75% dos casos de tuberculose. A mortalidade é considerada baixa, variando nas diferentes capitais do Brasil entre 3 e 16/100.000 habitantes. Os índices de cura giram em torno de 75% e o abandono dos pacientes que iniciam tratamento, está na faixa dos 14%. A Região Nordeste tem contribuído com dados estatísticos alarmantes. No Ceará, entre 1980 e 2004, foram registrados 97.971 casos (Brasil, <http://portal.saude.gov.br/>). No ano de 2004 a Secretaria Estadual de Saúde do Ceará registrou incidência de 49 casos por cem mil habitantes (Ceará, 2005a). Fortaleza é considerada município prioritário para o controle da tuberculose por ter o maior número de casos e maior incidência de TB no Ceará. Em 2003 haviam sido informados 1.799 casos e incidência de 79,7/100.000 habitantes (Ceará, 2005b).

Depois da epidemia de AIDS foram registrados numerosos surtos epidêmicos de tuberculose multirresistente (TBMR) em co-infectados com o HIV (Monno et al., 1991; Barnes et al., 1991; Fischl et al., 1992; Edlin et al., 1992; Beck-Sague et al., 1992; Frieden, et al., 1993; Laszlo, et al., 1994). Estima-se que 3,2% do total de casos de TB no ano 2000 tenham sido multirresistentes e que no Brasil essa proporção tenha sido de 1%. (Dye et al., 2002).

O aparecimento de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* (TBMR), preocupação mundial de todos os programas de controle da tuberculose, é produto de tratamentos inadequados, incluindo uso de esquemas ou doses incorretas; intolerância medicamentosa; não adesão ou abandono do tratamento e até falhas no fornecimento da medicação. Outros fatores podem estar sendo subestimados como a qualidade da medicação antituberculose ofertada e fatores capazes de alterar a biodisponibilidade dessas drogas. Estudo de prevalência de TBMR em 1500 amostras de escarro coletadas entre 1990 e 1999 no Estado do Ceará, demonstrou que 404 cepas (27%) foram resistentes à pelo menos uma droga e 266 (17,7%) eram cepas multirresistentes, ou seja, resistentes a duas ou mais drogas (Barroso et al., 2000).

O tratamento da tuberculose fornecido gratuitamente pelo sistema público de saúde, pressupõe a utilização de drogas de boa qualidade e a necessidade de boa absorção intestinal das drogas. Quando isso não ocorre, é possível que o tratamento esteja sendo feito com subdoses, o que pode comprometer o resultado final do tratamento, contribuir para o desenvolvimento e disseminação de multirresistência, o que atualmente representa a preocupação mundial de todos os programas de tuberculose.

Turner e cols em 1994 sugerem que a malabsorção de drogas antituberculose deve ser sempre investigada como uma entre as muitas razões da falência ou recaída após terapia, em pacientes aderentes ao tratamento. Vários estudos têm demonstrado que determinados grupos de pacientes apresentam alterações no perfil farmacocinético das drogas antituberculose (Peloquin, 1997, Tappero et al., 2005). A maior parte deles se refere a pacientes com AIDS e tuberculose pulmonar (Berning, 1992) os quais, com grande frequência apresentam baixas concentrações séricas das drogas antituberculose. A tuberculose como doença endêmica entre nós merece ser estudada quanto a esse aspecto, devido às implicações sérias da seleção e disseminação de bacilos multirresistentes (Barroso et al., 2000).

Na realidade, poucos são os estudos na literatura avaliando a relação existente entre as alterações na função intestinal e a extensão de absorção de drogas determinada por estudos farmacocinéticos (Chiou, 1995). Um dos mais importantes achados é que existe uma boa correlação entre a medida efetiva da permeabilidade intestinal humana por técnicas de perfusão intestinal e a extensão da absorção de drogas medida através de estudos farmacocinéticos em humanos. Testes de integridade intestinal com xylose e Lactulose/manitol têm sido utilizados. O teste de xilose foi utilizado em 29 pacientes com aids e tuberculose e 15 com tuberculose sem aids para avaliar a hipótese de redução da biodisponibilidade de rifampicina isoniazida e pirazinamida nos pacientes com a co-infecção HIV/TB (Choudri et al. 1997). O estudo evidenciou baixa absorção de xilose nos dois grupos, sem diferença na biodisponibilidade.

O teste de lactulose/manitol demonstrou disfunção e lesão intestinal em pacientes portadores de infecção por HIV (Lima et al., 1997) mesmo na ausência de diarreia, sendo mais evidente quando havia associação com criptosporidiose ou microsporidiose. Barbosa Jr et al. 1999 evidenciaram comprometimento da integridade intestinal de crianças cearenses com doenças diarréicas. Brantley et al., 2003, estudando pacientes portadores de HIV/AIDS acompanhados no Hospital São José de Doenças Infecciosas em Fortaleza-Ceará, demonstrou importante redução nas concentrações sanguíneas de estavudina e didanosina em pacientes portadores de infecção por HIV com diarreia, quando comparados a pacientes sem diarreia, evidenciando a relação entre alterações intestinais e a biodisponibilidade de drogas. Buschen et al., 2004 demonstraram melhora da biodisponibilidade de drogas utilizadas para tratamento antiretroviral com o uso de alanil-glutamina e de glutamina.

Estudo piloto sobre a permeabilidade intestinal e a biodisponibilidade de drogas antituberculose em pacientes com tuberculose pulmonar ativa atendidos no Hospital de Maracanaú-CE e conduzido por Pinheiro et al. 2003 mostrou a redução da biodisponibilidade das drogas e alterações na permeabilidade intestinal (Pinheiro,). Há necessidade de um estudo com uma amostra maior de pacientes e controles para a confirmação do resultado, além de fazer a busca por abordagens ainda menos invasivas, para que se possam posteriormente adotar medidas que previnam sub-doses sanguíneas das drogas antituberculose.

8. Objetivos e Metas

2.1 Objetivo geral

Este projeto tem como objetivo geral determinar a biodisponibilidade de drogas antituberculose e o grau de disfunção da barreira funcional intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar ativa. Ademais, avaliar a biodisponibilidade sérica das drogas antituberculose e correlacionar com a excreção *in natura* e de seus metabólitos na urina. A determinação da biodisponibilidade das drogas antituberculose poderá redirecionar a terapêutica no sentido de adequar as doses e prevenir possíveis falhas no índice de cura, bem como adiar o aparecimento de multirresistência às drogas consideradas de primeira linha no tratamento da tuberculose. As determinações indiretas pelas dosagens urinárias de drogas antituberculose e seus metabólitos poderão ser úteis aumentando a praticidade das avaliações de biodisponibilidade, pois o método tornar-se-á não invasivo e de fácil aplicação em quaisquer situações de atendimentos, mesmo ao nível de comunidade.

2.2 Objetivos específicos:

- 2.2.1 Verificar a biodisponibilidade sérica de rifampicina, isoniazida, e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar;
- 2.2.2 Validar a dosagem urinária de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e seus principais metabólitos como medida indireta da biodisponibilidade sérica ,
- 2.2.3 Determinar a capacidade absorptiva e permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar;
- 2.2.4 Correlacionar a biodisponibilidade das drogas antituberculose com o grau de lesão da barreira intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar;
- 2.2.5 Avaliar o grau de nutrição e o perfil laboratorial (hepático, renal, protéico e imunológico) de pacientes com tuberculose pulmonar, correlacionando com a função e o grau de lesão intestinal.

8.3 Metas:

- 2.3.1 Aumentar o conhecimento sobre a biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida, e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar.
- 2.3.2 Validar a dosagem urinária das drogas antituberculose como medida de sua biodisponibilidade.
- 2.3.3 Identificar a frequência com que a biodisponibilidade das drogas antituberculose está reduzida nos pacientes com tuberculose pulmonar.
- 2.3.4 Apontar a deficiência na biodisponibilidade de drogas antituberculose como potencial fator de risco para a redução no índice de cura e desenvolvimento de multirresistência de *M. tuberculosis*.

9. Apoio Institucional (máximo de 1 página)

A UNIDADE DE PESQUISAS CLÍNICAS & INSTITUTO DE BIOMEDICINA:

A Unidade de Pesquisas Clínicas (UPC; www.upcibimed.ufc.br) tem sua origem ligada ao curso de pós-graduação em Farmacologia (há 28 anos) e o Convênio Internacional de Pesquisa em Doenças Infecciosas entre a UFC e a University of Virginia, Charlottesville, Va, USA (há 28 anos).

A UPC foi transferida recentemente para o novo prédio do Centro de Biomedicina e apresenta um quadro permanente de pesquisadores da mais alta qualificação acadêmica, onde 82% (8/11) têm título de Doutor e 18% (2/11; um terminando doutorado) de mestre. A relevância da qualidade de pesquisa é resumida através de mais de 150 publicações científicas em revistas internacionais ("peer review") e cinco patentes internacionais reconhecidas. A UPC apresenta um forte programa internacional de treinamento pessoal e colaboração em pesquisa com a University of Virginia (28 anos), London School of Hygiene and Tropical Medicine (4 anos), University of Missouri & University of Kentucky (4 anos). Através destes programas, particularmente com a University of Virginia, a UPC promoveu o treinamento em nível de pós-graduação e "postdoctoral fellows" para mais de 60 professores, "fellows" e estudantes. A qualidade deste treinamento é acompanhada pelas posições acadêmicas de nossos egressos na própria Universidade Federal do Ceará (UFC), na Universidade Estadual do Ceará (UECE), e em outras instituições do Nordeste e Sudeste do País.

Os pesquisadores da UPC colaboram ativamente com o programa de Pós-Graduação em Farmacologia (nível 6 CAPES), sendo responsável pela orientação desde o ano de 1989, de 46 dissertações de mestrado e 20 teses de doutorado. Isto representa aproximadamente 33% (46/141) e 40% (20/50) da formação de mestres e doutores, respectivamente, durante este período (1989-2003) no curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Faculdade de Medicina, UFC. Os mesmos colaboram significativamente com outros programas de pós-graduação na Faculdade de Medicina, como doutorado em Ciências Médicas (nível 5 CAPES), mestrado em Saúde Comunitária, mestrado em Patologia e mais recente no mestrado em Microbiologia. Há mais de cinco anos, a UPC&IBIMED, UFC vem desenvolvendo pesquisa, ensino e extensão em tuberculose em colaboração com o Centro de Saúde Carlos Ribeiro da Secretária de Saúde do Município de Fortaleza, Ceará e o Hospital Geral de Maracanaú no município de Maracanaú.

A PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA (Homepage: www.ufc.br):

O programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFC se encontra consolidado, NÍVEL 6 na CAPES. Outro marco do amadurecimento do Programa de Pós-Graduação é a recente implementação do Mestrado Profissionalizante em Farmacologia Clínica, sub-área do conhecimento originada da necessidade de se comprovar a eficácia, qualidade e segurança dos fármacos em seres humanos, em função das leis que regulamentam o desenvolvimento, produção e comercialização dos medicamentos. Embora os princípios da experimentação farmaco-clínica tenham sido há muito estabelecidos em universidades européias e americanas, as atividades de aplicação passaram a ser realizadas, nas últimas décadas, pelas próprias indústrias farmacêuticas ou mediante a terceirização por contrato de outras organizações. Desde a fundação do curso de Mestrado em Farmacologia em 1978 e a criação do curso de doutorado em Farmacologia em 1991 foram defendidas até o ano de 2005, 210 dissertações de mestrado, 89 teses de doutorado e 11 dissertações do mestrado profissionalizante. Atualmente (2006) encontram-se matriculados no Curso de Pós-Graduação em Farmacologia 32 alunos de mestrado profissionalizante, 50 alunos de mestrado e 55 alunos de doutorado (Total 137 alunos de pós-graduação).

10. Metodologia e Estratégia de ação (máximo de página)

Descrever a metodologia empregada para a execução do projeto e capacidade dos grupos proponentes para desenvolver a cooperação da proposta

Este estudo será conduzido após aprovação ética pelo Comitê de Ética da UFC e a entrada dos pacientes ou controles no estudo será mediante a assinatura da Folha de Consentimento aprovada pelo mesmo comitê. **Local de Estudo:** Os pacientes serão selecionados entre aqueles que se encontram em tratamento para tuberculose com rifampicina, isoniazida e pirazinamida no Centro de Saúde Carlos Ribeiro, uma unidade de tratamento ambulatorial da tuberculose no município de Fortaleza. No ano de 2002 foram notificados 1.720 casos de tuberculose e o Centro de Saúde Carlos Ribeiro (CSCR) atendeu 140 pacientes deste total. O CSCR é uma das unidades de saúde que faz tratamento supervisionado no município de Fortaleza, o que significa que o paciente toma os medicamento anti-tuberculose na no próprio CSCR três vezes por semana, o que facilita o recrutamento e o acompanhamento dos pacientes. **População de Estudo:** A população alvo será constituída pelos pacientes com tuberculose pulmonar, residentes no município de Fortaleza.. Os pacientes deverão ser residentes no município de Fortaleza com idade igual ou superior a 18 anos serão selecionados para este estudo e estar em uso do esquema de tratamento com drogas antituberculose de primeira linha (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), o que significa que iniciaram o tratamento há menos de dois meses; O diagnóstico de tuberculose deve ter sido feito por **duas** baciloscopias e/ou cultura do escarro positiva e atendidos no Centro de Saúde Carlos Ribeiro, unidade de tratamento ambulatorial de Fortaleza – CE. Os controles serão selecionados de voluntários saudáveis residentes em Fortaleza e pareados pela faixa etária e sexo dos pacientes. Uma amostra mínima de 26 pacientes com tuberculose pulmonar e de controles saudáveis foi calculada para este estudo com base nos parâmetros farmacocinéticos (área sob a curva dosagem sérica versus o tempo; pico máximo de concentração e tempo de meia-vida das drogas), bem como o parâmetro de permeabilidade intestinal medido através do teste de lactulose:manitol.Os critérios de exclusão serão: (a) disfunção hepática ou renal; (b) cirurgia gastrintestinal prévia; e (c) co-existência de doenças outras que possam interferir na avaliação farmacocinética ou teste de permeabilidade intestinal. **Desenho do estudo:** O desenho do estudo é transversal pareado para determinar diferenças na biodisponibilidade de drogas antituberculose. **Dados demográficos, clínicos e laboratoriais:** A idade, sexo e o diagnóstico de tuberculose serão coletados em questionário padronizado. **Avaliação Nutricional:** O peso (kg) e altura (m) serão aferidos para cálculo do índice de massa corpórea (IMC; kg/m^2). **Biodisponibilidade sanguínea:** Isoniazida (INH; 300 mg), rifampicina (RMP; 600 mg) e pirazinamida (PZA; 1.500 mg) serão administrados as 8 horas com o paciente em jejum a partir da meia-noite. O sangue será coletado duas horas e seis horas após a ingestão dos medicamentos. A dosagem das drogas será feita por High Performance Liquid Chromatography.**Excreção urinária de drogas antituberculose e seus metabólitos:** Será

solicite ao paciente que urine antes da ingestão das drogas, a urina será coletada até as 14h, medida e uma alíquota separada para dosagem das drogas antituberculose e seus metabólitos.

Teste de permeabilidade intestinal: O teste de lactulose:manitol será realizado com a ingestão de 20ml, de uma solução contendo estes dois açúcares (5 g lactulose e 1g manitol) às 9h e coleta da urina durante cinco horas. Os açúcares serão medidos na urina através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), segundo método publicado pelo grupo anteriormente (Barbosa et al., 1999). A INH e seu metabólito acetil-INH serão medidos pelo método de HPLC descrito por Hutchings et al. (1983) e modificado por Gallicano et al. (1994). A rifampicina e pirazinamida serão medidos pelos métodos descritos por Swart e Paggis (1992) e Brouard et al. (1985), respectivamente.

Análise dos dados: Os dados serão digitados por dois digitadores independentes e validados usando o programa Access (Microsoft Corporation, New York, NY). Planilha do programa Excel (Microsoft Corporation, New York, NY) será utilizada para cálculo dos parâmetros do teste de lactulose:manitol. Os parâmetros farmacocinéticos, área sob a curva de concentração versus o tempo, pico de concentração máxima e tempo de meia-vida serão calculados segundo descrição de Choudhri et al. (1997). O programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) será utilizado para todas as análises paramétricas e não-paramétricas dos dados. O programa GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) será utilizado para criação de tabelas e gráficos dos resultados.

Aspectos éticos: O estudo respeitará a Declaração de Helsinki (1965) e as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos, Resolução no. 196/96, 251/97 e 292/99 do Conselho Nacional de Saúde/ Comitê Nacional de Ética em Pesquisa e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária O projeto será submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

11. Resultados e Impactos esperados (máximo de 1 página)

Os principais resultados se referem à elucidação de variação da biodisponibilidade das drogas antituberculose. Caso essa variação seja predominantemente para subnormal ou baixa, poder-se-á aventar a possibilidade de que redução de biodisponibilidade possa contribuir para o desenvolvimento de resistência de *M. tuberculosis*. Se essa redução da concentração sérica das drogas estiver correlacionada com a absorção intestinal, é possível propor intervenções para melhorá-la. Caso haja correlação entre a dosagem sérica e a urinária, as avaliações de biodisponibilidade, através de dosagens urinárias, tornar-se-á mais facilmente aplicável.

Turner et al. em 1999 sugeriram que a malabsorção de drogas antituberculose deve ser sempre investigada como uma entre as muitas razões da falência ou recaída após terapia, em pacientes aderentes ao tratamento. Vários estudos têm demonstrado que determinados grupos de pacientes apresentam alterações no perfil farmacocinético das drogas antituberculose (Peloquin, 1997). A maior parte deles se refere a pacientes com AIDS e tuberculose pulmonar (Berning et al., 1992) que, com grande frequência, apresentam baixas concentrações séricas das drogas antituberculose. As alterações funcionais e lesão intestinal podem estar diretamente associadas com a redução na biodisponibilidade dos medicamentos. A principal consequência da utilização das drogas antituberculose em doses sub-ótimas é o risco do desenvolvimento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes às drogas e de sua disseminação, o que atualmente representa a preocupação mundial de todos os programas de tuberculose. A tuberculose, como doença endêmica entre nós, merece ser estudada quanto a esse aspecto, devido às implicações na seleção e disseminação de bacilos multirresistentes. Este projeto tem, portanto, efeito direto no controle da qualidade e biodisponibilidade dos fármacos, na melhora do índice de cura, na redução e prevenção do fenômeno de resistência às drogas antituberculose. Em última análise, poderá contribuir para o controle da tuberculose como problema de saúde pública.

Os resultados deste estudo depois de analisados serão reportados ao Ministério da Saúde para ampla divulgação nacional e apresentados em reuniões e congressos da área para debate aberto e amplo com as comunidades científicas local, nacionais e internacionais. Concomitantemente, estes dados serão submetidos à publicação em periódicos científicos indexados

12. Riscos e Dificuldades (máximo de 1 página)

A Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de Biomedicina (UPC&IBIMED; www.upcibimed.ufc.br) possui pessoal (pesquisadores e técnicos) e estrutura física de laboratório qualificados, conforme descrito anteriormente, para realização desta proposta. A UPC & IBIMED e o Programa de Pós-Graduação em Farmacologia (www.ufc.br) apresentam linhas de pesquisas bem consolidadas para pesquisas nas áreas do estudo em questão, como: (a) Estudo da barreira morfo-funcional intestinal em doenças diarréicas, desnutrição, HIV/AIDS e tuberculose; (b) Estudo da biodisponibilidade e farmacocinética de drogas antiretrovirais e antituberculose. A produção científica do grupo nestas linhas de pesquisas antecipa o mínimo risco para a execução dos objetivos citados neste projeto. Ademais, o grupo apresenta, há mais de 28 anos, forte colaboração internacional em pesquisa e novas tecnologias com a Universidade de Virginia, tendo como consultor e principal pesquisador colaborador internacional o Dr. Richard L. Guerrant (vide CV Lattes).

Pesquisas pioneiras do grupo culminaram na consolidação da cromatografia líquida de alta pressão como um método altamente específico e capaz de detectar mínimas alterações na permeação e permeabilidade intestinais (vide no CV Lattes do pesquisador principal as citações: Bao et al., 1996; Lima et al., 1997; Barboza et al., 1999; Lima et al., 2005). Estes trabalhos demonstraram que a razão da excreção urinária de lactulose-manitol, após a administração oral destes açúcares não metabolizados, é extremamente útil para avaliar o grau de comprometimento e a disfunção da permeabilidade intestinal presentes em várias doenças e distúrbios nutricionais, inclusive na síndrome de imunodeficiência humana adquirida pelo vírus HIV. Estes autores, lançando mão do método de cromatografia líquida de alta performance com fraca troca aniônica acoplada a um detector amperométrico pulsado (HPLC-PAD), confirmaram a eficácia, praticidade e aplicabilidade do método, quando comparado a outros sistemas, tais como ensaios enzimáticos, cromatografia gás-líquido e cromatografia em camada fina. Este método permitirá avaliar, em nível molecular de marcadores, a correlação da área de absorção bem como o grau de lesão da barreira funcional intestinal, com a biodisponibilidade de drogas anti-infecciosas. Nesta área dois trabalhos recentes têm chamado à atenção para a possível influência da barreira funcional intestinal na absorção e biodisponibilidade de drogas antiretrovirais (vide no CV Lattes do principal investigador as citações: Brantley et al., 2003; Bushen et al., 2004).

A experiência da UPC & IBIMED em pesquisas de estudos de coorte e intervenções clínicas na comunidade (Gonçalves Dias e Parque Universitário, ambas em Fortaleza), postos de saúde (Centro de Saúde Carlos Ribeiro em Fortaleza), hospitais (Hospital Infantil Albert Sabin, Hospital S. José, Hospital de Maracanaú e Hospital do Câncer, todos em Fortaleza), bem como pesquisa básica laboratorial (UPC&IBIMED, Centro de Biomedicina, Faculdade de Medicina, UFC) permite antecipar mínimas dificuldades na realização da parte clínico-laboratorial dos métodos que se propõem a alcançar os objetivos desta proposta. O histórico citado anteriormente e disponível na *homepage*: www.upcibimed.ufc.br da UPC & IBIMED, bem como a produção científica e de patentes que comprovam este mínimo risco para execução desta proposta de pesquisa.

Cronograma de Atividades

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES: Ano 1.												
ATIVIDADES	Ano 1 - MÊS											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
1. Treinamento de pessoal e desenvolvimento de rotinas laboratoriais e protocolos experimentais	X	X	X									
2. Aquisição do material necessário ao desenvolvimento da pesquisa	X	X										
3. Teste dos formulários a serem utilizados			X	X								
4. Confeção do programa de entrada para confecção do banco de dados				X	X							
5. Realização dos testes de equivalência farmacológica dos medicamentos a serem utilizados					X	X						
6. Seleção de pacientes, entrada no estudo, realização do protocolo experimental						X	X	X	X	X	X	X
3. Execução dos testes e exames laboratoriais, e entrada de dados						X	X	X	X	X	X	X
4. Análise de resultados, preparação e publicação em periódicos de circulação científica internacional						X	X	X	X	X	X	X

ORÇAMENTO			
.1 – Detalhamento do orçamento	Quant.	Valor Unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
Material de consumo			
Drogas e reagentes	-	4.580	4.580
Vidraria e material descartável	-	2.440	2.440
Kits de ELISA	-	3.780	3.780
Colunas para HPLC e reagentes	-	4.780	4.780
Lanche para pacientes	100	5	500
TOTAL Material de consumo		15.585	16.080
Outros serviços			
Transporte de amostras para o laboratório	52	15	780
Custo por paciente (transporte)	100	4	400
TOTAL Outros serviços	152	19	1.180
Viagens			
Nacional	1	1.800	1.800
TOTAL Viagens	1	1.800	1.800
Outros (especificar - incluir despesas administrativas e institucionais)			
Taxa de administração do IBIMED (3% do total)	1	-	572
TOTAL GERAL	-		19.632

Contrapartida da instituição responsável

A UPC & IBIMED juntamente com sua Extensão no Parque Universitário darão a contrapartida de quase todos os equipamentos já existentes para pesquisa como HPLC (R\$ 70.000,00) e outros pequenos equipamentos orçados em R\$ 30.000,00, além da estrutura física de apoio ao tratamento dos pacientes envolvidos neste estudo. Assim, um total geral de R\$ 100.000,00 é estimado como contrapartida para a realização deste projeto.

13. Referências Bibliográficas

- BARBOSA JR., M. S.; SILVA, T. M. J.; GUERRANT, R. L.; LIMA, A. A. M. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. **Br J Med Biol Res.**;v. 32, n.12, p. 1499-1504, 1999.
- BARNES P. F.; BLOCH, A. B.; DAVISON, P. T. *et al.* Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **N. Eng. J. Med.**, v. 324: 1644, 1991.
- BARROSO, E. C.; RODRIGUES, J. L. N.; BEZERRA FILHO, J. G. *et al.* Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará. 1990-1999. **J. Pneumol**, v. 26, supl. 3, p. S58, 2000.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Série Histórica de Doenças de Notificação Compulsória por Unidade Federada, 1980 a 2003. Disponível em <<http://portal.saude.gov.br/>> Acesso em 23 de abril de 2006.
- BECK-SAGUE, C.; DOOLEY, S. W.; HUTTON, M. D. *et al.* Hospital outbreak of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. **JAMA**, v. 268, p. 1280-1286, 1992.
- BERNING S.E.; HUITT G.A.; ISEMAN M. D.; PELOQUIN C.A. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. **N Engl J Med**, v. 327, p.1817-8, 1992.
- BRANTLEY R. K.; WILLIAMS K. R.; SILVA T.M. *et al.* AIDS-associated diarrhea and wasting in Northeast Brazil is associated with subtherapeutic plasma levels of antiretroviral medications and with both bovine and human subtypes of *Cryptosporidium parvum*. **Braz J Infect Dis**. v.7, n.1 p.16-22, Fevereiro 2003.
- BROUARD, A.; BARRETEAU, H.; MERDJAN, H.; PAILLET, M.; FREDJ, G. Rapid determination of pirazynamide in biological fluids by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 345, p. 453-56, 1985.
- BUSHEN, O. Y.; DAVENPORT, J.A.; LIMA, A.B. *et al.* Diarrhea and Reduced Levels of Antiretroviral Drugs: Improvement with Glutamine or Alanyl-Glutamine in a Randomized Controlled Trial in Northeast Brazil. **CID**, v.38, p. 1754-1770, junho 2004
- CEARÁ, Secretaria Estadual da Saúde. Tuberculose. **IDB-CE** (Indicadores e Dados Básicos para a Saúde no Ceará 2004), 2005. Disponível em <<http://www.saude.ce.gov.br/internet/>> Acesso em 23 de abril de 2006
- CEARÁ, Secretaria Estadual da Saúde. Tuberculose. Situação epidemiológica. **Informe Epidemiológico**, 2006. . Disponível em <<http://www.saude.ce.gov.br/internet/>> Acesso em 23 de abril de 2006
- CHIOU W.L. :The validation of the intestinal permeability approach to predict oral fraction of dose absorbed in humans and rats. **Biopharm Drug Dispos** ;v.16 n.1 p71-5, Janeiro 1995.
- CHOUDHRI, S.H.; HAWKEN, M.; GATHUA, S. *et al.* Pharmacokinetics of Antimycobacterial Drugs in Patients with Tuberculosis, Aids and Diarhea. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, p. 104-11, 1997.
- DYE, C.; ESPINAL, M.A.; WATT, C.J.; MBIAGA, C.; WILLIAMS, B.G. Worldwide Incidence of Multi-drug-Resistant Tuberculosis. **JID**, v. 185 n.8 p. 1197-202, abril 2002

EDLIN, B. R.; TOKARS, J. L.; GRIECO, M. H. *et al.* An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, p. 1514, 1992.

FISCHL, M. A.; DAIKOS, G. L.; UTTAMCHANDANI, R.B.; *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.

FRIEDEN, T. R.; STERLING, T.; PABLOS-MENDEZ, A. *et al.* The emergence of drug-resistant-tuberculosis in New York City. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, p. 521, 1993.

GALLICIANO, K.; SAHAI, J.; ZAROR-BEHRENS, G.; PAKUTS, A. Effect of Antacids in Didanosine tablet on Bioavailability of Isoniazid. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 4, p. 894-897, 1994.

GURUMURTHY, P.; RAMACHANDRAN, G.; KUMAR, A.K.H.; *et al.* Decreased Bioavailability of Rifampin and Other Antituberculosis Drugs in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus **Disease. Antimicrobial Agents Chemotherapy**, p. 4473-4475 Nov. 2004.

HUTCHINGS, A.; MONIE, R. D.; SPRAGG, B.; ROUTLEDGE, P. A. high-performance liquid chromatography analysis of isoniazid and acetylisoniazid in biological fluids. **Journal of Chromatography**, v. 277, p. 385-90, 1983.

LASZLO, A.; KANTOR, I. N. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. **Bull World Health Organ.**, v. 72, p. 603, 1994.

Lima A. A. L.; Silva T. M. J.; Gifoni, A M.R. *et al.* Mucosal injury and disruption of intestinal barrier function in HIV-infected individuals with and without diarrhea and Cryptosporidiosis in Northeast Brazil. **Am. J. G**, v. 92 n. 10 p : 1861-1866, Out 1997.

MONNO, L.; ANGARANO, G.; CARBONARA, S. *et al.* Emergence of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infected patients. **Lancet**, v. 45, p. 196, 1991.

NOBRE, V.; BRAGA, E.; RAYES, A. *et al.* Opportunistic infections in patients with aids admitted to a university hospital of the southeast of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 45 n.2:p. 69-74, 2003

PELOQUIN C. A . Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drug. **Clin Chest Med**: v. 18 p 79-87, 1997.

PELOQUIN C. A. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis. **Drugs**, v. 62, n. 15, p. 2169-83, 2002.

SWART, K. J.; PAPGIS, M. Automated high-performance liquid chromatography method for determination of rifampicin in plasma. **Journal of Chromatography**, v. 593, p. 21-4, 1992.

TAPPERO, J. W.; BRADFORD, W. Z., AGERTON, T. B.*et al.* Serum concentration of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n.4, p. 104-11, 1997.

TURNER, M.; MCGOWAN C.; NARDELL E. *et al.* Serum drugs levels in tuberculosis patients (abstracts). **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 149 A 527, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis. **Fact sheet** N°104, 2006a. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/print.html>> Acesso em 23 de abril de 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. **WHO Report** 2006 2006b. Cited on 22/04/2006. Acesso em 23 de abril de 2006. Disponível em

| <http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/pdf/full_report.pdf>.

Artigos em preparação e publicados

**ABSORÇÃO, PERMEABILIDADE INTESTINAL E BIODISPONIBILIDADE DE
RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA EM PACIENTES COM
TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA**

Autores

**Mônica C. Façanha¹, Argina M. B. Gondim², Valéria G. F. Pinheiro¹, Elizabeth
C. Barroso¹, Charles A. Peloquin³, Richard L. Guerrant^{1,4}, Aldo A. M. Lima^{1,4}**

¹ Unidade de Pesquisas Clínicas & Instituto de Biomedicina / Center for Global Health, Departamento de Farmacologia e Fisiologia Faculdade de Medicina Universidade Federal do Ceará

² Enfermeira, Centro de Saúde Carlos Ribeiro, Secretaria Municipal de Saúde, Fortaleza, Ceará

³ Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory of the National Jewish Medical and Research Center-Denver USA

⁴ Center for Global Health, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, Charlottesville, VA

Endereço para correspondência:

Aldo A. M. Lima:

R. Prof Cel. Nunes de melo, 1315, 2º. Andar. Rodolfo Teófilo. CEP 60/430-270.

Fortaleza- Ceará- Brasil

Fone/Fax: 55 85 3366 8445

E-mail: aldolima@veloxmail.com.br

Resumo

Objetivo: Os objetivos desse estudo foram avaliar a permeabilidade intestinal e a biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa. **Material e métodos:** Realizou-se estudo transversal controlado com 30 pacientes consecutivos com tuberculose pulmonar ativa, atendidos no Centro de Saúde Carlos Ribeiro em Fortaleza, Ceará, entre julho de 2004 e dezembro de 2005 e 29 controles sadios recrutados entre profissionais de saúde, seus familiares e vizinhos. Realizou-se coleta de informações clínico-epidemiológicas e sócio-demográficas, de amostras de sangue e teste de lactulose/manitol. Para a avaliação da biodisponibilidade foram analisadas as concentrações de sangue coletadas duas horas e seis horas depois da ingestão de rifampicina isoniazida e pirazinamida. **Resultados:** A idade média dos casos foi $37,57 \pm 2,66$ anos e dos controles de $34 \pm 2,04$ anos ($p=0,294$). Eram do sexo masculino 20/30 (66,7%) casos e 19/29 (65,5%) controles ($p=0,926$). Verificou-se menor excreção de lactulose entre os casos (0,2043%; variando de 0,0-1,3015) do que entre os controles (0,4301%, variando de 0,0-2,0643) ($p=0,0194$); a excreção de manitol entre os casos foi 18,9423% (1,9567-71,5446) e entre controles foi de 24,3988% (1,3883-63,0539) ($p=0,0698$) e a relação lactulose/manitol foi de 0,0102 (0,0-0,07598) entre os casos e 0,02 (0-0,14) entre os controles ($p=0,0698$). A concentração média máxima de rifampicina sérica foi de $1,46 \pm 0,72$ $\mu\text{g/ml}$ entre os casos e de $6,69 \pm 3,07$ $\mu\text{g/ml}$ entre os controles ($p<0,001$); a de isoniazida foi $2,62 \pm 1,53$ $\mu\text{g/ml}$ entre os casos e $1,98 \pm 0,76$ $\mu\text{g/ml}$ entre os controles ($p=0,057$) e a de pirazinamida foi de $44,10 \pm 10,40$ $\mu\text{g/ml}$ entre os casos e $36,32 \pm 12,02$ $\mu\text{g/ml}$ entre os controles ($p=0,007$). Quatro (13,3%) casos obtiveram concentrações esperadas de nenhuma das drogas de primeira linha para o tratamento da tuberculose; 21

(70,0%) obtiveram-no apenas para uma droga (pirazinamida) e 5 (16,7%), para 2 drogas (pirazinamida e isoniazida). Nenhum acaso alcançou concentrações esperadas para as 3 drogas. **Conclusões:** Os resultados demonstram o comprometimento da barreira funcional intestinal nos pacientes com tuberculose e má absorção de rifampicina e isoniazida. Estes dados sugerem a necessidade de avaliação de medidas de controle para reduzir a má absorção desses fármacos utilizados durante os últimos quatro meses de tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose pulmonar; biodisponibilidade de rifampicina, isoniazida e pirazinamida; permeabilidade intestinal; absorção de drogas antituberculose; resistência de *Micobacterium tuberculosis*

Introdução

A tuberculose continua sendo uma doença de alta endemicidade nos países menos desenvolvidos, em que a baixa renda, a pobreza, a fome, a aglomeração e a precariedade da atenção à saúde são freqüentes. No Brasil,ⁱ no Cearáⁱⁱ e em Fortaleza,ⁱⁱⁱ a tuberculose nunca deixou de ser um problema de saúde pública.

Com o advento da aids e a piora das condições socioeconômicas de parte da população dos países desenvolvidos, a tuberculose voltou a ser um problema importante nesses países, o que, associado à alta prevalência em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, fez com que a Organização Mundial de Saúde a considerasse uma emergência mundial.^{iv} Depois da epidemia de aids, foram registrados numerosos surtos epidêmicos de tuberculose multirresistente (TBMR) em co-infectados com o HIV (MONNO et al., 1991; BARNES et al., 1991;.FISCHL et al., 1992; EDLIN et al., 1992, BECK-SAGUE et al., 1992; FRIEDEN, et al., 1993; LASZLO, et al., 1994)

Baixas concentrações de drogas antituberculose podem ser causa de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* e têm sido observadas em pacientes com e sem coinfeção com HIV^v ^{vi} ^{vii} ^{viii}, inclusive em pacientes em tratamento diretamente observado.^{ix} ^x Existem várias possibilidades da droga não atingir concentrações terapêuticas, mesmo com a adesão do paciente: não há concentração suficiente da droga no comprimido, há interação com outras drogas, não há absorção da droga no intestino delgado.^{xi} ^{xii}

O teste de lactulose/manitol tem sido utilizado para avaliar a permeabilidade intestinal em pacientes com diarreia,^{xiii} aids,^{xiv} tuberculose,^{xv} outras doenças. A

absorção transcelular e paracelular estavam reduzidas na série de pacientes com tuberculose pulmonar, a maioria internada em hospital de referência.

Esse estudo teve como objetivos avaliar a permeabilidade intestinal e a biodisponibilidade de rifampicina isoniazida e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa em tratamento ambulatorial.

Material e Métodos

Ética do estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará em 25 de março de 2004. Os dados foram coletados após esclarecimento sobre o estudo e o consentimento escrito do voluntário,

Desenho do estudo e população estudada. Realizou-se estudo transversal controlado com 30 casos consecutivos de tuberculose pulmonar ativa e 29 controles saudáveis. Foram critérios de inclusão de casos estudo: procurar o Centro de Saúde Carlos Ribeiro para tratamento de tuberculose, ser residente em fortaleza, aderir ao tratamento supervisionado, ser maior de 18 anos, ter 2 baciloscopias de escarro positivas, concordar em participar do estudo e estar em uso de rifampicina isoniazida e pirazinamida. Foram critérios de exclusão: ser portador de *diabetes mellitus*, neoplasia maligna, doença intestinal inflamatória crônica, aids, gravidez ou transtorno mental. Os voluntários saudáveis foram selecionados entre profissionais de saúde, seus familiares e vizinhos, com os mesmos critérios dos casos.

Coleta de dados. Preencheu-se um questionário com dados sócio-demográficos e clínicos, realizaram-se a pesagem e a medida da estatura de cada um. Dosagem de glicose, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total, direta e indireta, proteína total,

albumina e globulinas foram feitas por sistema automatizado no sangue coletado na primeira amostra. O índice de massa corporal (IMC) foi utilizado como indicador do estado nutricional dos voluntários.^{xvi} A dependência do álcool foi avaliada pelos critérios de CAGE.^{xvii,xviii}

Permeabilidade intestinal. Foram administrados 20 mL da solução de lactulose/manitol, contendo 250 mg/mL de lactulose e 50 mg/mL de manitol. A solução foi preparada pelo setor de Biotecnologia do Instituto de Biomedicina (Ibimed) em Fortaleza, Ceará. O voluntário desprezou a urina que estava armazenada na bexiga por ocasião da ingestão da solução e a partir desse momento coletou toda a urina das próximas 5 horas. As dosagens de lactulose e manitol urinários foram feitas por cromatografia líquida de alta pressão com troca iônica acoplada com detecção amperométrica pulsada.^{xiii}

Biodisponibilidade de drogas antituberculose. Rifampicina (R), 10 mg/kg/dia, máximo de 600mg; isoniazida (I), 5 mg/Kg/dia, máximo de 400mg; e pirazinamida (P), 25-35 mg/Kg/dia, máximo de 2.000mg.^{xix} R e I foram administradas em uma única cápsula trinta minutos antes da solução de lactulose/manitol. Duas e seis horas depois da ingestão das drogas antituberculose foram coletadas amostras de sangue para dosagem das drogas, utilizando-se cromatografia líquida de alta pressão.^{ix} Para rifampicina, consideraram-se concentrações normais esperadas, aquelas entre 8 µg/mL e 24 µg/mL, para de isoniazida entre 4 µg/mL e 8 µg/mL e para pirazinamida entre 30 µg/mL e 60 µg/mL.^{ix} Foram classificadas como muito baixas abaixo de 4 µg/mL de rifampicina, abaixo de 3 µg/mL de isoniazida e abaixo de 20 µg/mL de pirazinamida.^{xx} Considerou-se concentração máxima, a maior dosagem sangüínea detectada de cada uma das drogas, independente da amostra ter sido coletada 2 horas ou 6 horas após a ingestão dos medicamentos.

Considerou-se má absorção quando a droga não atingiu o limite mínimo da concentração normal esperada.

Equivalência farmacológica dos fármacos. O lote de R e I utilizado passou por um controle de qualidade interno de Far-Manguinhos, a indústria produtora, e por outro externo, após a administração das doses a todos os voluntários, sendo aprovado em ambos. P também passou no controle de qualidade do laboratório Iqueco.

Análise estatística. As alterações nos logaritmos da taxa de excreção urinária de lactulose/manitol foram selecionadas como desfecho primário por serem dados objetivos e refletirem a função de barreira e a área de superfície de absorção intestinais. Fez-se dupla entrada dos dados por dois digitadores independentes. A análise descritiva para as variáveis qualitativas foi realizada através de tabelas e gráficos e, para as variáveis quantitativas, utilizaram-se se medidas de tendência central, de variabilidade e medidas de separatrizes. Para avaliação da normalidade na distribuição das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, e a para avaliar a igualdade das variâncias, foi utilizado o teste de Levene. Os resultados observados para as variáveis quantitativas com distribuição normal foram expressos como média \pm desvio padrão (dp). A comparação de médias de populações independentes foi feita pelo Teste T de Student. Para as variáveis sem normalidade na distribuição, os resultados foram expressos como mediana e os como valores mínimo e máximo (variação da distribuição). O teste de Mann_Whitney foi utilizado para a comparação de populações independentes. O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Foram atendidos 91 pacientes com tuberculose no período de recrutamento dos casos: 57 não preencheram os critérios de inclusão (39 por ter BAAR negativo ou desconhecido por ocasião do recrutamento, 5 por não estar usando RIP, 5 por não aderir ao tratamento supervisionado, 1 por ser menor de 18 anos e 8 por não ter sido possível contactar) e três foram excluídos por serem portadores de diabetes (**Figura 1**).

A idade média dos casos foi $37,57 \pm 2,66$ anos e dos controles de $34 \pm 2,04$ anos ($P=0,294$). Eram do sexo masculino 20/30 (66,7%) casos e 19/29 (65,5%) controles ($p=0,926$). O IMC dos casos foi significativamente menor $54,7 \pm 8,3$ kg do que o dos controles $71,2 \pm 14,0$ kg ($p=0,0001$), às custas do peso atual dos casos ($60,3 \pm 8,0$ kg) ter sido também menor do que o dos controles ($71,15 \pm 14,0$) ($p=0,0379$) (**Tabela 1**). Houve diferença significativa entre as médias de glicemia dos casos ($85 \pm 18,78$ mg/dL) e dos controles ($72,28 \pm 13,64$) ($p=0,002$); de uréia dos casos ($20,80 \pm 8,91$) e dos controles ($25,79 \pm 7,33$) ($p=0,001$) e de albumina dos casos ($4,08 \pm 0,63$) e dos controles ($4,78 \pm 0,28$), entretanto, essas médias estavam dentro dos limites da normalidade. A bilirrubina total, direta e indireta estavam mais elevadas nos controles do que nos casos. Não houve diferença significativa nos outros parâmetros bioquímicos, que estavam dentro dos limites normais esperados. O IMC dos casos foi $21 \pm 2,79$ e dos controles $26,19 \pm 4,87$ ($p < 0,001$). Entre os casos havia 5/30 (16,67%) com subpeso e 5/30 (16,67%) com sobrepeso os outros 20/30 (66,6%) tinha IMC normal. Entre os controles, havia 11/29 (37,93%) com IMC normal, 12/29 (41,38%) com sobrepeso, 4/29 (13,79%) com obesidade tipo I e 2/29 (6,9%) com obesidade tipo II. Preencheram critérios de CAGE para dependência do álcool 18/30 (60%) casos e (42,4%) controles ($p=0,15$).

Verificou-se uma menor excreção de lactulose entre os casos (0,2043%; variando de 0,0-1,3015) do que entre os controles (0,4301%, variando de 0,0-2,0643) ($p=0,0194$); a excreção de manitol entre os casos foi 18.9423% (1,9567-71,5446) e entre controles foi de 24.3988% (1,3883-63,0539) ($p=0,0698$) e a relação lactulose/manitol foi de 0,0102 (0,0-0,07598) entre os casos e 0,02 (0,0-0,14) entre os controles ($p=0,0698$) (**Tabela 2**).

A proporção de lactulose excretada na urina dos controles, 0,4301%,(variando de 0,0-2,0643) foi maior que o dobro daquela dos casos, 0,2043%; (variando de 0,0 a 1,3015) ($p=0,0194$); a proporção de manitol 18.9423%, (variando de 1,9567 a 71,5446 nos casos e 24.3988% (variando de 1,3883 a 63,0539) nos controles ($p=0,0698$). A relação lactulose/manitol 0,0102 (variação 0,0-0,07598) nos casos e 0,02 (variação 0,0-0,14) nos controles) apresentaram diferença estatística limítrofe ($p=0,698$) (**Tabela 2**).

Considerando a concentração máxima encontrada, observou-se que estava muito baixa para rifampicina nos casos ($1,46 \pm 0,72$) e baixa nos controles ($6,69 \pm 3,07$) ($p<0,001$); para a isoniazida estava muito baixa nos casos ($2,62 \pm 1,53$) e nos controles ($1,98 \pm 0,76$) ($p=0,057$) e para pirazinamida estava dentro dos limites normais esperados nos casos ($44,10 \pm 10,40$) e nos controles ($36,32 \pm 12,02$) ($p=0,007$) (**Tabela 3 e Figura 2A, 2B e 2C**).

Quatro dos 30 (13,3%) voluntários com tuberculose (casos) e 7/29 (24,1%) sem tuberculose (controles) não alcançaram o nível normal esperado de nenhuma das drogas utilizadas ($p=0,11$). Vinte e um dos 30 (70,0%) voluntários com tuberculose 12/29 (41,46%) sem tuberculose tinham concentração sérica em nível normal esperado de apenas uma das drogas ($p=0,29$): PZA. Cinco dos 30 (16,7%) voluntários com tuberculose e 10/29 (34,5%) sem tuberculose tinham duas drogas

em nível normal esperado ($p=0,49$): RMP e INH. Nenhum caso alcançou concentração normal esperada de rifampicina; e nenhum controle obteve a concentração normal esperada de INH. Nenhum voluntário, seja caso, seja controle, alcançou nível normal esperado das 3 drogas, simultaneamente (**Tabela 4**).

Entre os 30/30 casos que tinham concentração sérica de rifampicina abaixo da esperada 29/30 tinham concentrações muito baixas (abaixo de 4 $\mu\text{g/mL}$). Dos 25/30 (83,3%) casos cuja concentração sérica de isoniazida não alcançou o valor normal esperado, 17/25 apresentaram valor muito baixo (abaixo de 3 $\mu\text{g/mL}$). Nenhum caso apresentou dosagem muito baixa de pirazinamida (abaixo de 20 $\mu\text{g/mL}$), Os quatro casos que não obtiveram concentrações normais esperadas de PZA, também não a obtiveram para INH e RMP.

Onze dos 30 casos de tuberculose não alcançaram a concentração inibitória mínima de rifampicina (1 $\mu\text{g/ml}$). A concentração inibitória mínima de isoniazida (0,2 $\mu\text{g/ml}$) e de pirazinamida (20 $\mu\text{g/ml}$) foi alcançada em todos em casos.

Discussão

Chamou a atenção a redução da concentração da lactulose urinária nos casos, o que pode sugerir que a tuberculose é capaz de reduzir a passagem de solutos pela zônulas de oclusão (*tight junctions*) da mucosa intestinal. É possível que drogas antituberculose, especialmente aquela de peso molecular maior, como a rifampicina, possam ter sua absorção comprometida pela via paracelular. A consequência do decréscimo da excreção de lactulose é a redução da relação lactulose/manitol. E, quando essa taxa se encontra baixa, em geral menor que 0,03,

é considerada normal^{xxi}, visto que nas doenças diarréicas, por exemplo, há redução na absorção de manitol, com conseqüente aumento da taxa.

Observaram-se concentrações séricas abaixo das esperadas em rifampicina e isoniazida, apesar de todos os medicamentos terem sido ingeridos sob supervisão dos pesquisadores e suas concentrações *in vitro* antes e depois da administração a todos os voluntários foi testada e aprovada. É preocupante o fato de nenhum caso ter alcançado concentração normal esperada de RMP e que 25/30 (83,3%) também não a terem alcançado para INH, o que significa que a partir do terceiro mês de tratamento esses pacientes serão tratados com drogas que não alcançam as concentrações esperadas. Entretanto 27/30 (90%) dos casos evoluíram para cura, 1/30 (3,3%) para falência e 2/30 (6,7%) abandonaram o tratamento. O que evoluiu para falência tinha concentração de rifampicina sérica indetectável, mas a isoniazida (5,16 μ /mL) e pirazinamida (54,9 μ /mL) estavam dentro dos limites normais esperados. É possível que a manutenção de doses inibitórias mínimas das drogas, em longo prazo, tenha sido a responsável pela boa evolução na maioria dos pacientes.

Ainda em relação a INH e, especialmente, a RMP, talvez sejam necessários estudos mais aprofundados de dissolução e biodisponibilidade, para verificar se haveria alguma dificuldade do ponto de vista físico-químico para que a droga fosse absorvida, visto que foram aprovadas pelos testes realizados pelo laboratório produtor e por laboratório independente.

Entre as limitações desse estudo pode-se citar que o número de indivíduos não permitiu que se demonstrasse estatisticamente a existência da relação entre as concentrações séricas das drogas e a lesão da barreira funcional intestinal. Entretanto, por haver malabsorção das drogas urge que sejam adotadas medidas

para manter níveis esperados da droga em seus locais de ação para uma boa evolução do paciente, redução da transmissão da tuberculose e surgimento de cepas resistentes.

Em conclusão, os resultados demonstram o comprometimento da barreira funcional intestinal nos pacientes com tuberculose e má absorção de rifampicina e isoniazida. Estes dados sugerem a necessidade de avaliação de medidas de controle para reduzir a má absorção desses fármacos utilizados durante os últimos quatro meses do tratamento da tuberculose.

Referências Bibliográficas

- 1 World Health Organization (WHO). **Global tuberculosis control**: surveillance, planning, financing. Geneva, 2006
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. **Vigilância em saúde**: dados e indicadores selecionados. Brasília,DF, 2005.
- 3 Fortaleza. Secretaria Municipal de Saúde. Tuberculose. Boletim de Saúde de Fortaleza 1995;9(1).
- 4 World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control. Geneva, 1998. (Publication WHO/ TB/98-237).
- 5 Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd JRP et al. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001;120:1520-1524.
- 6 Peloquin CA, Macphhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimicrobial medications. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:1122–1123,.
- 7 Gurumurthy P, Ramachandran G, Kumar AKH et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2004;48(11):4473–4475.
- 8 Berning, SE. HUITT, GA. Iseman, MD. Peloquin, CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. **New Engl. J. Med.**, 1992;327:1817-1818.
- 9 Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drug. *Clin. Chest Méd.* 1997;18:79-87.
- 10 Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis in Botswana. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41(4):461-469.

11 Storpirtis, S.; Marcolongo, R.; Gasparotto, F. S.; Vilanova, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas abril 2004. Disponível em:<

<http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos>

[/genericos_referencia.pdf](#)>. Acesso em: 28 abr. 2007.

12 Storpirtis, S.; Marcolongo, R.; Gasparotto, F. S.; Vilanova, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas abril 2004. Disponível em:<

<http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos>

[/genericos_referencia.pdf](#)>. Acesso em: 28 abr. 2007.

13 Barboza Jr. MS, Silva TM, Guerrant RL et al. Measurement of intestinal permeability using manitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999;32(12):1499-1504.

14 Bushen OY, Davenport JA, Lima AB et al. Diarrhea and Reduced Levels of Antiretroviral Drugs: Improvement with Glutamine or Alanyl-Glutamine in a Randomized Controlled Trial in Northeast Brazil. *CID* 2004;38:1754-1770.

15 Pinheiro VGF, Ramos LMA, Monteiro HS et al. Intestinal permeability and malabsorption of rifampin and isoniazida in active pulmonary tuberculosis. *Braz. J. Infect. Dis.* 2006;10(6):374-379.

16 World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995. 462 p. (Report of a WHO Expert Committee. Série de Informes Técnicos, n. 854).

17 Aertgeerts B, Buntinx F, Ansoms S et al. Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population. *Br. J. General Practice* 2001;51:206-217.

- 18 Vinson DC, Galliher JM, Reidinger C et al. Comfortably Engaging: Which Approach to Alcohol Screening Should We Use? *Ann. Fam. Med.* 2004;2(5):398-404.
- 19 Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico para o controle da tuberculose. 6. ed. Brasília, DF, 2002. 70 p.
- 20 Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis in Botswana. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41(4):461-469.
- 21 Wyatt J., Vogelsang H., Hubl W., Waldhoer T. Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohns disease. *Lancet*, 1993; 341(8858):1473-6.

Tabela 1 - Caracterização quanto a idade, sexo, peso atual e índice de massa corporal dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram aos testes de biodisponibilidade sérica de drogas antituberculose, Fortaleza-CE, 2004-2005

Parâmetros	Total (n=59)	Casos (n=30)	Controles (n=29)	p¹
Idade (Média ± DP ²)	35,8 ± 13,0	34,5 ± 14,6	34,0 ± 11,0	0,294
Sexo [N (%)]				
Feminino	20 (33,9)	10 (33,3)	10 (34,5)	0,926
Masculino	39 (66,1)	20 (66,7)	19 (65,5)	0,926
Peso atual³ (kg) (Média ± DP ²)	62,8 ± 13,8	54,7 ± 8,3	71,2 ± 14,0	0,0001
IMC⁴ (kg/m ²) (Média ± DP ²)	65,7 ± 12,1	60,3 ± 8,0	71,15 ± 14,0	0,0379

¹ Teste T_Student

² DP= Desvio padrão

³ Peso registrado no início do tratamento

⁴ IMC= índice de massa corporal = Peso (kg)/altura (m)

Tabela 2. Concentração urinária de lactulose, manitol e da relação lactulose manitol em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram à dosagem sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, Fortaleza-CE, 2004-2005.

Grupo	Total	Casos	Controles	p¹
	Mediana (Variação)	Mediana (Variação)	Mediana (Variação)	
% Lactulose ²	0,3066 (0,0-2,0643)	0,2043 (0,0-1,3015)	0,4301 (0,0-2,0643)	0,0194
% Manitol ³	21,6513 (1,3883- 71,5446)	18,9423 (1,9567- 71,5446)	24,3988 (1,3883- 63,0539)	0,0698
Relação Lactulose/Manitol ⁴	0,014 (0-0,136)	0,0102 (0,0-0,07598)	0,0153 (0,0-0,136)	0,0698

¹Teste de Mann-Whitney

² Percentual de excreção urinária de lactulose

³ Percentual de excreção urinária de manitol

⁴ Relação entre a excreção urinária de lactulose e a de manitol

Tabela 3. Concentração sérica duas horas e seis horas depois da ingestão de rifampicina isoniazida e pirazinamida em voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) que se submeteram à dosagem sérica de rifampicina, isoniazida e pirazinamida, Fortaleza-CE, 2004-2005.

Grupo	Total (Média±DP ¹)	Casos (Média±DP ¹)	Controles (Média±DP ¹)	p
Rifampicina 2 horas	3,13 ± 3,49	1,15 ± 0,78	5,07 ± 3,9	0,0001
Rifampicina 6 horas ²	3,13 ± 2,57	1,18 ± 0,51	5,07 ± 1,55	<0,001
Rifampicina máxima	3,97 ± 3,58	1,46 ± 0,72	6,69 ± 3,07	<0,001
Isoniazida 2 horas	2,36 ± 1,24	2,30 ± 1,60	1,86 ± 0,75	0,194
Isoniazida 6 horas ²	0,95 ± 0,74	1,40 ± 0,62	0,96 ± 0,86	0,109
Isoniazida máxima	2,46 ± 1,19	2,62 ± 1,53	1,98 ± 0,76	0,057
Pirazinamida 2 horas	40,17 ± 12,42	42,38 ± 11,02	35,11 ± 13,16	0,015
Pirazinamida 6 horas ²	28,72 ± 5,78	31,80 ± 4,99	27,99 ± 6,46	0,129
Pirazinamida máxima	40,94 ± 11,44	44,10 ± 10,40	36,32 ± 12,02	0,007

¹ Desvio padrão.

² Dosagem de 6h das 3 drogas antituberculose foi feita de 29 casos. Não houve material suficiente de um caso.

Tabela 4 - Distribuição dos voluntários com tuberculose (casos) e sem tuberculose (controles) quanto ao número de drogas antituberculose que alcançaram nível normal esperado em sua concentração máxima¹, Fortaleza-CE, 2004-2005

Número de drogas	Total		Casos		Controles		p ²
	N	%	N	%	N	%	
0	11	18,6	4	13,3	7	24,1	0,286
1	33	55,9	21	70,0	12	41,4	0,027
2	15	25,4	5	16,7	10	34,5	0,11
Total	59	100	30	100,0	29	100,0	

¹ A concentração máxima foi a maior encontrada independente do momento em que foi dosada

² Test T de Student

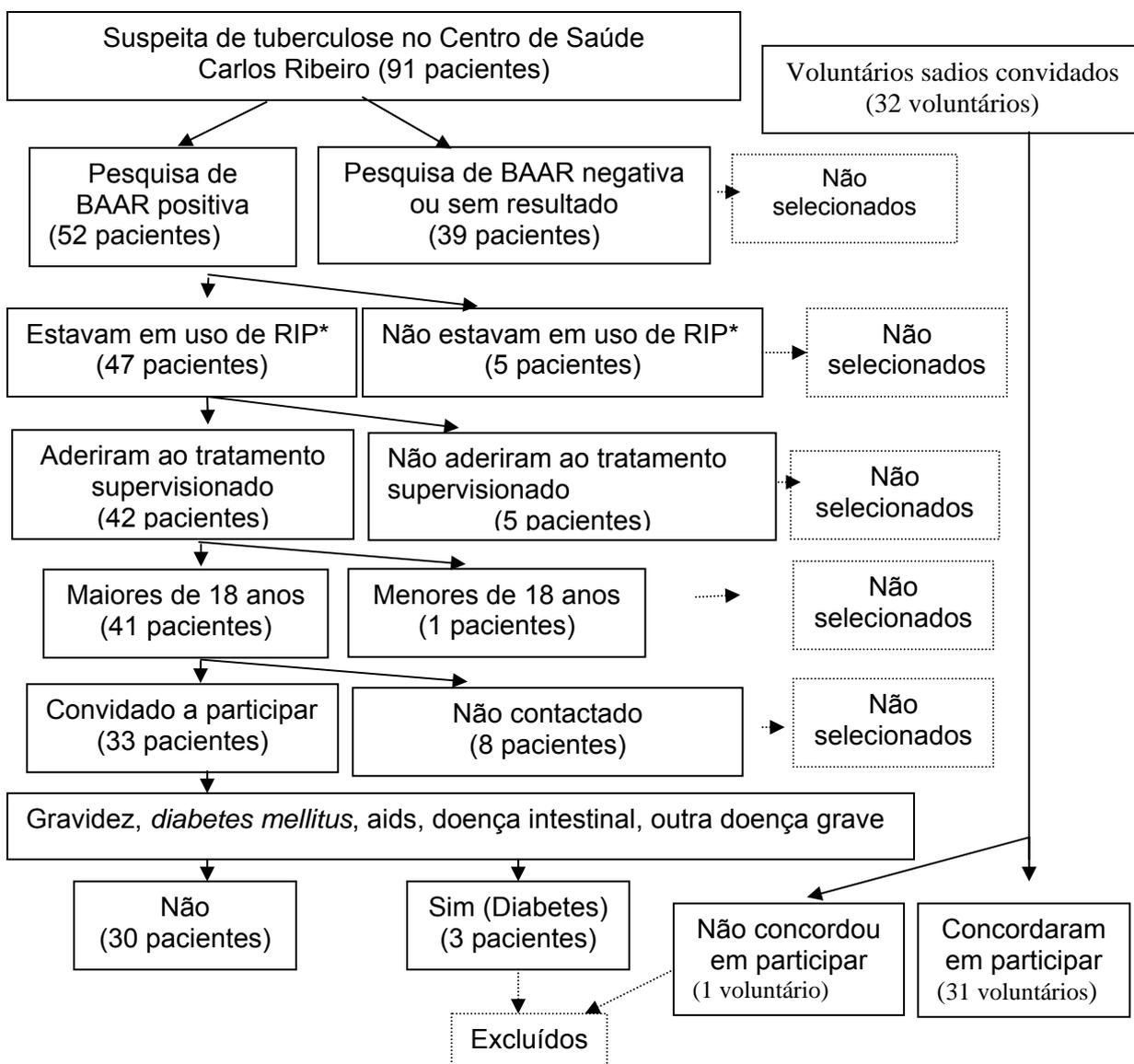
Obs.: Nenhum caso ou controle obteve concentrações normais esperadas para as 3 drogas.

Legenda das Figuras

Figura 1 – Fluxograma de recrutamento dos voluntários, Fortaleza-CE, 2004-2005

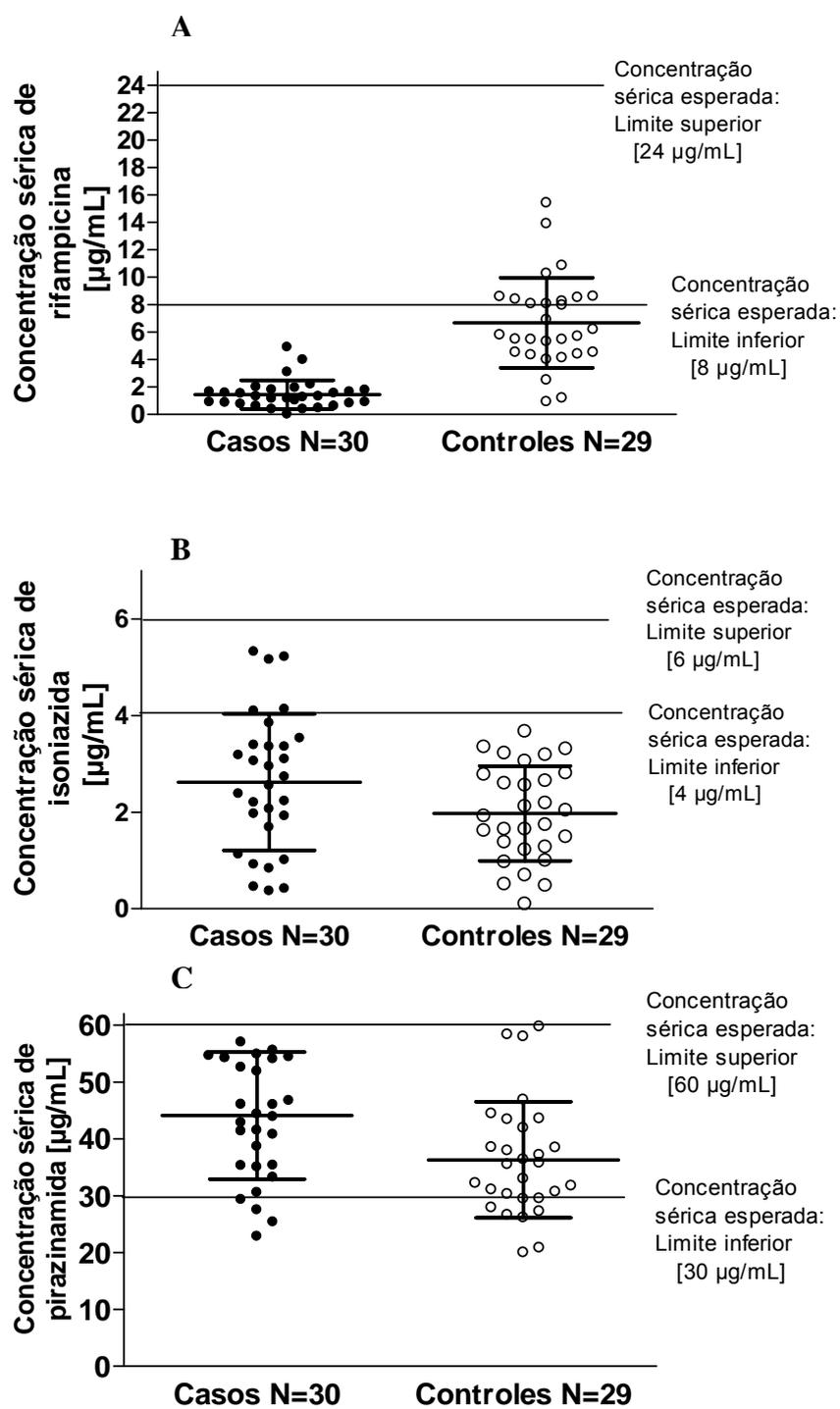
Figura 2 - Concentração sérica máxima e limites esperados de rifampicina (A), isoniazida (B) e pirazinamida (C) em voluntários com tuberculose pulmonar (casos) e controles, Fortaleza-CE, 2004-2005.

Figura 1



* RIP = Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida

Figura 2



Intestinal Permeability and Malabsorption of Rifampin and Isoniazid in Active Pulmonary Tuberculosis

Valéria G. F. Pinheiro¹, Lysiane M. A. Ramos¹,
Helena S. A. Monteiro¹, Elizabeth C. Barroso¹,
Oluma Y. Bushea², Mônica C. Façanha¹,
Charles A. Peloquin³, Richard L. Guerrant^{4,3}
and Aldo A. M. Lima^{1,3}

¹Clinical Research Unit & Institute of Biomedicine/Center for Global Health, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil; ²Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory of the National Jewish Medical and Research Center-Denver USA; ³Center for Global Health, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, Charlottesville, VA

Low antimycobacterial drug concentrations have been observed in tuberculosis (TB) patients under treatment. The lactulose/mannitol urinary excretion test (L/M), normally used to measure intestinal permeability, may be useful to assess drug absorption. The objective of this research was to study intestinal absorptive function and bioavailability of rifampin and isoniazid in TB patients. A cross sectional study was done with 41 patients and 28 healthy controls, using the L/M test. The bioavailabilities of rifampin (R) and isoniazid (H) were evaluated in 18 patients receiving full doses. Urinary excretion of mannitol and lactulose, measured by HPLC, was significantly lower in TB patients. The serum concentrations of the drugs were below the expected range for R (8-24 mcg/mL) or H (3-6 mcg/mL) in 16/18 patients. Analyzing the drugs individually, 12/18 patients had low serum concentrations of R, 13/18 for H and 8/18 for both drugs. We suggest that there is a decrease in the functional absorptive area of the intestine in TB patients, which would explain the reduced serum concentrations of antituberculosis drugs. There is a need for new approaches to improve drug bioavailability in TB patients.

Key Words: Pulmonary tuberculosis, intestinal permeability, rifampin and isoniazid intestinal malabsorption; *M. tuberculosis* resistance.

Concentrations of antimycobacterial drugs that are below those normally expected during tuberculosis (TB) therapy may predispose for the appearance of resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* [1,2]. Among the reasons often given for low antimycobacterial drug concentrations are inadequate dosing and irregular drug intake. However, other factors may compromise the bioavailability of anti-TB drugs [3-6], including malabsorption due to intestinal function impairment.

Under normal conditions, rifampin (R) and isoniazid (H) are usually well absorbed when administered orally. The usual doses of 600 mg (R) and 400 mg (H), taken fasting, will reach the maximum serum concentrations (C_{max}) of 8 to 24 mcg/mL and 3 to 6 mcg/mL, respectively, within two hours [5,7,8]. However, intestinal absorption of these drugs can take longer, up to five hours, or be incomplete when they are consumed with food or antiacids [9-11].

Nevertheless, the determining factor for drug absorption is the absorptive capacity of the intestinal mucosa, which

may be altered in several clinical situations [12-14]. HIV-infected TB patients may have low serum concentrations of antiretroviral drugs [15] and also may have alterations in the pharmacokinetic profile of anti-TB drugs [16-19]. Among the drugs commonly used for TB treatment, rifampin (R) and ethambutol (E) appear to be the ones with the greatest reduction in intestinal absorption by the HIV⁺/TB patient. In HIV⁺/TB patients with diarrhea, isoniazid (H) absorption is notably reduced, while the absorption of pyrazinamide (Z) does not appear to be as severely affected [20].

Several authors [1,8,21-24] suggest that malabsorption of anti-tuberculosis drugs occurs in 2% to 5% of patients, despite a lack of evidence. Intestinal malabsorption should be considered as a possible reason for failure or relapse in patients who adhere to appropriate treatment and drug intake.

Pharmacokinetic studies of drug absorption are scarce [25], especially in patients with TB. Using the D-xylose absorption test as a method to evaluate intestinal permeability, Choudhuri et al. [20] showed that intestinal absorption was directly correlated with rifampin and isoniazid bioavailability in TB patients. Gurumurthy et al. [26] found that urinary excretion of D-xylose after oral administration correlated with reductions in urinary excretion of rifampin and isoniazid as well as their respective metabolites, desacetyl rifampin and acetyl isoniazid in patients with HIV infection plus diarrhea and in those with HIV infection plus TB.

The differential urinary excretion of ingested lactulose and mannitol (L/M test), as functional markers of barrier disruption and the overall intestinal villous surface, respectively, has

Received on 16 July 2006; revised 13 November 2006.

Address for correspondence: Dr. Aldo A. M. Lima, M.D., Ph.D. or Valéria G. F. Pinheiro M.D., Ph.D. Rua Cel. Nunes de Melo, nº 1315, C.P. 3229, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE, Brazil. Zip code: 60.430-270. Phone: 55 (85) 4009-8445; Fax: 55 (85) 4009-8445. E-mail: alima@baydenet.com.br, valeria.goes@terra.com.br

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006;10(6):374-379.
© 2006 by The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing. All rights reserved.

been widely used to measure paracellular intestinal permeability and absorptive surface [27-29]. Some studies using the L/M test showed impaired intestinal permeability and absorption in HIV-infected patients with chronic diarrhea treated in the São José Hospital, Fortaleza, CE, Brazil [30].

We looked for possible correlations of intestinal permeability, based on the L/M test, of serum concentrations of rifampin and isoniazid in HIV-seronegative patients with pulmonary TB

Material and Methods

Study design and population

The study was carried out in compliance with the Helsinki Declaration (1965) and was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Ceará (UFC). This study was conducted from July 2001 to December 2002 at the Maracanaú Hospital, the state reference hospital for TB in Ceará, Brazil. The participants consisted of 41 HIV-seronegative patients with active pulmonary TB. They were required to meet the following criteria: positive direct microscopy for acid-fast bacteria in at least one sputum sample and antituberculosis drug intake for at least two months; age over 15 years; no significant hepatic or renal dysfunction (i.e., liver enzymes, blood urea, and serum creatinine levels within normal limits); not being diabetic, and no gastrointestinal disease or any medical illness that might interfere with drug pharmacokinetics. Pregnant and HIV-seropositive patients were excluded. All participants gave informed written consent.

In addition, a control group of 28 healthy individuals living in the same area and with matching ages were recruited for intestinal permeability tests. Eighteen patients taking a full dose of R+H+Z (scheme I) were selected for 600 mg rifampin and 400 mg isoniazid dose intake (NUPLAN, Natal, Brazil) under fasting conditions and direct observation in order to assess rifampin and isoniazid bioavailability.

The WHO reference values [31] of the body mass indices (BMI) were used to make nutritional status assessment of all participants.

Determination of intestinal permeability

To carry out the L/M test, the patients were instructed to empty their bladders before taking a 20 mL oral dose of a 250 mg/mL lactulose and 50 mg/mL mannitol solution (L/M test) (LABIOTEC/IBIMED, Fortaleza, Brazil). Urine excreted up to 5h after L/M test intake was obtained; the volume was measured, and 5 mL aliquots were stored at -80°C. The sugars in the urine were detected and quantified by high-pressure liquid chromatography with anionic exchange coupled with pulsed amperometric detection (HPLC-PAD) [28]. Patients were free to have breakfast one hour after drug and test-solution intake. The healthy volunteers followed the same clinical protocol for L/M permeability testing used for comparison with study patients.

Determination of serum concentrations of rifampin and isoniazid

An 8 mL blood sample was obtained from the 18 patients to determine the maximum serum drug concentrations (C_{Max} T₉₀). Samples were collected in heparinized tubes two hours after the R and H medications were taken. Drug concentrations were assayed using an HPLC at the Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory (IDPL) at National Jewish Research Medical Center (NJRMC), Denver CO. Based on pharmacokinetic studies, serum concentrations at 2h post dose of rifampin at 8-24 mcg/mL and isoniazid at 3-6 mcg/mL were considered "normal" [2]. The quality of expected measurable anti-tuberculosis drugs (R and H) used in this study was assayed at the IDPL by thin-layer chromatography.

Sample size calculation

The lactulose/mannitol ratio was selected as the primary outcome variable. Based on data from previous studies in Fortaleza [30], we expected that the patient group would have a 30% reduction in the lactulose/mannitol ratio, compared to healthy controls. Using a power of 80% and a two-sided significance level of 5%, a sample size of 23 for each group was considered adequate to detect a difference in the L/M ratio between groups. We assumed a possible loss of 10% and thus estimated at least 26 subjects in each group.

Statistical analysis

The data were double-taped and validated by cross-checking using Excel software version 7.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Analysis of data was performed using Statistical Package for Social Sciences software version 11.5 (SPSS, Chicago, IL). The Mann-Whitney test was used to compare the intestinal permeability test results between the groups (TB *versus* control). Differences were considered significant if $P < 0.05$.

Results

Thirty patients were male and 11 female, with an average age of 42.8 years (range: 15 to 76 years). Thirty-two patients were in the tisiology ward of Maracanaú Hospital; the other nine were outpatients in treatment at the tisiology unit during the same period. Controls included 15 men and 13 women, with average age 34.5 (range: 16 to 79 years).

The mean weight \pm sd for TB patients was 47.5 ± 10.5 kg; the mean height was 1.60 ± 0.08 meters and the mean BMI = 18.2 ± 3.2 kg/m². Twenty-four of the 41 patients were considered malnourished (BMI < 18.5 kg/m²); nine of these were considered severely malnourished (BMI < 16 kg/m²); and 17 were considered well nourished. The group of pulmonary TB patients had significantly lower body weights, heights and BMI than the healthy controls (Table 1).

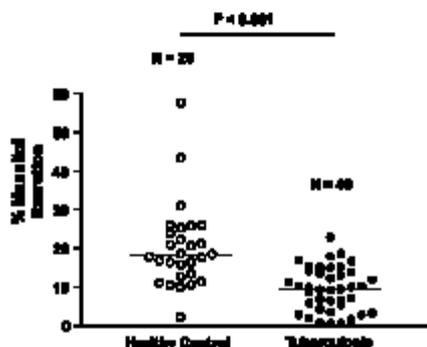
The lactulose/mannitol test was well tolerated; one patient failed to provide urine over the 5h collection period and

Table 1. Weight, height and body mass index of individuals submitted to an evaluation of intestinal permeability with the mannitol/lactulose test

Variable	Healthy controls (n = 28)	Patients with active pulmonary tuberculosis (n = 41)	P values ^a
Weight (kg; mean \pm SD)	67.3 \pm 13.4	47.5 \pm 10.5	<0.001
Height (m; mean \pm SD)	1.66 \pm 0.10	1.60 \pm 0.08	<0.006
BMI* (kg/m ² ; mean \pm SD)	24.1 \pm 3.9	18.2 \pm 3.2	<0.001

^aComparison of patients with active pulmonary tuberculosis versus healthy controls by independent Student *t* test. * BMI = Body Mass Index.

Figure 1. Scatter data and median of the percentage of urinary excretion of mannitol in healthy controls and in patients with active pulmonary tuberculosis. The Mann-Whitney test was used to compare controls versus patients with tuberculosis ($P < 0.001$). The data suggest a significant decrease in absorption area in patients with pulmonary tuberculosis.



lactulose was not detected in 18 urine specimens of the patients. The urinary excretion of mannitol, lactulose and the lactulose/mannitol ratio are shown in Table 2.

The percentage of urinary excretion of mannitol was significantly lower ($P < 0.001$) in patients (median /range = 9.66/0.52-22.91) than in the controls (median /range = 18.14/2.15-57.73) (Figure 1). Excretion of lactulose was also significantly lower in patients ($P < 0.05$) (median /range = 0.04/0.0-8.56) than in controls (median /range = 0.39/0.6-2.09), and the L/M ratio was slightly, but not significantly, lower in patients when compared with controls (Table 2).

The rifampin and isoniazid used in the study were considered pharmaceutically equivalent to rifampin and isoniazid USP. The median/range rifampin concentrations were 6.47/0-31.95 mcg/mL, and the median/range isoniazid concentrations were 2.17/0.8-3.77 mcg/mL. Considering the expected "normal" concentrations of R (8-24 mcg/mL) and H (3-6 mcg/mL), 16/18 patients had low concentrations of one or both drugs, 12/18 patients had low serum concentrations of rifampin (CRM2h) and 13/18 had low isoniazid (CINH2h) levels (Figures 2A and B). In eight of the patients, both drug concentrations were low.

Discussion

Alterations in intestinal permeability, allowing the passage of macromolecules in cases of bronchial asthma, atopic eczema and sarcoidosis, among others, have been increasingly recognized [32,33]. In pulmonary tuberculosis, little is known about the role of intestinal permeability in drug absorption.

At present, there is no gold standard among the investigation methods for intestinal permeability, which hampers the comparison of published results; hence inclusion of control groups remains important for the interpretation of alterations in intestinal permeability in different situations.

Some factors that influence intestinal absorption can be excluded in our study, such alterations in the osmolarity of the test solution, since it was prepared strictly under the same conditions, and gastrointestinal diseases that alter peristaltic speed, since these diseases were included as exclusion criteria. The groups were matched by age, although gender and age do not normally alter absorptive function.

In our study, using the lactulose/mannitol test, intestinal permeability in patients with pulmonary tuberculosis was clearly abnormal. Significant reductions in urinary excretion of mannitol and lactulose were observed in TB patients, when compared to controls. The L/M ratio, although decreased in the patients, did not vary significantly between groups.

Among the patients, a high percentage of L/M tests was found in which lactulose was undetectable, but not in the controls, which we also found in a previous study [30]. There is no clear explanation for these results. In order to look for differences among patients regarding measurable lactulose, the two groups of patients were compared: group A (lactulose = 0) and B (lactulose > 0) for anthropometric data, inflammatory markers and the presence of intestinal parasites. None of the parameters showed differences significantly between the groups ($P > 0.05$), so we considered the result of undetectable levels of lactulose.

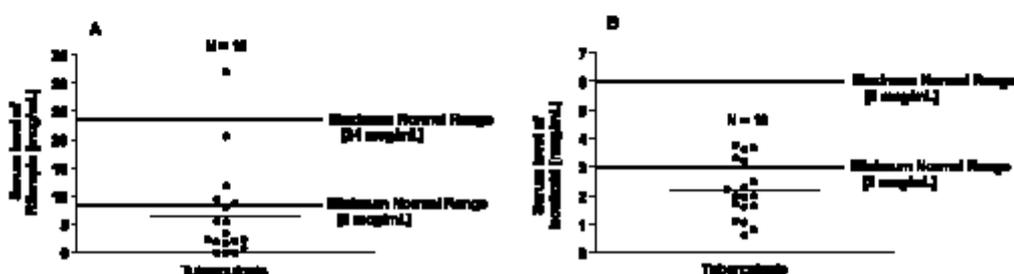
It is known that the intestinal absorption routes of these two sugars are different; lactulose has paracellular absorption through the more permeable intercellular tight junctions, and mannitol has transcellular absorption, possibly through the enterocytes [27]. If the urinary excretion rate of mannitol is low, the absorption of small molecules may be compromised and a reduction in the area of absorptive mucosa can be inferred. If the rate of lactulose

Table 2. Descriptive amounts of the urinary excretion of mannitol, lactulose and the lactulose / mannitol ratio in patients with active pulmonary tuberculosis and in healthy controls

Intestinal permeability parameters	Controls Median (Range)	Patients with tuberculosis Median (Range)	P value
% Mannitol*	18.14 (2.15-57.73)	9.66 (0.52-22.91)	<0.001
% Lactulose**	0.39 (0.6-2.09)	0.04 (0.0-8.56)	<0.05
Lactulose/Mannitol ratio***	0.02 (0.1-0.07)	0.01 (0.0-0.51)	NS

Mann-Whitney Test; NS means not significant ($P > 0.05$). *Percentage of urinary excretion of mannitol (patients $n = 40$; controls $n = 28$). **Percentage of lactulose urinary excretion (patients $n = 40$; controls $n = 28$). ***Ratio of the urinary excretion of lactulose:mannitol (patients $n = 40$; controls $n = 28$).

Figure 2. Distribution of the serum levels after two hours of ingestion of 600 mg rifampin (CRM2h) (A) and 400 mg isoniazid (CINH2h) (B) in 18 patients with active pulmonary tuberculosis in Maracanã Hospital July 2001 – December 2002.



excretion is high, this indicates an increase in intestinal permeability to large molecules, which may be due to a disruption of the selective intestinal barrier regulated by the zonula occludens (tight junctions) between enterocytes. In contrast, if lactulose excretion is low without cell damage, this condition could reflect a decrease in conductance throughout the tight junctions. This may have occurred in the TB patients in our study. Recently, an increasing number of cytokines have been shown to influence tight junction function, both *in vitro* and *in vivo*. Cytokine-induced effects on tight junction barrier function have also been correlated with effects on intrinsic tight junction proteins and on the associated actin cytoskeleton [34]. Reduced mannitol excretions, along with reduced lactulose excretion, could explain why the lactulose/mannitol ratio was not significantly different between TB patients and healthy controls in our study.

The findings suggest that the intestinal absorptive area was reduced in the TB patients. These results are consistent with prior accounts of intestinal malabsorption in tuberculosis patients [1,26,35].

It could be questioned whether a single sample collected two hours after the ingestion of the drugs can provide a measure of the C_{max} . In fact, studies have shown that T_{max} for both rifampin and isoniazid occurs around two hours post dose [2,21], although C_{max} may peak before or after this period, particularly in patients with altered patterns of intestinal

absorption. So, the two-hour dosing measure could detect altered drug absorption but would be inadequate to distinguish between delayed absorption and malabsorption [11].

Another issue to be discussed is the influence of residual concentrations of drugs in TB patients under treatment. Peloquin's studies [2] showed that even with daily doses, seven half-lives occur between doses, so that more than 99% of the drug is eliminated during 24 hours, except in the case of patients with hepatic disease.

Mehta et al. [23] state that patients with pulmonary tuberculosis are frequently malnourished and have hypoalbuminemia. The decreased plasma proteins could reduce plasma protein binding of drugs, consequently making more drugs available for clearance. Although isoniazid is not highly protein bound, rifampin is approximately 85% protein bound, and might be somewhat affected by this alteration. In our study observed 43% of the patients had < 3.5 g/dL serum albumin. However, this is insufficient to explain the reductions in drug concentrations.

In summary, we found a significant decrease in the urinary excretion of mannitol and lactulose in TB patients, when compared to controls, and we found reduced serum concentrations of rifampin and isoniazid in these patients. A significant correlation between the serum concentrations of drugs with mannitol, lactulose or lactulose/mannitol ratios was not found, probably due to the small number of patients

in each category. In conclusion, the findings of impaired absorptive function and reduced concentrations of antituberculosis drugs point to a need for further study of the underlying mechanisms, their impact on resistance, and potential therapeutic approaches to improve intestinal function and drug absorption in patients with tuberculosis, especially in areas where drug resistant tuberculosis is an emerging problem.

Acknowledgements

We thank Manoel S. Barboza and Domingos B. Oliveira from the Clinical Research Unit & Institute of Biomedicine/Center for Global Health, Federal University of Ceará-Brazil, who helped with lactulose-mannitol test manufacture and measurements, and Rosa Marcia Salani Mota for statistical analysis. This work was in part supported by the Clinical Research Unit & Institute of Biomedicine, Howard Hughes Medical Institute Grant # 75301564801 and the Brazilian National Research Council (CNPq).

References

- Peloquin C.A., Macphee A.A., Berning S.E. Malabsorption of antimycobacterial medications [Letter]. *N Engl J Med* 1993;329:1122-3.
- Peloquin C.A. Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Tuberculosis. *Drugs* 2002;62:2169-83.
- Fox W. Drug combinations and bioavailability of rifampin. *Tubercle* 1990a;71: 241-5.
- Pelizza G., Nebuloni M., Ferrari P., Gallo G.G. Polymorphism of rifampin. *Il Farmaco (Edizione Scientifica)* 1977;32:471-81.
- Buniva G., Pagani V., Carozzi A. Bioavailability of rifampin capsules. *Int J Pharmacol Therap Toxicol* 1983;21:404-9.
- Aspesi F. Dissolution testing. *Bull Int Union Tubercul Lung Dis* 1989;64:37-8.
- Acocella G., Nonis A., Gialdaroni-Grassi C., Grassi C. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. I. Single dose study. *Am Rev Resp Dis* 1988a;138:882-5.
- Kimerling M., Phillips P., Patterson P., et al. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998;113(5):1178-83.
- Hurwitz A.E., Schlozman D.L. Effects of antacids on gastrointestinal absorption of isoniazid in rats and man. *Am Rev Resp Dis* 1974;109:41-7.
- Zent C., Smith P. Study of the effect of concomitant food on bioavailability of rifampin, isoniazid and pyrazinamide. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:109-13.
- Peloquin C.A., Berning S.E., Huitt G.A., Iseman M.D. Aids and TB drug absorption. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 12: 1143- 7.
- Hirsch S., Chaves G., Gotteland M., et al. Intestinal permeability in alcoholic patients without liver damage. *Rev Med Chil* 1997;125:6:653-8.
- Polosa K., Murphy K.J.R., Krishnaswamy K. Rifampin kinetics in undernutrition. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:481-4.
- Dieterlen P., Cassereau H., Lestrade H. Permanent malabsorption of rifampin in a diabetic with coeliac disease. *Arch Fr Pediatr* 1986;43:421-2.
- Lopez-Cortes L.F., Ruiz-Valderas R., Viciana P., et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(9):681-90.
- Berning S.E., Huitt G.A., Iseman M.D., Peloquin C.A. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1992;327:1817-8.
- Peloquin C.A., Nitta A.T., Buran W.J., et al. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1996;30:919-23.
- Sahai J., Gallicano K., Swick L., et al. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997;127:289-93.
- Perlman D.C., Segal Y., Rosenkranz S., et al. The clinical pharmacokinetics of rifampin and ethambutol in HIV-infected persons with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;Dec 1;41(11):1638-47.
- Choudhri S.H., Hawken M., Gathua S., et al. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS and diarrhea. *Clin Infect Dis* 1997;25:104-11.
- Tappeo J.W., Bradford W.Z., Agerton T.B., et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005;Aug 15;41:461-9.
- Turner M., McGowan C., Nardell E. Serum drugs levels in tuberculosis patients (abstracts). *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149a:527.
- Mehta J.B., Shantaveerapa H., Byrd J.R.P., et al. TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001;120:1520-4.
- Morehead R.S. Delayed death from pulmonary tuberculosis: Unsuspected subtherapeutic drug levels. *South Med J* 2000;93:507-10.
- Chiou W.L. The validation of the intestinal permeability approach to predict oral fraction of dose absorbed in humans and rats. *Biopharm Drug Dispos* 1995;16:1:71-5.
- Gurumurthy P., Ramachandran G., Hemant Kumar A.K., et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38 jan 15:280-3.
- Bao Y., Silva T.M.J., Guerrant R.L., et al. Direct analyses of mannitol, lactulose and glucose in urine samples by high-performance anion-exchange chromatography with pulse amperometric detection. *Journal of Chromatography Biomedical Applications* 1996;685:105-12.
- Barboza Jr. M.S., Silva T.M.J., Guerrant R.L., Lima A.A.M. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:12:1499-1504.
- Welcker K., Martin A., Kolle P., Siebeck M., Gross M. Increased intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Med Res* 2004;Oct 29;9(10):456-60.

30. Lima A.A.M., Silva T.M.J., Gifoni A.M., et al. Mucosal injury and disruption of intestinal barrier function in HIV-infected individuals with and without diarrhea and Cryptosporidiosis in Northeast Brazil. *Am J Gastroenterology* 1997;92(10):1861-6.
31. WHO. Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. (WHO Technical Report Series, 854) Geneva, 1995. 451p.
32. Hijazi Z., Molla A.M., Al-Habashi H., et al. Intestinal permeability is increased in bronchial asthma. *Arch Dis Child* 2004;89(3):227-9.
33. Wallaert B., Colombel J.F., Adenis A., et al. Increased intestinal permeability in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992;Jun 145(6):1440-5.
34. Walsh S.V., Hopkins A.M., Nusrat A. Modulation of tight junction structure and function by cytokines. *Adv Drug Deliv Rev* 2000;Jun 30;41(3):303-13.
35. Barakat M.T., Scott J., Hughes J.M., et al. Grand rounds-Hassersmith Hospital. Persistent fever in pulmonary tuberculosis (clinical conference). *BMJ* 1996;313:1543-5.

Artigo Original

Evolução da mortalidade por tuberculose em Fortaleza (CE), entre 1980 e 2001*

Evolution of tuberculosis-related mortality in Fortaleza, Brazil from 1980 to 2001

MÔNICA CARDOSO FAÇANHA¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a evolução da mortalidade específica por tuberculose, e sua tendência em relação ao sexo e à faixa etária em Fortaleza (CE). **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo de dados secundários, em que se incluíram todos os óbitos por tuberculose de residentes em Fortaleza, computados entre 1980 e 2001 e informados ao Ministério da Saúde através do Sistema de Informação em Mortalidade. O comportamento da mortalidade por tuberculose foi comparado com o da mortalidade geral e por doenças infecciosas. As tendências dos coeficientes de mortalidade geral e por tuberculose padronizados e não padronizados segundo idade e sexo foram calculadas para o período. **Resultados:** As tendências dos coeficientes de mortalidade geral e por tuberculose foram decrescentes. O coeficiente de mortalidade teve tendência decrescente em crianças e adolescentes de zero a 19 anos ($y = -0,0906x + 2,5133$), em adultos de 20 a 59 anos ($y = -0,414x + 12,29$) e nos indivíduos com 60 anos e mais ($y = -1,2494x + 40,289$), bem como nos sexos masculino ($y = -0,3175x + 10,971$) e feminino ($y = -0,1933x + 6,8051$). **Conclusão:** O coeficiente de mortalidade por tuberculose ainda se encontra elevado embora com tendência decrescente.

Descritores: Tuberculose/mortalidade; Sistemas de informação; Prevalência

ABSTRACT

Objective: To evaluate the evolution of tuberculosis-related mortality, as well as gender-related and age-related tendencies, in the city of Fortaleza, Brazil. **Methods:** A descriptive study, based on secondary data, was conducted. All deaths from tuberculosis occurring among residents of Fortaleza in the 1980-2001 period and reported to the Ministry of Health via the Mortality Database were included. The evolution of tuberculosis-related mortality was compared with that of overall mortality and with that of mortality from all infectious diseases. The tendencies of the coefficients of overall mortality and of tuberculosis-related mortality, adjusted and unadjusted for age and gender, were calculated for the study period. **Results:** The coefficients of overall mortality and of tuberculosis-related mortality presented decreasing tendencies. The coefficient of tuberculosis-related mortality presented a decreasing tendency in individuals - 19 years of age ($y = -0.0906x + 2.5133$), from 20 to 59 years of age ($y = -0.414x + 12.29$) and 60 years of age ($y = -1.2494x + 40.289$), as well as in males ($y = -0.3175x + 10.971$) and females ($y = -0.1933x + 6.8051$). **Conclusion:** Despite displaying a decreasing tendency, the coefficient of tuberculosis-related mortality remains high.

Keywords: Tuberculosis/mortality; Information systems; Prevalence

* Trabalho realizado no Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE) Brasil.

1. Professora de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência: Mônica Cardoso Façanha, Rua Pinto Madeira, 777, apto. 701, Centro - CEP: 60150-000, Fortaleza, CE, Brasil. Tel: 55 85 383-3044. Email: mfaçanha@yahoo.com

Recebido para publicação em 15/2/06. Aprovado, após revisão, em 10/4/06.

INTRODUÇÃO

O estudo das tendências demográficas associadas à tuberculose pode colaborar com informações que auxiliem a controlá-la e a prevenir o ressurgimento do medo coletivo da doença,⁽¹⁾ além de fornecer indicações sobre a efetividade das medidas de controle. Durante as décadas de 1960 e 1970 houve grande otimismo em relação à perspectiva de controle da tuberculose. Melhorias nas condições sanitárias, de habitação e nos programas de controle da doença reduziram o risco de infecção.⁽²⁾ No entanto, em 1993, a Organização Mundial de Saúde⁽³⁾ declarou a situação da tuberculose como uma emergência mundial, devido ao recrudescimento da doença nos países desenvolvidos e à sua expansão nos continentes asiático e americano. A Organização Mundial de Saúde atribuiu a gravidade da situação à desigualdade social, ao advento da síndrome da imunodeficiência adquirida, ao envelhecimento da população e aos grandes movimentos migratórios.⁽⁴⁾ A tuberculose no Brasil vem mantendo sua endemicidade, inclusive no período em que era considerada sob controle nos países industrializados.⁽⁵⁾

Em áreas onde a transmissão da tuberculose foi reduzida, o surgimento da doença evoluiu gradualmente para indivíduos mais velhos, devido à redução anual do risco de infecção, sem redução na reativação nas pessoas já infectadas.⁽⁶⁾ Sem tratamento, 60% a 70% dos pacientes com baciloscopia do escarro positiva, sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, evoluem para o óbito.⁽⁶⁾ Com a estratégia do tratamento diretamente observado a letalidade é reduzida para menos de 5%. Nos pacientes com baciloscopia do escarro negativa, sem tratamento, a letalidade é de aproximadamente 20% e, com tratamento, reduz-se a menos de 5%.⁽⁶⁾ No Brasil, entre 1980 e 1991 houve redução de 35% na mortalidade por tuberculose em todas as faixas etárias, exceto nos maiores de 80 anos, sendo que entre 1991 e 1996 essa redução foi pouco significativa nas pessoas de 30 anos ou mais.⁽⁷⁾

A incidência, a prevalência e o número de casos de tuberculose notificados pelo Município de Fortaleza (CE) vêm apresentando tendência decrescente desde 1995. Entre as possíveis causas para esse decréscimo estão a subdetecção e a subnotificação, além da redução real da transmissão da

infecção. Foi observada subnotificação de casos que variou de 3% em 1995 a 18,5% entre os anos 2000 e 2002.⁽⁸⁾ A elevação no coeficiente de mortalidade e na taxa de letalidade podem ser indicadores indiretos do retardo no diagnóstico. Este estudo tem como objetivo avaliar a evolução da mortalidade específica por tuberculose, ao longo do período de 1980 a 2001, e sua tendência em relação ao sexo e à faixa etária, em Fortaleza.

MÉTODOS

Fortaleza, capital do Estado do Ceará, tem uma área geográfica de 336 km², toda considerada urbana e no ano 2000 tinha densidade demográfica de 6.373,2 habitantes/km². No censo realizado em 1980 a população de Fortaleza era de 1.307.608 habitantes, no de 1991 de 1.768.637, e no de 2000 era de 2.141.402 habitantes.⁽⁹⁾

Trata-se de um estudo descritivo de dados secundários, em que foram incluídos todos os óbitos por tuberculose de residentes em Fortaleza, registrados entre 1980 e 2001 e informados ao Ministério da Saúde através do Sistema de Informação em Mortalidade, disponíveis na página do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.⁽¹⁰⁾ Os óbitos por tuberculose registrados entre 1996 e 2001 estavam classificados de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão⁽¹¹⁾ e os óbitos computados entre 1980 e 1995 de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Nona Revisão.⁽¹²⁾

O comportamento da mortalidade proporcional por tuberculose foi comparado com o da mortalidade geral. Para reduzir o viés da mudança de composição da população no período, foram calculados os coeficientes de mortalidade padronizados por faixa etária pelo método direto,⁽¹³⁾ tomando-se como população padrão a do censo de 2000. O censo do ano 2000 foi tomado como referência por ser o censo mais recente em relação ao período do estudo. A população utilizada para os cálculos dos coeficientes de mortalidade foi a fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, disponível no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.⁽⁹⁾ Foram estudadas faixas etárias com intervalos de dez anos e agrupadas em: zero a 19 anos, correspondendo a

crianças e adolescentes; 20 a 59 anos, correspondendo a adultos; e 60 anos e mais para uma aproximação com os idosos.

As equações de tendência linear dos coeficientes de mortalidade foram calculadas usando-se o programa *Excel 7.0*.⁽¹⁴⁾ Os dados foram processados pelo *Excel 7.013* e *Epi-Info 6.04*.⁽¹⁵⁾ As variáveis são apresentadas com seus desvios padrão e seus intervalos de confiança com um nível de confiança de 95%. Para a análise bivariada utilizou-se o teste do qui-quadrado e a razão de chances (OR).

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

RESULTADOS

O coeficiente de mortalidade geral em Fortaleza, no período avaliado, foi em média de 5,7 óbitos/1.000 habitantes (desvio-padrão de 0,8), variando de 7,7 óbitos/1.000 habitantes em 1980 a 4,7 óbitos/1.000 habitantes em 1992. Em relação a 2001, o coeficiente de mortalidade geral em Fortaleza encontrou-se estável desde 1982 ($p > 0,05$), tendo sido maior apenas em 1980 e 1981 ($p < 0,05$) (Tabela 1). A tendência do coeficiente de mortalidade geral padronizado foi decrescente no período ($y = -0,1191x + 7,7158$).

A forma pulmonar contribuiu mais para a mortalidade por tuberculose (5,1 casos/100.000 habitantes) do que as outras formas (0,6 casos/100.000 habitantes). A tendência geral do coeficiente de mortalidade por tuberculose pulmonar ($p < 0,001$) e por outras formas de tuberculose ($p < 0,03$) foi decrescente (Tabela 1). Houve tendência decrescente do coeficiente de mortalidade por tuberculose padronizado por faixa etária ($y = -0,6808x + 20,228$).

Também foi decrescente a tendência do coeficiente de mortalidade tanto para o sexo masculino ($y = -0,3175x + 10,971$) quanto para o feminino ($y = -0,1933x + 6,8051$) no período (Figura 1). No ano de 1990 ocorreu uma redução acentuada no coeficiente de mortalidade por tuberculose no sexo masculino. O coeficiente de mortalidade média para cada 100.000 habitantes foi de 7 óbitos no sexo masculino e de 4,4 óbitos no sexo feminino (OR: 1,59; intervalo de confiança de 95%: 1,09 a 2,32).

A proporção de óbitos por faixa etária foi de 61% para os indivíduos entre 20 e 59 anos, de

TABELA 1

Coeficiente de mortalidade geral, por doenças infecciosas, por tuberculose em geral, tuberculose pulmonar e outras tuberculozes por ano do óbito, Fortaleza (CE), 1980 - 2001

Mortalidade	Geral	Tuberculose pulmonar	Tuberculose tuberculozes	Outras tuberculozes
1980	7,7	10,6	9,6	1,1
1981	7,6	8,9	7,5	1,4
1982	6,7	9,1	7,6	1,5
1983	6,9	8,2	6,7	1,5
1984	6,8	6,9	6,4	0,4
1985	6,2	9,2	7,9	1,3
1986	5,9	5,8	5,1	0,7
1987	5,5	6,2	4,7	1,5
1988	5,8	6,5	5,6	0,9
1989	5,5	5,3	4,6	0,7
1990	4,9	3,7	3,1	0,6
1991	4,8	5,0	4,4	0,6
1992	4,7	6,3	5,8	0,6
1993	5,4	6,1	5,6	0,5
1994	5,4	4,3	3,6	0,7
1995	5,9	4,3	3,8	0,5
1996	5,7	4,1	3,6	0,5
1997	5,5	4,5	3,9	0,6
1998	5,5	5,7	5,3	0,4
1999	5,5	4,5	4,1	0,4
2000	4,9	3,4	3,0	0,4
2001	5,0	4,4	4,1	0,3
Média	5,7	5,8	5,1	0,7

Fonte: Sistema de Informação em Mortalidade.

Coeficiente de mortalidade geral por mil habitantes e coeficiente de mortalidade específica por cem mil habitantes.

26,7% para aqueles com 60 anos ou mais, e de 11,2% para os menores de 20 anos (Tabela 2). Considerando os dados da Secretaria Municipal da Saúde de Fortaleza no período de 1995 a 2001,⁽¹⁶⁾ a proporção de casos diagnosticados na população de zero a 19 anos foi de 13,2%, naquela entre 20 e 59 anos foi de 75,4% e naquela com 60 anos ou mais foi de 11,2%, sendo a proporção de óbitos e a OR entre cada faixa etária e o total de 11,6% (OR: 0,87; intervalo de confiança de 95%: 0,68 a 1,13), 62,2% (OR: 0,83; intervalo de confiança de 95%: 0,72 a 0,94) e 26% (OR: 2,32; intervalo de confiança de 95%: 1,93 a 2,80), respectivamente. O coeficiente de mortalidade teve tendência decrescente em crianças e adolescentes de zero a 19 anos ($y = -0,0906x + 2,5133$), em adultos de 20 a

59 anos ($y = -0,414x + 12,29$) e naqueles com 60 anos e mais ($y = -1,2494x + 40,289$) (Figura 2). Houve concordância dessas tendências com os coeficientes de mortalidade nessas faixas etárias (0 - 19: $y = -0,0062x + 0,7873$; 20 - 59 anos: $y = -0,7026x + 19,838$; 60 anos e mais: $y = -4,172x + 127,94$). Em relação a grupos de idade menores, apenas a faixa etária de 15 a 19 anos apresentou tendência crescente, sendo que todas as outras tiveram tendência decrescente (Tabela 3). Considerando os períodos em que houve censo ou contagem populacional (1980, 1991, 1996 e 2000), houve tendência decrescente na taxa de mortalidade por tuberculose, bem como na maior parte das faixas etárias quando vistas em separado (Tabela 2). Entre 1980 e 1991 a tendência foi decrescente em todas as faixas etárias. Observou-se tendência crescente nas faixas etárias de 15 a 19 anos e de 30 a 39 anos quando se comparou 1991 e 1996. Entre os anos 1996 e 2000 a tendência foi crescente nas faixas etárias de 20 a 29 anos, 50 a 59 anos e 60 a 69 anos.

DISCUSSÃO

Alguns autores⁽¹⁾ observaram tendência crescente do coeficiente de mortalidade por tuberculose no Brasil entre 1985 e 1997. Em Fortaleza, a tendência no período de 1985 a 1997 ($y = -20,106x + 360,62$), bem como no período de 1980 a 2001, foi decrescente, mas com variações ao longo do período. Apresentou um pico em 1985 e acentuada redução em 1990, cresceu até 1992 e depois houve redução mais homogênea. Em 1985 e em 1992 houve um maior registro de óbitos por tu-

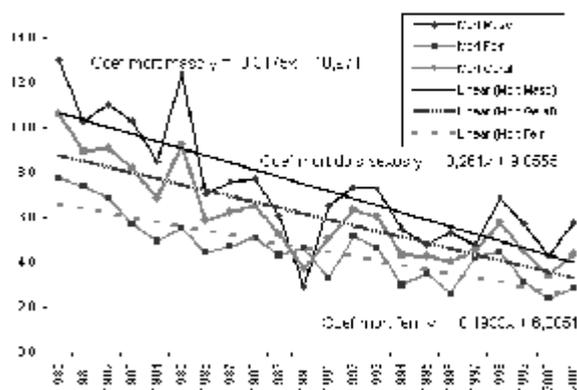


Figura 1 - Tendência e coeficiente de mortalidade por tuberculose por sexo e geral por ano, Fortaleza - CE, 1980-2001

berculose, em relação aos anos anteriores e posteriores. No Estado de São Paulo, em 1998, o coeficiente de mortalidade por tuberculose foi de 4,6/100.000 habitantes,⁽¹⁷⁾ enquanto que em Fortaleza, neste mesmo ano, foi de 5,7/100.000 habitantes, o que pode sugerir que a detecção dos casos ainda é tardia ou que a adesão ao tratamento ainda é heterogênea. A mortalidade pela forma pulmonar foi 8,5 vezes maior do que a pela forma extrapulmonar, assemelhando-se ao que se observa em relação ao número de casos diagnosticados, embora, em geral, a forma extrapulmonar seja de diagnóstico mais difícil e tenha tendência a ser mais grave. O número e a proporção de óbitos foram maiores entre os doentes com 20 a 59 anos de idade. No entanto, uma vez doente a chance de

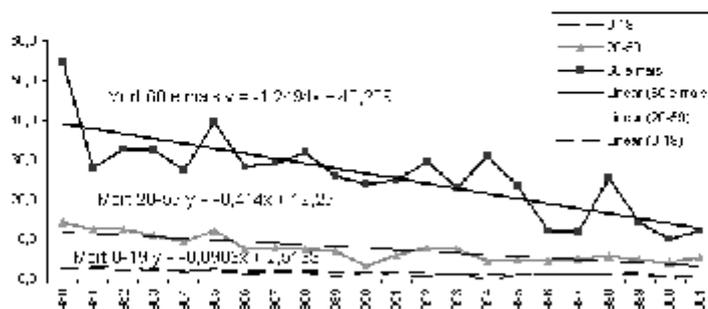


Figura 2 - Mortalidade por tuberculose em crianças e adolescente, adultos e idosos, Fortaleza CE, 1980-2001

TABELA 2
Mortalidade por tuberculose por faixa etária e ano do óbito, Fortaleza (CE), 1980 - 2001

Faixa etária (anos)	0-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 e mais	Total
1980	7,0	0,0	1,3	0,6	6,8	13,9	18,5	24,3	46,1	60,2	91,5	10,6
1981	5,7	2,0	2,5	2,3	5,0	12,8	21,4	23,1	22,7	38,4	28,5	8,9
1982	7,9	1,9	1,8	0,0	2,6	6,4	26,4	28,5	25,8	45,5	39,7	9,1
1983	6,7	0,6	1,8	1,1	4,3	8,3	15,5	21,3	26,5	30,3	74,2	8,2
1984	2,2	0,6	1,2	2,8	5,2	5,3	19,7	16,3	17,5	23,0	69,6	6,9
1985	5,9	1,2	1,7	1,7	5,0	10,2	23,5	22,7	38,8	27,6	76,5	9,2
1986	2,1	1,1	1,1	0,0	4,2	2,0	12,4	25,3	26,5	30,2	31,0	5,8
1987	2,1	0,5	0,0	2,2	4,4	8,0	12,0	13,9	27,1	25,4	49,0	6,2
1988	2,1	1,6	0,5	1,1	3,0	7,3	14,3	14,6	21,2	38,4	74,7	6,5
1989	2,0	0,0	0,0	0,5	3,2	4,8	13,9	14,3	22,0	30,3	35,7	5,3
1990	2,0	1,5	0,5	1,6	0,9	3,0	6,4	7,0	21,2	22,8	42,8	3,7
1991	2,5	1,0	0,0	0,5	2,0	3,3	9,9	20,4	19,0	28,2	49,0	5,0
1992	1,0	0,0	0,5	0,5	2,5	5,1	10,1	20,1	25,8	32,9	38,6	6,3
1993	2,4	0,5	0,0	2,0	4,5	5,5	7,1	22,2	16,8	23,0	31,3	6,1
1994	0,0	0,0	0,0	0,5	2,1	3,9	5,3	13,8	23,4	50,4	23,2	4,3
1995	0,9	1,4	0,5	0,5	3,1	3,5	7,5	10,0	13,6	38,1	38,1	4,3
1996	0,0	0,0	1,4	3,8	1,6	5,0	8,5	5,0	7,9	20,0	12,5	3,6
1997	0,5	1,0	0,5	3,2	3,7	4,2	5,9	10,5	12,9	14,6	0,0	3,9
1998	0,0	0,5	0,4	5,4	2,8	4,7	7,2	15,0	22,8	19,1	53,7	5,3
1999	0,5	0,5	0,4	5,3	2,8	3,7	4,7	13,9	18,6	11,7	0,0	4,1
2000	0,0	0,0	0,0	0,8	2,0	3,8	6,9	6,9	12,6	7,8	0,0	3,0
2001	0,0	0,0	0,0	2,9	2,9	5,5	8,5	7,4	14,4	13,4	0,0	4,1
Média	4,8	0,8	0,8	2,0	3,4	5,8	11,8	17,5	22,2	28,1	33,0	6,0

morrer neste grupo de pacientes foi cerca de 17% menor do que a dos pacientes em geral, enquanto que para aqueles com 60 anos ou mais foi 2,3 vezes maior.

As curvas de tendência do coeficiente de mortalidade padronizado geral e por tuberculose foram decrescentes, mas com angulações diferentes, o que sugere que os fatores que atuaram sobre essas curvas tiveram impacto diferente sobre cada uma delas, ou que foram fatores diferentes que atuaram sobre elas. Entre as hipóteses que podem justificar essas tendências pode-se pensar em subcaptação de declarações de óbito, que não teriam sido registrados no Sistema de Informação em Mortalidade, baixa suspeita de tuberculose entre os pacientes que evoluíram para o óbito, e melhor controle da tuberculose, permitindo que menos casos tornem-se graves e evoluam para o óbito. As pessoas do sexo feminino que adoeceram tiveram uma chance menor de morrer do que as do masculino. Possivelmente, a mudança de estrutura etária da população de Fortaleza não teve influência marcante na curva da tuberculose, uma vez

que houve concordância no sentido decrescente da tendência entre os coeficientes de mortalidade "cru" e o padronizado. Em relação ao Brasil,⁽⁷⁾ a redução nos coeficientes de mortalidade de Fortaleza ocorreu em todas as faixas etárias entre 1980 e 1991, tendo sido menos acentuada na faixa etária de 15 a 19 anos, cujos coeficientes de mortalidade aumentaram muito entre 1991 e 1996, levando à tendência crescente no período.

Considerando que 1% da população geral é de sintomáticos respiratórios, e que dentre eles, 5% são indivíduos portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva no escarro,⁽¹⁴⁾ e tendo como referência a população de 2001 e uma letalidade de 5%, o esperado era que se detectassem 78 óbitos por tuberculose. A detecção de 96 óbitos corresponde à letalidade de 6,2%, que ainda é maior do que o limite superior da meta esperada com um bom controle da tuberculose, mesmo sem se considerar que pode haver sub-registro de tuberculose como causa de óbito nas declarações. Baseada nessa estimativa, a letalidade detectada em 1980 teria sido de 14,8%, e uma redução para 6,2%

TABELA 3

Equações da tendência linear do coeficiente de mortalidade, Fortaleza (CE), 1980 - 2001

Faixa etária	Coefficiente de mortalidade
0-4	$y = -0,3433x + 6,4707$
5-9	$y = -0,0451x + 1,2314$
10-14	$y = -0,0781x + 1,634$
15-19	$y = 0,1118x + 0,5065$
20-29	$y = -0,1333x + 4,9291$
30-39	$y = -0,3055x + 9,427$
40-49	$y = -0,8222x + 21,533$
50-59	$y = -1,0293x + 30,018$
60-69	$y = -0,8862x + 32,2$
70-79	$y = -1,3535x + 45,177$
80 e mais	$y = -3,0251x + 73,978$

pode ser considerada expressiva para o período.

Entre as limitações do estudo de dados secundários incluem-se as possíveis faltas de registro da tuberculose como uma das causas do óbito e falhas na coleta e digitação das declarações de óbito no Sistema de Informação em Mortalidade, havendo a possibilidade de que as reduções nas taxas e tendências decrescentes não correspondam à realidade. Não foi feita avaliação detalhada entre a síndrome de imunodeficiência adquirida e a tuberculose, e a co-infecção pode ser um fator que influencia a mortalidade.

Podem-se concluir que o coeficiente de mortalidade por tuberculose em Fortaleza ainda se encontra elevado e, embora apresente tendência decrescente, o decréscimo foi mais expressivo na década de 1980 do que na de 1990. Esse comportamento sugere a necessidade de implementação de estratégias para o diagnóstico mais precoce e maior adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- Antunes JLR, Waldman BA. Tuberculosis in the twentieth century: time-series mortality in São Paulo, Brazil, 1900-97. *Cad Saude Publica*. 1999;15(3):463-76.
- Dolin PJ, Ravignone MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ*. 1994;72(2):213-20.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 1998. Geneva: WHO; 1998. (Publication WHO/TB/98-217).
- Ruffino-Netto A. [Tuberculosis: the neglected calamity] *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(1):51-3. Portuguese.
- Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am*. 1993;77(6):1205-17.
- Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JR. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low-and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2003;80(3):217-27.
- Chalmowicz R. Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2001;35(1):61-7.
- Façanha MC, Guerreiro MFR, Pinheiro AC, Lima JRC, Vale RLS, Teixeira GFD. Resgate de casos subnotificados de tuberculose em Fortaleza-CE, 2000-2003. *Bol Pneumol Saude*. 2003;11(2):12-6.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de saúde: indicadores demográficos e socioeconômicos: População residente [texto na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [citado 2005 Mar 21]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tbnet/2005/matriz.htm#demog>
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria Executiva: DATASUS. Informações de saúde: indicadores de mortalidade [texto na Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [citado 2005 Mar 21]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tbnet/2005/matriz.htm#mort>
- Organização Mundial da Saúde. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. Classificação estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10. Revisão. São Paulo: EDUSP; 1999.
- Organização Mundial da Saúde. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. Classificação estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde - CID 9. Revisão. São Paulo: EDUSP; 1980.
- Gordis L. Measuring the occurrence of disease: II. Mortality. In: Gordis L. *Epidemiology*. 2th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
- Excel [computer program]. Version 2002. versão 7.0. Microsoft Corporation; 2002.
- Epi-Info [computer program]. Version 6.04b. Atlanta: CDC; 1997. [citado 2005 Dec 12]. Available from: <http://www.cdc.gov/EpiInfo/>
- Fortaleza. Secretaria Municipal da Saúde. Celula de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Agravos de Notificação- SINAN. Tuberculose. [texto na Internet]. Fortaleza: Secretaria Municipal de Saúde; [citado 2005 Mar 21]. Disponível em: <http://www.sms.fortaleza.ce.gov.br/internet/cevepl/index.asp>.
- Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no estado de São Paulo, 1998. *Rev Saude Publica*. 2003;37(6):714-21.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica [texto na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. [citado 2005 Jan 12]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_tuberculose.pdf#search=4622Brasil.

Tuberculose: subnotificação de casos que evoluíram para o óbito em Fortaleza-CE

Tuberculosis: underreporting of tuberculosis cases that resulted in death in Fortaleza-CE

Resumo

O Plano Nacional de Controle da Tuberculose tem como meta diagnosticar pelo menos 92% dos casos esperados, e tratar com sucesso no mínimo 85% deles. O acompanhamento dessas metas depende da informação dos casos diagnosticados e de sua evolução. O objetivo deste estudo é verificar se existe subnotificação de casos de tuberculose que evoluíram para o óbito. Este é um estudo descritivo de dados secundários em que foi feita busca no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) dos óbitos ocorridos entre 1999 e 2003, que tiveram tuberculose como uma das causas múltiplas e estavam registrados no Sistema de Informação em Mortalidade (SIM), tendo como variáveis de referência o nome, data do nascimento e nome da mãe. Dos óbitos registrados, 610 tiveram tuberculose como uma das causas associadas, 204 (33,4%) deles notificados no Sinan. Em 438 (71,8%), a tuberculose foi causa básica. A média de notificações entre 1999 e 2002 foi de 37%, reduzindo-se para 19,3% em 2003 ($p=0,03$). Em cinco hospitais ocorreram 324 (53,1%) dos óbitos e tiveram origem 114 (55,9%) notificações. O Sinan registrou 153 evoluções para o óbito. O acréscimo da notificação dos 406 casos de tuberculose que evoluíram para o óbito acarretará incremento de 5,9% no total de casos notificados no período e de 265,4% nas evoluções para o óbito. Os casos graves de tuberculose encontram-se subnotificados, sendo o SIM uma importante fonte de resgate desses casos, que pode ser utilizada de forma rotineira e preferencialmente informatizada.

Palavras-chave: Tuberculose. Vigilância epidemiológica. Sistemas de Informação. Mortalidade.

Mônica Cardoso Façanha

Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará

Correspondência: Rua Prof. Costa Mendes, 1608 Rodolfo Teófilo, 60430-140 - Fortaleza, CE, mfaçanha@ufc.br

Abstract

The National Tuberculosis Control Plan aims to diagnosis at least 92% of expected cases and the successful treatment of 85% of cases of tuberculosis. Information on diagnosed cases and outcome is essential to know if the Plan has been followed. This study aims to verify if patients that died of tuberculosis were underreported. This is a descriptive study that searched the National Surveillance Diseases System – Sinan for secondary data on tuberculosis cases that led to death between 1999 and 2003 and that were registered in the Mortality Information System – SIM of Fortaleza (Northeastern Brazilian city). Variables for comparison were names, dates of birth and mothers' names. Of all registered deaths, 610 had tuberculosis as one of the causes and 204 (33.4%) were found in Sinan. Rescuing these 406 cases result in a 5.9% increase in total tuberculosis cases reported in Sinan. Sinan registered 153 tuberculosis cases that resulted in death, and an additional reporting of 406 cases increases cases that resulted in death by 265.4%. Tuberculosis was the basic cause in 438 (71.8%). Reported cases varied from 39% in 2001 to 19% in 2003 ($p=0.03$). Three hundred and twenty-four (53.1%) deaths occurred in five hospitals that led to 114 (55.9%) cases reported. Tuberculosis cases that resulted in death were underreported and SIM was an important source of rescuing severe cases and should be used more frequently.

Key Words: Tuberculosis. Epidemiologic surveillance. Health Systems information. Mortality.

Introdução

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde declarou a situação da tuberculose como uma emergência mundial devido ao recrudescimento da doença nos países desenvolvidos, onde se previa que estivesse sob controle, e à expansão nos continentes asiático e americano. A OMS atribuiu a gravidade da situação à desigualdade social, ao advento da Aids, ao envelhecimento da população e aos grandes movimentos migratórios. No Brasil, a tuberculose manteve-se endêmica, mesmo quando nos países industrializados era considerada sob controle¹. No Brasil e no Ceará, o coeficiente de mortalidade variou de 3,6 em 1999 para 3,0 em 2002, e em Fortaleza de 4,5 para 4,4 óbitos por cem mil habitantes².

Desde o século XIX, o Brasil vem se preocupando com as políticas públicas para o controle da tuberculose. Em 1975, o Ministério da Saúde do Brasil elaborou o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, que tem sofrido reveses ao longo das administrações públicas. A busca de aumento de cobertura, expandindo o atendimento aos pacientes a todos os municípios do País, o diagnóstico de no mínimo 92% dos casos esperados, e o tratamento, com sucesso, de pelo menos 85% deles, fazem parte das estratégias para o controle da tuberculose³. Nos outros 15% estão incluídos os abandonos, as transferências e os óbitos. O número de casos novos diagnosticados avalia a capacidade de detecção dos serviços de saúde e a tendência da endemia, enquanto a letalidade pode estimar a precocidade com que os casos são diagnosticados e a adequação do tratamento⁴.

O registro dos casos diagnosticados e de sua evolução são essenciais para o acompanhamento das metas traçadas e para a implementação dos ajustes necessários. No Brasil, o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN)⁵ e o Sistema de Informação em Mortalidade (SIM) são os sistemas oficiais de informação das doenças de notificação compulsória, inclusive da tuberculose e de óbitos, respectivamente. Em For-

taleza, o fluxo geral de informações sobre casos de tuberculose e declarações de óbito consiste no envio dos dados gerados nas unidades de saúde (US) às Secretarias Executivas Regionais (SER), onde são processados e remetidos à Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (SMSF), que consolida todas as informações das seis SER do município.

Esse estudo tem como objetivo verificar se existe subnotificação de casos de tuberculose que evoluíram para o óbito.

Metodologia

Estudo descritivo de dados secundários de óbitos obtidos do Sistema de Informação em Mortalidade (SIM) no período de 1999 a 2003, e de dados de notificação provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do município de Fortaleza, no período de 1995 a 2003. Foram considerados óbitos associados à tuberculose aqueles que apresentaram os códigos A15 a A19 e suas seqüelas na categoria B90 da Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID 10), em qualquer uma das linhas da declaração de óbito⁶. Os bancos de dados continham informações digitadas até 19/07/2004. Os bancos de dados foram comparados entre setembro e novembro de 2004.

Os arquivos do SIM e Sinan foram importados para planilhas eletrônicas, onde foram feitas as buscas e comparações das variáveis comuns a os dois bancos de dados, tanto pelo método eletrônico quanto manualmente. Buscou-se localizar no Sinan, os casos registrados no SIM, tendo tuberculose como uma das causas múltiplas do óbito, comparando seus nomes, datas de nascimento e nomes das mães. Quando houve coincidência no nome, a data de nascimento, o nome da mãe, o endereço, a data do início do tratamento e a data do óbito também foram conferidos. A mesma conduta foi adotada quando a data do nascimento ou o nome da mãe foram usados como parâmetro principal de comparação.

A população utilizada para o cálculo de mortalidade foi fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, e disponibilizada através da página do Datasus⁷.

Foram calculados as médias, medianas e desvios padrões dos números de óbitos informados no SIM, casos notificados no Sinan e de suas taxas etárias; e as semelhanças avaliadas pelo qui quadrado o Epi-Info 6.04 (CDC Atlanta, USA).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Resultados

Entre 1999 e 2003, foram registrados 72.260 óbitos no Sistema de Informação em Mortalidade (SIM) do município de Fortaleza, sendo 3.779 (5,2%) por doenças infecciosas classificadas no capítulo I do Código Internacional de Doenças (CID 10)⁸, e 610 (0,8%) que tiveram tuberculose como uma das causas múltiplas associadas. Em 438 (71,8%) delas, a tuberculose foi causa básica do óbito e 360 (82,2%) eram residentes em Fortaleza. Em 90 (14,8%), a causa básica foi síndrome de imunodeficiência adquirida, em 26 (4,5%) foi neoplasia e em 56 (8,7%) foram outras causas. Considerando esses casos, a mortalidade por tuberculose por cem mil habitantes foi de 3,9 em 1999, 2,9 em 2000, 3,5 em 2001, 3,9 em 2002 e 2,3 em 2003. A mortalidade média por tuberculose por cem mil habitantes do período foi de 3,3 óbitos por cem mil habitantes. Em relação a 1999 e 2001, houve redução da mortalidade ($p=0,04$), sem diferença em relação aos outros anos ($p>0,05$).

Apenas 204 (33,4%) casos de tuberculose associados ao óbito identificados no SIM foram notificados pelo Sinan, havendo necessidade de acréscimo das outras 406 (66,6%), o que representará um aumento de 5,9% nos casos notificados no período. A proporção de notificações manteve-se relativamente constante entre 1999 e 2002, com média de 37,0%, tendo queda para 19,3% em 2003 ($p=0,03$) (Gráfico 1).

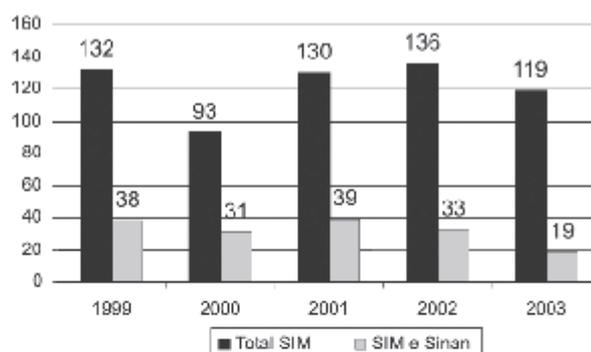


Gráfico 1 - Casos de tuberculose informados no SIM e casos informados no SIM e Sinan simultaneamente, Fortaleza-CE, 1999-2003

Chart 1 - Cases of tuberculosis reported to SIM and cases reported to SIM and Sinan simultaneously, Fortaleza-CE, 1999-2003

Óbitos associados à tuberculose foram registrados em todas as faixas etárias, desde menores de 01 ano até maiores de 90 anos (Tabela 1). A mediana e média de idade foram de 49 anos ($DP \pm 18,9$). A moda entre os

não notificados também foi de 35 a 39 anos, a média foi de 50,2 ($DP \pm 19,6$) e a mediana de 49 anos. Entre os não notificados, a mediana e a média foram de 47 anos ($DP \pm 17,4$). A média de idade dos notificados foi maior que a dos não notificados ($p < 0,049$).

Tabela 1 - Óbitos por tuberculose por faixa etária e sexo, Fortaleza-CE, 1999-2003
Table 1 - (Deaths due to tuberculosis by age group and gender, Fortaleza-CE, 1999-2003)

Faixa etária	Feminino	Masculino	Total
<1a	1	1	2
1-4	2	4	6
5-9	1	2	3
10-14	3	3	6
15-19	6	5	11
20-24	6	13	19
25-29	15	28	43
30-34	23	35	58
35-39	13	51	64
40-44	13	36	49
45-49	17	35	52
50-54	17	43	60
55-59	18	29	47
60-64	20	30	50
65-69	10	25	35
70-74	10	28	38
75-79	11	17	28
80 e mais	21	14	35
Ign	2	2	4
Total	209	401	610

Tiveram tuberculose como causa associada ao óbito 209 (34,3%) pessoas do sexo feminino e 401 (65,7%) do masculino. Foram notificados 66 (31,6%) óbitos de pessoas do sexo feminino e 128 (34,4%) do sexo masculino. Ocorreram 497 (81,5%) óbitos em 42 estabelecimentos de saúde; em 113 (18,5%) não havia informação de estabelecimento. Em cinco hospitais ocorreram 324 (53,1%), e eles também foram responsáveis por 114 (55,9%) das notificações.

Entre os óbitos que tiveram tuberculose como causa básica, a localização respiratória sem confirmação bacteriológica foi diagnosticada em 374 (85,4%) casos, e em 347 (79%) a localização foi pulmonar. Em apenas 10 (2,3%) casos a tuberculose foi codificada como tendo tido confirmação microbiológica. Doze pessoas faleceram por tuberculose do sistema nervoso central, sendo 4 (25,0%) por meningite. A tuberculose miliar foi responsável por 33 (7,5%) óbitos e a tuberculose de outros órgãos por 9 (2,1%). A proporção de casos notificados variou de 16,7%, nas tuberculososes do sistema nervoso

central, a 33,7% nas tuberculoses respiratórias não confirmadas. A média de notificações foi de 26,5% (DP±7).

O Sinan registrou 153 óbitos no período de 1999 a 2003 (1999 - 58, 2000 - 50, 2001 - 40, 2002 - 23 e 2003 - Zero). Houve a coincidência de apenas 48 casos que estavam simultaneamente registrados no SIM e no Sinan, como tendo evoluído para o óbito. O acréscimo da evolução para o óbito e do registro dos casos não informados acarretará um aumento de 265,4% no total de evoluções para o óbito entre os casos registrados no Sinan.

Discussão

Apenas um terço dos casos que tiveram tuberculose como uma das causas do óbito foi notificado no Sinan. E dos 160 que estavam notificados no Sinan, somente 48 (30%) tinham o registro da evolução para o óbito. O SIM foi uma importante fonte de resgate de casos graves de tuberculose, visto que as unidades ambulatoriais, que são a principal fonte de informação do Sinan, nem sempre tomam conhecimento dos óbitos dos pacientes com tuberculose, mesmo daqueles que são acompanhados ambulatorialmente. No Rio de Janeiro, em 1998, 41,7% dos óbitos registrados no SIM haviam sido notificados no Sinan⁸.

A mortalidade e a letalidade da tuberculose são parâmetros importantes para a avaliação da gravidade da endemia, do retardo na detecção de casos, do início do tratamento e da sua efetividade. A falta de notificação dos casos que evoluíram para o óbito pode sugerir que estes pacientes só foram diagnosticados na forma mais avançada, quando foi necessária internação para o diagnóstico e tratamento. O mais sério, quando se considera que quase 80% dos casos em que a tuberculose foi causa básica do óbito, era o fato de forma ser pulmonar, teoricamente fácil de ser diagnosticada e possivelmente transmissível. Diferente do que aconteceu em São Paulo, em 1998, quando a Aids foi causa básica em 65,3% dos óbitos⁹, em Fortaleza a Aids foi responsável por 4,5% das causas básicas associadas à tuberculose.

A subnotificação ocorreu apesar da recomendação de que todo caso confirmado de tuberculose, seja por critério bacteriológico, epidemiológico ou clínico, deve ser notificado, quer o paciente vá continuar o tratamento no local em que está sendo diagnosticado, quer vá ser encaminhado para outro local. Uma outra recomendação tem sido que, ao se codificar um óbito por doença de notificação compulsória, deve-se conferir se ele está notificado no Sinan; se não estiver, deve ser notificado. Possivelmente, essas informações precisam ser reforçadas junto aos profissionais que compõem os núcleos de vigilância epidemiológica hospitalares, comissões de controle de infecção hospitalar e codificadoras de declarações de óbito. É possível que uma forma de "comunicação" mais eficiente entre o SIM e o Sinan possa minorar a subnotificação, talvez através da conferência automática dos dados da declaração de óbito registrados no SIM com aqueles do Sinan, e informação dos casos não registrados para posterior investigação e digitação.

Entre as limitações deste estudo citam-se os erros de digitação, com o uso de dois espaços entre os sobrenomes e abreviaturas de nomes, o que pode tomar maior a subnotificação. As diferenças nas seqüências com que as datas são apresentadas no SIM (dia/mês/ano) e no Sinan (ano/mês/dia), como acontece com a data de nascimento, representaram outra dificuldade. Os bancos de dados de óbitos e de casos continham informações digitadas até 19/07/2004. É possível que haja declarações de óbito de 2003, e mesmo de fichas de investigação de casos de tuberculose que ainda não foram registradas, podendo ainda haver acréscimos nesses bancos de dados, o que pode falsear conclusões sobre a redução de casos e de mortalidade. Não foi possível detectar situações específicas que determinassem a subnotificação, visto que os hospitais notificaram parte dos casos e deixaram de informar outros, também não houve diferença entre os sexos e mesmo as diferenças entre as médias de idade foram discretas.

Considerando o aumento na taxa de mortalidade por tuberculose em diversas áreas do globo¹⁰, é importante que se esteja atento às declarações de óbito como fonte de informação de casos de tuberculose e de sua evolução.

Conclusão

Houve grande subnotificação dos casos

de tuberculose que evoluíram para o óbito, o que pode contribuir para uma falsa sensação de redução de casos e de sua gravidade quando se analisa a tuberculose através do Sinan.

Agradecimentos

À Equipe de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza pela disponibilização dos dados.

Referências

1. Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(1): 51-8.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria Executiva: Datasus. *Informações de saúde: mortalidade* [on-line]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
3. Brasil. Ministério da Saúde. *Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*. Funasa, 5ª ed. Rio de Janeiro; 2002.
4. Brasil. Ministério da Saúde. *Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica*. Funasa. Brasília; 2002, 100p.
5. Brasil. Ministério da Saúde. *Capacitação no uso do Sistema Nacional de Agravos de Notificação - SINAN - Tuberculose*. Brasília; 2003.
6. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. *CID 10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª. Revisão*. Editora da Universidade de São Paulo; 1999.
7. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria Executiva: Datasus. *Informações de saúde: informações demográficas e socioeconômicas: População residente* [on-line]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
8. Selig I, Belo M, Cunha AJLA, Teixeira EG, Brito R, Luna AL, Trajman A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2004; 30(4): 417-24.
9. Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no estado de São Paulo, 1998. *Rev Saúde Pública* 2003; 37(6): 714-21.
10. Antunes JLF, Waldman EA. Tuberculosis in the twentieth century: time-series mortality in São Paulo, Brazil, 1900-97. *Cad Saúde Pública* 1999, 15(3): 463-76.

recebido em: 08/09/04

versão final reapresentada em: 20/12/04

aprovado em: 25/01/05

RESGATE DE CASOS SUBNOTIFICADOS DE TUBERCULOSE EM FORTALEZA-CE, 2000-2002

Mônica Cardoso Façanha,¹ Maria de Fátima Felizardo Guerreiro,² Alicemaria Ciarlini Pinheiro,² José Rubens Costa Lima,² Regina Lúcia Sousa Vale³ e Gisele Façanha Diógenes Teixeira⁴

A incidência, a prevalência e o número de casos de tuberculose notificados pelo município de Fortaleza vêm apresentando tendência decrescente desde 1995. Essa redução poderia ser devida à ação de controle da tuberculose no município, à subdetecção de casos ou à subnotificação. Para avaliar a existência de subnotificação e resgatar os casos não notificados, foi feita a comparação entre os casos informados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação e os anotados no livro de registros das unidades de saúde com programa de controle de tuberculose, no período entre 2000 e 2002, no município de Fortaleza. Cinquenta e oito unidades de saúde notificaram 5.206 casos, sendo que 4.743 (91,1%) foram informados por aquelas com PCT. Resgataram-se 962 casos, em média, 320 casos por ano, o que representa 18,5% do total de notificações. Diante dessa proporção de casos subnotificados, sugere-se que seja feita a revisão dos fluxos de notificação e a conferência dos casos notificados com os atendidos regularmente.

Palavras-chave: tuberculose, vigilância epidemiológica, doenças de notificação compulsória.

Summary

The number of cases of tuberculosis notified in Fortaleza shows a decreasing trend since 1995. That reduction could be due to the tuberculosis control activities, or to underdiagnosis or underregistration. This study aimed to evaluate if there was underregistration of tuberculosis cases and, in that case, to recover data from the tuberculosis cases not informed. A comparison among the informed cases in the official surveillance system (Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN) between 2000 and 2002 and the records of from the health centers (HC) with tuberculosis control program (TCP) was performed in Fortaleza. Fifty eight HC notified 5.206 case; HC with TCP informed 4.743 (91.1%). A total of 962 cases were recovered, on average 320 cases a year, what represents 18.5% of the total number of notifications. Due to the proportion of cases not informed, a routine surveillance of the cases informed and recorded at HC is suggested.

Key words: tuberculosis, epidemiologic surveillance, notifiable diseases.

Artigo recebido em 02/12/2003, aprovado em 10/12/2003.

¹Médica, Professora, Universidade Federal do Ceará (UFC). ²Médica, Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza. ³Enfermeira, Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza. ⁴Estudante, Faculdade Integrada do Ceará. Enviar correspondência para G.F.D.T. E-mail: giselefacanha@yahoo.com.br

Introdução

Para o desenvolvimento do Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e a detecção precoce de mudanças no comportamento da doença é necessário um sistema de informação e análise para o planejamento das ações de saúde, que poderá servir como instrumento básico de racionalização, definindo as prioridades calcadas no perfil identificado para cada região do país.^{1,2}

O Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) tem por objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.³ Trata-se de ferramenta fundamental para acompanhar o comportamento das doenças de notificação compulsória e avaliar se as ações de controle que estão sendo implementadas produzem impacto na comunidade. Para que se possa tomar decisões embasadas nessas informações, é necessário que elas apresentem boa qualidade, mereçam confiança, tenham uma boa cobertura e sejam contemporâneas.⁴

O município de Fortaleza vem mantendo alta endemicidade da tuberculose, embora apresente tendência decrescente em suas notificações e nos indicadores epidemiológicos.⁵ De acordo com dados do SINAN, até julho de 2003, o número de notificações de casos de tuberculose do município de Fortaleza havia crescido de 2.131 em 1995 para 2.294 em 1998 e reduzido para 1.658 em 2002. Nesse período, a incidência variou de 99,0/100.000 em 1996 para 58,1 em 2002 e a prevalência seguiu uma curva semelhante, variando de 116,9/100.000 para 72,4 nos mesmos anos. O estado do Ceará apresenta a mesma tendência,⁶ possivelmente porque Fortaleza representa cerca da metade das notificações do estado.

Entre as hipóteses para justificar essa redução do número de casos, da prevalência e da incidência da tuberculose, citam-se: uma redução real dos casos de tuberculose na população, subdetecção de casos e subnotificação. No estado do Ceará, as taxas de cura variaram entre 74% em 2000 e 51% em 2001. No ano 2000, o sistema registrou 90% dos sintomáticos respiratórios esperados.^{7,8} Em Fortaleza, as taxas de cura de tuberculose não passaram de 83% e a pesquisa de sintomáticos respiratórios também não tem alcançado a meta; é possível que a subnotificação e a subdetecção sejam os principais fatores contribuintes para essa tendência decrescente.

Objetivo

Avaliar a existência de subnotificação e sua contribuição para a redução dos indicadores epidemiológicos da tuberculose e resgatar todos os casos registrados nos livros de acompanhamento das Unidades de Saúde (US) do Município de Fortaleza com Programa de Controle de Tuberculose (PCT) e não notificados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).

Metodologia

A pesquisa se fez através da busca ativa nos livros de registro da tuberculose no período de 2000 a 2002. Foi usado um estudo de casos, retrospectivo, tendo como referência os casos notificados por todas as US com PCT e como população objeto da pesquisa os registros dos casos nas US com PCT. Foram excluídas as US sem PCT, por não terem registro regular dos casos diagnosticados, uma vez que não acompanham o tratamento.

Em julho de 2003, elaborou-se uma lista, que foi organizada por ano e em ordem alfabética, dos casos notificados ao SINAN por cada US. Essa lista foi comparada com os casos constantes do livro de registro de casos - "livro preto da tuberculose" - e, ato contínuo, preencheram-se as fichas de notificação e investigação dos casos que, embora registrados nos livros, não apareciam na lista do SINAN. As fichas dos casos resgatados foram digitadas no banco de dados do SINAN.

Para a listagem dos casos notificados ao SINAN utilizou-se o Epi-Info 6.04.⁹ As análises comparativas dos dados do SINAN foram realizadas através do Tabwin.¹⁰

Resultados

Entre os anos 2000 e 2002, 58 US notificaram pelo menos um caso de tuberculose à Célula de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde (CEVEPI). Dezoito das US notificantes não tinham PCT. O número de unidades notificantes foi de 33 em 2000, de 39 em 2001 e de 45 em 2003. As US com PCT eram em número de 24, 29 e 37 e aquelas que tiveram seus registros revistos, de 22, 27 e 36, respectivamente. A proporção de US com PCT e registros revistos variou entre 91,7% e 97,3% (Tabela 1).

Tabela 1. Situação das Unidades de Saúde em relação à notificação de casos no SINAN, existência de PCT, revisão dos livros e proporção das que possuem PCT e tiveram os livros revistos, por ano, Fortaleza-CE, 2000 a 2002.

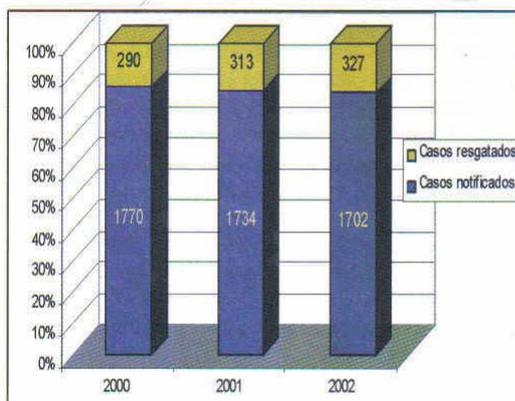
Situação das Unidades de Saúde	2000	2001	2002
Unidades notificantes no SINAN	33	39	45
Unidades com PCT	24	29	37
Unidades com livros revistos	22	27	36
% das US com PCT com livros revistos	91,7	93,1	97,3

Durante esse período foram notificados ao SINAN 5.206 casos de tuberculose, com média de 1.735 por ano, variando de 1.702 em 2002 a 1.771 em 2000. As unidades sem PCT realizaram 4,6% das notificações no período, sendo de 3,8% o valor mais baixo em 2002 e de 5,8% o mais alto em 2000. As US com PCT, cujos livros não estavam acessíveis para a revisão, notificaram 4,3% do total de casos, apresentando apenas 0,5% em 2002 contra 7,8% em 2000. As US com PCT que tiveram seus livros de registros revisados notificaram um total de 4.743, - média de 1.581 casos por ano - com variação de 1.532 em 2000 a 1.629 em 2002. Foram resgatados 962 casos - média de 320,7 casos por ano - variando de 310 em 2001 a 341 em 2002 (Tabela 2). Esse total de casos resgatados representa em média 20,5% do que foi notificado pelas US com PCT e 18,5% de todas as notificações (Gráfico 1).

Tabela 2. Total de casos notificados no SINAN, casos e percentual notificados por US com PCT, casos e percentual notificados por US sem PCT, casos e percentual notificados por US com PCT e sem livros de registros revisados, casos resgatados e percentual de resgates sobre o total de notificados pelas US com PCT e sobre o total de casos notificados no SINAN, por ano, Fortaleza-CE, 2000-2002

Descrição	2000	2001	2002	Total
Total de casos Notificados no SINAN	1770	1734	1702	5206
Total de casos Notificados por US com PCT revistos	1532	1582	1629	4743
% dos casos Notificados por US com PCT revistos	86,6	91,2	95,7	91,1
Total de casos das US sem PCT	103	71	65	239
% dos casos de US sem PCT	5,8	4,1	3,8	4,6
Total de casos das US com PCT sem revisão	135	81	8	224
% dos casos de US sem revisão	7,6	4,7	0,5	4,3
Casos resgatados	311	310	341	962
% de resgatados sobre os notificados pelas US com PCT	20,3	19,6	20,9	20,3
% de resgatados sobre todos os notificados	17,6	17,9	20,0	18,5

Gráfico 1. Tuberculose: proporção de casos notificados no SINAN e resgatados dos livros, Fortaleza-CE, 2000-2002



Discussão

Entre as limitações deste estudo citam-se a impossibilidade de revisar todos os registros das unidades notificantes e de resgatar o endereço dos pacientes nos livros de registros pesquisados. As unidades que não têm PCT implantado, não possuem livro de registro de acompanhamento de pacientes; essas unidades, em geral, quando fazem o diagnóstico de um caso, o encaminham para tratamento na US com PCT mais próxima da residência do paciente. Os motivos para a impossibilidade de recuperação dos registros da US com PCT foram diversos, entre eles estão as mudanças de área física e de profissionais e a destruição dos dados registrados por unidade. Diante disso é possível que a subnotificação seja ainda maior do que os 18,5% detectados.

A falta de endereço, pode abrir um viés no cálculo da prevalência, uma vez que parte dos casos atendidos no Município de Fortaleza é proveniente de outros municípios. No entanto, na prática da vigilância epidemiológica, quando não se consegue identificar corretamente o endereço, assume-se que o paciente reside no município de atendimento, o que representa aumento do número real de casos autóctones. Se todos os casos notificados ao SINAN e se todos aqueles que foram resgatados fossem provenientes do município de Fortaleza, a prevalência passaria no ano 2000, de 82,7/100.000 para 97,27; em 2001, de 79,50 para 93,71 e, em 2002, de 76,53 para 91,87.

Diante da constatação da existência de subnotificação e da estimativa de sua magnitude, recomenda-se a revisão detalhada dos fluxos de notificação em cada uma das instâncias em que eles se desenvolvem. Em princípio, as seguintes atividades relacionadas com a elaboração das fichas de notificação e de investigação e seus fluxos, em cada US, merecem ser verificadas: preenchimento nas US; transporte e entrega; frequência com que são enviadas para o serviço de informática; local de permanência antes de serem digitadas e características funcionais do digitador. Além disso, há necessidade de conferência, a intervalos regulares, entre o que chega digitado na Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde e o que é atendido nas US.

Agradecimentos

Às equipes de Vigilância Epidemiológica, do Programa de Controle da Tuberculose das Unidades de Saúde, das Secretarias Executivas Regionais e da Secretaria Municipal de Saúde e, em especial, a Danielle Santiago de Sousa e Maria Deuzanir Gomes Salgueiro, funcionárias de apoio da CEVEPI que colaboraram de forma eficiente no contato com as Unidades de Saúde e o Serviço de Informática.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5a ed. Rio de Janeiro: Funasa; 2002.
2. Natal S, Elias MV. Projeto de análise de informação para tuberculose. *Bol Pneumol Sanit* 2000;8(1):15-22.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Capacitação no uso do Sistema Nacional de Agravos de Notificação - SINAN - Tuberculose. Brasília: 2003.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Funasa; 2002.
5. Secretaria Municipal de Saúde-Fortaleza. Doenças de notificação compulsória. *Bol Saúde Fortaleza*. 2002;2:55.
6. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Análise epidemiológica da tuberculose no Ceará. *Bol Estad Aval Epidemiol Operac Tub no Ceará* 2003; 2(2):13-19.
7. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Situação epidemiológica e operacional da tuberculose no Ceará 2000. *Bol Estad Aval Epidemiol Operac Tub no Ceará* 2003; 2(2):36.
8. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Análise operacional da tuberculose no Ceará. *Bol Estad Aval Epidemiol Operac Tub no Ceará* o 2003; 2(2):21-28.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Tab para Win32 Versão 2.2. Datasus. Obtido na página <http://www.datasus.gov.br/tabwin/tabwin.htm>, set 2003.
10. Centers for Diseases Control. Epi-Info Versão 6.04b. 1997. Obtido na página <http://www.cdc.gov>.

Investigação de contatos de tuberculose em local de trabalho

Mônica Cardoso Façanha,¹ Argina Maria Bandeira Gondim,² Maria de Fátima Salgueiro,²
Cláudia Bastos da Silveira,³ Lidiane Nogueira Rebouças³ e Caroline Bastos da Silveira³

Resumo

A pessoa com tuberculose pulmonar infecciosa lança os bacilos no ar através da tosse, do espirro e da fala; e uma pessoa indene precisa inalar apenas uns poucos bacilos para tornar-se infectada. No Brasil, o Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) tem como meta a detecção de 92% dos casos estimados e a cura de 85% deles. Entre as estratégias de detecção está o exame de todos os contatos. Na definição de contato, em geral, não estão incluídos aqueles do ambiente de trabalho. Este estudo tem como objetivo descrever a investigação de contatos de um caso de tuberculose pulmonar positiva, em seu local de trabalho. Proferidas palestras sobre tuberculose para os empregados da fábrica estudada, aqueles que se identificaram como sintomáticos respiratórios (SR), foram encaminhados para consulta médica e de enfermagem; dos que preencheram o critério de SR foi solicitada baciloscopia do escarro. Diagnosticaram-se 2 casos de tuberculose pulmonar positiva entre os 74 trabalhadores da fábrica (2,7%), o que sugere a necessidade de colocar os contatos de uma fonte de contágio no local de trabalho, entre aqueles com risco significativo de adquirir a doença.

Palavras-chave: tuberculose; transmissão; controle; vigilância epidemiológica.

Summary

The person with pulmonary tuberculosis ejected the bacilli on the air through cough, sneezes, speech and a healthy person needs the inhalation of only few bacilli to become infected. In Brazil, the Tuberculosis National Control Plan aims the detection of 92 percent of the estimate of tuberculosis cases, to cure 85 percent of them and the examination of all of their contacts. In the definition of contact, in general, persons who work with the pulmonary positive patients are not included. This study aims to describe the investigation of contacts of positive a pulmonary case in its workplace. Lecture on tuberculosis was done to all workers from the same index case industry. People self-identified as having cough and sputum for three weeks or more, described respiratory symptomatic, were directed for medical and nursing consultation. From these persons sputum examinations were requested. Two cases of positive pulmonary tuberculosis were identified among the 74 workers (2.7%). This suggests the necessity to place the fellow workers into those with risk to acquire the illness.

Key words: tuberculosis; transmission; control; epidemiologic surveillance.

Recebido em 20/09/2004. Aceito em 28/10/2004.

¹Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Enviar correspondência para M.C.F. Universidade Federal do Ceará, Rua Prof. Costa Mendes 1608, Rodolfo Teófilo; 60.430-140 Fortaleza, CE - Brasil. E-mail: mfacanha@ufc.br

²Centro de Saúde Carlos Ribeiro, Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, Fortaleza, CE - Brasil.

³Estudante de enfermagem, Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, CE - Brasil

INTRODUÇÃO

A pessoa com tuberculose pulmonar infecciosa lança os bacilos no ar através da tosse, do espirro e da fala; e uma pessoa indene precisa inalar apenas uns poucos bacilos para tornar-se infectada. Um portador de tuberculose pulmonar ativa, se não for tratado, infectará, em média, dez a quinze pessoas por ano. A cada segundo, uma pessoa é infectada pelo bacilo da tuberculose no mundo. Atualmente, cerca de um terço da população mundial está infectada e 5% a 10% dos infectados devem desenvolver a doença. Se houver co-infecção com o vírus da imunodeficiência adquirida, a probabilidade de adoecimento é muitas vezes maior.¹

Para o controle da tuberculose é necessário que sejam obtidos altos índices de detecção e de cura de casos de tuberculose pulmonar bacilífera.² Em países europeus, com baixa prevalência de tuberculose, a busca ativa de casos não se mostrou custo-efetiva. No entanto, para países com alta endemicidade, modelos matemáticos estimam que seria efetiva essa estratégia.³

No Brasil, o Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) tem como meta a detecção de 92% dos casos estimados e a cura de 85% deles.²

As estratégias de detecção de casos são dirigidas para os grupos com maior probabilidade de apresentar tuberculose, tais como: sintomáticos respiratórios, contatos, suspeitos radiológicos, pessoas com doença e/ou condição social que predisponham à tuberculose.

Contatos são definidos como todas as pessoas, parentes ou não, que coabitam com um doente de tuberculose e para quem está recomendada a busca ativa.⁴ Diante dessa definição, em geral, nos serviços responsáveis pelo diagnóstico e tratamento da tuberculose, quando se fala em contato, pensa-se nos contatos intradomiciliares e todo o esforço é dirigido para a detecção de casos nessa população.

Na investigação de contatos de tuberculose em crianças, o II Consenso Brasileiro de Tuberculose define contato como "todas as pessoas que tenham convívio próximo com o caso índice".⁵

Em ambiente hospitalar a tuberculose é reconhecida como doença ocupacional e já se conta com normas de biossegurança definidas para proteção dos profissionais de saúde e dos outros doentes.⁶

Este estudo tem como objetivo a descrição de uma investigação de contatos no local de trabalho de paciente com tuberculose pulmonar bacilífera.

METODOLOGIA

Descrição de investigação de contatos de caso de tuberculose pulmonar positiva em uma fábrica que manufatura sandálias, brinquedos e peças para decoração, utilizando etinil-vinil-acetato (EVA) - um derivado do petróleo. A fábrica possui 74 funcionários distribuídos entre os setores da produção e da administração. O trabalho é desenvolvido em grandes galpões, com altura superior a cinco metros, com pouca ventilação natural e muito material estocado em toda a área interna.

Há cerca de dois meses havia sido diagnosticado o primeiro caso de tuberculose entre os funcionários dessa fábrica e, em janeiro de 2004, o segundo caso. Uma visita a essa indústria, para vacinação extramuros, ofereceu a oportunidade para que a paciente que estava em tratamento para tuberculose se identificasse perante a equipe do Posto de Saúde da área em que se localiza a fábrica e onde estava sendo acompanhada.

Do contato estabelecido com a administração da fábrica resultou uma visita, realizada em julho, através de uma equipe formada por uma assistente social, uma enfermeira e uma médica. Foram proferidas palestras sobre o problema da tuberculose, para todos os funcionários, explicando-se, ao final, que aqueles que se identificassem como sintomáticos respiratórios deveriam comparecer à consulta com a enfermeira e a médica para que fosse avaliada a necessidade de solicitação da pesquisa de bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) no escarro.

RESULTADOS

Compareceram às palestras 74 funcionários, dos quais 34 (46%), foram à consulta. A pesquisa de BAAR no escarro foi solicitada para 21 (28%), sendo que a primeira amostra para o exame foi entregue por 19 e a segunda por 10. Dois desses funcionários tiveram a baciloscopia positiva em duas amostras do escarro o que leva a prevalência para 2,7% entre os contatos dos pacientes índices.

DISCUSSÃO

A proporção de casos pulmonares positivos entre os contatos chamou a atenção, levando à especulação de que o ambiente poderia estar favorecendo a transmissão da

doença, visto que não se encontrou na literatura qualquer referência sobre o risco de doença pulmonar consequente ao trabalho com EVA.

Não foi feita cultura de escarro nem testes de biologia molecular para identificação da similaridade das cepas isoladas.

A administração e os funcionários da fábrica estão atentos para o surgimento de novos sintomáticos respiratórios e orientados para encaminhá-los à unidade de saúde. A busca ativa de casos no ambiente de trabalho dos pacientes nem sempre é fácil devido a questão ética determinada pela identificação do paciente, além do risco de sua discriminação entre os colegas e de perda do emprego.

No entanto, quando não houver prejuízo para o paciente, a investigação de contatos no ambiente de trabalho, onde as pessoas permanecem por cerca de um terço do dia, pode contribuir muito para o controle da tuberculose e para a redução dos preconceitos que ainda existem.

CONCLUSÃO

A investigação de contatos nos locais de trabalho pode contribuir, tanto para o controle da tuberculose, quanto para a redução dos preconceitos ainda existentes em relação à doença.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Tuberculosis. Infection and transmission. [artigo na Internet]. [citado em: 18 ago 2004]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
2. Fundação Nacional de Saúde; Ministério da Saúde, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Brasília (Brasil): MS; 2002.
3. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low and middle-income countries. Bulletin of the World Health Organization. 2002; 80(3):217-27.
4. Fundação Nacional de Saúde; Ministério da Saúde, Comitê Técnico-Científico de Assessoramento à Tuberculose, Comitê Assessor para Co-Infecção HIV-Tuberculose. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília (Brasil): MS; 2000.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para a tuberculose 2004. Anais do 2º Consenso Brasileiro de Tuberculose. J Pneumol. 2004;20 Supl 1.
6. Medeiros EAS. Precauções e isolamento de pacientes com doenças de transmissão aérea no ambiente hospitalar. Boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia. 2001;4-9.

Distribution of acute respiratory diseases in Brazil from 1996 to 2001, Brazil

Mônica Cardoso Façanha^a and Alicemaria Ciarlini Pinheiro^b

^aUniversidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. ^bCoordenadoria de Políticas de Saúde, Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

Keywords

Respiratory tract infections, epidemiology. Pneumonia, epidemiology. Common cold. Epidemiologic surveillance.

Abstract

Objective

Acute respiratory diseases -ARD, mainly pneumonias, are the most important cause of death among children under five years of age and are responsible for severe diseases among people over sixty years of age. This study aims to describe the main epidemiological characteristics of ARD cases notified by healthcare centers.

Methods

ARD patients' records from medical consultations at 100 public health care centers and hospitals were reviewed every week in the period from 1996 to 2001 and data was filled out on a specific form. Data was classified as pneumonia and not pneumonia according to age groups.

Results

During this period, 2,050,845 ARD cases were informed. May and June were the months with the largest number of cases. ARDs were more frequent among children aged one to four years old. The latter concentrated about twice the number of cases of other age groups. Pneumonias represented approximately 7.7% of the ARD cases.

Conclusions

The magnitude of ARD numbers may be observed and it should stimulate appropriate diagnosis, early treatment, and prevention, both in regard to the event itself and complications ensuing from it.

INTRODUCTION

Acute respiratory diseases (ARD) include a wide range of morbid events of different etiologies and distinct gravity which expose the respiratory tract to further risks. The main clinical manifestations of ARDs are coughing, difficulty breathing, sore throat, nasal discharge, and ear aches.⁸ ARDs may be infectious diseases (common colds and pneumonias, for example) or non-infectious (such as allergic rhinitis and asthma), sometimes it is not possible to distinguish their origin.⁷

About 40% of the children who seek medical care have an acute respiratory infection (ARI). ARI, par-

ticularly pneumonia, is the main cause of death in children under five years of age, being responsible for two million infant deaths annually. It corresponds to 25% to 33% of the total number of deaths observed in the first five years of life.^{6,11} Frequently, these deaths are attributed to other causes, when, in fact, they are the consequence of "occult" ARI.¹¹

Both in developed and in developing countries, respiratory diseases represent a great proportion of infant morbidity and, therefore, exert great pressure on health care services.^{10,11} ARDs are responsible for approximately one fifth of the hospital admissions in the *Sistema Único de Saúde (SUS)*⁵ [Brazilian Public Health System].

Correspondence to:
Mônica Cardoso Façanha
Rua Pinto Madeira, 777/701
60150-000 Fortaleza, CE, Brasil
E-mail: mfaçanha@ufc.br

Received on 26/6/2002. Reviewed on 4/11/2003. Approved on 21/1/2004.

ARD also provoke severe diseases, frequent admissions and death among adults older than 60 years of age.⁴ Adults presented from one to three episodes of ARD,¹ per year which provokes much work abstention and individual, enterprise and state national financial loss.⁵ Unfortunately, particularly among children, ARDs are considered "normal", by the population as well as by the majority of health professionals.

Furthermore, ARD does not figure among the diseases of national compulsory notification. Thus, more precise data concerning the epidemiological trends of ARDs are scarce.³ Since 1995, ARDs have been monitored by the municipal center of epidemiological surveillance in Fortaleza, Ceará, [situated in the Brazilian Northeast].

The objective of this study is to describe the main epidemiological characteristics of acute respiratory disease cases informed by public health centers.

METHODS

The definition of ARD utilized for the purpose of data collection was "every inflammatory process, whether or not it is infectious, which affects the respiratory tract.⁴ Therefore, it may occur in the nose, ears, pharynxes, trachea, bronchi and lungs.⁶

Classification in pneumonia and non pneumonia was made according to the diagnosis registered in the report made by the physician who attended the case. In general, diagnosis of pneumonia in the out-patients health centers, was based on the patient history and physical examination, looking for the presence of unusually rapid breathing and retraction of rib muscles at each breath.⁸

In 1995, the notification of ARD was implemented. The number of notifying public health centers stabilized in 1996, having encompassed all public health care centers and those which had celebrated covenants

with *SUS*, including both emergency hospitals and outpatient services in Fortaleza. These health centers provided information for this study. According to estimates, 70% of Fortaleza's population is attended by *SUS*. Private clinics rarely inform health surveillance officials of any of the diseases included among those of national compulsory notification or of ARDs.

ARDs were consolidated weekly in a specific form filled out at the healthcare centers, based on the medical records registered by the attending physician, and distributed according to classification in non pneumonia or pneumonia and by age group (infants aged less than one year old, from one to four, from five to nine and older than 10 years old). The consolidated reports followed the same flux as the diseases of compulsory notification: each health center sent its records to the *Secretaria Executiva Regional (SER)* [Regional Executive Secretary] in which the health center was located, and each *SER* consolidated the data from its centers and sent it to the *Célula de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (CEVEPI)* [Epidemiological Surveillance Cell of Department of Health of Fortaleza-Municipality], where the data from the six *SERs* were reunited.

At the *CEVEPI*, data was organized and stored in a databank utilizing the Excel program. There is a file for data from each *SER*, organized according to each epidemiological week.

Descriptive analysis of the cases of ARD attended in out-patient services between 1996 e 2001 was undertaken.

Information concerning pluviometrics was obtained from the *Fundação Cearense de Meteorologia (Funceme)* [Ceara State Foundation of Meteorology].

RESULTS

From 1996 to 2001, 2,050,845 cases of ARD were

Table 1 - Cases of acute respiratory diseases by month and year. Fortaleza, CE, 1996-2001.

Year	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Total
Jan	13,403	26,113	17,644	18,358	20,813	18,092	114,423
Feb	14,133	18,194	25,175	22,643	24,971	16,392	121,508
Mar	21,705	21,284	32,430	40,997	34,072	21,487	171,965
Apr	27,687	27,213	39,839	40,593	30,334	30,452	196,108
May	43,496	29,463	34,469	40,449	36,381	37,667	221,925
June	34,166	38,612	28,590	45,158	37,106	42,443	226,075
July	29,236	27,279	28,274	29,467	25,539	26,825	166,620
Aug	25,865	30,707	24,158	27,565	30,185	31,033	169,513
Sept	24,093	27,923	32,334	34,417	34,190	38,862	191,819
Oct	22,595	31,076	26,953	28,762	24,827	35,202	169,415
Nov	23,789	22,922	24,592	25,682	26,643	27,167	150,795
Dec	17,498	17,072	22,728	30,608	25,799	28,765	142,470
Total	305,875	317,858	337,186	384,679	350,860	354,387	2,050,845

Source: *Célula de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza* [Epidemiological Surveillance Cell of the Department of Health of the Municipality of Fortaleza]

Table 2 - Cases of acute respiratory disease by year and classification, Fortaleza, CE, 1996-2001.

Year	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Total
Pneumonia	26,662	19,281	22,243	33,000	30,375	27,109	158,670
Not pneumonia	279,213	298,577	314,943	351,679	320,485	327,278	1,892,176
Total	305,875	317,858	337,186	384,679	350,860	354,387	2,050,845

Source: SMS/ COPS/ Cálculo de Vigilância Epidemiológica [Epidemiological Surveillance Cell of the Department of Health of the Municipality of Fortaleza]

informed. In general, the months of May and June had the largest number of notifications, having presented an average of 36,978.7 cases in May and 37,679.2 cases in June. The months of the year which presented the smallest number of cases of ARD were January and February. From March until June, the number of cases tended to increase and, from then on, the tendency was to decrease (Table 1).

From 1996 to 1999, the number of cases of ARD tended to increase, the latter being the year with the largest number of notifications. A tendency towards stabilization was noted between 2000 and 2001. The general incidence of ARD demonstrated a small variation between 1997 and 2001, except for the year 1999, when a peak was observed.

It is not always possible to identify a correlation between pluviometric indexes and the number of cases of ARD: the increase in the number of cases just after the rain may be observed as well as the lack of any kind of correspondence with the rain (Figure).

A similar distribution may be observed for both diseases of the superior respiratory tract and pneumonias, isolatedly and for ARDs among infants under one year of age.

From 1996 to 2001 the pneumonias represented, on the average, 7.7% of the cases of ARD notified, varying from 6.1%, in 1997, to 8.7%, in 1996 and in 2000 (Table 2).

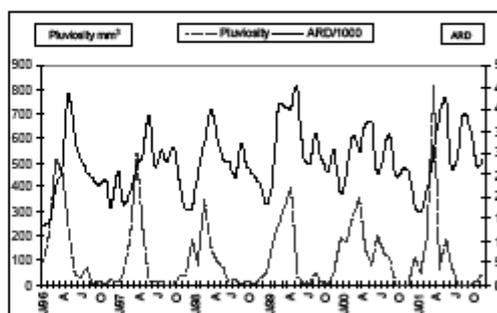
Approximately 38.8% of the cases of ARD (797,677 cases) occurred among children aged one to four years old. The other age groups, including the one with children aged ten or older, are represented by roughly 20% of the cases. The greatest risk group was the one composed by infants under one year of age; the incidence among them was 1,115.7 cases for each thousand infants younger than one year of age. Among children aged one to four, the incidence of ARD cases was 516.2/1,000, among children ranging in age from five to nine years old it was 209.3/1,000 and among those over ten it was 35.4/1,000 (Table 3).

DISCUSSION

There was little variation in the incidence of ARD during the study period, except for the elevation in the number of cases in 1999, suggestive of an epidemic in Fortaleza. The annual median of notifications during these six years was 341,808 cases, with a monthly average of 20,484 cases. If the distribution of cases were uniform among the 100 notifying centers, the average would be 205 cases per month. Thus, a physician would be necessary to attend these cases, being that 70% of the cases attended by him would be ARDs. However, during the periods of higher incidence, the average number of cases would double, and the number of professionals attending these cases would have to be reformulated.

It was verified that the number of cases per month, on the average, begins to increase in March and to decrease from July onwards. This suggests that the behavior of the ARDs in the municipality of Fortaleza is different than that observed in the Southeast region of the country.^{2,5}

The age groups utilized in this study represented a limitation for a more detailed analysis of ARD among the elderly. These age groups were defined for acute diarrheas and ARD during the cholera epidemic in the Northeast, when the greatest concern was early detection of cholera and monitoring ARD during in-



Source: Fundação Cearense de Meteorologia (Funceme)/ Epidemiological surveillance cell of the Secretaria Municipal de Fortaleza

Figure - Cases of acute respiratory diseases and monthly as well as annual pluviosity, Fortaleza, Ce, 1996-2001.

Table 3 - Cases and incidence of acute respiratory diseases by year and age group, Fortaleza, CE, 1996-2001

Year	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Total
Age group (years)							
<1	65,134	62,312	65,792	70,416	60,210	56,812	380,676
1 to 4	132,313	137,228	139,138	146,943	122,277	119,778	797,677
5 to 9	58,513	58,443	64,700	74,401	73,990	72,712	402,759
10 and +	47,993	58,203	65,586	90,741	92,069	102,111	456,703
Total	305,875	317,858	337,186	384,679	350,860	354,387	2,050,845
			Incidence per thousand inhabitants				
<1	1,608.7	1,501.5	1,553.4	1,629.5	1,366.2	1,265.4	1,115.7
1 to 4	721.5	730.1	725.4	750.8	612.6	589.0	516.2
5 to 9	255.3	248.8	269.9	304.2	296.8	299.8	209.3
10 and +	31.7	37.5	41.5	56.2	56.0	60.5	35.4
Global	155.6	157.8	164.0	183.4	164.1	162.6	123.4

Source: SMS/ COPS/ Cálculo de Vigilância Epidemiológica [Epidemiological Surveillance Cell of the Department of Health of the Municipality of Fortaleza]

fancy. By now, the most important age groups for this monitoring, could be re-evaluate taking into consideration the gravity which respiratory diseases may assume among older adults.

Data collected does not allow us to assess gravity and evolution of the patients, since these cases were not submitted to in-depth investigation and the great majority only received ambulatory care. The residential addresses of the patients is not registered and because of the mobility of the patients, who can seek care in any public health care center independent from the distance of their homes, cases distribution according to the location in which they were attended may not coincide with their place of residence.

ARDs monitoring strategy need to be refined. It is possible that upon adequately filling out the information on diagnosis, within the *Sistema de Informação de Atendimento Ambulatoriais (SAI-SUS)* [Ambulatory Care Information System], a more precise epidemiological picture will be revealed, without increasing the costs of ARDs and other diseases. While this goal has not yet been attained, it is necessary to improve the quality of information and analysis in order to improve planning of health interventions. This, in turn, will make it possible to take better care of these illnesses and to undertake prevention of the more serious diseases and their complications, as well as validation studies which make improvements possible.

REFERENCES

- Anderson LJ, Patriarca PA, Hierholzer JC, Noble GR. Viral respiratory illness. *Med Clin North Am* 1983;67:1009-30.
- Barata RCC, Waldman EA, Moraes JC, Guibu IA, Rosov T, Takimoto S. Gastroenterites e infecções respiratórias agudas em crianças menores de cinco anos em área de região sudeste do Brasil, 1986-1987. I- infecções respiratórias agudas. *Rev Saúde Pública* 1996;30:553-63.
- Benício MHA, Cardoso MRA, Gouveia NC, Monteiro CA. Tendência secular da doença respiratória na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Pública* 2000;34(Supl):91-101.
- Fuchs SC, Maynard RC, Costa LF, Cardoso A, Schierholt R. Duration of day-care attendance and acute respiratory infection. *Cad Saúde Pública* 1996;12:133-40.
- Godoy DV, Zotto CD, Bellicanta J, Waschanfelder F, Nacif SB. Doenças respiratórias como causa de internações hospitalares de pacientes do Sistema Único de Saúde num serviço terciário de clínica médica na região nordeste do Rio Grande do sul. *Pneumologia* 2001;27:193-8.
- Graham NMH. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol Rev* 1990;12:149-78.
- Halpern R, Halpern S, Glugliani ERJ. Doença respiratória aguda na criança. In: Duncan BB, Schmidt MI, Glugliani ERJ. *Medicina ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1990. p. 336-40.
- Ministério da Saúde. Assistência à criança com infecção aguda: módulo I. Brasília (DF): 1997.
- Nogueira, SA. Infecções das vias respiratórias. I. Infecções das vias aéreas superiores. In: Schachter M, Marangoni DV. *Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 263-71.
- Stralioatto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96:155-8.
- World Health Organization. Reducing mortality from major killing of children. *Fact Sheet* [serial online] 1998; 178. Available from <URL: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact178.html>> [2002 fev 10].

Artigo Original

Impacto da vacinação de maiores de 60 anos para influenza sobre as internações e óbitos por doenças respiratórias e circulatórias em Fortaleza - CE - Brasil*

Influenza vaccination of individuals over the age of 60: impact on hospital admissions and deaths from respiratory and circulatory diseases in Fortaleza, Brazil

MÔNICA CARDOSO FAÇANHA¹

RESUMO

Objetivo: Este estudo tem por objetivo avaliar o impacto da vacina da influenza sobre internações e óbitos por doenças respiratórias e circulatórias em Fortaleza - CE. **Métodos:** Analisaram-se os dados do Ministério da Saúde sobre óbitos (período 1995 a 2001) e internações por doenças respiratórias e circulatórias (1995 a 2003) em residentes de Fortaleza maiores de 60 anos. **Resultados:** Ocorreram 29.867 internações por doença do aparelho respiratório. Entre 1995 e 1998, a média anual foi de 3.067,3 (desvio-padrão de 365,8) e entre 1999 e 2003 a média foi de 3.519 (desvio padrão de 195,6), sem redução significativa quando corrigida pela população. Em relação a 1998, as internações não diminuíram em 1999 ($p > 0,641$), em 2002 ($p > 0,5$), nem em 2003 ($p > 0,72$); reduziram em 2000 ($p < 0,002$) e 2001 ($p < 0,0014$). Reduziram-se significativamente ($p < 0,05$) o número de óbitos e a taxa de mortalidade geral nos anos 1999, 2000 e 2001 em relação a 1998, sem diferença entre 2000 e 2001. A distribuição mensal das internações não foi modificada pela vacinação. **Conclusão:** Não foram demonstrados os resultados desejados com a vacinação de idosos. Sugerem-se estudos de sazonalidade do vírus para melhor definição da época ideal para vacinação.

Descritores: Influenza; Vacinação; Infecções respiratórias; Atestados de óbito; Tempo de internação

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to evaluate the impact of influenza vaccination on hospital admissions and deaths from respiratory and circulatory diseases in the city of Fortaleza, located in the state of Ceará, Brazil. **Methods:** Brazilian Health Ministry data regarding deaths from respiratory and circulatory diseases occurring between 1995 and 2001, as well as hospital admissions related to such diseases between 1995 and 2003, in both cases limited to residents of Fortaleza above the age of 60 years, were analyzed. **Results:** There were 29,867 admissions for respiratory disease. Between 1995 and 1998, the mean number of annual admissions was 3067.3 (standard deviation, 365.8). Between 1999 and 2003, the average was 3519 (standard deviation, 195.6). When adjusted for the increase in population, the difference between the two periods was less than significant. From 1998 to 1999, there was no significant reduction in the number of admissions from circulatory disease ($p > 0.641$). Nor was there a significant reduction from 1998 to 2000 ($p < 0.5$) or from 1998 to 2003 ($p > 0.72$), although there were significant reductions in 2000 ($p < 0.002$) and 2001 ($p < 0.0014$). There was a significant reduction in the number of deaths and in overall mortality rates during 1999, 2000 and 2001 in relation to 1998 ($p < 0.05$), with no difference between 2000 and 2001. The monthly distribution of admissions was not altered as a result of the vaccinations. **Conclusion:** Our data show that vaccination of the elderly did not achieve the desired results. This suggests that seasonality studies are needed in order to identify the ideal time of year for such vaccinations.

Keywords: Influenza; Vaccination; Respiratory tract infection; Death certificates; Length of stay

* Trabalho realizado no Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE) Brasil.

1. Professora de Clínica de Doenças Infecciosas do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência: Mônica Cardoso Façanha, Rua Pinto Madeira, 777, apto 701 - CEP: 60150-000 Centro, Fortaleza (CE) Brasil. Tel.: (85) 4009-8044, Fax: (85) 4009-8050; e-mail: mfaçanha@yukao.com

Recebido para publicação em 21/6/04. Aprovado, após revisão, em 26/4/05.

INTRODUÇÃO

A influenza é uma das doenças infecciosas que mais preocupa as autoridades sanitárias, devido à grande variabilidade antigênica do vírus e à possibilidade de um único indivíduo infectado poder transmiti-la para diversos indivíduos susceptíveis, o que pode provocar epidemias ou mesmo pandemias, usualmente abruptas, com pico em duas a três semanas e duração total de oito semanas.⁽¹⁾ Os menores de 23 meses e os maiores de 60 anos encontram-se entre os grupos mais vulneráveis a complicações e ao óbito por influenza.⁽²⁾ Também são considerados muito vulneráveis, e com indicação de vacinação contra influenza, os portadores de deficiência imunológica primária ou secundária, cardiopatias ou pneumopatias. Os profissionais de saúde que atuam na assistência das pessoas com doença respiratória ou que trabalham em asilos, e os profissionais que lidam com aves e suínos também seriam mais vulneráveis à aquisição da infecção.

A vacinação de pessoas idosas para influenza reduziu em até 19% o risco de internação por doença cardíaca, 23% por doenças cerebrovasculares, 32% por influenza ou pneumonia e em até 50% a mortalidade por todas as causas.⁽³⁾ A vacina administrada no Brasil é composta por duas cepas de influenza A (H3N2 e H1N1) e uma cepa de influenza B.⁽⁴⁾ As cepas virais isoladas de pacientes do hemisfério sul, inclusive as de maior circulação isoladas no Brasil, fazem parte da composição da vacina administrada no país. Há necessidade de cerca de seis meses para a produção, embalagem e distribuição da vacina e mais um ou dois meses para que seja administrada.⁽⁴⁾ Os anticorpos protetores passam a ser detectados uma a duas semanas depois da administração da vacina e o pico máximo de anticorpos ocorre entre quatro e seis semanas, o que idealmente deveria coincidir com o máximo da circulação do vírus.⁽⁵⁾

Até 2003, o Estado do Ceará não participava do Sistema de Vigilância da Influenza implantado em doze Estados das cinco regiões brasileiras. Entre os objetivos desse sistema incluem-se monitorar as cepas circulantes do vírus da influenza, acompanhar a morbimortalidade produzida pela influenza e avaliar o impacto da vacina.⁽⁶⁾ Esse sistema detectou, em 2002, um pico de atendimento de síndrome gripal entre as semanas 29 e 40, correspondendo às regiões Sul e Sudeste e ao isola-

mento de vírus influenza B. Entre as semanas 15 e 19 de 2003, outro pico de atendimento de síndrome gripal foi detectado, correspondendo aos surtos nas regiões Centro-oeste e Norte e ao isolamento do vírus influenza A (H1N2).⁽⁷⁾ Em Fortaleza (CE), estudos etiológicos de doenças respiratórias agudas com isolamento viral têm sido feitos em crianças. Entre agosto de 1984 e agosto de 1986, realizou-se um estudo de base comunitária, com 175 crianças menores de cinco anos de idade com doença respiratória aguda, das quais 5,9% dos isolamentos virais foram de vírus influenza. Houve associação do isolamento de vírus influenza com o período chuvoso. Vírus influenza foram isolados entre fevereiro e abril de 1985 e de 1986 e outubro e novembro de 1984 e 1985.⁽⁸⁾ Em um estudo de base hospitalar com crianças, realizado entre janeiro de 2001 e junho de 2003, recuperou-se o vírus influenza em 27,65% dos isolamentos. Chama-se a atenção para o fato de que isolamentos de vírus influenza e vírus sincicial respiratório ocorreram apenas entre os meses de janeiro e junho, enquanto que adenovírus e para-influenza 3 podem ser recuperados em qualquer época do ano.⁽⁹⁻¹¹⁾

Devido ao crescimento da população idosa e à sua vulnerabilidade, o Ministério da Saúde introduziu a vacinação para influenza dos maiores de 65 anos em 1999 e dos maiores de 60 anos a partir do ano 2000. O Brasil tem ultrapassado a meta de 70% de indivíduos vacinados estabelecida pelo Ministério da Saúde.⁽¹²⁾ Em Fortaleza, as campanhas de vacinação do idoso têm começado entre os dias sete e 23 de abril, estendendo-se até o mês de maio. O município tem alcançado coberturas crescentes, que variaram de 80% em 1999 a 92% em 2003.⁽¹³⁾ A vacina antipneumocócica não está incluída entre as vacinas administradas em massa a idosos durante as campanhas em Fortaleza; está prevista apenas para idosos institucionalizados.

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto da vacinação para influenza sobre as internações por doenças respiratórias e doenças cardiovasculares, e óbitos em maiores de 60 anos.

MÉTODOS

Fortaleza apresenta pouca variação de temperatura ao longo do ano. Entre 1995 e 2000, a temperatura absoluta máxima registrada foi de 33° C e

a mínima, de 21° C. A principal variação climática relaciona-se com a estação chuvosa, que ocorre nos primeiros meses do ano, durando entre três e cinco meses, em geral entre fevereiro e junho.⁽¹¹⁾

Foram revistos os registros de internações hospitalares de maiores de 60 anos de idade residentes em Fortaleza, no período de 1995 a 2003,⁽¹²⁾ e os arquivos do Sistema de Informação em Mortalidade, entre 1995 e 2001,⁽¹⁴⁾ disponibilizados pelo Ministério da Saúde através do Banco de Dados do Ministério da Saúde - DATASUS. A partir dessa fonte de dados é possível elaborar tabelas selecionando o ano de ocorrência, município, sexo, idade e diagnóstico, entre outras variáveis, através do programa *Tabnet*, que também está disponibilizado. Óbitos e internações estão classificados de acordo com o Código Internacional de Doenças - Nona Revisão (CID-9) no período de 1995 a 1997 e com o Código Internacional de Doenças - Décima Revisão (CID-10) no período de 1998 a 2001. Os dados obtidos a partir dos registros de internações hospitalares foram utilizados como numerador no cálculo de coeficientes de internação e aqueles obtidos a partir do Sistema de Informação em Mortalidade compuseram o numerador do cálculo dos coeficientes de mortalidade.

Para os cálculos dos coeficientes de internação e de mortalidade específica por faixa etária e causa, a população utilizada foi a estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e di-

vulgada pelo Ministério da Saúde.⁽¹⁴⁾

As análises foram feitas através do programa *Epi-Info* 6.04, utilizando-se o teste do qui-quadrado.⁽¹⁴⁾

RESULTADOS

Entre 1995 e 2003 foram internados 29.867 maiores de 60 anos por doenças do aparelho respiratório, com média anual de 3.318,6 internações e desvio-padrão (DP) de 355,6. Entre 1995 e 1998 a média anual foi de 3.067,3 (DP: 365,8), enquanto que entre 1999 e 2003 a média foi de 3.519,6 (DP: 195,6). A média mensal foi de 2.488,9 (DP: 411,5), sendo que entre 1995 e 1998 a média foi de 1.022,4 variando entre 858 em novembro e 1.321 em abril (DP: 145,2), e entre 1999 e 2003 a média foi de 1.466,5 (DP: 195,6). Em termos de números absolutos, houve redução no número de internações no período pós-vacina apenas em relação a 1995.

Corrigindo o número de internações em relação à população e tomando o ano de 1998 como referência, observa-se que não houve redução significativa entre os coeficientes de internação anteriores e posteriores ao início da vacinação nem para as doenças do aparelho respiratório em geral, nem para gripe ou pneumonia ($p > 0,05$) (Figura 1). Comparando-se ano a ano, observou-se que houve redução entre 1995 e 1996, aumento em 1997, estabilização em 1998, novo crescimento

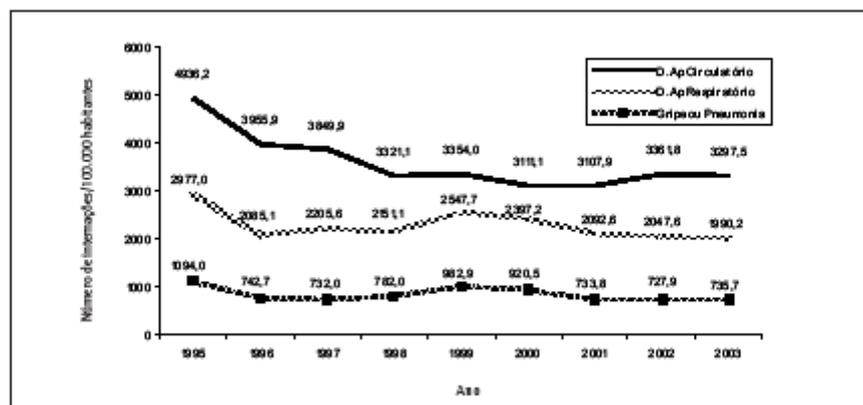


Figura 1 - Internações por doença do aparelho respiratório e por gripe ou pneumonia por cem mil habitantes maiores de 60 anos, Fortaleza - CE, 1995-2003

TABELA 1

Coefficiente de internações através de autorizações de internações hospitalares (AIH) por doenças do aparelho circulatório, cerebrovascular, isquêmica do coração, respiratório, pneumonia e gripe e doença pulmonar obstrutiva crônica em maiores de 60 anos, por ano, em Fortaleza-CE, 1995-2003

Ano	Aparelho circulatório	p em relação ao ano anterior	Doença cerebrovascular	p em relação ao ano anterior	Doença isquêmica do coração	p em relação ao ano anterior	Aparelho respiratório	p em relação ao ano anterior	Pneumonia e gripe	p em relação ao ano anterior	DPOC	p em relação ao ano anterior
1995	4936,2		930,7		864,4		2977,0		1094,0		982,9	
1996	3955,9	0,0000	801,2	0,0000	649,9	0,0000	2085,1	0,0000	742,7	0,0000	749,5	0,0000
1997	3849,9	0,0240	815,8	0,0252	668,2	0,1121	2205,6	0,3025	732,0	0,4483	814,3	0,0000
1998	3321,1	0,0000	688,2	0,0000	594,5	0,0000	2151,1	0,1357	782,0	0,3748	534,9	0,0000
1999	3354,0	0,6794	757,8	0,0000	567,7	0,0133	2547,7	0,0000	982,9	0,0000	594,7	0,0000
2000	3111,1	0,0000	717,1	0,0008	533,6	0,0011	2397,2	0,0000	920,5	0,0000	627,8	0,0028
2001	3107,9	0,4237	695,9	0,0755	522,7	0,2901	2092,6	0,0000	733,8	0,0000	631,6	0,7357
2002	3361,8	0,0134	914,5	0,0000	650,8	0,0000	2047,6	0,2220	727,9	0,6380	677,9	0,0000
2003	3297,5	0,1516	716,7	0,0000	719,7	0,0000	1990,2	0,1552	735,7	0,9188	608,3	0,0000

Entre o ano de 1996 e o ano de 2000 houve redução de internação por doença do aparelho circulatório, doença cerebrovascular, doença isquêmica do coração, aparelho respiratório, pneumonia e gripe e DPOC ($p < 0,0000$).

em 1999, redução em 2000 e em 2001, e estabilização em 2002 e 2003 (Tabela 1). Se comparados apenas os anos em que houve contagem da população (1996) ou censo (2000), houve redução das internações ($p < 0,00001$).

No que diz respeito aos coeficientes de internação por doenças do aparelho circulatório, tomando-se como referência o ano de 1998, constatou-se que não houve redução em 1999 ($p > 0,641$), houve redução em 2000 ($p < 0,002$) e 2001 ($p < 0,0014$), voltando aos patamares de 1998 em

2002 ($p > 0,5$) e 2003 ($p > 0,72$). Também não foi possível observar diferença entre 2000 e 2001 ($p > 0,95$) (Figura 1). Houve tendência decrescente entre 1995 e 2000, passando a crescente até 2003 (Tabela 1).

A distribuição do somatório dos casos por mês corrigidos pela população, nos períodos de 1995 a 1998 e de 1999 a 2003, mostra quase uma superposição das duas curvas, sem diferença entre os grupos de meses dos períodos anterior e posterior ao início da vacinação ($p > 0,05$) (Figura 2).

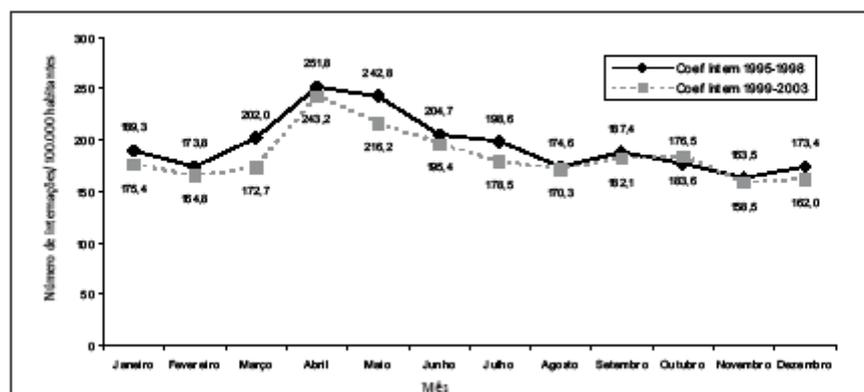


Figura 2 - Incidência de internações por doenças do aparelho respiratório por mês, no período 1995-1998 e 1999-2003, Fortaleza - CE

TABELA 2
Mortalidade por doenças do aparelho respiratório e circulatório, óbitos e mortalidade geral de maiores de 60 anos, por ano, em Fortaleza - CE, 1995-2001

Evento	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Doenças do aparelho circulatório	1.963	1.892	1.917	1.990	1.997	1.767	1.745
Doenças do aparelho respiratório	497	524	626	708	835	662	642
Óbitos por todas as causas	5.165	2.416	2.543	2.698	2.832	2.429	2.387
Mortalidade por doença do aparelho respiratório*	4,1	4,0	4,6	5,1	5,9	4,1	3,9
Mortalidade por doença do aparelho circulatório*	16,3	14,4	14,2	14,5	14,2	11,0	10,7
Mortalidade geral*	42,8	38,4	40,7	41,6	43,6	34,3	36,3

* Número de óbitos de maiores de 60 anos/100.000 habitantes maiores de 60 anos por ano

Houve redução significativa ($p < 0,05$) no número de óbitos (Tabela 2) e na taxa de mortalidade geral dos maiores de 60 anos nos anos 1999, 2000 e 2001 em relação a 1998. Comparando-se 2000 e 2001, houve aumento na taxa de mortalidade geral ($p < 0,004$). A mortalidade por doenças respiratórias aumentou entre 1998 e 1999 ($p < 0,005$) e diminuiu em 2000 e 2001 ($p < 0,0001$). Entre 2000 e 2001 não houve redução significativa ($p > 0,36$). A mortalidade por doenças do aparelho circulatório não teve diferença significativa ($p = 0,34$) entre 1998 e 1999, mas foi menor do que em 1998 nos anos 2000 e 2001 ($p < 0,0001$). Não houve diferença significativa entre 2000 e 2001 ($p = 0,34$) (Figura 3).

DISCUSSÃO

Entre as limitações deste estudo encontram-se: apenas cerca de 70% da população de Fortaleza é integralmente atendida pelo Sistema Único de Saúde, uma vez que os outros 30% vêm mantendo planos de saúde privados; o número de internações pelo Sistema Único de Saúde é limitado pela disponibilidade de leitos e de autorizações para internação hospitalar, o que pode levar a uma demanda reprimida de admissões hospitalares; a causa de internação é a informada como o diagnóstico principal, definido como sendo o que motivou a internação (no decorrer desta, pode haver mudança no diagnóstico, nem sempre registrada no documento).⁽⁸⁾

A população de maiores de 60 anos de Fortaleza sofreu aumentos bruscos em 1996, quando cresceu em cerca de dez mil pessoas, depois passou a crescer cerca de três mil pessoas por ano, até que entre 1999 e 2000 aumentou em quase vinte mil habitantes, voltando a crescer em cerca de três mil pessoas em 2001. Esses aumentos coincidiram com a recontagem da população que ocorreu em 1996 e o censo de 2000. É possível que se o crescimento da população tivesse sido mais homogêneo não se observasse essa redução na taxa de mortalidade, inclusive porque quando as discrepâncias diminuíram (entre 2000 e 2001) a redução deixou de existir. O mesmo raciocínio pode ser aplicado em relação aos coeficientes de internação.

As epidemias de influenza ocorrem predominantemente no inverno, nas regiões em que essa estação coincide com o frio e com o pico das doenças respiratórias agudas e suas complicações.⁽⁹⁾ Em Fortaleza, o período de maior atendimento a doenças respiratórias agudas acontece entre março e junho.⁽¹⁰⁾ O maior número de internações tem ocorrido em

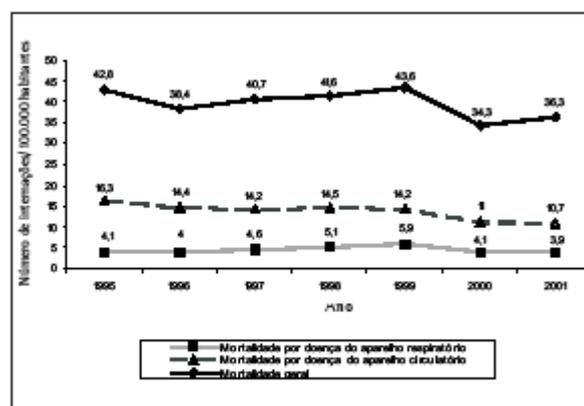


Figura 3 - Mortalidade geral, por doenças do aparelho respiratório e circulatório por ano, Fortaleza - CE, 1995-2001

março e abril. Se este é o período de maior circulação do vírus da influenza, a segunda quinzena de fevereiro seria a época ideal para a administração da vacina, uma vez que deve ser aplicada, de preferência, pelo menos duas semanas antes da chegada do vírus.⁽¹⁾ A vacina sendo aplicada entre abril e maio teria sua efetividade reduzida, uma vez que no pico da epidemia os idosos ainda não teriam anticorpos em quantidade protetora.

Em São Paulo (SP), uma redução no número de episódios compatíveis com gripe foi detectada em idosos vacinados, em relação aos não vacinados, mas não houve diferenças significativas no número de hospitalizações em geral ou por doença respiratória, e no uso de antibiótico em geral ou em doenças respiratórias.⁽¹⁷⁾

Em Maceió (AL), os vírus da influenza foram isolados com maior frequência da orofaringe e nasofaringe de crianças de duas unidades-sentinelas em julho, setembro, outubro e dezembro. Caso a distribuição dos vírus da influenza em Fortaleza tivesse uma sazonalidade semelhante à de Maceió, era de se esperar uma efetividade maior da vacinação.⁽¹⁸⁾ Não foram encontrados relatos de isolamento de vírus influenza de idosos em Fortaleza. Há relato de isolamento de vírus influenza de nasofaringe de crianças, exclusivamente no primeiro semestre, entre fevereiro e junho, no período de janeiro de 2001 a junho de 2003.⁽⁷⁻¹¹⁾

Considerando-se que a vacina contra influenza administrada a idosos, em última análise, tem o objetivo de reduzir o risco de adoecer gravemente e morrer por suas complicações, pelos dados analisados, não foi possível aferir sua efetividade na população de idosos de Fortaleza. Há a possibilidade de que a infecção tenha ocorrido antes da administração da vacina, ou pode ter sido introduzido outro subtipo viral, como ocorreu no Pará. Sugerem-se estudos sobre a sazonalidade do vírus da influenza em Fortaleza, para que a época ideal para a campanha de vacinação seja reavaliada.

REFERÊNCIAS

- Forleo-Neto E, Walker E, Santos VJ, Palva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;26(3):267-74.
- Harger AS, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(11):1-40. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(33):743.
- Barros PR. O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. *Boletim Epidemiol [periódico na Internet]*. 2004; [citado 2004 Out 6]:1-7. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/boletim_eletronico_epi/Boletim_eletronico_01_04.pdf
- Gross PA. Preparing for the next influenza pandemic: a reemerging infection. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):682-5.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask E, Pilbrandt K, Iwanow M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac diseases and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1322-22.
- Arruda B, Hayden FG, McAuliffe JF, Sousa MA, Metz SB, McAuliffe MI, et al. Acute respiratory viral infections in ambulatory children of urban northeast Brazil. *J Infect Dis*. 1991;164(2):252-8.
- Moura FBA, Cavalcante PFO, Fortado FM, Monteiro RM, Carvalho SBLM. Infecções respiratórias virais em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin-Portaleza, CE [abstract]. In: 12 Congresso Brasileiro de Infectologia; 2003 Ago 31- Set 3; Goiânia-GO. Anais. Goiânia: Sociedade Goiana de Infectologia; 2003.
- Fortado FM, Fortado PVS, Mendes ACS, Carvalho SBLM, Moura FBA. Vigilância de influenza em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, durante três anos consecutivos (2001- 2003) [abstract]. In: 12 Congresso Brasileiro de Infectologia; 2003 Ago 31- Set 3; Goiânia-GO. Anais. Goiânia: Sociedade Goiana de Infectologia; 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde. Campanha Nacional de Vacinação: Informe técnico 2004. Brasília, DF. [citado 2004 Maio 20]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/doses_aplicadas.pdf
- Ceará. Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza. Campanha nacional de vacina contra a gripe para os maiores de 60 anos; Informe técnico 2004. Fortaleza: Coordenadoria de Políticas de Saúde; 2004.
- Ceará. Centro de Estratégias de Desenvolvimento do Estado do Ceará Iplance Fundação Instituto de Pesquisa e Informação do Ceará. Anuário Estatístico do Ceará 2001. Fortaleza, CE: Iplance; 2001. V.10. Tome 1. 88p.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Morbidade e Informações epidemiológicas. Morbidade hospitalar de SUS por local de residência - Brasil [texto na Internet]. Brasília. [citado 2004 Maio 24]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/snk/mrm.asp.htm>
- Brasil. Ministério da Saúde. Estatísticas vitais - Mortalidade e nascidos vivos - Mortalidade geral [texto na Internet]. Brasília. [citado 2004 Maio 31]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm#EstatVital>
- Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Informações demográficas e socioeconômicas - População residente [texto na Internet]. Brasília. [citado 2004 Maio 24]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm#DemogSocio>
- Centers for Diseases Control and Prevention. *Epi-info*. version 6.04. Atlanta; 2001.
- Façanha MF, Pinheiro AC. Distribution of acute respiratory diseases in Brazil from 1996 to 2001, Brazil. *Rev Saude Pública*. 2004;38(3):346-50.
- Gutierrez BB, Li HV, Santos ACS & Lopes MR. Effectiveness of influenza vaccination in elderly outpatients in São Paulo city, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2001;43(6):217-20.
- Oliveira JF, Sá JPO, Cruz MBM. Identificação e monitorização do vírus influenza A e B, na população de Maceió. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004;9(1):241-6.

Comportamento das doenças diarréicas agudas em serviços de saúde de Fortaleza, Ceará, Brasil, entre 1996 e 2001

Acute diarrhea treated by health care services in Fortaleza, Ceará State, Brazil, from 1996 to 2001

Mônica Cardoso Façanha ^{1,2}
Alicemaria Clarlíni Pinheiro ²

¹ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil.
² Coordenadoria de Políticas de Saúde, Secretaria Municipal de Saúde, Fortaleza, Brazil.

Correspondência
M. C. Façanha
Universidade Federal do Ceará, Rua Pinto Martins 777, apto. 701, Fortaleza, CE 60150-000, Brazil.
mfacanha@ufc.br
mfacanha@yahoo.com

Abstract

Diarrhea is still an important cause of morbidity and mortality among children under five years old. It is not mandatory to report diarrheal diseases, and the statistics are not accurate. The objective of this study was to describe follow-up of acute diarrhea in Fortaleza, the capital of Ceará State, Brazil. From 1994 to 2001, cases of acute diarrhea were reported by 100 health care units using a standardized form, keyed-in and analyzed by month, age group, treatment plan, place of treatment, and place of residence. There were 489,069 cases reported, with an annual average of 81,511. February and March had the highest monthly rates. Incidence in infants (< 1 year) was 538.8, three times that of children from 1 to 4 years and 13 times the rate in the 5-to-9-year bracket. All areas in the city reported cases of diarrhea. Diarrhea shows a persistently high incidence, mainly among infants, and merits attention as a major public health problem.

Infantile Diarrhea; Infant Mortality; Child Health

Introdução

Cerca de dois milhões de crianças morrem a cada ano nos países subdesenvolvidos em consequência de doenças diarréicas, segunda maior causa de morte em crianças com menos de cinco anos de idade. As complicações mais frequentes decorrem da desidratação e desequilíbrio hidroeletrólítico. A médio e longo prazos, a repetição dos episódios de diarreia pode levar à desnutrição crônica, com retardo do desenvolvimento ponderal e, até mesmo, da evolução intelectual ¹.

Em torno de um milhão e oitocentas mil vidas poderiam ser salvas (mais de 90,0%), uma vez que a diarreia pode ser prevenida ou tratada ². O coeficiente de mortalidade infantil por diarreia no Brasil apresentou declínio nas últimas décadas. Em Salvador, Bahia, houve redução de 25,9% em 1977 para 2,1% em 1998. Essa redução de 91,9% estaria associada a intervenções sanitárias e à terapia de reidratação oral ³. No ano 2000, o coeficiente de mortalidade infantil em Fortaleza, Ceará, foi de 23,3 por mil nascidos vivos e por diarreia foi de 0,95.

Em países desenvolvidos a frequência de quadros diarréicos em lactentes é de apenas 0,5 a 2 episódios/ano, enquanto que nas regiões em desenvolvimento pode chegar a 10 ⁴. Na cidade de São Paulo em 1995/1996, a incidência já havia alcançado um episódio/criança/ano, número que se aproxima daqueles dos

países desenvolvidos⁵. No ano 2000, em comunidades urbanas de baixa renda de Olinda e Recife, Pernambuco, a incidência anual corrigida e estimada a partir da incidência em 15 dias foi de 2,7 episódios/criança/ano⁶. Estudos de coorte mostram a incidência de 4 a 6 episódios por ano em crianças que vivem em condições desfavoráveis. As diarreias representam a segunda maior causa de consulta médica, precedida apenas pelas doenças respiratórias agudas. Representam cerca de 30,0% a 40,0% das consultas ao gastroenterologista⁷.

A associação do aumento do índice de contaminação bacteriológica de águas de poços do lençol freático superficial esta associada com as chuvas⁸. Essa piora da qualidade da água estaria associada ao escoamento das águas da chuva carregando excretas humanas e animais. O uso dessa água não tratada aumentaria a frequência de diarreias no período chuvoso.

As diarreias não fazem parte do elenco de doenças de notificação compulsória nacionais. Isso torna os números das diarreias ainda pouco conhecidos no Brasil⁹.

Com o advento da epidemia de cólera em 1991 no Peru, tomou-se necessário o conhecimento do comportamento das diarreias agudas, para que sua mudança servisse como indicador para detecção precoce da introdução da cólera em uma determinada região geográfica. Para isso, era necessário observar seu comportamento também em adultos, uma vez que são os adultos os primeiros acometidos quando a cólera é introduzida em uma área. Para essa observação, era necessário que houvesse mudanças na forma de acompanhar a ocorrência dessas doenças^{9,10}. Os instrumentos de registro dos casos foram revisados, adequados e padronizados para todo o país. Para a implantação desses formulários o Ministério da Saúde confeccionou módulos de treinamento que foram aplicados em Fortaleza, em 1994 e 1995.

As evoluções que esses formulários implementaram foram a introdução da faixa etária de maiores de dez anos de idade, a informação por plano de tratamento, por local de residência e uma análise dirigida para a detecção de surtos de diarreia. As pessoas responsáveis pelo preenchimento dos formulários deveriam comparar as informações da semana atual com as da semana anterior, e informar se tinha havido aumento no número de casos, se o aumento tinha sido em uma faixa etária ou região geográfica determinada e se tinha ocorrido maior número de casos com desidratação grave. Além disso, passou a sugerir a conduta para o diagnóstico etiológico e de fonte da infecção, como também para o controle do surto^{9,10}. Desta for-

ma, a análise dos casos de diarreia é mais específica quando feita na menor unidade de saúde do que quando é feita em nível central.

O objetivo deste estudo é descrever a distribuição das doenças diarreicas agudas por mês e ano, sua relação com os índices de pluviosidade, incidência por faixa etária e o plano de tratamento utilizado em unidades de saúde públicas.

Material e métodos

O dados apresentados neste estudo são o resultado das informações semanais de cem unidades de saúde, enviadas às Secretarias Executivas Regionais e, depois de sua consolidação, remetidas à Célula de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, no período de 1996 a 2001. Os dados foram analisados através do Epi Info 6.04.

Para fins de vigilância epidemiológica, diarreia aguda foi definida como o aumento do volume da água fecal, o que acarreta diminuição na consistência das fezes e aumento no número de evacuações e com duração de até duas semanas⁷.

Foi considerado como tendo usado o plano A de tratamento aquele paciente que recebeu prescrição de líquidos caseiros no domicílio, o que corresponde à ausência de sinais de desidratação. O plano B quando o doente precisou fazer uso de sais de reidratação oral, sob supervisão na unidade de saúde, para que se avaliasse se esse tratamento seria suficiente para evitar complicações. Esse tratamento é indicado para pessoas com algum sinal de desidratação. E, o plano C quando houve indicação de reidratação venosa, isto é, em pacientes com desidratação severa⁹.

Todas as unidades de saúde públicas e conveniadas do Sistema Único de Saúde (SUS), hospitalares e ambulatoriais informaram seus atendimentos nos serviços de urgência e nos ambulatórios. As clínicas particulares não informaram seus atendimentos. Estima-se que 70,0% da população de Fortaleza seja atendida nesses serviços.

Foram treinados profissionais das seis regiões administrativas em que Fortaleza encontra-se dividida, denominadas Secretarias Executivas Regionais (SER), de todas as unidades ambulatoriais que atendiam diarreias, de todos os hospitais públicos municipais e de hospitais conveniados do SUS com serviço de emergência. Além da notificação e monitorização dos casos de diarreia, o treinamento também teve como objetivos padronizar a defini-

ção de caso, a avaliação de grau de desidratação, o tratamento e a intervenção para o controle de surtos. A informação passou a ser semanal para que houvesse tempo hábil de implementar medidas de controle.

Para o cálculo de incidência foi utilizado como numerador o número de pacientes com um episódio de doença diarreica aguda dividido por mil habitantes do Município de Fortaleza, no ano de ocorrência da doença que o levou a procurar assistência médica. A população utilizada para o cálculo de incidência de episódios de diarreia foi a estimada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) baseada no censo de 2001. Os índices pluviométricos foram informados pela Fundação Cearense de Meteorologia (FUNCEME).

Resultados

No período de 1996 a 2001 foram informados 489.069 casos de doenças diarreicas agudas, com média anual de 81.511,5 (DP = 9.169) de notificações (Tabela 1). Os primeiros meses do ano, especialmente fevereiro e março, apresentaram médias mais altas que as observadas no segundo semestre, mais especificamente a partir de junho. A proporção de pacientes com registro de atendimento no primeiro semestre foi maior do que a registrada no segundo ($p < 0,01$). Quando se compara a média mensal de pluviosidade com a incidência de diarreias agudas, observa-se uma associação temporal entre a intensidade das chuvas e o número de casos (Figura 1).

A distribuição dos casos de doenças diarreicas agudas por faixa etária manteve-se aproximadamente estável. Isto é, as crianças entre 1 e 4 anos foram as mais representadas, seguidas pelas menores de um ano. As pessoas com dez anos e mais de idade ficaram em terceiro lugar e em quarto os que tinham entre 5 e 9 anos (Tabela 2). Considerando-se a incidência de episódios de diarreia, a dos menores de um ano foi 3,8 vezes maior do que os de 1 a 4 anos e 13,5 vezes maior do que os de 5 a 9 anos. Entre 1996 e 2001, a média de incidência de episódios de diarreia em menores de um ano foi de 538,8 casos por cada mil menores de um ano, 150,2 por mil crianças entre 1 e 4 anos, 40,7 por mil de 5 a 9 anos e 10,6 para cada mil pessoas com dez ou mais anos de idade. O risco dos menores de um ano de adoecerem (ou de serem levados às unidades públicas de saúde por diarreia) é 3,59 vezes maior do que o das crianças de 1 a 4 anos (IC95%: 3,52-3,65). Em relação às de 5 a 9 anos, o risco dos menores de um ano é 10,93 vezes maior (IC95%: 10,63-11,24). O risco de crianças maiores de dez anos e adultos é 46,59 vezes menor (IC95%: 45,59-47,66) de ser atendido por diarreia numa unidade pública de saúde do que os menores de um ano.

Mais da metade do total de pacientes (65,0%) foi tratada com o plano A. Em torno de 20,0% dos pacientes precisaram ficar em observação na unidade de saúde recebendo soro de reidratação oral (plano B). Cerca de 12,0% tiveram indicação de reidratação venosa (plano C). Em 1,8% não se obteve a informação sobre que tratamento havia sido administrado aos pacientes (Tabela 3).

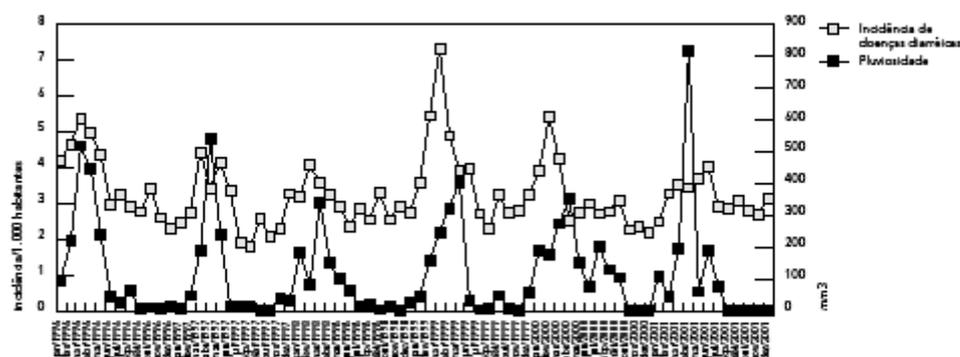
Tabela 1

Casos de diarreias agudas por ano e mês. Fortaleza, Ceará, Brasil, 1996-2001.

Mês	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Total
Janeiro	8.248	4.998	6.517	7.469	8.408	5.448	41.088
Fevereiro	9.168	5.563	8.366	11.424	11.589	7.129	53.239
Março	10.544	8.916	7.387	15.318	9.051	7.653	58.869
Abril	9.778	6.901	6.640	10.251	5.374	7.491	46.435
Mai	8.599	8.332	6.024	8.198	5.892	8.044	45.089
Junho	5.824	6.748	4.875	8.305	6.405	8.774	40.931
Julho	6.344	3.845	5.860	5.700	5.825	6.361	33.935
Agosto	5.698	3.580	5.241	4.845	5.933	6.220	31.517
Setembro	5.444	5.232	6.776	6.806	6.636	6.715	37.609
Outubro	6.687	4.161	5.248	5.738	4.859	6.050	32.743
Novembro	5.130	4.627	5.979	5.846	5.076	5.892	32.550
Dezembro	4.548	6.606	5.665	6.784	4.671	6.790	35.064
Total	86.012	69.509	74.578	96.684	79.719	82.567	489.069

Figura 1

Incidência de doenças diarreicas agudas e pluviosidade. Fortaleza, Ceará, Brasil, 1996-2001.



Fonte: Célula de Vigilância Epidemiológica, Coordenadoria de Políticas de Saúde, Secretaria Municipal de Saúde/Fundação Cearense de Meteorologia.

Tabela 2

Casos e incidência* de diarreias agudas por ano e faixa etária. Fortaleza, Ceará, Brasil, 1996-2001.

Faixa etária (em anos)	1996		1997		1998		1999		2000		2001	
	Casos	Incidência										
< 1	28.223	67,6,9	22.607	527,6	20.637	468,6	25.531	574,0	21.704	492,5	22.153	493,0
1-4	30.706	162,6	27.569	142,1	27.615	138,5	35.790	179,4	27.779	139,2	28.376	139,4
5-9	9.186	38,6	7.370	30,4	8.703	34,9	12.049	47,4	10.452	41,9	11.998	47,2
10 e +	16.337	10,5	11.259	7,0	16.231	9,9	22.431	13,5	18.822	11,4	18.669	11,1

* Incidência por 1.000 habitantes.

Tabela 3

Casos de diarreias agudas por ano e plano de tratamento. Fortaleza, Ceará, Brasil, 1996-2001.

Plano de tratamento*	1996		1997		1998		1999		2000		2001	
	Casos	%										
A	56.725	67,0	45.435	66,2	47.742	64,4	63.550	65,8	52.237	65,6	50.752	62,0
B	16.903	20,0	15.401	22,4	14.447	19,5	18.659	19,3	15.498	19,5	18.249	22,3
C	11.078	13,1	7.833	11,4	11.965	16,1	14.356	14,9	11.837	14,9	12.820	15,7

Fonte: Célula de Vigilância Epidemiológica, Coordenadoria de Políticas de Saúde, Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza.

* Plano de tratamento: A = tratamento domiciliar com líquidos caseiros; B = reidratação com soro de reidratação oral sob supervisão na unidade de saúde; C = reidratação venosa.

Discussão

A diarreia continua sendo um importante motivo de procura das unidades de saúde para assistência médica. De fevereiro a maio costuma ser o período do ano mais chuvoso no Município de Fortaleza. Nesse período as doenças respiratórias também acontecem com maior frequência. O aumento no número de casos de diarreia, logo depois dos picos de pluviosidade, pode estar associado à ingestão de águas de fontes diferentes das habituais, à contaminação do lençol freático por fossas sépticas ou à circulação de outros agentes etiológicos.

Apesar da grandeza dos números informados, existe a limitação da falta de universalidade, quando dados são analisados com base em procura espontânea dos serviços de saúde¹¹. Ainda há subnotificação, os casos de diarreias atendidos em clínicas e consultórios particulares não são comunicados, o que sugere que essa não deve ser a única fonte de informação sobre a ocorrência de diarreias a ser utilizada numa área com esses problemas de subnotificação e ainda mais porque é uma doença autolimitada. Com esse montante de casos informados, há necessidade de alocação de número de consultas médicas, número de profissionais e de insumos para o atendimento dessa população, especialmente das crianças menores, que superlotam as unidades de saúde e emergências.

A incidência foi calculada considerando toda a população, embora se saiba que a de maior renda não procura as unidades de saúde públicas e que crianças maiores e adultos, muitas vezes, se automedicam, não comparecendo à unidade de saúde. Considerando as faixas etárias dessa coleta de dados, observou-se que de uma faixa etária para a seguinte o decréscimo foi de cerca de 3,7 vezes. Em 1994, a incidência de diarreia entre crianças de 1 a 4 anos foi tão elevada quanto a de menores de um ano, possivelmente em decorrência da epidemia de cólera, que teve grandes proporções em Fortaleza entre 1992 e 1994.

Em virtude dos formulários de coleta de dados terem sido formatados com faixas etárias fixas, não foi possível separar as idades para análise mais detalhada daquelas pessoas com dez anos e mais de idade, embora a inclusão dessa faixa etária tenha representado uma evolução em relação ao conhecimento dos casos de diarreia tratados nas unidades de saúde públicas.

A proporção de utilização de cada um dos planos de tratamento tem se mantido estável ao longo dos anos. Este é um dos parâmetros utilizados para avaliação da introdução da cólera. Quando a cólera é introduzida, espera-se que ocorra mais desidratação e maior utilização de hidratação venosa, aplicação do plano C de tratamento. Vale salientar que, depois da introdução da monitorização das diarreias, os surtos de cólera tornaram-se muito escassos, não tendo sido possível testar a sensibilidade da monitorização das diarreias agudas para sua detecção. O fato da maioria dos casos informados ter sido tratado com o plano A, sugere que esses pacientes estão chegando para o atendimento ainda sem desidratação. Apenas para 14,0% dos casos informados foi indicada a hidratação venosa.

As diarreias têm alta incidência em todas as regiões da cidade, entretanto, são mais frequentes nas áreas mais pobres. Possivelmente por terem maior incidência real nessas áreas, mas também porque as pessoas de menor poder aquisitivo procuram mais as unidades públicas de saúde para o atendimento, e essas são as principais fontes de informação sobre os números das doenças diarreicas agudas.

Conclusão

As diarreias continuam sendo muito frequentes, acometem principalmente as crianças menores de cinco anos, têm levado os pacientes para o atendimento antes de apresentarem desidratação grave e têm relação temporal com as chuvas.

Resumo

Diarréias ainda são importantes causas de mortalidade e morbidade entre as crianças menores de cinco anos de idade. Não são doenças de notificação compulsória e seus números são pouco conhecidos. O objetivo deste estudo é descrever o comportamento das diarréias agudas em Fortaleza, Ceará, Brasil. Entre 1996 e 2001, cem unidades de saúde notificaram diarréias agudas por meio de um formulário padronizado, digitado e analisado por mês, faixa etária, plano de tratamento, local de atendimento e residência. Foram informados 489.069 casos, com 81.511,5 de média anual. Os meses de fevereiro e março tiveram maior número de casos. A incidência em menores de um ano foi de 538,8, três vezes maior do que naqueles de 1 a 4 anos e 13 vezes maior do que nos de 5 a 9 anos. As diarréias continuam com alta incidência, principalmente entre as crianças menores de um ano, merecendo atenção como problema de saúde pública de grande magnitude.

Diarréia Infantil; Mortalidade Infantil; Saúde Infantil

Colaboradores

O planejamento do estudo e análise dos dados foram conjuntos. M. C. Façanha ficou responsável pela elaboração das planilhas para consolidar informações, elaboração de gráficos e análises preliminares, bem como pela apresentação e discussão periódica dos relatórios parciais. A. C. Pinheiro ficou responsável pelo acompanhamento das unidades notificantes e recebimento dos relatórios das Secretarias Executivas Regionais.

Agradecimentos

À Mariana Lopes Bento, responsável pela digitação e acompanhamento das diarréias na Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza e às equipes de Vigilância Epidemiológica das Secretarias Executivas Regionais e Unidades de Saúde que coletam e compilam os casos em seus locais de atuação.

Referências

- Niehaus MD, Moore SR, Patrick PD, Derr L, Lornitz B, Lima AA, Guerrant RL. Early childhood diarrhea is associated with diminished cognitive function 4 to 7 years later in children in a northeast Brazilian shantytown. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66:390-3.
- World Health Organization. Reducing mortality from major killing of children. Fact sheet 178. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact178.html> (acessado em 18/Mar/2002).
- Guimarães ZA, Costa MCN, Palm JS, Silva LMV. Declínio e desigualdades sociais na mortalidade infantil por diarréia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34:473-8.
- Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special setting and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 1:S41-50.
- Benício MHA, Monteiro CA. Tendência secular da doença diarréica na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Pública* 2000; 34:83-90.
- Vasques ML, Mosquera M, Cuevas LE, Gonzalez ES, Versa ICL, Luz EO, et al. Incidência e fatores de risco de diarréia e infecções respiratórias agudas em comunidades urbanas de Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública* 1999; 15:163-72.
- Martins EB. Diarréias. In: Schechter M, Marangoni DV, organizadores. *Doenças infecciosas. Conduta diagnóstica e terapêutica*. 2a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 263-71.
- Amaral LA, Nader Filho A, Rossi Jr. OD, Ferreira FL, Barros LS. Drinking water in rural farms as a risk factor to human health. *Rev Saúde Pública* 2003; 37:510-4.
- Ministério da Saúde. Diarréias agudas, aspectos epidemiológicos. http://www.funasa.gov.br/guia_epi/htm/doencas/diarréia/index.htm (acessado em 18/Mar/2002).
- Ministério da Saúde. Cólera. In: *Guia de vigilância epidemiológica*. 2a Ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002. p. 145-65.
- Bittencourt AS, Leal MC, Santos MO. Hospitalizações por diarréia infecciosa no Estado do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública* 2002; 18:747-54.

Recebido em 01/Jul/2002
Versão final reapresentada em 11/Mar/2004
Aprovado em 13/Jul/2004

Casos de cisticercose em pacientes internados pelo Sistema Único de Saúde: distribuição no Estado do Ceará

Cysticercosis' admissions in public health hospitals:
Ceará State distribution

Mônica Cardoso Façanha¹

RESUMO

Estudou-se a distribuição geográfica da cisticercose, sua relação com rebanho suíno e disponibilidade de tomografia computadorizada no município de residência de pacientes registrados no Sistema de Informação Hospitalar do Ceará (1996-2004). Internaram-se 424 pacientes com cisticercose (neurocisticercose 98,3%) procedentes de 75 municípios. Inexistiu relação entre a distribuição geográfica dos casos e a existência de tomografia computadorizada ou rebanhos suínos.

Palavras-chaves: Neurocisticercose. Cisticercose. Sistemas de informação.

ABSTRACT

The geographic distribution distribution of case registered in the System of Hospital Information of Ceará (1996-2004) and its relation with flock swine and availability of computerized tomography scan in patients' residence city, from those were studied. 424 Patients were admitted with cysticercosis (neurocysticercosis 98.3%) originating from 75 cities. No relation existed between computerized tomography in city of residence or swine flocks and cysticercosis prevalence.

Key-words: Neurocysticercosis. Cysticercosis. Information systems.

A cisticercose é doença de notificação compulsória em raros estados e municípios brasileiros, o que contribui para a falta de conhecimento da prevalência dessa entidade no Brasil. A prevalência de epilepsia de início tardio em nossa sociedade é de 29,5%⁸. Cisticercose relacionada à epilepsia foi encontrada em Florianópolis, SC (19,2% dos casos iniciados depois dos 18 anos)⁴, Chapecó, SC (24% dos internados)¹⁰, Recife, PE (8,8%)¹¹, Mulungu do Morro, BA (15,3% dos pacientes com anticorpos para neurocisticercose)⁵. Foi encontrada em 3,3% das autópsias realizadas em Uberaba, MG¹⁰ e em 1,6% das realizadas no Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto⁷.

A cisticercose pode acometer praticamente todos os órgãos do corpo. No entanto, a neurocisticercose, cujas manifestações clínicas mais frequentes são cefaléia e convulsões, pode ser confundida com epilepsia idiopática e cefaléia crônica. Atualmente, é diagnosticada com mais frequência, devido à disponibilização da tomografia computadorizada (TC) de crânio, especialmente para usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Cefaléia intensa, convulsões e sinais neurológicos focais são

indicações para a TC de crânio⁸. Este estudo teve como objetivo verificar as características demográficas e evolução clínica durante internação em hospital do Sistema Único de Saúde, além da distribuição dos pacientes por município e sua relação com a disponibilidade de tomografia computadorizada e a criação de suínos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, retrospectivo, em que foram incluídos todos os pacientes residentes no Ceará e internados em hospitais, registrados no Sistema de Informação Hospitalar (SIH)³ do Estado do Ceará, entre 1996 e 2004. Havia exames por tomografia computadorizada disponíveis para pacientes do SUS nos municípios de Barbalha, Fortaleza, Juazeiro do Norte, Sobral e Crato (antes do ano 2000)³, Russas e Quixadá (a partir de 2001), Maracanaú (a partir de 2002) e Iguatu (apenas durante o ano 2002).

Em 1995, o Ceará possuía 13.000 matrizes de suínos, reduzindo para apenas 6.000⁶ em 2005 e o consumo de carne suína

1. Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

Endereço para correspondência: Profa Mônica Cardoso Façanha, R. Pinto Madeira 777/701, Centro 60150-000 Fortaleza, CE.

Tel: 55 85 3251-1549; Fax: 55 85 3366-8050

e-mail: mfacanha@yahoo.com

Recebido para publicação em 12/6/2005

Aceito em 11/7/2006

era de 4kg por habitante, bem abaixo da média nacional (12kg/hab/ano). Os municípios onde se localizam as granjas são Cascavel, Caucaia, São Gonçalo do Amarante e Maranguape⁴.

O Tabwin foi utilizado para a distribuição dos casos por forma e evolução clínica, sexo, idade, município de residência e diagnóstico⁷. A frequência das variáveis é apresentada em forma de proporção e média com seu desvio padrão com um nível de confiança de 95%. Para a análise bivariada, utilizou-se o teste do qui-quadrado.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

RESULTADOS

Entre 1996 e 2004, no Estado do Ceará, foram registradas 5.105.259 Autorizações de Internação Hospitalar, incluindo 8.399 casos de epilepsia e 425 (0,01%) de cisticercose, sendo 424 de pessoas residentes no Estado do Ceará e 1 no Rio Grande do Norte. O ano 2000 foi aquele em que foram

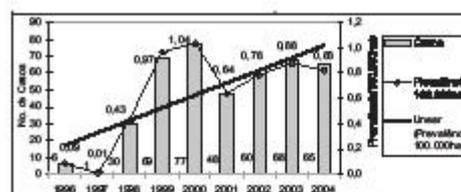


Figura 1 - Número de casos e prevalência de cisticercose, Ceará, 1996-2004.

diagnosticados mais casos (77-18,2%). Conforme a Figura 1 a tendência é crescente no período ($y = 0,986x + 0,1358$), com um pico no ano 2000 (1,04 caso/100.000hab), voltando a crescer a partir de 2001 (0,64 caso/100.00 hab) com inclinação menor ($y = 0,0665x + 0,6145$). Os pacientes foram internados em Fortaleza (411, 96,9%), Crato (4, 0,9%), Pedra Branca (3, 0,7%), Aquiraz, Barro, Cedro, Juazeiro do Norte, Morada Nova, Santa Quitéria (um caso em cada município, 0,2%). A Figura 2 mostra que os pacientes com cisticercose eram residentes em 75 (40,8%) dos 184 municípios cearenses. Entretanto, 273 (69,8%) residam em

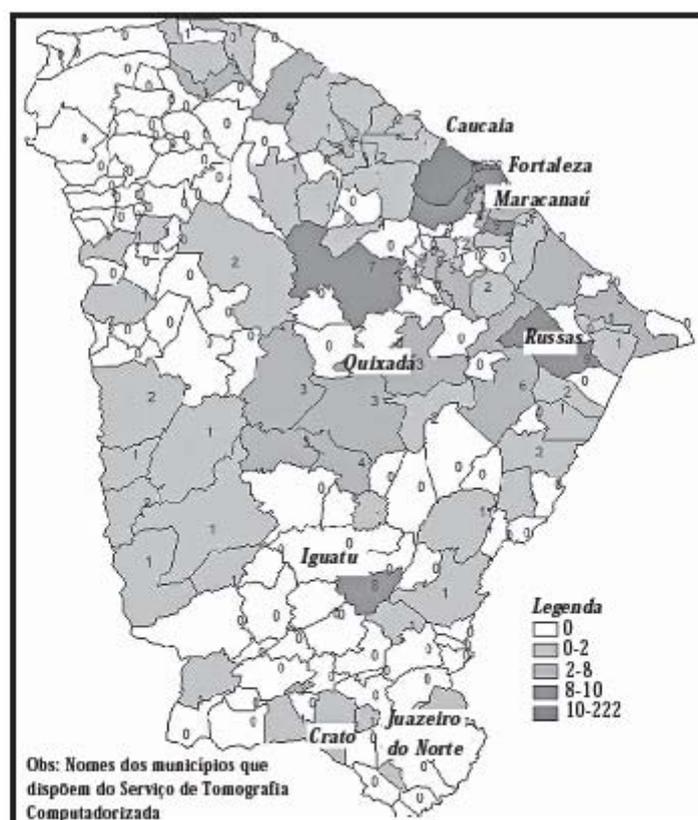


Figura 2 - Distribuição dos casos de cisticercose por município de residência, Ceará, 1996-2004.

8 municípios: Fortaleza 222 (52,2%), Maracanaú 16 (3,8%), Caucaia 15 (3,1%), Horizonte 9 (2,1%), Russas 9 (2,1%), Igatu 8 (1,9%), Canindé 7 (1,6%), Maranguape 7 (1,6%). Residem na região metropolitana de Fortaleza 280 (68,9%) pacientes. A prevalência variou de 0,05 casos/100.000hab em Juazeiro do Norte a 5,76 em Altaneira, com média de 1,01 casos/100.000hab (DP 0,98). A prevalência anual, considerando todos os municípios do Ceará, variou de 0,01 em 1997 a 1,04 no ano 2000, com média de 0,46 (DP 0,36). Considerando apenas a população dos municípios que registraram casos, a prevalência por 100.000hab variou de 0,02 em 1997 a 1,46 no ano 2000, com média de 0,91 (DP 0,50).

A doença foi diagnosticada em 293 (69,1%) homens e em 131 (30,9%) mulheres. Observa-se na Figura 3 que, com exceção dos menores de um ano, houve casos diagnosticados em todas as faixas etárias. A moda foi na faixa de 15 a 19 anos (68 casos, prevalência de 0,99 casos/100.000hab) e a mediana na de 30 a 34 anos de idade. A prevalência teve tendência crescente por faixa etária ($y = 0,0867x + 0,0762$) alcançando o máximo de 1,35/100.000hab naqueles de 70 a 79 anos. Os 7 casos de 1996 e 1997 estavam sem classificação da forma clínica, no entanto, foram tratados como neurocisticercose. Dos 417 casos de 1998 a 2004, 410 (98,3%) localizavam-se no sistema nervoso central, 2 (0,5%) no olho, 1 (0,2%) em outras regiões e 4 (1%) não foram especificadas. Dos casos de neurocisticercose, 401 (98,8%) foram diagnosticadas em Fortaleza, embora apenas 216 (52,6%) residissem nesse município. O tratamento foi clínico em 210 (98,7%) pacientes e cirúrgico em 7 (1,3%). Evoluíram para o óbito, 4 (1%) pacientes com neurocisticercose. Nenhum paciente com outras localizações do cisticercose evoluiu para o óbito. O tempo de permanência foi de menos de 8 dias para 190 (45,5%) pacientes, 7 a 14 dias para 156 (37,3%), 15 a 21 dias para 50 (12%), 22 a 28 dias para 14 (3,3%) e mais de 29 dias para 8 (1,9%).

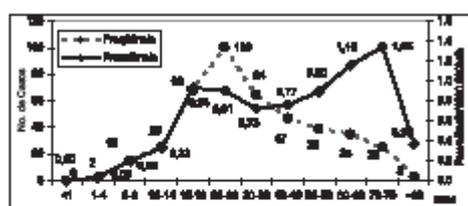


Figura 3 - Número de casos e prevalência de cisticercose por faixa etária, Ceará, 1996-2004.

Nenhum dos municípios com granjas suínas tem prevalência de cisticercose acima da média do estado. Não foi encontrada correlação com o número absoluto dos rebanhos suínos registrados pelo IBGE⁴ e, quando comparada à existência de casos com a razão entre suínos e população do município de residência, verificou-se que os 46 municípios com menor razão suínos/população tinha maior (56,5%) percentual de casos diagnosticados, ($p < 0,0061$) que os 46 municípios com maior (28,3%) razão suínos/população.

DISCUSSÃO

A prevalência de neurocisticercose encontrada neste estudo (1,01 caso/100.000hab) é bem menor que a observada em outros^{1,2,5,7,9,10}. Com exceção de Maracanaú e de Fortaleza, os outros cinco municípios que dispõem de TC não estão entre os que têm mais casos, nem entre os que têm maior prevalência na população. Essa baixa prevalência pode ser o resultado da falta de diagnóstico e ter a contribuição da crise da suinocultura no estado. Os pacientes foram internados em apenas nove municípios do estado, em três deles há disponibilidade de tomografia computadorizada (Crato, Fortaleza, Juazeiro do Norte). Essa situação sugere que apenas a existência do tomógrafo no município não foi capaz de estimular o diagnóstico, uma vez que todas as internações de pacientes de Maracanaú, Russas e Quixadá foram feitas em Fortaleza e de Sobral e Barbalha, onde não houve registro de pacientes com cisticercose. O SUS é responsável por cerca de 80% dos atendimentos à população do estado, de modo que o SIH não corresponde à totalidade das internações no estado, o que representa uma limitação, pois reduz o número de casos. Há a possibilidade de erro na codificação da doença, por ocasião da entrada dos dados no SIH, podendo alterar o número de casos no mesmo. Eventualmente, o paciente pode ter sido diagnosticado por TC em sua cidade de origem e encaminhado para uma cidade de referência para tratamento. Uma maior cobertura e um melhor registro poderiam tornar esses dados mais representativos do que ocorre na população.

Concluindo, cisticercose é pouco diagnosticada no Ceará, o que sugere a necessidade de reforçar sua importância no diagnóstico etiológico de crises convulsivas.

AGRADECIMENTOS

Fernando Queiroz e Gorete Bezerra da Secretaria Estadual da Saúde do Ceará por complementar as informações sobre o banco de dados SIH-CE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agapejer S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil. Análise crítica. Arquivos de Neuro-psiquiatria 61: 822-828, 2003.
2. Chinelli L, Lovalho AE, Takayanagu OM. Neurocisticercose: contribuição da necropsia na consolidação da notificação compulsória em Ribeirão Preto-SP. Arquivos de Neuro-psiquiatria 58:577-584, 1998.
3. Datasus. Informações de Saúde [on line]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. 2005. Consultado em 27/05/2005.
4. Diário do Nordeste. Campanha quer aumentar 30% consumo de carne suína no CE. Saúde Animal. Consultado em 28/06/2005. Disponível em http://www.agrolink.com.br/saudeanimal/pg_detalhe_noticia.asp?cod=28022. Publicado em 15/06/2005.
5. Gomes I, Veiga M, Correa D. Cysticercosis in epileptic patients of Mulungu do Morro northeastern Brazil. Arquivos de Neuro-psiquiatria 58: 621-624, 2002.

Façanha MC

6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Efeito dos rebanhos. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br>. Consultado em 31/07/2005.
7. Lino Jr BS, Reis MA, Teixeira VPA. Ocorrência de cisticercose (*Cysticercus cellulosae*) encefálica e cardíaca em necropsias. *Revista de Saúde Pública* 33: 495-498, 1999.
8. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: report the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology*, 44:1353-1354, 1994.
9. Rigatti M, Trevisol-Bittencourt PC. Causas de epilepsia tardia em uma clínica de epilepsia do Estado de Santa Catarina. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 57: 787-792, 1999.
10. Trevisol-Bittencourt PC*, Silva NC, Figueredo R. Neurocisticercose em pacientes internados por epilepsia no Hospital Regional de Chapecó região oeste do Estado de Santa Catarina. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 56: 53-58, 1998.
11. Valença MM, Valença LPAA. Etiologia das crises epiléticas na cidade do Recife, Brasil. Estudo de 249 pacientes. *Arquivos Neuropsiquiatria* 58: 1064-1072, 2000.

CONHECIMENTO SOBRE REPRODUÇÃO E SEXO SEGURO DE ADOLESCENTES DE UMA ESCOLA DE ENSINO MÉDIO E FUNDAMENTAL DE FORTALEZA - CEARÁ

KNOWLEDGE OF REPRODUCTION AND SAFE SEX AMONG TEENAGERS FROM A HIGHSCHOOL IN FORTALEZA – CEARÁ

Mônica C Façanha², Beatriz LF Menezes¹, Ana DB Fontenele¹, Marina A Melo¹, Adivânia S Pinheiro¹, Cecília S Carvalho¹, Ivna A Porto¹, Larissa OC Pereira¹

RESUMO

Introdução: os adolescentes e adultos jovens constituem um grupo de risco crescente para doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo a infecção pelo HIV. A maior vulnerabilidade dos jovens decorre de falhas ou inconsistências no uso de preservativos associadas às elevadas taxas de atividade sexual com diferentes parceiros. **Objetivo:** avaliar o conhecimento de adolescentes de uma escola de ensino médio e fundamental de Fortaleza, a respeito da fisiologia do aparelho reprodutor, identificar fatores de risco para a infecção por DST/HIV, como a conduta sexual, e avaliar a frequência do uso rotineiro de preservativo. **Método:** aplicou-se questionário auto-administrado a 100 estudantes do segundo grau de escola de ensino médio e fundamental de Fortaleza. **Resultados:** dos 98 que responderam se já tinham tido relações sexuais, 38,8% disseram que sim. Cinquenta e dois estudantes responderam corretamente a duração do ciclo menstrual. As meninas acertaram 2,28 vezes mais essa resposta que os meninos ($p < 0,01$). Com relação à época do ciclo menstrual em que há maior probabilidade de engravidar, 30 responderam "14 dias após a menstruação". As alunas acertaram 39% mais vezes essa resposta que os alunos ($p = 0,057$). Dos que já haviam tido relações sexuais, 33 (91,7%) disseram ter usado preservativo na última relação sexual, enquanto 21 (58,0%) disseram que haviam usado em todas as relações sexuais nos últimos seis meses. **Conclusão:** a proporção de alunos que conhecem o ciclo menstrual é pequena, especialmente entre aqueles do sexo masculino, e o uso de preservativo é irregular.

Palavras-chave: DST, HIV, aids, comportamento sexual, reprodução

ABSTRACT

Introduction: adolescents and young adults constitute a group of increasing risk for sexually transmissible diseases (STD), including HIV infection. The greatest vulnerability of the young people comes from inconsistencies in the use of condoms associated to the raising rates of sexual activity with different partners. **Objective:** this study aims to evaluate the knowledge of adolescents from a high school about: reproductive physiology; risk factors for DST/HIV infection, as the sexual behavior and to evaluate the frequency of routine use of condom. **Methods:** auto-managed questionnaire was applied to 100 students of a High school from Fortaleza. **Results:** of the 98 that answered if already had had sexual relations, 38.8% said yes. Fifty - two students answered correctly the duration of the menstrual cycle. The girls did it right 2.28 times plus than boys ($p < 0.01$). About the best time to get pregnant, 30 answered it right. The females did right 39% more than males ($p = 0.057$). From those who already had sexual intercourse, 33(91.7%) they said to have used condom in the last one, while 21 (58.0%) said that they had used in all intercourses in the last 6 months. **Conclusion:** the proportion of high school students who knows about menstrual cycle is small, especially among those of the masculine sex, and the use of condom is irregular.

Keywords: STD, HIV, aids, sexual behavior, reproduction

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(2):5-9, 2004

INTRODUÇÃO

Os adolescentes e adultos jovens constituem um grupo de risco crescente para as doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo a infecção pelo HIV. A maior vulnerabilidade dos jovens decorre de falhas ou inconsistências no uso de preservativos^{1,2} em paralelo às elevadas taxas de atividade sexual com diferentes parceiros^{3,4}.

A adolescência é a etapa da vida marcada por complexo processo de desenvolvimento biológico, psíquico e social. É principalmente nesta fase que as influências contextuais, externas à família, tomam maior magnitude, pois vão implicar na tomada de decisões, de condutas e contribuir para a definição de estilos de vida⁵. Neste período, o jovem se "arrisca", oscilando entre as situações de risco "calculado", decorrentes de ação pensada, e as de risco "insensato", nas quais, expondo-se gratuitamente, pode comprometer sua vida de forma irreversível⁶.

Assim, com a expressão mais efetiva dos impulsos sexuais em função da maturação reprodutiva, a gravidez precoce e as DST são problemas cada vez mais relevantes nesta população⁷. Nos Estados Unidos da América do Norte, estima-se que mais da metade da população infectada pelo HIV adquire a infecção entre as idades de 15 a 24 anos⁸.

¹Estudante de Medicina e Componente do Projeto Acadêmico de Integração em Saúde

²Professora de clínica de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela UFRJ, Coordenadora do Projeto Acadêmico de Integração em Saúde.

Fonte financiadora: UFC – bolsa de iniciação à pesquisa

Infúmeros estudos mostram que jovens carentes ou residentes em comunidades de baixa renda estão sujeitos, com maior frequência, aos comportamentos ditos de "risco" que influenciam a sua saúde⁹. No caso particular de problemas de saúde relacionados com DST, adolescentes das chamadas "minorias sociais" demonstram maior atividade sexual, idade mais precoce de início de relacionamento sexual, maior número de parceiros sexuais e uso menos frequente de preservativo^{10,11}. No Brasil, a Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde (PNDS) revelou igualmente que jovens com baixo nível de instrução são os que demonstram maior atividade sexual, iniciação à vida sexual mais precoce e menor percentual de uso de preservativo masculino na última relação sexual¹².

Nos últimos anos, o quadro epidemiológico da aids no Brasil vem apresentando importantes mudanças. Observa-se um aumento de casos entre heterossexuais e usuários de drogas injetáveis, além de um crescimento proporcional da categoria nas transmissões perinatais. Outras modificações no perfil da população acometida estão relacionadas com a diminuição de sua faixa etária, o declinante nível socioeconômico dos pacientes e a incidência da doença entre pessoas do sexo feminino.

Alguns fatores têm contribuído para o aumento da incidência das DST: desinformação sobre o assunto devido à diminuição das campanhas educativas, automedicação ou medicação indicada por pessoas não-qualificadas, multiplicidade de parceiros, maior liberdade para a prática da atividade sexual em decorrência do uso de métodos anticoncepcionais, dificuldade na investigação dos parceiros sexuais, menor temor do público por essas doenças pela facilidade do diagnóstico e tratamento, facilidade de deslocamento das populações, e por fim o aparecimento da resistência microbiana aos antibióticos e quimioterápicos.

Assim, o conhecimento acerca da prática sexual desempenhada por uma determinada população, os métodos preventivos utilizados, o conhecimento específico sobre os métodos de transmissão e onde tal população adquire tais informações é de extrema importância para guiar as ações governamentais em prol do controle desta grande epidemia que atinge todo o mundo.

Uma das principais formas de conter o avanço da aids e de outras DST é a conscientização da população. Este trabalho educacional costuma ser feito nas oficinas sobre a prática do sexo seguro, que são, de uma forma geral, direcionadas a adolescentes e universitários. As principais estratégias de prevenção, empregadas pelos programas de controle, envolvem a promoção do uso de preservativos, a promoção do uso de agulhas e seringas esterilizadas ou descartáveis, o controle do sangue e derivados, a adoção de cuidados na exposição ocupacional a material biológico e o manejo adequado das outras DST.

Os preservativos masculinos e femininos são a única barreira comprovadamente efetiva contra o HIV e o uso correto e consistente deste método pode reduzir substancialmente o risco de transmissão do HIV e das outras DST. O uso regular de preservativos pode levar ao aperfeiçoamento na sua técnica de utilização, reduzindo a frequência de ruptura e escape e, conseqüentemente, aumentam sua eficácia. Estudos recentes demonstraram que o uso correto e sistemático do preservativo masculino reduz o risco de aquisição do HIV e outras DST em até 95%.

DST - J bras Doençar Sex Transm 16(2): 5-9, 2004

Em 1998, um estudo realizado pela Coordenação Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde mostrou que entre os indivíduos que afirmaram que eram sexualmente ativos, aproximadamente 76% não utilizam o preservativo nas suas relações sexuais. Para jovens entre 16 e 25 anos, de ambos os sexos, esse percentual desce para 56%, porém ainda considerado preocupante. Dentre os entrevistados, 31,3% são desinformados quanto ao uso de camisinha e 21,5% quanto ao sexo oral. Com relação ao tipo de relacionamento sexual, mais de 25% são desinformados quanto aos riscos de casais homossexuais e 46% quanto aos casais heterossexuais¹³.

Estes dados epidemiológicos demonstram a necessidade da avaliação continuada do perfil comportamental e educativo da população. Apesar das inúmeras campanhas preventivas e dos diversos métodos de obtenção de informação sobre prevenção das DST, dentre elas a aids, como internet, jornais, revistas, rádios, TV, a população não se mostra conscientizada sobre os riscos de contaminação pelo HIV.

Tais comentários revelam a importância de conhecer a população sobre tais tópicos a fim de promover uma campanha informativa e preventiva a cerca das DST/aids de maneira eficaz e competente, pois a aids não tem cura e a melhor terapêutica ainda é a prevenção. Este estudo tem como objetivo avaliar o grau de conhecimento de adolescentes de uma escola de ensino médio e fundamental de Fortaleza, residentes em comunidades de baixa renda, a respeito: da fisiologia do aparelho reprodutor; identificar fatores de risco para a infecção por DST/HIV, como a conduta sexual e a conduta quanto aos cuidados de saúde, e avaliar a frequência do uso rotineiro de preservativo.

METODOLOGIA

Aplicou-se questionário auto-administrado em 118 estudantes do ensino médio de escola de ensino médio e fundamental de Fortaleza, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Protocolo 75/03) e consentimento livre e esclarecido dos responsáveis. A escola selecionada atende, no turno da manhã, crianças especiais e, no turno da noite, adultos em cursos supletivos. Portanto, os questionários foram aplicados no turno da tarde, a todas as turmas do ensino médio. Foram excluídos os questionários de 18 alunos: seis por não terem preenchido o campo de idade e 12 com idade maior ou igual a 20 anos.

Os questionários foram codificados e digitados em Epi-Info 6.04¹⁴.

RESULTADOS

Dos 100 questionários preenchidos, 59 foram de alunos do primeiro ano do segundo grau, 24 do segundo ano e 17 do terceiro ano. Cinquenta e nove eram do sexo masculino e 41 do feminino. A idade variou entre 13 e 19 anos, com média de 16,4, moda e mediana de 16 anos. Noventa e seis, dos 99 que responderam qual era seu estado civil, disseram-se solteiros, os outros disseram estar "namorando" (Tabela 1). Moravam com os pais

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos alunos de escola de ensino médio e fundamental, Fortaleza-CE, 2002

Características sociodemográficas dos alunos	No.	%
Série Escolar		
1ª	59	59,0
2ª	24	24,0
3ª	17	17,0
Sexo		
Feminino	58	59,0
Masculino	41	41,0
Idade		
14-16	54	54,0
17-19	46	46,0
Religião		
Católica	73	73,0
Evangélica	10	10,0
Outra	5	5,0
Sem religião	12	12,0
Prática a religião		
Sim	72	81,8
Não	16	18,2
Mora com		
Pais	79	79,8
Familiares	17	17,2
Amigos	3	3,0
Atividades extracurriculares		
Não	74	74,7
Remunerada	14	14,1
Não remunerada	11	11,1
Teve a 1ª relação sexual		
Antes dos 15 anos	15	15,0
Com 15 anos e mais	22	21,0
Sem informação da idade	3	3
Ainda não teve	60	61,9
Usou preservativo na 1ª relação sexual		
Sim	35	80,0
Não	7	20,0

79 dos 99 que responderam a esse quesito, moravam com outros familiares 17 e com amigos 3. Os pais de 63 deles moram juntos (57 dão-se bem e seis vivem juntos mas não se dão bem), os pais de 36 não vivem juntos (32 por serem separados, um porque a mãe havia falecido e três porque o pai havia falecido). Quanto à religião 73 disseram-se católicos, dez evangélicos, três espíritas, um judeu, um testemunha de Jeová e 12 sem religião. Dos 88 que tinham alguma religião, 72 (81,8%) disseram praticá-la. A única atividade de 74,7% dos estudantes era a escola; dos que tinham outras atividades 14 (48,3%) tinham atividade remunerada. Quarenta alunos informaram que já tinham tido relações sexuais, 15 (37,5%) deles antes dos 15 anos de idade, 22 (55%) depois dos 15 anos e 3(7,5%) não informaram a idade da primeira relação sexual; a idade média da primeira relação sexual para os homens foi de 14,2 anos, moda e mediana aos 14 anos e para

as mulheres, 15,9 anos, moda aos 15 anos e mediana entre 15 e 16 anos. A primeira relação sexual de 68,4% foi com namorada(o) e de 31,6% com amiga(o). Apenas 17 responderam que sempre portavam preservativos com elas e destes sete (41,2%) ainda não haviam tido a primeira relação sexual, o que significa que 30 (75%) dos sexualmente ativos não portam consigo o preservativo.

Dezessete dos entrevistados não sabiam qual era a escolaridade da mãe e 23 não sabiam a do pai. Das 83 mães cuja escolaridade era conhecida pelos filhos, 43 (51,8%) eram analfabetas ou com primeiro grau incompleto, enquanto cinco (6%) tinham curso superior completo ou incompleto. Dos 77 pais cuja escolaridade era conhecida pelos filhos, 33 (42,9%) eram analfabetos ou com primeiro grau incompleto, enquanto três (3,9%) tinham curso superior completo ou incompleto. A situação de emprego do pai era conhecida por 89 dos entrevistados: 76,4% estavam trabalhando, 12,4% desempregados e 11,2% aposentados. Com relação às mães, a situação de emprego de 93 delas era conhecida: 66,7% trabalhando, 31,2% desempregadas e 2,2% aposenta-

Tabela 2 - Características sociodemográficas das famílias dos alunos de escola de ensino médio e fundamental, Fortaleza-CE, 2002

Características sociodemográficas das famílias No.	%
Situação conjugal dos pais	
Juntos	63 63,6
Separados	32 32,3
Outro	4 4,0
Escolaridade do pai	
Analfabeta ou 1º grau incompleto	33 42,9
1º grau completo ou 2º grau incompleto	22 28,6
2º grau completo ou superior incompleto	21 27,3
Superior completo	1 1,3
Escolaridade da mãe	
Analfabeta ou 1º grau incompleto	43 51,8
1º grau completo ou 2º grau incompleto	18 21,7
2º grau completo ou superior incompleto	20 24,1
Superior completo	2 2,4
Situação de trabalho do pai	
Trabalhando	68 76,4
Desempregado	11 12,4
Aposentado	10 11,2
Situação de trabalho da mãe	
Trabalhando	62 66,7
Desempregada	29 31,2
Aposentada	2 2,2
Renda familiar (salário mínimo)	
Até 1	10 12,7
Mais de 1 a 2	29 36,7
Mais de 2 a 3	24 30,4
Mais de 3 a 4	7 8,9
Mais de 4 a 5	3 3,8
Mais de 5	6 7,6

das. Setenta e nove adolescentes responderam o valor da renda familiar: 12,7% até um salário mínimo (SM), 36,7% entre um SM e dois SM, 30,4% entre dois SM e três SM, 8,9% entre três SM e quatro SM, 3,8% entre quatro SM e cinco SM, 7,6% mais de cinco SM (moda entre um SM e dois SM e mediana entre dois SM e três SM) (Tabela 2). Dos 40 adolescentes que disseram já ter tido a primeira relação sexual, 27 informaram o valor da renda familiar e se havia usado (ou não) preservativo em todas as relações sexuais dos últimos seis meses, observou-se que 12 dos 23 (52,0%) que ganhavam até três salários mínimos usaram preservativo em todas as relações sexuais, enquanto todos os quatro (100,0%) que ganhavam mais de quatro salários mínimos disseram ter usado preservativo em todas as relações sexuais dos últimos seis meses ($p = 0,21$).

De acordo com a Tabela 3, 15 estudantes informaram que já ter tido relações sexuais antes dos 15 anos de idade, sendo que o risco relativo das alunas foi de 12% com relação aos alunos. Cinquenta e dois estudantes responderam corretamente a duração do ciclo menstrual, 12 alunos disseram que durava de 10 a 15 dias, 10 responderam de 20 a 23 dias, um respondeu que durava entre 50 e 60 dias e 21 disseram que não sabiam ou não lembravam. As meninas acertaram 2,28 vezes mais essa resposta que os meninos ($p < 0,01$). Com relação à época do ciclo menstrual em que há maior probabilidade de engravidar, 30 responderam "14 dias após a menstruação", 29 responderam "sete dias antes da menstruação", três "durante a menstruação" e 39 "não sei/não lembro". As alunas acertaram 39% mais vezes essa resposta que os alunos ($p = 0,057$). Três alunos já haviam tido DST, 30 alunos disseram que a "camisinha" evitava gravidez e seis que a bebida os estimulava sexualmente. Nenhuma dessas respostas teve diferença entre os sexos.

Dos que já haviam tido relações sexuais, 33 (91,7%) disseram ter usado preservativo na última relação sexual, enquanto 21 (58,%) disseram que haviam usado em todas as relações sexuais nos últimos seis meses, destes nenhum respondeu que tivesse usado preservativo na última relação sexual. Trinta (80,%) dos que responderam a esta pergunta responderam que haviam usado preservativo na primeira relação, 14 (40,0%) mulheres e 21 (60,0%) homens ($p = 0,86$), 21 (60%) disseram ter usado pre-

servativo sempre nos últimos seis meses e 14 (40%) não usaram de forma consistente ($p = 0,30$).

DISCUSSÃO

Em virtude da auto-administração do questionário na própria escola, existe a possibilidade de parte dos alunos terem faltado com a verdade, questões como relações sexuais anteriores, DST, são passíveis de serem negadas especialmente pelas meninas. Os rapazes, pelo contrário, podem ter aumentado a frequência de positividade com relação a já ter iniciado a atividade sexual.

A maioria dos estudantes é proveniente de famílias de baixa renda, cujos pais e mães têm baixa escolaridade, podendo contribuir para o menor acesso à informação. No entanto, comparando os indivíduos da amostra estudada não foi possível tal correlação, provavelmente porque aqueles com maior renda estavam pouco representados.

A idade da primeira relação sexual coincidiu com aquela encontrada por Isolan *et al.* em jovens atendidos em ambulatório de DST no Rio de Janeiro¹⁵.

O nível de conhecimento desses estudantes sobre o ciclo reprodutivo também é sofrível, sendo mais conhecido pelas mulheres, mas nem todas elas conhecem o intervalo do ciclo menstrual ou o período mais provável para engravidar. É possível que as alunas tenham maior conhecimento desse assunto visto que elas convivem com o ciclo menstrual e, em geral, é responsabilidade das mulheres o planejamento familiar ou pelo menos evitar gravidez não planejada.

Como foi observado por Anderson *et al.*, 1990 e Kann *et al.*, 1998, o uso de preservativos nas relações sexuais é pouco consistente e compatível com os 56% encontrados na pesquisa nacional de 2000 e bem maior do que a observada na pesquisa do Ibope de 2003, que encontrou apenas 14,4%. Possivelmente, parte dessa diferença deve-se ao fato de a maioria dos jovens ter apenas parceiros eventuais, enquanto na amostra do Ibope, a maioria das pessoas que não usaram preservativo, tinham parceiro fixo¹⁶.

Tabela 1 - Risco relativo do sexo feminino com relação ao masculino no que diz respeito aos principais parâmetros de comportamento e conhecimento do ciclo reprodutivo e prevenção de DST/aids de alunos de escola de ensino médio e fundamental, Fortaleza-CE, 2002.

Parâmetro	Feminino	Masculino	Risco Relativo	Intervalo de Confiança
Ter tido relação sexual	15	25	0,51	0,33-0,78
Primeira relação sexual antes dos 15 anos de idade	1	14	0,11	0,02-0,77
Primeira relação sexual com 15 anos de idade ou mais	15	10		
DST anterior	1	2	0,34	0,03-3,64
Usou preservativo na última relação sexual	12	21	0,85	0,32-2,23
Usa camisinha em todas as relações sexuais	10	11	1,81	0,75-4,35
Camisinha evita gravidez	12	18	0,98	0,71-1,35
Tem mais vontade de transar quando bebe	3	3	1,63	0,43-6,18
Duração do ciclo menstrual 28 a 30 dias	42	10	2,28	1,52-3,42
Época mais provável para engravidar com relação ao ciclo menstrual 14º dia	22	8	1,39	1,02-1,89

CONCLUSÃO

Os jovens começam a vida sexual precocemente, usam irregularmente os preservativos e têm pouco conhecimento sobre o ciclo reprodutivo.

AGRADECIMENTOS

À direção da Escola, à equipe de professores e alunos que gentilmente concordaram em colaborar com o estudo e aos componentes do Projeto Acadêmico de Integração em Saúde - PAIS, pelo apoio recebido durante todo o desenvolvimento do projeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, J. E.; KANN, L.; HOLTZMAN, D.; ARDAY, S.; TRUMAN, B. & KOLBE, L., 1990. HIV/AIDS knowledge and sexual behavior among high school students. *Family Planning Perspectives*, 22:252-255.
- KANN, L.; KINCHEN, S. A.; WILLIAMS, B. I.; ROSS, J. G.; LOWRY, R.; HILL, C. V.; GRUNBAUM, J. A.; BLUMSON, P. S.; COLLINS, J. L. & KOLBE, L. J., Youth risk behavior surveillance - United States, 1997. *Journal of School Health*, 68:355-369. 1998.
- KU, L.; SONENSTEIN, F. L.; LINDBERG, L. D.; BRADNER, C. H.; BOGGESS, S. & PLECK, J. H., Understanding changes in sexual activity among young metropolitan men: 1979-1995. *Family Planning Perspectives*, 30:256-262. 1998.
- SANTELLI, J. S.; BRENER, N. D.; LOWRY, R.; BHATT, A. & ZABIN, L. S., Multiple sexual partners among U.S. adolescents and young adults. *Family Planning Perspectives*, 30:271-275. 1998.
- RUZANY, M. H. & SZWARCOWALD, C. L., Mortalidade de adolescentes no município do Rio de Janeiro, de 1981 a 1995 - Quantos óbitos poderiam ser evitados? *Revista de Pediatria*, 75:327-333. 1999.
- DICLEMENTE, R. J.; PORTON, L. E. & HANSEN, W. B., *New Directions for Adolescent Risk Prevention Research and Health Promotion Research and Interventions. Handbook of Adolescent Health Risk Behavior. Issues in Clinical Child Psychology*. New York: Plenum Press. 1996.
- WARREN, C. W.; SANTELLI, J. S.; EVERETT, S. A.; KANN, L.; COLLINS, J. L.; CASSELL, C.; MORRIS, L.; KOLBE, L. J., Sexual behavior among U.S. high school students, 1990-1995. *Family Planning Perspectives*, 30:170-172, 200. 1998.
- PEERSMAN, G. V. & LEVY, J. A., 1998. Focus and effectiveness of HIV-prevention efforts for young people. *AIDS*, 12 (Sup. A):S191-S196.
- SELLS, C. W. & BLUM, R. W., Morbidity and mortality among US adolescents: An overview of data and trends. *American Journal of Public Health*, 86:513-519. 1996.
- FORD, K.; RUBINSTEIN, S. & NORRIS, A. E., Sexual behavior and condom use among urban, low-income, African-American and Hispanic youth. *AIDS Education and Prevention*, 6:219-229. 1994.
- REITMAN, D.; ST. LAWRENCE, J. S.; JEFFERSON, K. W.; ALLEYNE, E.; BRASFIELD, T. L. & SHIRLEY, A., Predictors of African American adolescents' condom use and HIV risk behavior. *AIDS Education and Prevention*, 8:499-515. 1996.
- BEMFAM (Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil), *Brasil: Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde 1996*. Rio de Janeiro: BEMFAM. 1997a.
- Ministério da Saúde - CEBRAP. Comportamento sexual da população brasileira e percepções do HIV/ Aids 2000. Disponível em <http://www.aids.gov.br>
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION - CDC. Epi Info 6.04. Atlanta - EUA. Disponível em .
- ISOLAN, T.B. CARVALHO, AVV, ALMEIDA FILHO, GL, PASSOS, MRL, BRAVO, RS, PINHEIRO, VMS. *Perfil do Atendimento ao Adolescente no Setor de Doença Sexualmente Transmissível da Universidade Federal Fluminense*. *Jornal Brasileiro: Doenças Sexualmente Transmissíveis* 13 (4): 9-30, 2001.
- PAIVA, V.; VENTURI, G.; FRANÇA-JÚNIOR, I. & LOPES, F. 2-Use de preservativos: pesquisa nacional MS/ Ibope, Brasil 2003. Disponível em <http://www.aids.gov.br>

Endereço para correspondência:
MÔNICA CARDOSO FAÇANHA
 Rua Pinto Madeira 777, ap^o 701,
 Centro Fortaleza-CE. - CEP- 60150-000
 E-mail: mfacanha@yahoo.com

Recebido em: 02/07/04
 Aprovado em: 30/07/04

Busca ativa de óbitos em cemitérios da Região Metropolitana de Fortaleza, 1999 a 2000

Active searches for deaths in cemeteries in the Metropolitan Area of Fortaleza, 1999 to 2000

Mônica Cardoso Façanha
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE

Alicemaria Clarini Pinheiro
Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza-CE

Simony Fauth
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE

Antonio Walnickson D. B. C. Lima
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE

Vitor Lima Pinheiro da Silva
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE

Max Weber Sátiro Justino
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE

Elaine Meireles Costa
Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza-CE

Resumo

O conhecimento do número de óbitos, sua distribuição por sexo, faixa etária, local de residência e causa é necessário para a construção de indicadores de saúde, avaliação da distribuição dos óbitos na população e planejamento de intervenção de Saúde Pública. Para verificar se havia subnotificação de óbitos em Fortaleza, Ceará, foi realizada busca ativa de sepultamentos ocorridos em 1999 e 2000 em cemitérios da Região Metropolitana. Foram feitas listagens dos óbitos notificados à Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (SMS), comparadas com os registros de óbitos pelos cemitérios. Os nomes inexistentes na lista da SMS também foram comparados aos da Secretaria de Estado de Saúde do Ceará (SESA), por meio do Epi Info, versão 6.04. Foram encontrados, não notificados, 1.633 óbitos em 1999 e 1.931 do ano 2000 (de 10.581 óbitos enumerados em 1999; e 11.854 em 2000). O acréscimo desses óbitos aumenta a taxa de mortalidade (de 5,7 para 6,5 em 1999; e de 4,9 para 5,8 por mil habitantes); e influencia, principalmente, o coeficiente de mortalidade infantil (de 26,9 para 33,1 em 1999; e de 18,5 para 26,2 por mil nascidos vivos em 2000). A qualidade das informações fica comprometida por esse tipo de coleta, mas há vantagens em conhecer a quantidade de óbitos para que se possa melhorar o estudo da mortalidade em Fortaleza.

Palavras-chave: mortalidade; mortalidade infantil; indicadores de saúde.

Summary

Information about the numbers of deaths, their distribution by sex, age group, place of residence and cause is necessary for the construction of health indicators, evaluation of the underregistration in the distribution of these deaths in the population and planning of interventions. To verify if there were underregistration of deaths in the Municipal Health Secretariat of Fortaleza (SMS), Ceará, lists of persons buried in cemeteries in the Metropolitan Area during 1999 and 2000 were investigated. Deaths notified to SMS were compared with those registered by cemeteries, and names absent from the SMS list were compared with the database of the Health Secretariat of Ceará using Epi Info, version 6.04. In 1999, 1,633 unregistered deaths were found in the cemeteries, and 1,931 in 2000. The addition of those deaths increases the rate of mortality (from 5.7 to 6.5 in 1999; and from 4.9 to 5.8 per thousand inhabitants in 2000) and influences mainly the infant mortality rate (from 26.9 to 33.1 in 1999; and from 18.5 to 26.2 per thousand live births). Although the quality of the information affected this kind of research, there are advantages in doing it, because it can improve the study of mortality in Fortaleza.

Key words: mortality rate; infant mortality; health indicators.

Endereço para correspondência:
Rua Prof. Costa Mendes, 1608, Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE. CEP: 60430-140
E-mail: mfacanha@ufc.br

Introdução

Conhecer o número de óbitos é essencial para o cálculo dos principais indicadores de saúde de uma região. Sua distribuição por sexo, faixa etária e local de residência são importantes para avaliações como as mortalidades infantil e materna,^{1,3} que são importantes indicadores sociais e de saúde de uma população.

A falta de conhecimento dos óbitos pelas autoridades e serviços de Saúde Pública ocorre, principalmente, em países subdesenvolvidos, mas também em países desenvolvidos. Entre 1974 e 1977, 21% dos óbitos neonatais não haviam sido registrados no Estado da Geórgia, Estados Unidos da América, tendo sido descobertos por busca ativa nos hospitais.⁴ A taxa de mortalidade infantil oficial em Taiwan aumentou 70,2% depois de busca ativa de óbitos.⁵ No Brasil, tem havido um investimento crescente na melhoria da qualidade do preenchimento e da captação das Declarações de Óbito (DO), com treinamento de médicos, codificadores e digitadores e com a implantação do aplicativo informatizado do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde.

As estratégias para recuperar essas informações e saber se elas correspondem ao total dos óbitos ocorridos têm sido uma luta dos serviços de estatística e epidemiologia em saúde, que têm utilizado estimativas, censos,⁶ autópsias verbais,⁶ buscas ativas em serviços de saúde e cartórios.

Em Fortaleza, Ceará, até o de ano de 2001, as principais fontes de declarações de óbito foram os cartórios de registro civil, que eram visitados, no mínimo, uma vez por mês, por um funcionário da Secretaria Municipal de Saúde. Para minorar a subenumeração, essa fonte era complementada pelas terceiras vias das DO entregues pelos hospitais quando do recebimento das DO não preenchidas. Mesmo utilizando hospitais e cartórios como fonte de informação de óbitos, as taxas de mortalidade na cidade de Fortaleza variaram entre 4,9 e 5,9 por mil habitantes entre 1990 e 1999, e a de mortalidade infantil caiu de 40,3 para 18,8 por mil nascidos vivos entre 1995 e 2000.^{7,8} A programação pactuada integrada (PPI) entre Ministério da Saúde, Secretaria de Estado de Saúde do Ceará (SESA) e Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (SMS) previa uma taxa de mortalidade geral de 6,5 por mil habitantes no ano 2000.⁹

Com o objetivo de verificar se ainda havia subnotificação de óbitos, decidiu-se comparar a lista de sepul-

tamentos nos cemitérios que atendem à população de Fortaleza com a lista de óbitos registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (MS).

Metodologia

Após o encerramento da digitação das declarações de óbito dos anos de 1999 e 2000 pela Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, foi feita uma listagem, em ordem alfabética, de todos os óbitos/mês. Constavam dessa lista o nome do falecido, data do óbito, idade, data do nascimento, nome da mãe e endereço.

Definiram-se como informações a serem anotadas na planilha de coleta de dados dos cemitérios o nome, sexo, idade, data do óbito, data do nascimento, o nome da mãe, estado civil, causa do óbito, endereço, município de residência, funerária, além do cemitério. Foram visitados os oito cemitérios que atendiam a população de Fortaleza nos anos de 1999 e 2000.

A recuperação das informações e a sua conferência com o total de óbitos ocorridos tem sido uma luta dos serviços de estatística e epidemiologia em saúde.

Todas as informações relativas ao falecido e às condições do óbito de residentes em Fortaleza, obtidas mediante os registros dos cemitérios e não notificadas anteriormente à SMS, foram digitadas em banco de dados criado com essa finalidade.

Os dados da planilha de óbitos proveniente dos cemitérios foram comparados com os dados contidos nas declarações de óbito, digitados no aplicativo informatizado do SIM/MS e consolidados pela SESA, além daqueles consolidados pela SMS.

Os registros de óbitos dos cemitérios foram comparados com a listagem existente na SMS. As comparações foram feitas tendo como indicadores iniciais o mês do óbito e o nome do falecido. Em caso de coincidência, eram vistas a data de óbito, data de nascimento ou idade, nome da mãe e causa do óbito. Foi considerado como um óbito já registrado aquele em que pelo menos mais de uma das variáveis era coincidente.

Os óbitos sem registro de endereço nos cemitérios que atendem Fortaleza foram analisados como de Fortaleza, visto ser o critério utilizado para seu registro na SMS.

Foram considerados como subenumerados os óbitos coletados nos cemitérios e não informados à SMS, nem à SESA.¹⁰ A análise foi feita utilizando-se o *software* Epi Info, versão 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention-CDC, Atlanta, EUA). As variáveis analisadas foram sexo, faixa etária, estado civil e causa do óbito. As causas de óbito anotadas nos cemitérios foram codificadas de acordo com a CID 10.¹¹ Foram desconsiderados pela análise os óbitos identificados como subenumerados e não residentes no município de Fortaleza; e incluídos os óbitos de residentes na Região Metropolitana.

Os cálculos de mortalidade infantil foram feitos tendo como denominador o número de nascidos vivos registrados no aplicativo informatizado do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc) do Ministério da Saúde, consolidado na SMS. Para a mortalidade geral, o denominador utilizado foi a projeção para 1999 e 2000, obtida a partir da contagem da população realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

(IBGE) em 1996.¹² Foram consideradas natimortas as crianças em que havia a referência "Natimorto de" ou "NM de".

Resultados

Foram encontrados 5.050 óbitos que não haviam sido notificados à SMS, 2.426 ocorridos em 1999 e 2.624 ocorridos no ano 2000. Desses, 1.255 (648 de 1999 e 607 de 2000) haviam sido registrados pela Secretaria de Estado de Saúde.

Dessa forma, 3.795 óbitos (1.778 de 1999 e 2.017 de 2000) deixaram de ser notificados aos órgãos de Saúde Pública, seja SMS ou SESA. Foram identificados como residentes em outros municípios 231 dos falecidos, restando 2.884 residentes em Fortaleza (1.382 em 1999 e 1.502 em 2000) e 680 em município ignorado (251 em 1999 e 429 em 2000). As características sociais e demográficas dos óbitos não registrados encontram-se relacionadas na Tabela 1. Eram do sexo masculino, 46,3% (1.649); e do sexo feminino, 36,7% (1.308). Em 17,0% (607), não havia registro de sexo no cemitério.

Tabela 1 - Características sociais e demográficas dos óbitos não registrados nas Secretarias Municipal e de Estado da Saúde. Fortaleza-CE, 1999 a 2000

Características	1999	2000	Total	%
Sexo				
Masculino	717	932	1.649	46,3
Feminino	610	698	1.308	36,7
Ignorado	306	301	607	17,0
Estado civil				
Solteiro	811	783	1.594	44,7
Casado	288	345	633	17,8
Separado/Divorciado	5	11	16	0,4
Viúvo	140	102	242	6,8
Ignorado	389	690	1.079	30,3
Faixa etária				
Natimorto	119	113	232	6,5
Menor de 1 ano	337	296	633	17,8
De 1 a 4 anos	46	37	83	2,3
De 5 a 9 anos	17	14	31	0,9
De 10 a 19 anos	51	58	109	3,1
De 20 a 29 anos	89	115	204	5,7
De 30 a 39 anos	115	116	231	6,5
De 40 a 49 anos	109	114	223	6,3
De 50 a 59 anos	130	152	282	7,9
De 60 a 69 anos	144	143	287	8,1
70 e mais anos	359	412	771	21,6
Ignorado	117	361	478	13,4

A maior proporção dos óbitos resgatados (44,7%) era de pessoas solteiras, incluídas nesse grupo as crianças. Os casados representaram 17,8%, os viúvos 6,8% e os separados, divorciados e desquitados 0,4%. O estado civil era desconhecido em 30,3%.

A faixa etária mais representada na pesquisa foi a de 70 anos ou mais (21,6%); entretanto, os menores de 1 ano representaram 17,8%.

Mais da metade das causas básicas de óbito (54,1%) foram classificadas no grupo das "mal definidas ou ignoradas", seja por estarem registradas como parada cardiorrespiratória, seja por não estarem registradas. Em segundo lugar, ficaram as causas externas (10,5%), seguidas das perinatais (9,6%) (Tabela 2).

Com a pesquisa de óbitos em cemitérios que atendem ao Município de Fortaleza, a taxa de mortalidade passa de 5,7 para 6,5 em 1999, e de 4,9 para 5,8 por mil habitantes em 2000. O maior aumento é observado entre os menores de 1 ano (32,8%) e os natimortos (43,3%). O coeficiente de mortalidade infantil aumentou de 25,4 para 33,1 em 1999; e o de 2000, de 18,8 para 26,2 por mil nascidos vivos. A taxa de natimortalidade passou de 7,2 para 10,1 em 1999; e de 8,0 para 10,9 por mil nascidos vivos em 2000.

Discussão

Os cemitérios, além do seu valor sentimental, têm sido utilizados como fonte de informações históricas e genealógicas, dado o seu elo de ligação com o passado. Excluindo-se os enterramentos ocorridos em cemitérios clandestinos, a grande maioria dos sepultamentos ocorre em cemitério próximo ao local de residência do falecido ou de sua família, podendo representar uma fonte de recuperação de informações sobre óbitos – e uma forma de controle de qualidade do sistema oficial de coleta de informações, embora não venham sendo utilizados pela vigilância epidemiológica com este propósito.

Em razão das diferenças no registro de informações em cada cemitério, há muitos sepultamentos em que a idade e o sexo do falecido não são anotados, principalmente quando se trata de recém-nascidos. Geralmente, o registro é feito como "RN" ou "NM", seguido do nome da mãe, para os nascidos vivos e natimortos, respectivamente.

A informação mais deficitária é a de causa do óbito. Além de não ser anotada em diversos cemitérios, há as que são informadas como parada cardiorrespiratória. Frequentemente, as informações são colhidas verbal-

Tabela 2 - Distribuição dos óbitos não registrados nas Secretarias Municipal e de Estado da Saúde por grupo de CID 10 e município de residência. Fortaleza-CE, 1999 a 2000

Grupo de CID	Fortaleza			Ignorado			Total			%
	1999	2000	Total	1999	2000	Total	1999	2000	Total	
I	44	48	92	5	1	6	49	49	98	2,7
II	72	81	153	5	6	11	77	87	164	4,6
III	5	0	5	0	0	0	5	0	5	0,1
IV	18	14	32	0	2	2	18	16	34	1,0
V	12	5	17	0	0	0	12	5	17	0,5
VI	8	4	12	0	0	0	8	4	12	0,3
IX	107	118	225	11	6	17	118	124	242	6,8
X	84	104	188	9	4	13	93	108	201	5,6
XI	19	31	50	0	1	1	19	32	51	1,4
XII	1	1	2	0	0	0	1	1	2	0,1
XIV	8	4	12	0	1	1	8	5	13	0,4
XV	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0,0
XVI	154	172	326	10	5	15	164	177	341	9,6
XVII	13	50	63	0	1	1	13	51	64	1,8
XVIII	663	684	1.347	187	393	580	850	1.077	1.927	54,1
XIX	6	10	16	1	0	1	7	10	17	0,5
XX	168	175	343	23	9	32	191	184	375	10,5

A maior proporção dos óbitos resgatados (44,7%) era de pessoas solteiras, incluídas nesse grupo as crianças. Os casados representaram 17,8%, os viúvos 6,8% e os separados, divorciados e desquitados 0,4%. O estado civil era desconhecido em 30,3%.

A faixa etária mais representada na pesquisa foi a de 70 anos ou mais (21,6%); entretanto, os menores de 1 ano representaram 17,8%.

Mais da metade das causas básicas de óbito (54,1%) foram classificadas no grupo das "mal definidas ou ignoradas", seja por estarem registradas como parada cardiorrespiratória, seja por não estarem registradas. Em segundo lugar, ficaram as causas externas (10,5%), seguidas das perinatais (9,6%) (Tabela 2).

Com a pesquisa de óbitos em cemitérios que atendem ao Município de Fortaleza, a taxa de mortalidade passa de 5,7 para 6,5 em 1999, e de 4,9 para 5,8 por mil habitantes em 2000. O maior aumento é observado entre os menores de 1 ano (32,8%) e os natimortos (43,3%). O coeficiente de mortalidade infantil aumentou de 25,4 para 33,1 em 1999; e o de 2000, de 18,8 para 26,2 por mil nascidos vivos. A taxa de natimortalidade passou de 7,2 para 10,1 em 1999; e de 8,0 para 10,9 por mil nascidos vivos em 2000.

Discussão

Os cemitérios, além do seu valor sentimental, têm sido utilizados como fonte de informações históricas e genealógicas, dado o seu elo de ligação com o passado. Excluindo-se os enterramentos ocorridos em cemitérios clandestinos, a grande maioria dos sepultamentos ocorre em cemitério próximo ao local de residência do falecido ou de sua família, podendo representar uma fonte de recuperação de informações sobre óbitos – e uma forma de controle de qualidade do sistema oficial de coleta de informações, embora não venham sendo utilizados pela vigilância epidemiológica com este propósito.

Em razão das diferenças no registro de informações em cada cemitério, há muitos sepultamentos em que a idade e o sexo do falecido não são anotados, principalmente quando se trata de recém-nascidos. Geralmente, o registro é feito como "RN" ou "NM", seguido do nome da mãe, para os nascidos vivos e natimortos, respectivamente.

A informação mais deficitária é a de causa do óbito. Além de não ser anotada em diversos cemitérios, há as que são informadas como parada cardiorrespiratória. Frequentemente, as informações são colhidas verbal-

Tabela 2 - Distribuição dos óbitos não registrados nas Secretarias Municipal e de Estado da Saúde por grupo de CID 10 e município de residência. Fortaleza-CE, 1999 a 2000

Grupo de CID	Fortaleza			Ignorado			Total			%
	1999	2000	Total	1999	2000	Total	1999	2000	Total	
I	44	48	92	5	1	6	49	49	98	2,7
II	72	81	153	5	6	11	77	87	164	4,6
III	5	0	5	0	0	0	5	0	5	0,1
IV	18	14	32	0	2	2	18	16	34	1,0
V	12	5	17	0	0	0	12	5	17	0,5
VI	8	4	12	0	0	0	8	4	12	0,3
IX	107	118	225	11	6	17	118	124	242	6,8
X	84	104	188	9	4	13	93	108	201	5,6
XI	19	31	50	0	1	1	19	32	51	1,4
XII	1	1	2	0	0	0	1	1	2	0,1
XIV	8	4	12	0	1	1	8	5	13	0,4
XV	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0,0
XVI	154	172	326	10	5	15	164	177	341	9,6
XVII	13	50	63	0	1	1	13	51	64	1,8
XVIII	663	684	1.347	187	393	580	850	1.077	1.927	54,1
XIX	6	10	16	1	0	1	7	10	17	0,5
XX	168	175	343	23	9	32	191	184	375	10,5

tropolitana que, gentilmente, permitiram acesso a seus registros; à Célula de Vigilância Epidemiológica, pela colaboração na infra-estrutura para acesso aos

registros dos cemitérios e digitação de dados; e, especialmente, a José Rubens C. Lima, Maria Zélia Rouquayrol e George W. Rutherford, pelas sugestões e revisão.

Referências bibliográficas

1. Jorge MHPM. Registro de eventos vitais: sua importância em saúde pública. 3ª ed. São Paulo: Centro Brasileiro de Classificação de Doenças; 1990.
2. Laurenti R, Jorge MHPM. O atestado de óbito. 3ª ed. São Paulo: Centro Brasileiro de Classificação de Doenças; 1996.
3. Barros MDA, Ximenes R, Lima MLC. Preenchimento de variáveis nas declarações de óbitos por causas externas de crianças e adolescentes no Recife, de 1979 a 1995. *Cadernos de Saúde Pública* 2001;17(1):265-269.
4. McCarthy BJ, Terry J, Rochat RW, Quave S, Tyler CW Jr. The underregistration of neonatal deaths: Georgia 1974-77. *American Journal of Public Health* 1980 Sep;70(9):977-982.
5. Chen LM, Sun CA, Wu DM, Shen MH, Lee WC. Underregistration of neonatal deaths: an empirical study of the accuracy of infantile vital statistics in Taiwan. *Journal of Epidemiology Community Health* 1998 May;52(5):289-292.
6. Tomé P, Reyes H, Piña C, Rodríguez L, Gutiérrez G. Características asociadas al subregistro de muerte en niños del Estado de Guerrero, Méjico. *Salud Pública de Méjico* 1997;39:523-529.
7. Rouquayrol MZ, Pinheiro AC, Lima JRC, Coriolano LS, Façanha MC, Lima MC, Boyadjan VE. Análise de Mortalidade. *Boletim de Saúde de Fortaleza* 2000;4:6-50.
8. Façanha MC, Rouquayrol MZ, Pinheiro AC, Lima JRC. *Sinasc*. *Boletim de Saúde de Fortaleza* 2001;1:5-33.
9. Fundação Nacional de Saúde. Programação Pactuada Integrada [online] Disponível em http://www.funasa.gov.br/epi/ppi/pdfs/ppi_nordeste_I.pdf
10. Epi Info - Versão 6.04: um sistema de processamento de texto, banco de dados e estatística para epidemiologia em microcomputadores. 1ª ed. em língua portuguesa. Atlanta: CDC; 1994.
11. Centro Colaborador da OMS para a Classificação Estatística Internacional de Doenças em Português. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª Revisão – CID 10 – vol. 1*. 8ª ed. São Paulo: Edusp; 2000.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Contagem da População, 1996* [online] Disponível em <http://www.ibge.gov.br>
13. Secretaria de Saúde de Santa Catarina. Rotinas de Gerenciamento do Sistema de Informações sobre Mortalidade [online] Disponível em <http://200.19.222.7/download/utilitarios/Rotinas%20de%20gerenciamento%20do%20SIM-%20Atualizado.pdf>

Hanseníase: subnotificação de casos em Fortaleza – Ceará, Brasil* *Leprosy: underreported cases in Fortaleza – Ceará, Brazil*

Mônica Cardoso Façanha¹
José Rubens Costa Lima²
Gisele Façanha Diógenes Teixeira³

Alicemaria Ciarlini Pinheiro²
Maria Lucy Landim Tavares Ferreira⁴
Maria Zélia Rouquayrol⁶

RESUMO: FUNDAMENTO – Visando à eliminação da hanseníase como problema de saúde pública no Brasil, o Ministério da Saúde tem como meta alcançar taxa de prevalência de menos de 1 caso/10.000 habitantes, estimulando o diagnóstico e tratamento dos casos e reduzindo a disseminação da doença. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi designado para acompanhar o cumprimento dessa meta.

OBJETIVO – Verificar a proporção dos casos de hanseníase diagnosticados nas unidades de saúde do município de Fortaleza que foi notificada ao SINAN.

MÉTODOS – Foi feita a identificação dos casos diagnosticados e registrados nas unidades de saúde e notificados à Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (SMSF) entre 2002 e 2004 por meio da comparação nominal entre os registros locais e os registros do SINAN.

RESULTADOS – Foram identificados e resgatados para o SINAN 411 casos que haviam sido diagnosticados e não notificados (17,5% do total informado) de 15 (64%) das unidades que informaram pelo menos um caso no período. Cerca 342 casos constavam nos livros e estavam notificados no banco de dados do SINAN das unidades de atendimento, mas não compunham o banco de dados do SINAN da SMSF.

CONCLUSÕES – Constatou-se subnotificação de 14,9% dos casos detectados, fato que precisa ser prevenido para que os indicadores reflitam a real frequência dos casos no município.

Palavras-chave: Hanseníase; Vigilância epidemiológica; Notificação de doenças; Sistema de saúde

Abstract: BACKGROUND - To eliminate leprosy as a public health problem in Brazil, the Ministry of Health aims to achieve a prevalence rate of less than 1.0 case/10,000 inhabitants, encouraging diagnosis and treatment of patients and reducing dissemination of the disease. The National Disease Notification System (SINAN) is in charge of verify the elimination plan results.

OBJECTIVE - To verify the proportion of leprosy cases diagnosed and reported to SINAN by health centers of the city of Fortaleza, in Ceará, Northeastern region of Brazil.

METHODS - Comparison between cases registered in health centers and those reported to the Municipal Secretariat of Health of Fortaleza (HDF) from 2002 to 2004. Cases registered in health care centers but not in SINAN were considered underreported and retrieved.

RESULTS - Fifteen (64%) health care centers informed at least one case in the period. From them 411 cases were retrieved (17.5% of total informed). About 342 retrieved cases were reported to the SINAN data base in the health center, but not to the database at the Municipal Health Secretariat.

CONCLUSIONS - The surveillance system needs to be improved to prevent lack of information and to show the true frequency of diagnosed cases.

Keywords: Disease notification; Epidemiologic surveillance; Health system; Leprosy

Recebido em 21.12.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.04.2006.

* Trabalho realizado no Departamento de Saúde Comunitária - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará - UFC, Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, Centro de Saúde Dona Libânia - Secretaria Estadual da Saúde - Fortaleza (CE), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médica, Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professora de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE), Brasil.

² Médica Pediatra, Epidemiologista, Mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará - UFC; Técnica da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde do Ceará e Municipal de Saúde de Fortaleza - Fortaleza (CE), Brasil.

³ Médico Epidemiologista, Mestre em Epidemiologia pela Universidade de Campinas - Unicamp - Campinas (SP), Brasil; Técnico da Vigilância Epidemiológica Municipal de Saúde de Fortaleza - Fortaleza (CE), Brasil.

⁴ Enfermeira, Chefe da Vigilância Epidemiológica da Hanseníase do Centro de Saúde Dona Libânia - Fortaleza (CE), Brasil.

⁵ Estudante de Fisioterapia da Faculdade Integrada do Ceará - Fortaleza (CE), Brasil.

⁶ Farmacêutica, Livre-Docente em Saúde Pública, Coordenadora do Boletim de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza - Fortaleza (CE), Brasil.

© 2006 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

Hanseníase, como problema de saúde pública, será considerada eliminada quando sua taxa de prevalência estiver menor que 1,0 caso/10.000 habitantes. A garantia de que essa meta está sendo alcançada depende da conscientização da população para que procure atendimento médico, de uma boa estrutura de diagnóstico, com profissionais aptos a fazer a suspeita e confirmá-la, e de um sistema de vigilância epidemiológica capaz de obter a notificação de casos que compõem o numerador para taxa de detecção e prevalência. Essa informação é utilizada para avaliação do programa e de serviços, para tomadas de decisão quanto à reorientação de estratégias. Quanto melhor a qualidade da informação, mais eficiente será a utilização dos recursos.¹

Todos os países, regiões, estados e municípios precisam ter informação de saúde de boa qualidade para fazer sua vigilância, estabelecer estratégias, organizar e avaliar programas e serviços. A qualidade da informação permitirá utilização mais eficiente e apropriada dos recursos, através de melhores procedimentos, programas e supervisão. Essa qualidade vai depender da regularidade da coleta, da extensão da cobertura e da acurácia dos dados, além da habilidade de quem vai utilizar a informação.¹

A hanseníase é doença infecciosa crônica causada por *Mycobacterium leprae*. Acomete principalmente pele e nervos periféricos, conferindo características peculiares a este mal, o que torna seu diagnóstico simples na maioria dos casos. O comprometimento neurológico é responsável pelas seqüelas que podem surgir.² Constitui importante problema de saúde pública no Brasil e persistia, no início de 2004, como endemia em nove países (com prevalência acima de 1,0 caso/10.000 habitantes). Apesar de todo o empenho para sua eliminação, o Brasil continua sendo o segundo país em número de casos no mundo (79.908 casos) e o primeiro em taxa de prevalência (4,6 casos/10.000 habitantes). Ao longo das últimas décadas, as taxas de prevalência têm declinado ano a ano. Em 1999, havia expectativa de que se alcançasse a meta de eliminação da doença em 2005.^{3,4,5} Em 2004, a taxa de prevalência padronizada da Organização Mundial de Saúde para hanseníase no Brasil foi de 1,71 casos/10.000 habitantes.⁶

Os parâmetros para avaliação dos índices de endemia da hanseníase baseiam-se nos coeficientes de prevalência e de detecção de casos. De acordo com o coeficiente de prevalência, considera-se hiperendêmico o município com taxa ≥ 15 casos/10.000 habitantes. E ainda: Muito alto: 10,0-14,9 casos/10.000 habitantes; Alto: 5,0-9,9 casos/10.000 habitantes; Médio: 1,0-4,9 casos/10.000 habitantes; Baixo: < 1,0 caso/10.000 habitantes. E, de

acordo com o coeficiente de detecção: Hiperendêmico $\geq 4,0$ casos/10.000 habitantes; Muito alto 2,0-3,9 casos/10.000 habitantes; Alto 1,0-1,9 casos/10.000 habitantes; Médio 0,2-0,9 casos/10.000 habitantes; Baixo < 0,2 casos/10.000 habitantes.⁷

O estado do Ceará apresentou tendência crescente na taxa de detecção da hanseníase, passando de 2,7 casos/10.000 habitantes em 1992 para 3,7 casos/10.000 habitantes no ano 2000,^{7,8} enquanto a taxa de prevalência foi reduzida de 8,3 para 5,0 casos/10.000 habitantes no mesmo período.⁹ Em setembro de 2005, haviam sido informados 1.385 casos de hanseníase diagnosticados entre janeiro e junho desse ano, localizados em 156 dos 184 municípios do estado. Sete municípios considerados prioritários para o controle da hanseníase foram responsáveis pela notificação de 807 desses casos e Fortaleza informou 456 deles.¹⁰ Em Fortaleza, 34 unidades de saúde informaram pelo menos um caso de hanseníase no período. Dentre elas, algumas se destacam como boas notificantes: uma delas foi responsável por 82,9% das notificações; e esta, associada a outras cinco unidades, concentrou 98% dos casos informados.⁸ O município apresentou índices de detecção de mais de 3,0 casos/10.000 habitantes, o que o coloca como tendo endemicidade muito alta.⁸ Portanto, dados fidedignos sobre a situação da hanseníase no município de Fortaleza são essenciais para que se continue tentando alcançar o controle da doença. Este estudo tem como objetivo verificar se todos os casos de hanseníase atendidos nas unidades de saúde (US) do município de Fortaleza foram notificados aos órgãos de saúde pública do município (SINAN).

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de dados secundários em que todos os casos de hanseníase que iniciaram o tratamento entre 2002 e 2004 e foram informados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza (SINAN -SMSF) foram listados, por unidade de saúde notificante, por ano e em ordem alfabética. Na listagem, constaram: o número da notificação utilizado pelo SINAN, nome, idade, data do diagnóstico, forma clínica, unidade notificante, situação do encerramento.¹¹

A lista de casos notificados ao SINAN-SMSF foi comparada com os registros dos livros de atendimentos. Apenas uma US que atende hanseníase registra diretamente seus atendimentos no SINAN, enquanto as demais enviam as fichas de notificação e de investigação para serem registradas e consolidadas na Secretaria Executiva Regional de sua área. Nessa

unidade de saúde também foi feita a conferência dos casos já informados ao SINAN-SMSF com os casos existentes no banco de dados do SINAN local.

Os casos registrados nos livros de atendimentos e inexistentes na lista de notificados, a princípio, foram considerados não notificados. Para cada um desses casos não notificados foi preenchida a Ficha de Investigação de Hanseníase do SINAN. Os casos que tiveram as fichas de investigação preenchidas foram conferidos na lista geral de todos os casos de hanseníase notificados à SSMF no SINAN, de modo a afastar a possibilidade de que houvessem sido notificados por outra unidade de saúde. Foram considerados subnotificados os casos registrados apenas nas unidades de saúde que não constavam em nenhuma das listas de casos notificados pelo SINAN na SMSF. Esses casos foram recuperados para serem inseridos no SINAN. Foi verificada a proporção de casos que deixou de ser notificada por ano e por US.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

RESULTADOS

Vinte e quatro unidades de saúde notificaram pelo menos um caso de hanseníase entre 2002 e 2004, perfazendo um total de 2.353 casos. Foram revistos os registros de 15 unidades de saúde, que haviam notificado 92,86% dos casos. Três US notificantes, responsáveis por 5,21% das notificações, não mantêm registro de seus atendimentos ambulatoriais; também não foi possível recuperar os registros das

outras seis US, que notificaram 1, 93% dos casos.

Foram recuperados 411 casos (17,5% do total notificado no período) (Tabela 1). O número de casos recuperados por ano cresceu ao longo dos três anos. Dos 362 casos recuperados da US-1, 342 (84,5%) já estavam no banco de dados do SINAN da unidade de saúde, embora não constassem do banco de dados do SINAN da SMSF. Esses casos foram imediatamente repassados para a SMSF, via disquete. Dos outros 49 casos foi preenchida a ficha de investigação para posterior registro no SINAN.

DISCUSSÃO

A subnotificação de 14,9% detectada para os casos de hanseníase assemelha-se àquela que foi encontrada para os casos de tuberculose no município de Fortaleza.¹¹ Considerando que o número de casos notificados é essencial para o cálculo dos indicadores de acompanhamento do programa de hanseníase e para o acompanhamento das metas de eliminação, a atenção para a qualidade da notificação deve ser redobrada nessa fase, para que possam ser feitos os ajustes que forem necessários.

Entre as possíveis justificativas para a falta de informação sobre os casos que estavam registrados no SINAN da unidade de saúde, mas não constavam do banco de dados do SINAN-SMSF, estão problemas no fluxo interno dos locais em que os casos são atendidos e dos locais onde são consolidados no banco de dados e, ainda, falhas no fluxo do recebimento no SINAN-SMSF. Outra explicação a considerar é a possibilidade de ocorrência de erros durante

TABELA 1: Casos existentes no SINAN e casos recuperados nos livros por unidade notificante e por ano de início do tratamento – Fortaleza, 2002-2004*

Unidade de saúde	2002		2003		2004		TOTAL	
	SINAN	Resgate	SINAN	Resgate	SINAN	Resgate	SINAN	Resgatados
1	937	50	995	78	250	234	2.182	362
2	44	4	24	1	1	0	69	5
3	22	0	14	0	0	3	36	3
4	21	1	0	2	0	0	21	3
5	7	6	5	2	2	4	14	12
6	3	1	5	4	0	1	8	6
7	0	0	5	1	0	0	5	1
8	3	0	1	0	0	0	4	0
9	3	2	1	1	0	3	4	6
10	0	0	3	3	0	1	3	4
11	1	2	1	2	1	2	3	6
12	0	0	1	1	0	0	1	1
13	0	0	1	0	0	2	1	2
14	0	0	1	0	0	0	1	0
15	0	0	1	0	0	0	1	0
Total	1.041	66	1.058	95	254	250	2.353	411

* Casos registrados no SINAN até janeiro de 2005

a transferência de dados dos casos, que pode ter acontecido de forma irregular nas diversas mudanças de versão do SINAN, havidas desde o início de seu uso em Fortaleza em 1995. Isso poderia justificar a presença de casos no banco de dados da unidade de saúde sem que estivessem na SMSF. A falta de preenchimento das fichas de investigação e de notificação na unidade de saúde também podem ser responsáveis pela ausência da notificação de alguns dos casos. Observou-se uma acentuada queda da notificação no ano 2004, tanto no total de casos do município, quanto da US-1, que foi responsável por mais de 90% das notificações. Essa unidade de saúde está passando por um processo de descentralização do atendimento, isto é, o caso diagnosticado é encaminhado para a unidade de saúde mais próxima da residência do paciente. Em virtude disso, o paciente não estava sendo notificado nessa unidade de saúde. Essa mudança no fluxo pode ter sido responsável pela acentuada queda no número de notificações em 2004. O paciente pode não ter chegado à unidade de saúde para onde foi referenciado, ou não ter sido registrado nos livros, porque também não houve notificação de casos das outras unidades, que compensasse a redução no total de casos.

Entre as limitações desse estudo, está a impossibilidade de consultar os registros de parte das unidades de saúde que atenderam hanseníase nesse período, sendo que o acesso a tais informações poderia ter aumentado a detecção de casos não notificados. O parâmetro principal para a busca dos casos

notificados nos livros de registros foi o nome do paciente. Erros de digitação e de grafia do nome no livro ou nas fichas de investigação também podem contribuir para que o caso subnotificado permaneça sem identificação.

Em virtude da importância de um banco de dados para a tomada de decisões que possam contribuir para eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, sugere-se a revisão dos fluxos internos de notificação e retroalimentação, a intervalos máximos de três meses, para que as unidades de saúde confirmem se os casos cujas fichas foram enviadas para notificação passaram realmente a compor o banco de dados.

CONCLUSÃO

Cerca de 14,9% dos casos de hanseníase, cujo atendimento foi registrado nas unidades de saúde de Fortaleza, deixaram de ser notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, o que poderia contribuir para a falsa impressão de redução da endemia nesse município. □

AGRADECIMENTOS

Maria Deuzanir Gomes Salgueiro, funcionária da Célula de Vigilância Epidemiológica da SMSF, e Renato Bezerra Costa, do Centro de Saúde Dona Libânia, por valiosa colaboração no resgate dos casos não notificados.

REFERÊNCIAS

1. WHO [homepage on the internet]. In: 50 Years of the World Health Organization in the Western Pacific Region [cited 2006 Feb 21]. Available from: <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/4C2F8D5A-EFB9-4289-8A3B-B59F876C9E85/0/chapter11.pdf>
2. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:373-82.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Guia para implantar/ implementar as atividades de controle da hanseníase nos planos estaduais e municipais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 1999. p. 28.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Gestão de Políticas Estratégicas. Relatório de atividades da área técnica de dermatologia sanitária ano de 1999. Brasília, 1999. [acesso 1 Abr 2005]. Disponível em: www.hansen.org.br/relatorio/relatorio_do_%20escritorio_1999.doc.
5. WHO [homepage on the internet]. Global Leprosy Situation, 2004. *Weekly Epidemiological Report* [serial on the internet]. [cited 2006 Feb 20]. Available from: <http://www.who.int/wer>
6. saude.gov.br [homepage]. Série histórica: casos de hanseníase e regimes terapêuticos, Brasil, 1985-2004 [acesso 22 Feb 2005]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=21610.
7. Tavares CM. Evolução da endemia hanseníase no estado do Ceará: características epidemiológicas e operacionais no período 1970 a 1996 [dissertação]. Ceará: Universidade Federal do Ceará; 1997. p.120.
8. Secretaria Estadual da Saúde do Ceará. Situação epidemiológica da hanseníase. Informe Epidemiológico Hanseníase 2005. [acesso Abr 1 2005]. Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br/internet/saude.gov.br> [homepage]. Prevalência da hanseníase no Brasil, macrorregiões e estados, 1985 – 2003 [acesso 22 Feb 2005]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansen_prevalencia.pdf
9. saude.ce.gov.br [homepage]. Situação epidemiológica da hanseníase no Ceará. Informe epidemiológico 09/2005 [acesso 02 Feb 2006]. Disponível em: <http://www.saude.ce.gov.br/internet/>
10. Façanha MC, Guerreiro MFF, Pinheiro AC, Lima JRC, Vale RLRS, Teixeira GFD. Resgate de casos subnotificados de tuberculose, Fortaleza-CE, 1995-2002. *Bol Pneumol Sanit*. 2003;11:13-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Mônica Cardoso Façanha
 Rua Pinto Madeira, 777/701 - Centro
 60150-000 - Fortaleza - CE
 Tel.: (85) 3366-8044 / Fax: (85) 3366-8050
 E-mail: mfacanba@yaboo.com

Como citar este artigo: Façanha MC, Pinheiro AC, Lima JRC, Ferreira MLLT, Teixeira GFD, Rouquayrol MZ. Hanseníase: subnotificação de casos em Fortaleza – Ceará, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81(4):329-33.

Occupational and Nosocomial Transmission of Varicella

Mônica Cardoso Façanha^{1,2}
and Antonia Célia Pinheiro Monroe²

¹Federal University of Ceará; ²Cancer Institute - Cancer Hospital of Ceará; Fortaleza, CE, Brazil

We examined varicella transmission in a hospital specialized in cancer treatment. A cases series study was made of a case of intra-hospital transmission of varicella, based on a revision of the records of patients who had been admitted during the time the index case was in the same service. Records of interviews of employees were also reviewed. During the period that the index case was in the intensive care unit, 34 patients were admitted and 35 employees worked there. Two employees and a patient developed the illness, due to transmission directly or indirectly from the index case. Although this is a service in which most of the patients are adults who have cancer, attention needs to be directed towards diagnosis and to procedures to reduce the transmission of this illness, both to healthcare professionals, and to other patients. A standard schedule for varicella prevention already exists; however, this case reinforces the need for specific vaccination of at-risk professionals.

Key Words: Varicella, varicella-zoster infection, chickenpox, occupational illness, hospital infection.

Varicella is a highly contagious illness that affects almost all non-immunized domiciliary contacts with a sick person; it is asymptomatic in four per cent of the cases [1]. About 90 per cent of all cases involve children between one and six years of age [2]. Usually, it is more severe in adults, and it can be a serious illness in immunocompromised patients [3]. The average incubation period is 14 days; 99 per cent of cases occur between the 10th and the 21st day after exposure. Infection is transmitted from person to person by direct contact or via respiratory secretions. Air transmission has been demonstrated, mainly in hospitals.

An in-hospital varicella or herpes zoster case can provoke an outbreak. Whenever a patient is diagnosed, respiratory and contact isolation is necessary, along with specific immunoglobulin treatment of immunocompromised contacts, if possible within the first few hours after contact [3]; specific vaccines should be given to other susceptible contacts. Less than 10% of employees with no history of varicella are susceptible. One varicella episode, in general, is sufficient to confer permanent immunity [1]. Since 1999, the Advisory Committee on Immunization Practices extended the indications for varicella vaccine. It became indicated as a prerequisite for enrollment of children in schools and in day-care centers, for post-exposure prophylaxis in immunocompetent individuals, and for adolescents and adults with a high risk of exposure. After these rules were applied, the incidence of varicella in the United States was reduced [4, 5]. Healthcare professionals who do not have natural acquired immunity, especially those working with immunocompromised children, should be

vaccinated, not only to protect themselves, but also to prevent transmission to their patients. [3].

In Brazil, varicella vaccine is indicated for children 12 months of age and older, for susceptible adolescents, and for adults who coexist in places where there is a risk for varicella infection. Education and healthcare professionals, day-care center employees, and live-in institution employees (infancy and adolescence shelters, orphanages, military installations), and women of fertile age (not pregnant), are considered high priority candidates. Susceptible persons in constant contact with immunocompromised patients (family, and healthcare professional contacts) should be vaccinated for indirect protection of patients [6, 7]. We examined an incident of hospital transmission of varicella in a cancer-treatment ward.

This report was a case series study of hospital varicella transmission. Patients simultaneously hospitalized with the index case were identified, and their records were reviewed to calculate the rate of infection. Employees who cared for the index patient during the varicella communicable period were interviewed. For the purpose of this investigation, a susceptible employee was defined as one who had never had varicella, and who had never been vaccinated before contact. This study was approved by the Ethics in Research Committee of the Instituto do Cancer do Ceará.

Case Report

The index case was a 63 year-old female patient, from Quixeramobim, a city 201 kilometers from Fortaleza, the capital of Ceará State. She was admitted to the Fortaleza Hospital do Cancer intensive care unit (ICU) January 18, 2004. She had received type B great cell non-Hodgkins lymphoma chemotherapy in November 2003. One month before admission, she developed dermatological lesions that were treated with ivermectin and hydroxyzine. Four days before admission, dermatological lesions worsened, she presented fever and disorientation episodes, and promethazine was prescribed. At admission, she presented hematemesis and was transferred

Received on 22 December 2005; revised 19 March 2006.

Address for correspondence: Dr. Mônica Cardoso Façanha. Rua Pinto Madeira 777, 701, Centro. Fortaleza-CE. Zip code: 60.150-000. Phone: 55 (85) 4009-8044 Fax: 4009-8050. E-mail- mfacanha@yahoo.com

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006;10(2):156-158.
© 2006 by The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing. All rights reserved.

without other known secondary cases in their homes or in other hospital sectors. After varicella had been confirmed in the index patient, the two professionals no longer had contact with the index patient. But they had worked with the index patient before diagnosis, they were not excluded during the communicable period, and they continued working with other patients during the entire period, until they themselves were diagnosed. The patient who had acquired the infection in the hospital had physiotherapeutic care January 29 and 30 and February 3, administered by the physiotherapist who later developed varicella. Among the 510 employees, 14 were classified as susceptible and were vaccinated. The person who took care of the second patient was also classified as susceptible, and she was vaccinated February 20. She had not developed varicella by February 29.

Discussion

The persistence of the dermatological lesions and the finding of ulcers in the lower limbs confused the diagnosis and delayed the implementation of varicella transmission control measures in the ICU. Information about vaccination and transmission risks did not reach all the employees with the same efficiency; some susceptible employees worked with other immunocompromised patients after the varicella contact. Apparently, a better internal information system is needed. All employees, independent of their functions, should be aware of the indications for varicella, the reasons for isolation and other preventive measures that should be taken for patients and for healthcare workers.

The secondary varicella case was admitted to the ICU on February 26, when the index patient was already in the isolation room. This second patient did not have a history of varicella contact prior to admission, suggesting that the infection was transmitted by one of the employees who got sick, or less probably, by air, if the isolation was not completely effective. Only one of the 34 patients presented varicella; however, 15 of them could not be followed until the 21st day, because they had either died or did not return to hospital.

This reinforces the need for routine investigation of the varicella immunization status of healthcare workers before job

admission, especially if they will work with immunocompromised patients, because of the risk to the patients and to themselves. If the new employee has not been immunized, vaccination is recommended [6]. The Occupational Health Service should investigate the new employees' specific varicella immunological status before admission. This service can also avoid allowing a susceptible employee, who has been exposed to varicella, to care for immunocompromised patients.

Conclusion

We found intra-hospital transmission of varicella to two employees and a patient. Better dissemination of information on disease transmission and isolation of patients inside the hospital is needed, as well as adequate protection (vaccination) for susceptible employees.

References

1. Brunell P.A. Varicella (Chickenpox, Shingles). In Goldman L, Asuello D. Cecil's Textbook of Medicine 2003, 22nd Edition. Saunders, USA. 1985-87.
2. Centers for Diseases Control and Prevention. Prevention of varicella updated recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). MMWR 1999;48(RR06):1-5.
3. Jumaan A., Hughes H., Schmid S., et al. VPD Surveillance Manual 2002, 3rd ed, Cap 14, 21pag. Available at: <http://www.cdc.gov/nip/diseases/varicella/#VPD> Surveillance Manual. Accessed date???
4. Centers for diseases Control and Prevention. Decline in annual incidence of varicella – selected states, 1990-2001. MMWR 2003;52(37):884-5.
5. Centers for Diseases Control and Prevention. The Yellow Book. Recommended adult immunization schedule by age group and medical conditions. United States 2003-2004. Available at: <http://www.cdc.gov/travel/diseases/varicella.htm>. Accessed 19/06/05.
6. Ministério da Saúde do Brasil. Imunobiológicos especiais. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>. Accessed 19/06/2005.
7. Aranda CMSS. Vacina contra Varicela-Zoster. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2002. Disponível em http://www.amb.org.br/projeto_diretrizes/100_diretrizes/VACINA11.PDF. - Accessed 28/06/2005.

Capítulo de livro

Maria Zélia Rouquayrol
Naomar de Almeida Filho

EPIDEMIOLOGIA & SAÚDE

6^a Edição

MEDSi

Epidemiologia & Saúde – 6ª edição

Copyright © 2003
 MEDSI Editora Médica e Científica Ltda.

Reservados todos os direitos.
 É proibida a reprodução total ou parcial deste volume,
 de qualquer forma ou por quaisquer meios,
 sem o consentimento expresso da Editora.

Editoração: FUTURA

Capa: Baldissara

Ilustrações: Fábio de Almeida Luz

728 páginas
 6ª edição 2003

R862
 6ª ed.

CIP-Brasil. Catalogação-na-fonte
 Sindicato Nacional dos Editores de Livros, RJ
 Rouquayrol, Maria Zélia
 Epidemiologia & Saúde/Maria Zélia Rouquayrol,
 Naomar de Almeida Filho – 6 ed. – Rio de Janeiro:
 MEDSI, 2003
 728 p.
 ISBN 85-7199-351-3

1. Epidemiologia. 2. Saúde pública. 3. Medicina preventiva.
 4. Doenças transmissíveis e agravos à saúde. I. Título.

CDD 614.4

MEDSI

Editora Médica e Científica Ltda.

Rua Visconde de Cairu, 165
 Maracanã – 20270-050
 Tel.: (21) 2569-4342 – Fax: (21) 2264-6392
 Rio de Janeiro – RJ
 e-mail: medsi@medsi.com.br

Filial (SP): Rua Santa Isabel, 265
 Vila Buarque – 01221-010
 Tel.: (11) 3331-7165 – Fax: (11) 3224-8027
 São Paulo – SP
 e-mail: medsisp@medsi.com.br

Filial (MG): Av. Pasteur, 89 – loja 12
 Santa Efigênia – 30150-290
 Tel.: (31) 3213-7474 – Fax: (31) 3226-2927
 Belo Horizonte – MG
 e-mail: medsibh@medsi.com.br

visite nosso site:
www.medsieditora.com.br

9

*Maria Zélia Rouquayrol
Mônica Cardoso Façanha
Fátima M. Fernandes Veras*

Aspectos Epidemiológicos das Doenças Transmissíveis

PARTE A

Conceitos Básicos

INTRODUÇÃO

As doenças transmissíveis constituem importante causa de morte e ainda afligem milhões de pessoas em numerosas regiões, especialmente nos países em desenvolvimento.

A partir da descoberta básica de Fleming (1929), o homem viveu um período de enorme esperança, apoiado na possibilidade de aniquilar os microrganismos causadores dessas doenças. Com a síntese dos antibióticos (Waksman, 1941; Florey e Chain, 1945), seu uso popularizou-se e, posteriormente, com o aparecimento da resistência microbiana, vários pesquisadores passaram a dedicar-se ao estudo sistemático de novos antibióticos, acalentando o desejo de melhorar sua eficácia.

Os microrganismos, por sua vez, foram desenvolvendo novos mecanismos de sobrevivência, quer pelo rompimento das barreiras mantenedoras do equilíbrio ambiental, quer pelo oportunismo de hospedeiros suscetíveis, quer pelas mutações provedoras das chamadas doenças emergentes.

Este capítulo foi subdividido em três partes fundamentais, priorizando-se, na Parte A, alguns conceitos envolvendo os modos de transmissão; na B, dá-se destaque às

doenças mais frequentes; e na Parte C, dá-se primazia às doenças emergentes e reemergentes.

A DOENÇA

A doença pode ser definida como um “desajustamento ou uma falha nos mecanismos de adaptação do organismo ou uma ausência de reação aos estímulos a cuja ação está exposto. O processo conduz a uma perturbação da estrutura ou da função de um órgão, ou de um sistema ou de todo o organismo ou de suas funções vitais” (Jenicek & Cléroux, 1982).

A história natural da doença mostra que de um estado inicial de saúde, passa-se a uma situação interativa na qual o organismo sadio se encontra em presença de agentes patogênicos ou de fatores de risco que virão a perturbar sua normalidade ou contribuir para tanto. Às primeiras inter-relações, sucedem as primeiras perturbações leves, mas perfeitamente detectáveis, se se buscar por elas. O estágio inicial é seguido de outros até o estado avançado da doença. Nessa etapa, ocorrem alterações irreversíveis.

