Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Fatores associados à recidiva, ao abandono e ao óbito
no retratamento da tuberculose pulmonar**

Patrícia Ferreira de Paula

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção
do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2008

Fatores associados à recidiva, ao abandono e ao óbito no retratamento da tuberculose pulmonar

Patrícia Ferreira de Paula

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de Concentração - Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2008

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese / dissertação.

A CERTEZA

“De tudo ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando...

A certeza de que precisamos continuar...

**A certeza de que seremos interrompidos antes de
terminar...**

Portanto devemos...

...fazer da interrupção, um caminho novo,

... da queda, um passo de dança,

... do medo, uma escada,

... do sonho, uma ponte,

... da procura, um encontro ".

Fernando Pessoa

(Este poema foi enviado pelo Prof. Eliseu, meu orientador, próximo da época do Natal de 2006, e me serviu como suporte durante o último ano de desenvolvimento deste estudo)

DEDICATÓRIA:

À **Deus**, Aquele que me fortalece, ilumina-me e proporciona-me um enorme aprendizado a cada dia, permitindo que eu amadureça como ser humano em cada desafio como foi desenvolver este estudo.

À minha mãe **Glória**, meu suporte em todos os níveis, um grande exemplo para mim de como se deve viver com dignidade, garra, sem deixar de ter ternura e amor.

Ao meu pai **José de Paula**, um grande exemplo de como podemos nos aprimorar ao longo da vida.

Ao **Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman**, que foi mais que meu orientador, um grande mestre, mas principalmente um grande amigo com suas palavras gentis e encorajadoras em todos os momentos, mas principalmente nos mais difíceis.

Aos **pacientes e suas famílias** que fazem parte deste estudo, agradeço imensamente a confiança depositada em nós ao permitirem adentrar em suas casas e obter informações tão pessoais.

AGRADECIMENTOS:

Ao **Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman** por todo o seu apoio, generosidade em passar seu vasto conhecimento de forma simples e com muito respeito, pelo seu carinho e constante exemplo de como se deve portar um professor doutor diante de seus alunos, colegas e outros funcionários da Universidade.

À **Dra. Maria Alice da Silva Telles** do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, por ter permitido a realização deste estudo e ter colaborado com todas as informações necessárias para a sua realização.

À **Dra. Lucilaine Ferraziolli** do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, por todo o seu apoio, permitindo a realização deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Lee W. Riley** da Faculdade de Saúde Pública da Universidade da Califórnia, Berkeley, EUA, que não só permitiu a realização deste estudo, bem como participou ativamente da sua elaboração e execução, com suas valiosas sugestões.

Às **Dras. Carmen M. S. Giampaglia, Suely Y. M. Ueki, Erica Chimara, Chang C.S. Waldman, Maria Iracema Saraiva Heyn** e ao **Dr. Carlos Alberto Silva** pelo valioso trabalho desenvolvido na primeira fase da pesquisa, sem o qual o mesmo não teria atingido seus objetivos.

Ao **Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes** pelas suas valiosas sugestões na minha banca de qualificação.

Aos **Professores (as) Doutores (as) Péricles Alves Nogueira, Antonio Ruffino Neto, Magda Maria Sales Carneiro Sampaio e Helenice Bosco de Oliveira**, pela disponibilidade de participarem de minha banca de defesa de tese de doutorado, apresentando valiosas sugestões, assim como a enriquecendo com seus conhecimentos sobre o tema.

À **Margaret Dominguez**, coordenadora do trabalho de banco deste estudo, por ter me ensinado muito sobre o trabalho de campo com muito profissionalismo, mas sem deixar de ser uma grande amiga, extremamente carinhosa e alegre.

À **Anay de Souza**, responsável pela codificação dos questionários, por todo seu ensinamento sobre a prática em tuberculose, bem como por sua amizade.

À **Simone Christiane Machado**, digitadora dos bancos de dados, grande amiga, muito generosa, que me auxiliou em vários momentos e de diferentes formas, não só em sua função.

À **Amália Fernandez**, entrevistadora do trabalho de campo, pelo seu profissionalismo e amor no trato com os pacientes deste estudo.

À **Dolores Fernandez**, entrevistadora do trabalho de campo, pela sua amizade e profissionalismo.

Aos **Professores (as) Doutores (as)** que me ensinaram muito ao longo dos meus treze anos de **USP**, destacando com muito carinho os seguintes professores de cada faculdade em que obtive meus diplomas:

Faculdade de Saúde Pública: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman, Profa. Dra. Maria Regina Cardoso, Profa. Dra. Cássia Maria Buchalla, Prof. Dr. Rui Laurenti, Profa. Dra. Sabina Goltileb, Instituto de Ciências Biomédicas: Profa. Dra. Lourdes Isaac, Profa. Dra. Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio, Prof. Dr. José Alexandre Marzagão Barbuto, Instituto Butantan: Prof. Dr. Oswaldo A. B. E. Sant'Anna, Faculdade de Educação: Profa. Dra. Selma Garrido Pimenta, Instituto de Biociências: Prof. Dr. Sérgio Russo Matioli, Prof. Dr. José Mariano Amabis, Prof. Dr. Carlos Frederico Martins Menck, Prof. Dr. José Rubens Pirani e Profa. Dra. Nanuza Luiza de Menezes.

À minha queridíssima amiga **Elaine Garcia Minuci**, pela sua amizade sincera, alegria e companheirismo ao longo de todo meu doutorado, sempre me proporcionando ensinamentos sobre a vida.

À **Andréa Gobetti** que me ensinou um tanto mais sobre tuberculose, bem como sua amizade.

Ao colega e amigo **Pedro Vieira** por sua amizade e seus ensinamentos de diversos assuntos a respeito da epidemiologia e sobre as coisas da vida.

À **Paula Licursi Prates, Paula Opromolla e Karen Tokubashi Ribeiro**, o trio da amizade que com muita alegria e carinho, fizeram parte do meu dia-a-dia do doutorado, sendo importantes em tantos momentos.

Ao **Cleiton Fiorio**, com sua alegria contagiante, foi sempre um grande amigo para todas as horas.

À **Érika Gervásio**, minha amiga muito inteligente e divertida, a sua presença sempre faz a diferença.

À **Shirley Dias**, uma amiga muito atenciosa, sempre disposta a ajudar.

À **Mônica Tilli Reis Pessoa Conde**, muito amiga, auxiliou-me muito durante a minha primeira viagem para fora do país, com suas dicas e sua generosidade, fiz os cursos de verão na John Hopkins University com muito mais segurança e tranquilidade.

À **Vilma Gawry**, muito amiga e companheira durante a viagem ao exterior, ensinando-me a ser mais alegre e tranqüila na realização do meu trabalho, sem perder a responsabilidade.

Aos **meus queridos colegas e amigos de diferentes formações**, que direta ou indiretamente me auxiliaram, permitindo sempre uma rica troca de conhecimentos e aprendizados durante meu doutorado na Faculdade de Saúde Pública da USP/SP.

Às minhas amigas de infância, quando morei em Porto Velho, **Keila Telles Plácido e Wiviany Neves**, que, com muita alegria, eu reencontrei através do orkut e que, atualmente, fazem parte da minha vida ativamente, sendo amigas sinceras.

Aos **meus primos Fábio, Maria do Carmo, Luciana, Luis Antônio, Luís Fernando, Marta, Chico, Victor Luis, Fernanda, Lucas, Chê e Heloísa** com todo apoio nos momentos difíceis e com toda alegria, amor e carinho sempre quando foi possível.

Aos meus **tios Toninho e Lucinda**, meu segundo pai e minha segunda mãe, pessoas muito especiais em minha vida.

Este estudo contou com o apoio financeiro das seguintes instituições:

- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)
- Fogart International Center
- Conselho Nacional de Pesquisas (Proc. Nº 309502/2003-9)

Sumário

I- INTRODUÇÃO.....	21
TB no Brasil	22
História natural da TB	25
Fatores associados ao adoecimento por TB	28
Evolução do tratamento da TB	32
Aspectos relativos ao retratamento de TB	33
Fatores associados à recidiva.....	34
II- OBJETIVOS	41
Objetivo geral.....	41
Objetivos específicos.....	41
III - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	42
Características da área de estudo	42
Características da população de estudo	44
Principais características dos pacientes com TB pulmonar à época da sua inclusão na coorte.....	46
Definições	49
Estudo 1: Fatores associados à recidiva	50
Modelo do Estudo	50
Definição de caso	50
Definição dos controles	50
Critérios de Inclusão e de Exclusão	50
Cálculo do tamanho da amostra	51
Estudo 2: Fatores associados ao retratamento por abandono	51
Modelo do Estudo	51
Definição de caso	51
Definição dos controles	51
Critérios de Inclusão e de Exclusão	52
Cálculo do tamanho da amostra	52
Estudo 3: Fatores associados ao óbito por TB entre pacientes retratados por abandono do esquema terapêutico	53
Modelo do estudo.....	53
Definição de caso	53
Definição dos controles	53
Critérios de Inclusão e de Exclusão	53
Cálculo do tamanho da amostra	54
Fontes de dados	54
Exames bacteriológicos.....	54
Procedimentos de coleta dos dados	55
Pré-teste	55
Variáveis de estudo.....	56
Preparação e manejo dos bancos de dados	56

Análise de dados	56
Considerações éticas	58
IV- RESULTADOS	59
V - DISCUSSÃO	78
VI- CONCLUSÕES	93
VII-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
Apêndice 1: Questionário aplicado na fase de seleção dos pacientes..	118
Apêndice 2: Questionário aplicado na primeira visita domiciliar em 2004.	123
Apêndice 3: Questionário aplicado na segunda visita domiciliar em 2006/2007	125
Apêndice 4: Termo de consentimento Informado.....	135
Apêndice 5: Termo de aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.....	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama com a fisiopatogenia da tuberculose (TB) em indivíduos imunocompetentes a partir da primo-infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	28
Figura 2.	Visão geral de uma das comunidades aonde reside pacientes incluídos no estudo. 2001-2006. São Paulo-SP.	43
Figura 3.	Interior de um dos domicílios de pacientes incluídos no estudo, exemplificando as condições propícias para a transmissão do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . 2001-2006. São Paulo-SP.	43
Figura 4.	Distribuição dos pacientes segundo os desfechos do tratamento da TB pulmonar, à época da seleção da coorte. 2001-2002. São Paulo SP.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Principais características dos grupos de pacientes com tuberculose (TB) pulmonar, dos quais foram selecionados os casos e controles da presente investigação. 2001-2006. São Paulo (SP).	48
Tabela 2.	Número de recidivas e de retratamentos por abandono ao longo do seguimento de 2001 a dezembro de 2006, São Paulo, SP.	59
Tabela 3.	Fatores associados às recidivas de tuberculose (TB) entre pacientes com a forma pulmonar, segundo características sócio-demográficas e vacinação com BCG. São Paulo, SP, 2001 - 2006.	62
Tabela 4.	Fatores associados à recidiva de tuberculose (TB) entre pacientes com a forma pulmonar, segundo aspectos clínicos e relativos ao tratamento. São Paulo, SP, 2001 - 2006.	63
Tabela 5.	Fatores associados à recidiva de tuberculose (TB) entre pacientes com a forma pulmonar, segundo características comportamentais, co-morbididades e contato domiciliar. São Paulo, SP, 2001 - 2006.	64

Tabela 6.	Modelo final de análise multivariada para fatores associados à recidiva de tuberculose (TB) pulmonar e as suas proporções de casos atribuíveis à exposição (PAE). São Paulo, SP, 2001 - 2006.	65
Tabela 7.	Fatores associados ao retratamento por abandono ao esquema terapêutico entre pacientes com tuberculose da forma pulmonar, segundo características sócio-demográficas. São Paulo, SP, 2001 - 2006.	68
Tabela 8.	Fatores associados ao retratamento por abandono entre pacientes com tuberculose (TB) da forma pulmonar, segundo aspectos clínicos, relativos ao tratamento e condições de transmissão em ambiente domiciliar. São Paulo, SP, 2001 - 2006.	69
Tabela 9.	Fatores associados ao retratamento por abandono entre pacientes com tuberculose (TB) da forma pulmonar, segundo características comportamentais, co-morbididades, histórico de regime prisional e vacinação com BCG. São Paulo, SP, 2001 - 2006.	70
Tabela 10.	Modelo final de análise multivariada para fatores associados ao retratamento por abandono entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar e as suas proporções de casos atribuíveis à exposição (PAE). São Paulo, SP, 2001 - 2006.	71
Tabela 11.	Fatores associados ao óbito entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar submetidos ao retratamento por abandono, segundo características sócio-demográficas. São Paulo, SP, 2001 - 2006.	74

Tabela 12.	Fatores associados ao óbito entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar, segundo características clínicas, referentes ao tratamento e exposição a contato domiciliar São Paulo, SP, 2001 - 2006.	75
Tabela 13.	Fatores associados ao óbito entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar submetidos ao retratamento por abandono, segundo características comportamentais, co-morbididades, histórico de regime prisional e vacinação com BCG São Paulo, SP, 2001 - 2006.	76
Tabela 14.	Modelo final de análise multivariada para fatores associados ao óbito entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar submetidos ao retratamento por abandono e as suas proporções de casos atribuíveis à exposição (PAE). São Paulo, SP, 2001 - 2006.	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BK	Bacilo de Koch
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
DOTS	<i>Directly Observed Treatment Short-Course</i>
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus de Imunodeficiência Humana
HLA	<i>Human Leukocytes Antigens</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IL-1	Interleucina-1
IC_{95%}	<i>Intervalo de confiança</i>
MDR	Multidroga Resistente
MS	Ministério da Saúde
NRAMP1	<i>Natural Resistance- Associated Macrophage Protein</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização não Governamental
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	<i>Odds-ratio</i>
PAE	Proporção de casos atribuíveis a uma exposição
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PROAIM	Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade
PSF	Programa de Saúde da Família
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
SEADE	Sistema Estadual de Análise de Dados
SINAN	Sistema de Informação de Notificação
SIM	Sistema de Informação da Mortalidade
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBMDR	Tuberculose Multidroga - Resistente

RESUMO

Objetivo: Investigar fatores associados à recidiva, retratamento por abandono e óbito entre retratados por abandono para pacientes com TB pulmonar, de ambos os sexos, maiores que treze anos, residentes em área periférica do município de São Paulo. **Material e Métodos:** Estudos de caso-controle não pareado aninhado a uma coorte prospectiva de pacientes com TB pulmonar confirmada por cultura, selecionados entre 2001 e 2002 e acompanhados até 2006. Os casos foram pacientes que apresentaram recidivas, retratamento por abandono e óbito entre retratados por abandono; os controles foram pacientes com cura sem retratamento. Os dados foram obtidos mediante aplicação de questionários estruturados aplicados à época do ingresso no estudo e por entrevista domiciliar em 2004 e 2006, complementados por informação da Vigilância de TB. Na investigação dos fatores associados à recidiva, ao retratamento por abandono e óbito entre retratados por abandono, esses três desfechos foram tomados como variáveis dependentes e como variáveis independentes, as exposições de interesse. As *odds ratio* (OR) brutas e ajustadas foram estimadas com os respectivos intervalos de 95% de confiança pela regressão logística multivariada não condicional. A importância das variáveis para o modelo final foi avaliada através do teste da razão de verossimilhança, utilizando-se $p < 0,05$. **Resultados:** As variáveis associadas à recidiva e ajustadas para sexo e idade independentemente das demais foram: co-infecção com HIV (OR=9,3; IC_{95%}= 1,6 – 54,1), contato domiciliar prévio (OR= 2,2; IC_{95%}= 0,8 – 6,2), caso de TB no domicílio após o paciente (OR= 3,8; IC_{95%}= 1,2 – 12,8); diabetes (OR=1,6; IC_{95%}= 0,3 – 7,7), MDR (OR=15,5; IC_{95%}= 1,2 – 200,5). As variáveis associadas ao retratamento por abandono ajustadas para sexo e idade independentes das demais variáveis foram: TBMDR (OR=38,7; IC_{95%}= 2,9 – 515,3), co-infecção com HIV (OR=24,8; IC_{95%}= 3,8 – 163,0), história de alcoolismo (OR= 4,2; IC_{95%}=1,1 – 17,5) e internação por complicações de TB (OR= 7,2; IC_{95%}=2,5 – 21,0). As variáveis associadas ao óbito entre retratados por abandono ajustadas para

sexo e idade independente das demais e foram: TBMDR (OR=152,4; IC_{95%}= 9,8 – 237,4), co-infecção com HIV (OR=29,0; IC_{95%}=7,1 – 19,1), alcoolismo (OR=11,8; IC_{95%}=1,3–102,8) e regime prisional (OR=5,0; IC_{95%}= 1,0–25,8).

Conclusões: Os resultados apresentados apontam grupos de maior risco para retratamento por TB por recidiva, abandono de tratamento e óbito que devem ser considerados no aperfeiçoamento do DOTS em nosso país.

Palavras chave: Tuberculose pulmonar, tratamento, retratamento, cura, recidiva, adesão ao tratamento, óbito, Serviços de Saúde.

ABSTRACT

Objective: Investigate factors associated to relapse, re-treatment by default and death among patients retreated by default for patients with pulmonary tuberculosis, of both sexes, more than thirteen years old, living in the periphery of the city of São Paulo. **Material and Methods:** A nested case-control study not paired to a prospective cohort of pulmonary tuberculosis patients confirmed by culture, selected between 2001 e 2002 and followed up until 2006. Cases were patients who had relapses, re-treatment by default and death among patients retreated by default; controls were patients with cure without re-treatment. The data were obtained through application of structured questionnaires applied at the time of entry in the study and interview at home in 2004 and 2006, supplemented by information from the surveillance of TB and Information System Mortality of the Foundation SEADE. Relapse, re-treatment by default and death among patients retreated by default were taken as dependent variables and the variables of interest as independent. Crude and adjusted *odds ratio* (OR) and its 95% confidence interval were calculated by multiple logistic regression not conditional. Statistical significance was assessed by the likelihood ratio test with $p < 0.05$. **Results:** The variables associated independently with relapse and adjusted for sex and age were: case of MDR-TB (OR=15.5; 95% CI: 1.2-200.5), co-infection with HIV (OR=9.3 ,95%CI: 1.6-54.1), diabetes (OR=1.6, 95% CI: 0.3-7.7), previous household contact with TB (OR=2.2, 95% CI: 0.8-6.2) and TB at home after patient studied (OR=3,8, 95% CI: 1,2-12,8). The variables associated independently with the retreatment of default and adjusted for sex and age were: case of MDR-TB (OR = 38.7, 95 % CI: 2.9-515.3), co-infection with HIV (OR=24.8, 95% CI: 3.8-163.0), alcohol abuse (OR=4.2, 95% CI: 1.1-17.5) and hospitalization to TB complications (OR=7.2, 95% CI: 2.5-21.0). The variables associated independently with death among patients retreated by default and adjusted for sex and age were: case of MDR-TB (OR=152.4, 95% CI: 9.8-237.4), co-infection with HIV (OR=29.0,

95%CI: 7.1-119.1), alcohol (OR=11.8, 95% CI: 1.3-102.8) and prison system (OR=5.0, 95%CI: 1.0-25.8).

Conclusions: The results presented here show groups of higher risk among TB patients for re-treatment by relapse, treatment default and death among re-treated by default to be considered in the improvement of DOTS in our country.

Key words: Pulmonary tuberculosis, treatment, retreatment, cure, relapse, adherence, death, Public Health.

I- INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que, embora antiga na história da humanidade, constitui ainda um importante problema de saúde pública em boa parte do globo, atingindo, principalmente, os países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. Mesmo sendo uma doença grave quando não tratada, é curável em praticamente 100% dos casos sensíveis ao esquema habitual de tratamento. Além disso, seu tratamento é de baixo custo e o diagnóstico é fácil para a maioria dos casos (MURRAY *et al.*, 1993; PAIXÃO e GONTIJO, 2007).

De modo geral, a partir do início do século XX, as taxas morbimortalidade por TB apresentaram declínio constante e acentuado nos países desenvolvidos, antes mesmo do advento da quimioterapia (MCKEOWN e LOWE 1966; RIEDER *et al.*; 1989; LILIBAEK *et al.*; 2002). Tal declínio decorreu provavelmente da melhoria das condições de trabalho, moradia, padrões nutricionais (RIEDER *et al.*, 1989; MURRAY *et al.*, 1993).

No entanto, em meados da década de 80, assistimos o recrudescimento da TB, inclusive em alguns países industrializados. Acredita-se que essa reversão da tendência resultou de um conjunto de fatores, destacando-se: o surgimento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), o aumento da prevalência de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multidroga resistentes (MDR), o agravamento das condições sócio-econômicas, a desestruturação dos programas de controle da doença e os processos migratórios de indivíduos oriundos de regiões em desenvolvimento, com alta prevalência da TB, em direção aos países

industrializados, principalmente aos da Europa Ocidental e os Estados Unidos da América (EUA) (RAVIGLIONE *et al.*, 1995; FANNING *et al.*, 1998; WHO, 1999; DORMAN e CHAISSON, 2007).

TB no Brasil

O Brasil situa-se na décima sexta posição entre os 22 países que contribuem com cerca de 80% dos casos novos de TB que ocorrem em todo globo (OMS, 2002). Estima-se a existência de 50 milhões de pessoas infectadas e a ocorrência anual de 85.000 casos novos, além do registro de 6.000 óbitos (MS, 2005; SILVEIRA *et al.*, 2007, OELEMAN *et al.*, 2007).

No Brasil, à semelhança dos demais países em desenvolvimento, a TB atinge principalmente grupos populacionais de baixa renda situados na faixa etária economicamente ativa, enquanto nas regiões industrializadas, o grupo etário mais vulnerável situa-se acima dos 60 anos e segmentos da população que vive em condições de privação (BATES *et al.*, 2004a; HIJAR *et al.*; 2005). No entanto, em anos recentes, o Brasil apresenta tendência de desvio para faixas etárias mais elevadas (CHAIMOWICZ, 2001; ANTUNES e WALDMAN, 1999; MISHIMA e NOGUEIRA, 2001).

Desde 1999, seguindo recomendações da OMS, o país elaborou e passou a implementar um Plano Nacional de Controle da TB (PNCT) que inclui os seguintes pontos: **1)** garantia do acesso universal e gratuito ao tratamento; **2)** criação de laboratórios de referência; **3)** criação de sistema de referência para o tratamento; **4)** manutenção de um sistema de informação para o acompanhamento do desempenho do programa; **5)** articulação

intersectorial, visando maximizar os resultados de políticas públicas (RUFFINO-NETTO, 2002).

O Brasil também adotou a estratégia *Directly Observed Treatment Short – Course* (DOTS) recomendada pela OMS e que propõe: **i)** profissionais treinados que detectem casos de TB através da baciloscopia entre sintomáticos respiratórios, de forma a diagnosticar ao menos 70% dos casos novos estimados; **ii)** comprometimento político com o programa, **iii)** tratamento de curta duração e diretamente supervisionado, **iv)** aquisição e abastecimento de medicamentos e **v)** criação e manutenção de sistema de informações para o monitoramento individual dos pacientes que iniciaram o tratamento (MS, 2000; RUFFINO-NETTO, 2002).

No entanto, em 2003, dos casos identificados pelo PNCT no Brasil somente 70% evoluiu para cura e 10% abandonou o tratamento, resultados bem distante das metas nacionais, propostas pelo MS, de taxa de abandono inferior a 5% e de cura em torno de 85% (MS, 2003; BRITO *et al.*, 2004; PAIXÃO e GONTIJO, 2007; XAVIER e BARRETO, 2007).

Tal dificuldade em cumprir as metas se deve principalmente à grande dimensão territorial do país, com diferenças regionais e culturais marcantes; à participação tímida da mobilização social no controle da doença (RODRIGUES *et al.*, 2007); às expressivas desigualdades sociais; à AIDS e, de acordo com o próprio MS (2003), às fragilidades da organização do sistema de saúde e às deficiências de gestão para o controle da doença que limitam a ação da tecnologia capaz de curá-la.

Desta forma, os indicadores de desempenho do PNCT situam o Brasil em posição desfavorável, inclusive na América Latina. Em Cuba, por exemplo, a aplicação do DOTS e a eficiente organização das unidades de saúde resultaram em declínio constante da incidência de TB, sendo que, atualmente, seus níveis de morbi-mortalidade por TB são próximos aos encontrados em países desenvolvidos (DYE *et al.*, 1999; COURTA *et al.*, 2003).

Embora não existam dados indicativos de que a resistência aos fármacos seja um grande problema em nosso meio (TELLES *et al.*, 2005; BRAGA *et al.*, 1999), não deve ser negligenciado o risco de um aumento de sua prevalência derivada principalmente, de casos de abandono de tratamento ou de recidivas (CAMPOS *et al.*, 2000; OLIVEIRA e MOREIRA *et al.*, 2000a; BRAGA de LIMA *et al.*, 2001; HIJAR, 2005; DALCOMO *et al.*, 2007).

No município de São Paulo, à semelhança do que ocorre no país como um todo, a TB ainda apresenta elevadas taxas de morbi-mortalidade e os indicadores de desempenho do programa não são favoráveis. Dados oficiais apontam taxas de incidência e de mortalidade, respectivamente, de 64,2 e 4,3/100.000 habitantes, em 2003, enquanto que, em 2004, as taxas de cura e de abandono foram, respectivamente, de 74% e 11% (MSP, 2005).

Tais indicadores apresentam-se como um paradoxo em face da existência de sua ampla rede de serviços básicos de saúde e a garantia de acesso universal e gratuito ao diagnóstico e ao tratamento. Por outro lado, a análise rotineira dos dados obtidos pela vigilância, mesmo sendo

instrumento indispensável ao contínuo aprimoramento do programa, apresenta algumas limitações em face da necessidade de acompanhamento de coorte numerosa de pacientes, fato que implica em retardos na informação e na dificuldade de obtenção integral dos dados necessários.

História natural da TB

A epidemiologia da TB é complexa e o conhecimento da sua história natural é indispensável para a elaboração de estratégias para seu controle (MURRAY *et al.*, 1993; RAJA, 2004). A TB humana é causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a pulmonar, a forma clínica mais comum, com cerca de 80% dos casos (MURRAY *et al.*, 1993; DYE e FLOYD, 2006).

A transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ocorre mais comumente a partir de um paciente com TB pulmonar ou laríngea que ao tossir e/ou espirrar seja capaz de eliminar e disseminar secreções oro-nasais contendo o bacilo de Koch (BK) para outro indivíduo susceptível a esse agente. A maioria das fontes de infecção humana é formada por pacientes que apresentam baciloscopia de escarro positiva, ou seja, que eliminam no mínimo 5×10^3 BK/mL de escarro (LANGMUIR, 1961; MURRAY *et al.*, 1993; MARKS, *et al.*, 2000; REICHLER *et al.*, 2002; ALSEDÀ e GODOY, 2003; SINGH *et al.*, 2005; TORNEE *et al.*, 2005; DYE e FLOYD, 2006).

As secreções eliminadas pelas fontes de infecção, quando apresentam dimensões inferiores a 100 micra ao se ressecarem, recebem a

denominação de núcleos de Wells. Nessas condições, são capazes de flutuarem por longas distâncias e por períodos prolongados, mantendo a viabilidade do BK por vários dias, desde que em condições favoráveis, ou seja, ambiente úmido e sem insolação (WELLS, 1934; RILEY *et al.*, 1959; LANGMUIR, 1961).

Ao atingirem os alvéolos pulmonares dos indivíduos expostos, os núcleos de Wells com dimensões de até cinco micras contendo BK, poderão promover uma resposta inflamatória inespecífica, estabelecendo um foco pulmonar a partir de uma disseminação linfática até o gânglio satélite formando o chamado complexo pulmonar primário ou complexo de Ranke (WELLS, 1934; RILEY *et al.*, 1959; LANGMUIR, 1961; MS, 2002).

De duas a oito semanas após a primo-infecção, os granulomas formados ao redor de antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* evoluirão para fibrose e/ou calcificação, impedindo o estabelecimento da doença para aproximadamente 90% dos indivíduos primo-infectados que assim, não são capazes de transmitir o agente (**Figura 1**) (McKINNEY *et al.*, 1998; RAJA, 2004).

Os 10% restantes de indivíduos primo-infectados desenvolverão a TB, sendo que metade apresentará a TB primária nos dois a três primeiros anos após a primo-nfecção, enquanto que os outros 5% primo-infectados desenvolverão, muitos anos mais tarde, a TB pós-primária (**Figura 1**) (McKINNEY *et al.*, 1998).

A TB primária é resultante da progressão do complexo pulmonar primário, sendo a forma miliar a mais grave (MS, 2002; MURRAY *et al.*, 2003).

Já a TB pós-primária origina-se, na maioria dos casos, da reativação endógena, ou seja, ocorre através da reativação de um foco quiescente (BK que se encontrava em inatividade metabólica). Apesar de constituir tema controverso, se aceita que a TB pós-primária pode originar-se também de uma reinfecção exógena, ou seja, resultante de uma nova infecção (**Figura 1**) (CANETTI, 1972; MURRAY *et al.*, 1993; MS, 2002; CHIANG e RILEY, 2005; DYE e FLOYD, 2006; MELO *et al.*, 2005).

A reativação endógena e a reinfecção exógena são indistinguíveis clinicamente, no entanto, podem ser diferenciadas entre si através da aplicação de técnicas de biologia molecular como *restriction fragment length polymorphisms* (RFLP). (VAN RIE *et al.*, 1999; GARCIA DE VIEDMA *et al.*, 2002; LAMBERT *et al.*, 2003; JASMER *et al.*, 2004; WARREN *et al.*, 2004; VERVER *et al.*, 2005; CHAING e RILEY, 2005 ; COX *et al.*, 2006).

Figura 1. Diagrama com a fisiopatogenia da tuberculose (TB) em indivíduos imunocompetentes a partir da primo-infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Fonte: Adaptado do texto de McKINNEY *et al.*, 1998.

Fatores associados ao adoecimento por TB

Estima-se que cerca de um bilhão e meio de pessoas no mundo vive em condições de absoluta pobreza e em situação vulnerável a doenças infecciosas como TB, AIDS e malária. O conceito de vulnerabilidade abrange fatores individuais, domiciliares ou da comunidade, ambientais e institucionais que modulam a variação no impacto da doença entre indivíduos de diferentes comunidades (BATES *et al.*, 2004a; BATES *et al.*, 2004b). Deste modo, tal conceito permite que os programas de controle da

doença não focalizem apenas os grupos de riscos, mas também aspectos relativos a fatores sócio-econômicos e dos serviços de saúde que interferem na vulnerabilidade do indivíduo (BATES *et al.*, 2004a; BATES *et al.*, 2004b).

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é a causa necessária para o adoecimento por TB, porém não é a causa suficiente, existindo: **i)** fatores individuais como sexo, idade, genéticos, imunidade e comorbidades como AIDS e diabetes; **ii)** fatores domiciliares ou da comunidade como condições habitacionais, estado nutricional, educação e comportamento do paciente (etilismo e usuários de drogas); **iii)** fatores ambientais e institucionais como resistência a drogas e atribuídos aos serviços de saúde (RIEDER *et al.*, 1989; RIEDER, 1995; ANTUNES e WALDMAN, 2001; BATES *et al.*, 2004a; BATES *et al.*, 2004b; RAJA, 2004).

Tomando como referencial o conceito de vulnerabilidade, se analisarmos o sexo e a idade entre os fatores individuais que condicionam o comportamento da TB na comunidade, verificaremos que o sexo masculino formaria um grupo mais vulnerável e nos países desenvolvidos, os mais idosos, independentemente do sexo (POWELL *et al.*, 1980; HOLMES *et al.*, 1998). Ainda entre os fatores individuais que influenciam a vulnerabilidade à TB temos: o período pós-parto entre as mulheres, a imunodepressão induzida por medicamentos ou por doenças como a hemofilia, linfomas, insuficiência renal, nefropatias graves e a AIDS (BELLUOMINI *et al.*, 1995; RAVIGLIONE *et al.*, 1995; CARVALHO *et al.*, 2001; BATES *et al.*, 2004a; BATES *et al.*, 2004b).

O advento da AIDS determinou um impacto importante na incidência da TB, por aumentar consideravelmente o risco de adoecimento em decorrência da imunodepressão que eleva o risco da reativação de infecções latentes ou por promover a evolução mais rápida de infecções recentes para a doença e para óbito (BELLUOMINI *et al.*, 1995; RAVIGLIONE *et al.*, 1995; LIENHARDT e RODRIGUES, 1997; FRIEDEN, 2002; BATES *et al.*, 2004a).

Mesmo com a real dificuldade de dissociar a influência do meio ambiente da predisposição genética do indivíduo de desenvolver TB, alguns estudos mostraram associação entre a doença e polimorfismos de genes do receptor da vitamina D e da resposta imune celular como de alelos de *human leukocytes antigens* (HLA), *natural resistance - associated macrophage protein* (NRAMP1) e interleucina -1 (IL-1) (BELLAMY *et al.*, 1998; SINGH *et al.*, 1983; WILKINSON *et al.*, 2000). Além disso, há evidências que sugerem que a diferença na incidência de TB entre homens e mulheres se deve também a diferenças genéticas (BELLAMY *et al.*, 2000; FRIEDEN *et al.*, 2003; BATES *et al.*, 2004a; BATES *et al.*, 2004b).

Por outro lado, entre os fatores do domicílio ou da comunidade que condicionam a vulnerabilidade à TB, destacam-se as condições de privação em que vivem indivíduos em regiões em desenvolvimento, mas que também atingem os segmentos mais pobres dos países industrializados. Em tais circunstâncias, o risco de adoecer por TB é bem mais elevado, sendo particularmente encontrado entre migrantes, minorias étnicas, em moradores de rua, em indivíduos que vivem em condições de pobreza (CDC, 1987; RIEDER, *et al.*, 1989; GONÇALVES *et al.*, 1999; CAMPOS *et al.*, 2000).

Fatores tão importantes quanto os anteriores incluem: indivíduos das categorias alcoolistas; usuários de drogas; aqueles que vivem em comunidades fechadas como presídios, manicômios, abrigos e asilos; ter baixo nível de escolaridade; trabalho sem vínculo empregatício; desestruturação familiar e elevada aglomeração de pessoas por domicílio; trabalhar no setor de saúde; ser comunicante de casos bacilíferos; ser contato intradomiciliar por sua maior proximidade e maior tempo de exposição; ter história de silicose, desnutrição e apresentar deficiências de vitaminas D, ferro e zinco (MARKS, *et al.*, 2000; WILKINSON *et al.*, 2000; REICHLER *et al.*, 2002; FRIEDEN *et al.*, 2003; BATES *et al.*, 2004a; MELO *et al.*, 2005; ABRAHÃO *et al.*, 2006).

Entre os fatores ambientais e institucionais que condicionam a vulnerabilidade a TB, destacam-se a imigração e a baixa efetividade dos serviços de saúde, principalmente os relativos à demora no diagnóstico e no tratamento da doença, que poderiam ser evitados através de um treinamento apropriado dos profissionais de saúde. Um foco importante desse treinamento é o de capacitar a equipe de saúde no rastreamento sistemático de pacientes sintomáticos respiratórios para o diagnóstico precoce da TB, além de, através de medidas educacionais, promoverem o melhor conhecimento dos pacientes em relação à doença (ENARSON, 1994; BATES *et al.*, 2004b; DOS SANTOS *et al.*, 2005).

Evolução do tratamento da TB

Antes do advento da quimioterapia, a TB era uma doença de evolução grave em que 50% dos casos evoluíam para óbito, 25% para a cronicidade e os 25% restantes se curavam espontaneamente (ROUILLON *et al.*, 1976; ENARSON, 1994). Atualmente, através de um tratamento adequado aliado a adesão apropriada dos pacientes, a transmissão do BK se reduz rapidamente nos quinze a trinta dias subseqüentes ao início do tratamento e praticamente 100% dos casos associados ao *Mycobacterium tuberculosis* sensível à quimioterapia, são curados (OPAS, 1983; PREZ e GOODWIN, 1985).

Existem, no entanto, fatores que constituem obstáculo para cura, prolongando o período de transmissibilidade da doença e que acarretam resultados desfavoráveis ao tratamento, aumentando o risco de formas graves, inclusive o óbito e elevando o custo econômico e social da doença (ALBUQUERQUE *et al.*, 2001; FARAH *et al.*, 2005; FERREIRA *et al.*, 2005).

Ainda hoje, cerca de dois milhões de pessoas morrem anualmente por TB, em todo o mundo. Entre os principais fatores individuais que aumentam a vulnerabilidade dos doentes para evolução grave da TB, inclusive para óbito temos: a idade avançada, co-morbidades como estágio avançado de doença renal, silicose, diabetes e especialmente a co-infecção pelo HIV (BORGODOFF *et al.*, 1998; LINDOSO, 2004; FARAH *et al.*, 2005).

A co-infecção TB-HIV elevou as taxas de mortalidade dos casos de TB de tal forma que em torno de 12% dos óbitos de TB em todo o globo podem ser atribuídos à co-infecção (CORBETT *et al.*, 2003).

Entre os fatores de vulnerabilidade para formas graves e óbito por TB, relativos ao domicílio e/ou a comunidade, cabe citar: residir em asilos, desnutrição, alcoolismo, adicção a drogas ilegais e, indiretamente, a baixa escolaridade que diminui a percepção da doença (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2002; LINDOSO, 2004; FERREIRA *et al.*, 2005).

Entre os fatores ambientais e institucionais que condicionam a vulnerabilidade às formas graves e óbito por TB, destacam-se: a infecção por cepas MDR, baixa adesão ao tratamento, demora do diagnóstico, história pregressa de TB (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2002; FRIEDEN *et al.*, 2003; LINDOSO, 2004).

Aspectos relativos ao retratamento de TB

Desde 2005, o grupo denominado “STOP-TB” constituído pela OMS, Banco Mundial, Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) e outros parceiros como órgãos não governamentais (ONG) tem desenvolvido atividades com o objetivo de aprimorar os serviços de saúde focalizando especialmente a importância dos casos de retratamento (ZIGNOL *et al.*, 2007). Isto porque, esses casos necessitam de investigações laboratoriais mais complexas, com esquemas especiais de tratamento que além de mais caros, ampliam o período de utilização de medicamentos e a ação tóxica dos mesmos (KRITSKI *et al.*, 1997; EL SAHLY *et al.*, 2004; ZIGNOL *et al.*, 2007). Este grupo de pacientes previamente tratados é formado por pessoas que abandonaram o tratamento anterior ou apresentaram falência do tratamento

inicial, ou ainda, recidiva após cura do tratamento anterior (CAMPOS *et al.*, 2000; SEVIM *et al.*, 2002; ZIGNOL *et al.*, 2007).

Entende-se por abandono ao tratamento, todos os casos em que o paciente deixou de tomar as drogas anti-TB por mais de 30 dias consecutivos, conforme norma do PNCT brasileiro (2000).

O abandono está associado a fatores biológicos, sócio-econômicos e ambientais como ser do sexo masculino, baixa escolaridade, ser desempregado, alcoolista e usuário de drogas ilícitas (RIBEIRO *et al.*, 2000; DIEL e NIEMANN, 2003; CHAN-YEUNG *et al.*, 2003; CAYLÀ *et al.*, 2004; FERREIRA *et al.*, 2004; FERREIRA *et al.*, 2005).

A falência do tratamento, geralmente associada à TB multidroga-resistente (TBMDR), caracteriza-se pela persistência de BK viável por muitas semanas ou meses na vigência do tratamento, comprovada por exames bacteriológicos, ou, na sua ausência, por exames clínicos e radiológicos, sugerindo a doença em progressão (KRITSKI *et al.*, 1997; WALLIS *et al.*, 2000; MELO *et al.*, 2003; ZIGNOL *et al.*, 2007).

Fatores associados à recidiva

A OMS define como recidiva de TB para todo paciente previamente tratado dessa doença com êxito, ou seja, que obteve cura, mas que apresenta um novo episódio de TB comprovado por baciloscopia ou cultura (OMS, 2006).

A recidiva ocorre através da capacidade de persistência do BK, ou seja, capacidade de sobrevivência do agente através de seu metabolismo

lento e irregular mesmo sob a aplicação correta das drogas anti-TB, mas, após a quimioterapia, sob condições favoráveis, torna-se metabolicamente ativo e se multiplica novamente (OLIVEIRA e MOREIRA, 2000b).

De um modo geral, se aceita que a recidiva origina-se da reativação endógena do BK persistente. No entanto, existe um número crescente de estudos que consideram a possibilidade de que o novo evento após a cura decorra de reinfecção exógena (SONNENBERG *et al.*, 2001; GARCIA DE VIEDMA *et al.*, 2002; LAMBERT *et al.*, 2003; JASMER *et al.*, 2004; VERVER *et al.*, 2005; COX *et al.*, 2006).

A recidiva quando se origina da reativação endógena, tende a ser mais freqüente nos dois primeiros anos após término da quimioterapia e seu risco diminui com o tempo (GRZYBOWSKI *et al.*, 1966). Por sua vez, a reinfecção exógena apresenta um risco mais ou menos constante ao longo do tempo, podendo ocorrer em qualquer momento após a cura (LAMBERT *et al.*, 2003; VERVER *et al.*, 2005).

Em países com baixa incidência de TB, a recidiva é atribuída quase que exclusivamente à reativação endógena, enquanto que em regiões com elevada prevalência de TB, acredita-se que o novo episódio de TB após a cura seja resultante, em boa proporção, pela reinfecção exógena (VAN RIE *et al.*, 1999; SONNENBERG *et al.*, 2001; GARCIA DE VIEDMA *et al.*, 2002; LAMBERT *et al.*, 2003; JASMER *et al.*, 2004; COX *et al.*, 2006).

Os fatores associados à recidiva ainda são motivo de polêmica na literatura internacional. Isto porque, o risco de recidiva é menor que 5% para esquemas de tratamentos de seis meses com rifampicina e assim, existem

poucos estudos sobre esse tema (OLIVEIRA e MOREIRA, 2000b; CHANG *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2006; CHANG *et al.*, 2006). No entanto, já é sabido que o risco da recidiva se eleva para 20% ou mais na presença de vários fatores como será apresentado a seguir (CHANG *et al.*, 2006).

Não existe ainda consenso a respeito da associação entre recidiva e sexo, idade, desnutrição, MDR, presença de cavitação, história de silicose ou gravidade inicial da doença (ABER *et al.*, 1978; KRITSKI *et al.*, 1997; OLIVEIRA e MOREIRA, 2000b; LAMBERT *et al.*, 2003; CHANG *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2006; CHANG *et al.*, 2006).

Em um estudo de caso controle-aninhado a uma coorte prospectiva em Hong-Kong, realizado entre 1998 e 2000, verificou-se a associação da recidiva com cavitação pulmonar, gravidade inicial da doença, diabetes e fatores relacionados ao tratamento como a utilização de esquema terapêutico administrado três vezes por semana, ao invés de terapia diária (CHANG *et al.*, 2004).

No entanto, CHANG *et al.* (2004) não investigaram MDR por excluírem esses pacientes do estudo, nem a co-infecção com HIV pela não existência de indivíduos com esta característica no grupo estudado, bem como fatores importantes como sexo e idade por terem sido pareados com os controles. Por sua vez, ABER *et al.* (1978) e BANDERA *et al.* (2001) e SEVIM *et al.* (2002) mostraram que a pré-existência de MDR resultou em maiores taxas de recidiva; enquanto que outros autores não observaram a associação entre recidiva e MDR (VAN RIE *et al.*, 1999; JOHNSON *et al.*, 2000).

Fatores biológicos que induzem a imunodepressão como apresentar AIDS, diabetes e história de silicose estão associados ao desenvolvimento das recidivas (OLIVEIRA e MOREIRA, 2000b). No entanto, a co-infecção com HIV não se apresentou associada à reativação endógena e sim à reinfeção exógena (VAN RIE *et al.*, 1999; SONNENBERG *et al.*, 2001; LAMBERT *et al.*, 2003). Já BANDERA *et al.* (2001) mostraram associação da recidiva com a co-infecção com HIV.

A desnutrição não se apresentou associada à recidiva no estudo realizado por OLIVEIRA e MOREIRA (2000b). Mas para KHAN *et al.* (2006), indivíduos com baixo peso, ao ganharem peso menor ou igual a 5% durante os dois primeiros meses de tratamento apresentaram associação com a recidiva, mesmo após controle dos fatores sexo, idade, presença de cavitação.

Já ter reações adversas à medicação e uso irregular de drogas anti-TB apresentam-se associados à recidiva (OLIVEIRA e MOREIRA, 2000b; CHANG *et al.*, 2004; CHANG *et al.*, 2006).

OLIVEIRA e MOREIRA (2000b) verificaram que ser alcoolista e apresentar familiar com TB estão associado à recidiva. No entanto, nesse estudo temos a limitação de não definir se o familiar apresentou TB antes ou depois do paciente em estudo. Porém, estudo realizado por BATISTA (2007) não encontrou associação entre recidiva e ser alcoolista.

Alguns autores encontraram associação do tabagismo com a recidiva (MAURYA *et al.*, 2002; THOMAS *et al.*, 2005; DAVIES *et al.*, 2006; BATISTA, 2007).

Estudos revelaram a importância de fatores institucionais para a recidiva como esquema terapêutico, duração do tratamento, tratamento e dosagem inadequados e a não adesão ao tratamento (KOPANOFF *et al.*, 1988; OLIVEIRA e MOREIRA, 2000b; LAMBERT *et al.*, 2003; CHANG *et al.*, 2004; CHANG *et al.*, 2006).

O melhor conhecimento dos fatores associados às recidivas e o melhor conhecimento do papel da reinfecção exógena nos casos de recidiva constitui um desafio ao aprimoramento das estratégias de controle da doença, sendo que, o tratamento efetivo proporcionará menos casos de recidivas, falência e TBMDR. Assim, propiciarão no longo prazo, a redução da transmissão da doença (LAMBERT *et al.*, 2003).

No Brasil, apesar de relevante para o aprimoramento das estratégias de controle da TB, os estudos de base populacional que analisaram fatores associados aos retratamentos, decorrentes de abandono do esquema anterior e da recidiva, são escassos em nosso meio, sendo a maioria deles realizada em hospitais ou a partir de dados do sistema de vigilância da TB (KRITSKI *et al.*, 1997; NATAL *et al.*, 1999; RIBEIRO *et al.*, 2000; ALBUQUERQUE *et al.*, 2001; CARVALHO *et al.*, 2001; PAIXÃO e GONTIJO, 2007).

Na revisão que efetuamos na literatura, os estudos brasileiros de base populacional encontrados investigaram a associação do abandono do tratamento e fatores biológicos e da comunidade através de uma coorte prospectiva em Pelotas-RS e de coorte retrospectiva em Cuiabá-MT (COSTA *et al.*, 1998; FERREIRA *et al.*, 2005).

Tais estudos, no entanto, não contemplaram investigações sobre outros tipos de casos de retratamento como o caso de recidiva, assim como, o seguimento dos pacientes foi de até seis meses. LAMBERT *et al.* (2003) propõem a necessidade de seguimento de no mínimo dois anos para que a incidência de novos episódios de TB após a cura possa ser melhor estimada. Além disso, estes dados são importantes por complementar informação disponíveis nos bancos da vigilância da TB.

OLIVEIRA e MOREIRA (2000b) investigaram fatores individuais e institucionais associados à recidiva em Campinas através de um estudo de caso-controle. No entanto, o estudo da AIDS como fator foi impossibilitado pelo fato de se encontrar entre pacientes que estavam dentro do critério de exclusão do estudo como ser presidiário ou ter evoluído para óbito.

Em um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva em Recife, BATISTA (2007) identificou as seguintes exposições associadas à recidiva: tabagismo; renda familiar inferior a dois salários mínimos e residir em áreas sem a cobertura do Programa de Saúde da Família (PSF). BATISTA (2007) ressalta que o acesso aos serviços de saúde tem sido facilitado com a criação do PSF que, desde 2000, vem promovendo a descentralização dos serviços de saúde com a transferência das atividades relacionadas à TB para as unidades primárias de saúde.

O presente estudo teve por objetivo investigar fatores associados aos retratamentos por recidiva, por abandono e por abandono com evolução a óbito. A estratégia utilizada foi a de um estudo caso-controle não pareado aninhado a uma coorte prospectiva de pacientes formada de casos com TB

pulmonar, confirmados por isolamento da *Mycobacterium tuberculosis* em cultura de escarro, entre maiores que treze anos, de ambos os sexos residentes em área periférica do Município de São Paulo. À semelhança de OLIVEIRA e MOREIRA (2000b), a dificuldade de consenso a respeito de exposições associadas à recidiva, levou à realização de um estudo não pareado.

II- OBJETIVOS

Objetivo geral

Investigar fatores associados ao retratamento da TB decorrente de recidiva, de abandono do esquema terapêutico e ao óbito por TB entre pacientes submetidos à retratamento por abandono do esquema terapêutico, para pacientes com forma pulmonar, de ambos os sexos, maiores que treze anos, residentes em área periférica do município de São Paulo.

Objetivos específicos

1. Descrever as principais características dos casos e dos controles em cada um dos três estudos, segundo fatores biológicos, sócio-econômicos, ambientais e institucionais.

2. Estimar a associação entre fatores biológicos, sócio-econômicos, ambientais e institucionais e cada um dos desfechos de interesse.

3. Estimar para cada um dos três desfechos, a proporção de casos atribuíveis a cada uma das exposições associadas independentemente das demais.

III - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Características da área de estudo

A área de estudo abrange 13 distritos localizados na Zona Norte do Município de São Paulo (Tremembé, Tucuruvi, Santana, Jaçanã, Vila Medeiros, Vila Guilherme, Mandaqui, Casa Verde, Vila Maria, Freguesia do Ó, Brasilândia, Limão e Vila Nova Cachoeirinha), que pertencem à sétima Região Administrativa do município. São distritos residenciais, predominando famílias de classe média e média baixa. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) desta região variou de 0,668 no Distrito de Santana a 0,432 em Brasilândia em 2000, no entanto, a maioria deles apresenta um IDH baixo, ou seja, inferior a 0,50 (MSP, 2002a).

Esta área contava, em 2000, com cerca de 1.600.000 habitantes, entre os quais foram registrados em torno de 30% de todos os casos de TB do município. As condições habitacionais da população em estudo são exemplificadas nas **figuras 2 e 3**.

Figura 2: Visão geral de uma das comunidades aonde reside pacientes incluídos no estudo. 2001 - 2006. São Paulo-SP.

Figura 3: Interior de um dos domicílios de pacientes incluídos no estudo, exemplificando as condições propícias para a transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*. 2001 - 2006. São Paulo-SP.

Características da população de estudo

Este estudo faz parte do projeto “Epidemiologia e Patogênese da Tuberculose em área Metropolitana de São Paulo” que se propõe a compreender melhor os fatores biológicos do *Mycobacterium tuberculosis* e características epidemiológicas relacionadas à dinâmica de transmissão da TB, buscando informações que possam auxiliar na identificação de grupos de maior risco que devam merecer atenção especial da proposta do DOTS.

A população de estudo foi formada por uma coorte prospectiva de 420 pacientes de ambos os sexos, maiores que treze anos de idade, selecionados entre abril de 2001 a maio de 2002 e acompanhados até 31 de dezembro de 2006. TELLES *et al.* (2005) realizaram um estudo com essa mesma população, mas com o enfoque na resistência às drogas e considerando o período no qual os pacientes foram selecionados (2001-2002).

Os 420 pacientes foram selecionados entre indivíduos encaminhados com suspeita de TB por outras Unidades de Saúde ou que procuraram espontaneamente atendimento num dos seguintes Serviços Públicos de Saúde localizados na Região Norte do município de São Paulo: Centros de Referência de doenças sexualmente transmissíveis (DST/AIDS) de Santana e da Freguesia do Ó (esses serviços centralizavam, durante parte da primeira fase deste estudo, não só atendimento de DST/AIDS, mas também de casos de TB na região), o Ambulatório do Hospital Geral do Mandaqui e o Ambulatório de Especialidades de Tucuruvi.

O diagrama com a distribuição dos pacientes segundo os desfechos de interesse à época da seleção da coorte está apresentado na **Figura 4**. Dos 298 pacientes virgens de tratamento, 221 evoluíram para cura, 49 para abandono, 20 para óbito e ocorreram oito perdas (**Figura 4**). Enquanto que entre os 122 pacientes que apresentaram história pregressa de TB pulmonar, 59 evoluíram para cura, 41 para abandono, 15 para óbito. Em relação aos sete restantes houve perda de seguimento.

Os pesquisadores envolvidos nesta fase do estudo, não interferiram nas normas de atendimento ou nos esquemas terapêuticos utilizados pelos profissionais dessas unidades.

Figura 4: Distribuição dos pacientes segundo os desfechos do tratamento da TB pulmonar, à época da seleção da coorte. 2001-2002. São Paulo SP.

Principais características dos pacientes com TB pulmonar à época da sua inclusão na coorte

A presente pesquisa foi desenvolvida na forma de três estudos caso-controle aninhados a uma coorte prospectiva formada por 420 pacientes com TB pulmonar confirmada por isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* de amostra de escarro.

As principais características dos pacientes que formam esta coorte são as seguintes: 71,5% pertenciam ao sexo masculino; 7,4%, 78,9% e 12,4% pertenciam, respectivamente, aos grupos etários de 15 a 19, 20 a 49 e de 50 anos ou mais; 45,9% nasceram no município de São Paulo, 36% em outros Estados da Federação que não São Paulo, 63,1% possuía menos de quatro anos de estudo formal; 21,7% estavam desempregados no momento do diagnóstico.

À época da inclusão no estudo, 71,0% deles não apresentavam história anterior de TB, 8,2% eram diabéticos, 48,6% tabagistas, 67,7% referiam história de alcoolismo e 16,4% eram infectados pelo HIV.

A prevalência de resistência a uma única droga foi 9,6% para o total de casos estudados, enquanto a multirresistência foi de 5,4% para o total de casos estudados, variando de 1,4% entre os casos novos e 17,0% entre os previamente tratados.

À época da seleção dos integrantes da coorte, 280 (66,7%) evoluíram para cura, 90 (21,4%) abandonaram o tratamento e 13 (3,1%) evoluíram para óbito por TB e 22 (5,2%) por co-infecção HIV/TB.

As principais características dos subgrupos da coorte, segundo os desfechos identificados durante o seguimento de 2001 a 2006 e dos quais foram selecionados os casos e os controles dos três estudos apresentados nesta pesquisa são apresentadas na **Tabela 1**. Esses dados são consistentes ao demonstrar diferença, algumas expressivas, entre eles, verificamos, por exemplo, uma forte participação do sexo masculino entre os que foram a óbitos entre os retratados; nos grupos de retratados por abandono e os que evoluíram para óbitos temos um claro predomínio do grupo etário de 20 a 49 anos, de baixa escolaridade, de TBMDR, de co-infecção HIV/TB, de história de alcoolismo e de regime prisional.

Por sua vez, o tabagismo é menos freqüente entre os que se curaram sem novo episódio, a diabetes é menos freqüente entre os retratamentos por abandono, diferindo dos três outros grupos. No entanto, não verificamos diferenças segundo raça/etnia. (**Tabela 1**).

Ao final do período de seguimento (31 de dezembro de 2006), verificamos que 202/420 (48%) pacientes que formam a coorte se curaram sem apresentar novo episódio (**Tabela 1**). Dos que apresentaram dois ou mais episódios, incluindo os anteriores ao início do estudo 61/420 (14,5%) foi por recidiva, 105/420 (25%) decorreu de retratamento por abandono do esquema terapêutico e 41/420 (9,8%) retratados evoluíram a óbito por TB ou co-infecção HIV/TB (**Tabela 1**).

Tabela 1. Principais características dos grupos de pacientes com tuberculose (TB) pulmonar, dos quais foram selecionados os casos e controles da presente investigação. 2001-2006..São Paulo (SP).

Características	Cura sem Retratamento n (%) n=202	Recidiva n (%) n=61	Retratamento p/abandono n (%) n=105	Óbito* no retratamento p/abandono n (%) n=41
Sexo				
Feminino	63 (31,2%)	20 (32,8%)	25 (23,8%)	4 (9,8%)
Masculino	139 (68,8%)	41 (67,2%)	80 (76,2%)	37 (90,2%)
Idade (anos)				
13-19	24 (11,9%)	2 (3,3%)	4 (3,8%)	0 (0,0%)
20-49	152 (75,2%)	46 (75,4%)	94 (89,5%)	38 (92,7%)
≥ 50	26 (12,9%)	13 (21,3%)	7 (6,7%)	3 (7,3%)
Etnia				
Branca	57 (42,9%)	24 (49,0%)	27 (36,5%)	12 (42,9%)
Negra/ Parda	76 (57,1%)	25 (51%)	47 (63,5%)	16 (57,1%)
Escolaridade				
4 ou mais	85 (42,5%)	25 (41,7%)	25 (24,5%)	8 (20,5%)
Menor de 4	115 (57,5%)	35 (58,3%)	78 (75,7%)	31 (79,5%)
MDR				
Não	201 (99,5%)	58 (95,1%)	87 (82,9%)	29 (70,7%)
Sim	1 (0,5%)	3 (4,9%)	18 (17,1%)	12 (29,3%)
HIV				
Não	166 (93,3%)	41 (74,5%)	59 (63,4%)	16 (42,1%)
Sim	12 (6,7%)	14 (25,5%)	34 (36,6%)	22 (57,9%)
Diabetes				
Não	174 (90,6%)	51 (91,1%)	88 (95,7%)	33 (91,7%)
Sim	18 (9,4%)	5 (8,9%)	4 (4,3%)	3 (8,3%)
Alcoolismo				
Não	75 (40,3%)	17 (34,0%)	16 (18,6%)	3 (10,0%)
Sim	111 (59,7%)	33 (66,0%)	70 (81,4%)	27 (90,0%)
Tabagismo				
Não	99 (56,6%)	22 (44,0%)	32 (43,2%)	9 (37,5%)
Sim	76 (43,7%)	28 (56%)	42 (56,8%)	15 (62,5%)
Regime Prisional				
Não	185 (92,5%)	53 (86,9%)	79 (75,2%)	28 (68,3%)
Sim	15 (7,5%)	8 (13,1%)	26 (24,8%)	13 (31,7%)

Notas:*Óbito por tuberculose ou co-infecção HIV/TB.

Definições

Definimos como caso de TB pulmonar, pacientes de ambos os sexos que, à época da inclusão no estudo residiam na região Norte do Município de São Paulo, com 13 anos ou mais, apresentando quadro clínico compatível com TB confirmado por cultura e isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* a partir de amostras de escarro.

A **definição de cura de TB** aplica-se a pacientes que ao complementar o tratamento, obtiveram alta por cura, mediante negatificação de duas baciloscopias, ou quando não tiverem realizado exame de escarro por ausência de expectoração, a alta tenha sido dada com base em dados clínicos e exames complementares, conforme critérios do PNCT (MS, 2000).

Definimos como abandono ao tratamento, sempre que o paciente deixar de tomar o esquema terapêutico anti-TB proposto, por mais de 30 dias consecutivos, conforme norma do PNCT (MS, 2000).

Para a investigação dos fatores associados a cada um dos três desfechos de interesse, foi adotado como estratégia o estudo caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva. Casos e controles foram selecionados para os três estudos após o final do período de seguimento (31/12/2006).

Os detalhes relativos ao delineamento, definições de casos e de controles, critérios de inclusão e exclusão, assim como o cálculo do número da amostra serão apresentados separadamente para cada um dos três estudos, enquanto os demais itens da metodologia serão comuns.

Estudo 1: Fatores associados à recidiva

Modelo do Estudo

Trata-se de estudo tipo caso-controle não pareado aninhado a uma coorte prospectiva. Para cada caso foram selecionados três controles.

Definição de caso

Definimos como caso de recidiva, pacientes sem história de abandono do esquema terapêutico, antes ou após a sua inclusão na coorte e que após o tratamento e a alta por cura da TB, tenham apresentado ao menos um novo episódio da doença até 31 de dezembro de 2006.

Definição dos controles

Os controles foram os pacientes que ao ingressarem na coorte não apresentavam história prévia de TB e que obtiveram alta por cura após o término do tratamento, conforme normas do PNCT (MS, 2000) e não apresentaram outro episódio de TB, durante o seguimento da coorte até 31 de dezembro de 2006.

Critérios de Inclusão e de Exclusão

Os casos de recidiva que não eram virgens de tratamento à época da seleção da coorte (2001-2002) somente foram incluídos neste estudo caso-controle, quando as informações dos episódios anteriores de TB eram disponíveis no prontuário do paciente na unidade de saúde. Pacientes que estiveram sob regime prisional foram excluídos do estudo.

Cálculo do tamanho da amostra

Para investigar fatores associados à recidiva, dispondo de 53 casos e selecionando três controles para cada caso, o estudo apresentou nível de 5% de significância e um poder de 80% para detectar uma *odds ratio* igual ou maior a 2,5 para taxas de exposição nos controles variando de 30% a 70%. Para esse cálculo utilizamos o *software* Epi-info versão 6.04.

Estudo 2: Fatores associados ao retratamento por abandono

Modelo do Estudo

Trata-se de um estudo tipo caso-controle não pareado aninhado a uma coorte prospectiva. Para cada caso foram selecionados dois controles.

Definição de caso

Definimos como caso de retratamento por abandono do esquema terapêutico, todos os pacientes incluídos na coorte que foram submetidos ao menos a um segundo tratamento por abandono do anterior, durante o seguimento da coorte até 31 de dezembro de 2006.

Definição dos controles

Os controles foram os pacientes que ao ingressarem na coorte não apresentavam história prévia de TB e que obtiveram alta por cura após o término do tratamento, conforme normas do PNCT (MS, 2000) e não

apresentaram outro episódio de TB, durante o seguimento da coorte até 31 de dezembro de 2006.

Crterios de Incluso e de Excluso

Os casos de retratamento que apresentavam episdios prvios poca da seleo da coorte (2001-2002), somente foram includos neste estudo caso-controle, quando havia informao sobre esses episdios anteriores no pronturio do paciente, disponveis na unidade de sade, ou no banco de dados da vigilncia. Os pacientes cuja informao sobre o desfecho do tratamento no pode ser obtida em nenhuma das fontes consultadas foram excludos do estudo, seja como caso, seja como controle.

Cculo do tamanho da amostra

Para investigar fatores associados ao retratamento por abandono do esquema teraputico, dispondo de 85 casos e selecionando dois controles para cada caso, o estudo apresentou nvel de 5% de significncia e um poder de 80% para detectar uma *odds ratio* igual ou maior a 2,3 para taxas de exposio nos controles variando de 30% a 70%. Para esse cculo utilizamos o *software* Epi-info verso 6.04.

Estudo 3: Fatores associados ao óbito por TB entre pacientes retratados por abandono do esquema terapêutico

Modelo do estudo

Trata-se de um estudo tipo caso-controle não pareado, aninhado a uma coorte prospectiva. Para cada caso foram selecionados três controles.

Definição de caso

Definimos como caso de óbito entre submetidos ao retratamento de TB por abandono do esquema terapêutico anterior, aos ocorridos durante o retratamento da doença no período de seguimento da coorte, até 31 de dezembro de 2006.

Definição dos controles

Os controles foram os pacientes que ao ingressarem na coorte não apresentavam história prévia de TB e que obtiveram alta por cura após o término do tratamento, conforme normas do PNCT (MS, 2000) e não apresentaram outro episódio de TB, durante o seguimento da coorte até 31 de dezembro de 2006.

Crítérios de Inclusão e de Exclusão

Os casos de óbito no retratamento que apresentavam episódios de TB prévios à época da seleção da coorte (2001-2002), somente foram incluídos neste estudo caso-controle, quando havia informação sobre esses episódios anteriores no prontuário do paciente, disponíveis na unidade de saúde, ou no banco de dados da vigilância.

Somente foram incluídos entre os casos, os óbitos decorrentes da TB ou associados à co-infecção HIV/TB. Os pacientes cuja informação sobre o desfecho do tratamento não pode ser obtida em nenhuma das fontes consultadas foram excluídos do estudo, seja como caso, seja como controle.

Cálculo do tamanho da amostra

Para investigar fatores associados ao retratamento por abandono com evolução para óbito, dispondo de 41 casos e selecionando três controles para cada caso, o estudo apresentou nível de 5% de significância e um poder de 80% para detectar uma *odds ratio* igual ou maior a 2,6, para taxas de exposição nos controles variando de 30% a 70%. Para esse cálculo utilizamos o *software* Epi-info versão 6.04.

Fontes de dados

Os dados levantados à época da seleção dos pacientes que compõem a coorte foram obtidos por entrevista dos pacientes na unidade de atendimento com aplicação de questionário estruturado (**Apêndice 1**) e nos prontuários médicos das unidades de atendimento. Durante o seguimento, foram efetuadas duas visitas domiciliares com aplicação de questionários estruturados (**Apêndices 2 e 3**). Informações complementares relativas aos desfechos de interesse foram obtidas nas bases de dados do sistema de vigilância da TB.

Exames bacteriológicos

Os exames bacteriológicos foram processados de acordo com a rotina já estabelecida pelo Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, utilizando-se

métodos já padronizados e recomendados pelo MS (MS, 1994). Dentro da rotina das unidades que fizeram parte do projeto, solicitou-se o escarro para exame direto e cultura de todos os casos suspeitos. As amostras eram encaminhadas para o Laboratório Municipal da Freguesia do Ó. As culturas positivas foram encaminhadas para o Setor de Micobactérias do Instituto Adolfo Lutz, para a realização de teste de sensibilidade, e técnicas de biologia molecular e testes de inibição aos compostos nitrogenados. O teste de sensibilidade foi realizado pelo método da taxa de resistência e as drogas testadas foram isoniazida, rimfampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina (COLLINS *et al.*, 1997).

Procedimentos de coleta dos dados

As visitas domiciliares para entrevistas aplicando questionários estruturados, padronizados e pré-codificados (**Apêndices 2 e 3**) foram efetuadas por equipe treinada composta por duas entrevistadoras e uma coordenadora de campo. Foi elaborado um manual de campo para a padronização do trabalho da equipe.

Pré-teste

Testamos os questionários e os procedimentos para a coleta dos dados através da realização de um pré-teste no **Centro de Saúde Paula Souza, Faculdade de Saúde Pública, USP-SP**, para identificação de ajustes necessários no questionário.

Variáveis de estudo

As variáveis de interesse selecionadas foram: biológicas (idade, sexo, etnia referida, vacinação com BCG, diabetes, co-infecção HIV/TB); relativas ao domicílio ou da comunidade (contato familiar com TB antes e/ou depois do paciente), escolaridade, condição de trabalho, relativas ao comportamento do paciente (tabagismo e alcoolismo), ter vivido sob regime prisional; ambientais como TBMDR e institucionais (esquema de tratamento, internação por complicações da TB, histórico anterior de TB, evolução do tratamento, abandono do tratamento).

Preparação e manejo dos bancos de dados

Após a verificação e correção de possíveis erros ou outras falhas no preenchimento dos instrumentos de coleta de dados, foram criados bancos de dados eletrônicos mediante dupla digitação das informações por uma profissional habilitada, utilizando o *software* Epi-Data versão 3.

Após a verificação da consistência dos dados, foram realizadas as análises com os programas estatísticos *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 15, e STATA, versão 7. Antes da digitação dos dados foi elaborado de um dicionário de variáveis.

Análise de dados

Inicialmente realizamos uma análise descritiva comparando casos e controles para as variáveis de interesse. A análise comparativa usou os

testes do qui-quadrado de Pearson e o exato de Fischer para variáveis categóricas, e o teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

Para a análise bi e multivariada tomamos como variáveis dependentes, a recidiva, retratamento por abandono do esquema terapêutico e óbito no retratamento por abandono do esquema terapêutico anterior e como variáveis independentes, as exposições de interesse. A existência de associação entre as variáveis dependentes e as exposições de interesse foi investigada pelas estimativas não ajustadas e ajustadas das *odds ratio*, com os respectivos IC_{95%}, usando regressão logística não condicional.

Incluímos no modelo final, as variáveis com relevância biológica e que apresentaram $p \leq 0,20$ nas análises bivariadas. Este modelo foi ajustado através do procedimento progressivo passo-a-passo e a inclusão das variáveis seguiu uma ordem crescente dos valores de *OR*. Avaliamos a importância das variáveis para o modelo final através do teste da razão de verossimilhança, considerando $p < 0,05$.

A proporção de casos atribuíveis a uma exposição (**PAE**) foi calculada para todas as exposições que mostraram associação independentemente das demais variáveis no modelo final, usando a fórmula (COUGHLIN *et al.*, 1994):

$$\text{PAE} = [p1 (OR-1)] / OR$$

onde **p** é a proporção de expostos entre os casos e a **OR** é a **OR** ajustada para aquela exposição.

Considerações éticas

Este estudo observou as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/96 - Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Informado (**Apêndice 4**). Os autores da pesquisa se comprometem a garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos durante a pesquisa e de utilizá-los exclusivamente para os objetivos propostos pela pesquisa. O pesquisador assume, também, a responsabilidade de divulgar os resultados da presente pesquisa aos setores interessados, assim como em publicações científicas da área.

Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Nº processo: Of.COEP/020/05) (**Apêndice 5**).

IV - RESULTADOS

A **Tabela 2** apresenta os 61 casos de recidivas e os 105 casos de retratamento por abandono, incluindo os ocorridos anteriormente à inclusão dos pacientes no estudo, originando 242 eventos de retratamento, 76 por recidiva e 166 por abandono de tratamento ao longo do seguimento até 31 de dezembro de 2006.

Tabela 2. Número de recidivas e de retratamentos por abandono ao longo do seguimento de 2001 a dezembro de 2006, São Paulo, SP.

Nº de eventos de TB	Recidivas	Número de eventos de Recidiva	Retratamento por abandono	Número de eventos de retratamento por abandono	Total de eventos de Retratamento* durante o seguimento
1	49	49	65	65	114
2	9	18	22	44	62
3	3	9	15	45	54
4	0	0	3	12	12
Total	61	76	105	166	242

Nota: * Total de eventos de retratamento incluindo casos de recidiva e retratamento por abandono.

Estudo 1: Fatores associados à recidiva

Comparando casos de recidiva e controles formados por curados sem novo episódio, segundo características sócio-demográficas e vacinação com BCG, verificamos que os casos são mais velhos, apresentam maior proporção de indivíduos de cor branca (informação referida) e maior escolaridade (**Tabela 3**).

Em relação às características clínicas e relativas ao tratamento, entre os casos de recidiva, ocorreu maior proporção de esquema de tratamento reforçado (41,7%), presença de MDR (5,7%), internação por complicações da TB (30,0%) e hospitalização nos 24 meses prévios a TB na época da inclusão do paciente no estudo (36,0%) se comparados aos controles. **(Tabela 4).**

Quanto às co-morbidades, verificamos maior proporção entre os casos se comparados aos controles da co-infecção HIV/TB (22,9%), do alcoolismo (66,7%), de tabagismo (56,8%), de contato domiciliar com TB prévio (43,6%) e posterior (27,8%) ao evento à época do ingresso do paciente na coorte **(Tabela 5).**

Analisando somente os 298 pacientes virgens de tratamento, à época do ingresso na coorte, encontramos 18 (6,0%) casos de recidivas, durante o seguimento o seguimento até 31 de dezembro de 2006.

Na análise bivariada, encontramos associação direta entre recidiva e idade de 20 a 49 anos ($OR=2,0$, $IC_{95\%}$: 0,4-9,1), acima de 50 anos ($OR=3,7$; $IC_{95\%}$: 0,7-18,9), esquema de tratamento reforçado ($OR=13,1$; $IC_{95\%}=5,3-32,7$), presença de MDR ($OR=9,5$; $IC_{95\%}=1,0-93,2$), internação por complicações de TB ($OR=2,5$; $IC_{95\%}=1,1-6,0$), hospitalização (independente do motivo) nos últimos 24 meses prévios a TB ($OR=2,9$; $IC_{95\%}=1,4-5,9$), tabagismo ($OR=1,6$; $IC_{95\%}=0,8-3,1$), contato domiciliar prévio ($OR=1,6$; $IC_{95\%}=0,8-3,4$), caso de TB no domicílio após o paciente ($OR=3,3$; $IC_{95\%}=1,2-8,6$) **(Tabelas 3, 4 e 5).**

Por outro lado, etnia ($OR = 0,7$; $IC_{95\%} = 0,3 - 1,4$), escolaridade baixa ($OR = 0,8$; $IC_{95\%} = 0,4 - 1,5$), ser vacinado com BCG ($OR = 0,9$; $IC_{95\%} = 0,4 - 2,0$) e presença de diabetes ($OR = 0,8$; $IC_{95\%} = 0,3 - 2,6$) mostraram-se inversamente associadas à recidiva, porém com certo grau de incerteza (**Tabelas 3 e 5**).

No modelo final da análise multivariada, as variáveis associadas à recidiva, independentemente das demais foram: idade de 20 a 49 anos ($OR=1,7$; $IC_{95\%}$: $0,3-11,1$), idade igual ou superior a 50 anos ($OR=3,3$; $IC_{95\%}$: $0,4 - 28,3$), co-infecção com HIV ($OR=9,3$; $IC_{95\%}$: $1,6-54,1$), contato domiciliar prévio ($OR= 2,2$; $IC_{95\%}= 0,8 - 6,2$), caso de TB no domicílio após o paciente ($OR=3,8$; $IC_{95\%}$: $1,2-12,8$); presença de diabetes ($OR=1,6$; $IC_{95\%}$: $0,3 -7,7$), presença de MDR ($OR=15,5$; $IC_{95\%}$: $1,2 - 200,5$) (**Tabela 6**).

Os PAE encontrados para as exposições que se mostraram associadas à recidiva independente das demais estão apresentados na **Tabela 6**.

Tabela 3. Fatores associados às recidivas de tuberculose (TB) entre pacientes com a forma pulmonar, segundo características sócio-demográficas e vacinação com BCG. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=53	Controle n (%) n=159	OR bruto	IC_{95%}
Sexo				
Feminino	19 (35,8)	59 (37,1)	1,0	
Masculino	34 (64,2)	100 (62,9)	1,1	0,6 – 2,0
Idade (anos)				
13-19	2 (3,8)	13 (8,2)	1,0	
20-49	38 (71,7)	125 (78,6)	2,0	0,4 – 9,1
≥ 50	13 (24,5)	21 (13,2)	3,7	0,7 – 18,9
Etnia				
Branca	21 (52,5)	47 (43,5)	1,0	
Negra/ Parda	19 (47,5)	61 (56,5)	0,7	0,3 – 1,4
Escolaridade (anos)				
4 ou mais	24 (46,2)	65 (41,1)	1,0	
Menor de 4	28 (53,8)	93 (58,9)	0,8	0,4 – 1,5
BCG				
Não	20 (60,6)	76 (59,4)	1,0	
Sim	13 (39,4)	52 (40,6)	0,9	0,4 – 2,0

Tabela 4. Fatores associados à recidiva de tuberculose (TB) entre pacientes com a forma pulmonar, segundo aspectos clínicos e relativos ao tratamento. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=53	Controle n (%) n=159	OR bruto	IC_{95%}
Esquema de tratamento*				
RIP	28 (58,3)	101 (85,6)	1,0	
Reforçado	20 (41,7)	17 (14,4)	13,1	5,3 – 32,7
MDR				
Não	50 (94,3)	158 (99,4)	1,0	
Sim	3 (5,7)	1 (0,6)	9,5	1,0 – 93,2
Internado por complicações da TB				
Não	28 (70,0)	101 (85,6)	1,0	
Sim	12 (30,0)	17 (14,4)	2,5	1,1 – 6,0
Hospitalização nos 24 meses prévios**				
Não	32 (64,0)	123 (83,7)	1,0	
Sim	18 (36,0)	24 (16,3)	2,9	1,4 – 5,9

Notas : RIP: Rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

* Esquema de tratamento ao ser incluído no estudo.

** Hospitalização por qualquer causa, nos 24 meses prévios a TB na época da inclusão do paciente no estudo.

Tabela 5. Fatores associados à recidiva de tuberculose (TB) entre pacientes com a forma pulmonar, segundo características comportamentais, comorbidades e contato domiciliar. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=53	Controle n (%) n=159	OR bruto	IC_{95%}
Alcoolismo				
Não	15 (33,3)	61 (42,1)	1,0	
Sim	30 (66,7)	84 (57,9)	1,4	0,7 – 2,9
Tabagismo				
Não	19 (43,2)	75 (54,7)	1,0	
Sim	25 (56,8)	66 (45,3)	1,6	0,8 - 3,1
Contato domiciliar prévio com TB*				
Não	22 (56,4)	75 (67,6)	1,0	
Sim	17 (43,6)	36 (32,4)	1,6	0,8 – 3,4
Comunicantes domiciliares com TB após paciente				
Não	26 (72,2%)	94 (89,5%)	1,0	
Sim	10 (27,8%)	11 (10,5%)	3,3	1,2 – 8,6
HIV				
Não	37 (77,1)	127 (92,0)	1,0	
Sim	11 (22,9)	11 (8,0)	3,4	1,4 – 8,5
Diabetes				
Não	44 (91,7)	137 (90,1)	1,0	
Sim	4 (8,3)	15 (9,9)	0,8	0,3 – 2,6

Nota: *Contato com um caso de TB antes do paciente em estudo.

Tabela 6. Modelo final de análise multivariada para fatores associados à recidiva de tuberculose (TB) pulmonar e as suas proporções de casos atribuíveis à exposição (PAE). São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	OR ajustado	IC_{95%}	P*	PAE***
Idade (anos)			0,46	
13-19	1,0			
20-49	1,7	0,3 – 11,1		
≥ 50	3,3	0,4 – 28,3		
Sexo			0,86	
Feminino	1,0			
Masculino	0,9	0,3 – 2,6		
HIV			<0,0001	
Não	1,0			
Sim	9,3	1,6 – 54,1		20,4%
Contato domiciliar Prévio com TB**			0,05	
Não	1,0			
Sim	2,2	0,8 – 6,2		23,8%
Comunicantes domiciliares com TB após paciente			<0,0001	
Não	1,0			
Sim	3,8	1,2 – 12,8		20,5%
Diabetes			0,002	
Não	1,0			
Sim	1,6	0,3 – 7,7		7,8%
MDR			0,03	
Não	1,0			
Sim	15,5	1,2 – 200,5		5,3%

Notas: * Teste da razão de verossimilhança.

**Contato com um caso de TB antes do paciente em estudo.

*** Proporção de casos atribuíveis à exposição.

Estudo 2: Fatores associados ao retratamento por abandono

Comparando casos de retratamento por abandono e controles formados por curados sem novo episódio, os casos apresentaram maior proporção de pacientes do sexo masculino (78,8%) e com idade entre 20 a 49 anos (88,2%), menor escolaridade (77,1%) e maior proporção de desemprego (82,4%) se comparado aos controles (**Tabela 7**).

Para as características clínicas, relativas ao tratamento e condições de transmissão em ambiente domiciliar, comparando casos e controles, casos apresentaram maior proporção para todas as variáveis estudadas, exceto para contato domiciliar prévio onde casos e controles apresentaram proporções semelhantes (**Tabela 8**).

Por outro lado, a proporção de alcoolismo (81,2%), tabagismo (58,6%), co-infecção HIV/TB (38,7%), regime prisional (24,7%) e vacinação com BCG (52,2%) foram maiores entre os casos se comparados com os controles. Apenas a proporção de diabetes foi maior entre os controles (9,2%) se comparada aos casos entre as variáveis mostradas na **Tabela 9**.

Na análise bivariada, encontramos associação direta entre retratamento por abandono e sexo masculino ($OR= 1,7$; $IC_{95\%}$: 0,9–3,1), pertencer à faixa etária de 20 a 49 anos ($OR= 2,9$; $IC_{95\%}$: 1,0–8,8), apresentar menos de quatro anos de estudo ($OR= 2,1$; $IC_{95\%}$: 1,2–2,4), estar desempregado no início e no final do tratamento ($OR= 3,7$; $IC_{95\%}$: 1,6–8,5), esquema de tratamento reforçado ($OR= 16,4$; $IC_{95\%}$: 6,8–39,4), TBMDR

($OR= 43,0$; $IC_{95\%}: 5,6-332,0$), internação por complicações por TB ($OR= 11,6$; $IC_{95\%}: 5,6 - 24,1$), hospitalização por, qualquer motivo, nos 24 meses prévios a TB ($OR = 2,6$; $IC_{95\%} = 1,4 - 4,9$), ser comunicante domiciliar de TB após a cura do paciente ($OR 2,3$; $IC_{95\%}: 1,0-5,4$), histórico de alcoolismo ($OR 2,8$; $IC_{95\%}: 1,4-5,6$), tabagismo ($OR 1,8$; $IC_{95\%}: 1,0-3,3$), co-infecção por HIV ($OR 8,1$; $IC_{95\%}: 3,7-17,4$), regime prisional ($OR 3,9$; $IC_{95\%}: 1,8-8,3$) e não ser vacinado com BCG ($OR = 1,7$; $IC_{95\%}: 0,9-3,4$) (**Tabelas 7, 8 e 9**). A presença de diabetes se mostrou associada inversamente ao retratamento por abandono ($OR= 0,6$; $IC_{95\%} : 0,2 - 1,8$) (**Tabela 9**).

No modelo final da análise multivariada, os fatores associados ao retratamento por abandono independente das demais variáveis foram: TBMDR ($OR=38,7$; $IC_{95\%} : 2,9-515,3$), co-infecção HIV/TB ($OR= 24,8$; $IC_{95\%}: 3,8-163,0$), história de alcoolismo ($OR= 4,2$; $IC_{95\%}: 1,1-17,5$) e internação por complicações de TB ($OR= 7,2$; $IC_{95\%}: 2,5-21,0$) (**Tabela 10**).

Os PAE das exposições associadas ao desfecho de interesse independentemente das demais são apresentados na **Tabela 10**.

Tabela 7. Fatores associados ao retratamento por abandono do esquema terapêutico entre pacientes com tuberculose (TB) da forma pulmonar, segundo características sócio-demográficas. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=85	Controle n (%) n=170	OR bruto	IC_{95%}
Sexo				
Feminino	18 (21,2%)	53 (31,2%)	1,0	
Masculino	67 (78,8%)	117 (68,8%)	1,7	0,9 – 3,1
Idade (anos)				
13-19	4 (4,7%)	20 (11,8%)	1,0	
20-49	75 (88,2%)	129 (75,9%)	2,9	1,0 – 8,8
≥ 50	6 (7,1%)	21 (12,4%)	1,4	0,4 – 5,8
Etnia				
Branca	24 (39,3%)	44 (39,6%)	1,0	
Negra/ Parda	37 (60,7%)	67 (60,7%)	1,0	0,5 – 1,9
Escolaridade (anos)				
4 ou mais	19 (22,9%)	66 (39,3%)	1,0	
Menor de 4	64 (77,1%)	102 (60,7%)	2,1	1,2 – 4,0
Empregado Início/ Final do tratamento				
Sim/ Sim	9 (17,6%)	38 (44,2%)	1,0	
Não/ Não	42 (82,4%)	48 (55,8%)	3,7	1,6 – 8,5

Tabela 8. Fatores associados ao retratamento por abandono entre pacientes com tuberculose (TB) da forma pulmonar, segundo aspectos clínicos, relativos ao tratamento e condições de transmissão em ambiente domiciliar. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=85	Controle n (%) n=170	OR bruto	IC_{95%}
Esquema de tratamento*				
RIP	51 (83,3%)	189 (96,4%)	1,0	
Reforçado	38 (13,7%)	7 (3,6%)	16,4	6,8 – 39,4
MDR				
Não	70 (82,4%)	169 (99,4%)	1,0	
Sim	15 (17,6%)	1 (0,6%)	43,0	5,6 – 332,0
Internado por complicações da TB				
Não	23 (35,9%)	104 (86,7%)	1,0	
Sim	41 (64,1%)	16 (13,3%)	11,6	5,6 – 24,1
Hospitalização nos 24 meses prévios**				
Não	47 (68,1%)	155 (84,7%)	1,0	
Sim	41 (31,9%)	28 (15,3%)	2,6	1,4 – 4,9
Contato domiciliar Prévio com TB***				
Não	40 (64,5%)	75 (65,8%)	1,0	
Sim	22 (35,5%)	39 (34,2%)	1,1	0,6 – 2,0
TB no domicílio após o paciente				
Não	43 (75,4%)	93 (87,7%)	1,0	
Sim	14 (24,6%)	13 (12,3%)	2,3	1,0 – 5,4

Notas : RIP: Rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

* Esquema de tratamento ao ser incluído no estudo.

** Hospitalização por qualquer motivo, nos 24 meses prévios a TB na época da inclusão do paciente no estudo.

*** Contato domiciliar com TB antes do paciente em estudo à época da seleção da coorte.

Tabela 9. Fatores associados ao retratamento por abandono entre pacientes com tuberculose (TB) da forma pulmonar, segundo características comportamentais, co-morbidades, histórico de regime prisional e vacinação com BCG. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=85	Controle n (%) n=170	OR bruto	IC_{95%}
Alcoolismo				
Não	13 (18,8%)	62 (39,2%)	1,0	
Sim	56 (81,2%)	95 (60,8%)	2,8	1,4 – 5,6
Tabagismo				
Não	24 (41,4%)	82 (55,8%)	1,0	
Sim	34 (58,6%)	65 (44,2%)	1,8	1,0 – 3,3
HIV				
Não	46 (61,3%)	141 (92,8%)	1,0	
Sim	29 (38,7%)	11 (7,2%)	8,1	3,7 – 17,4
Diabetes				
Não	70 (94,6%)	148 (90,8%)	1,0	
Sim	4 (5,4%)	15 (9,2%)	0,6	0,2 – 1,8
Regime prisional				
Não	64 (75,3%)	156 (92,3%)	1,0	
Sim	21 (24,7%)	13 (7,7%)	3,9	1,8 – 8,3
BCG				
Sim	22 (47,8%)	84 (61,3%)	1,0	
Não	24 (52,2%)	53 (38,7%)	1,7	0,9 – 3,4

Tabela 10. Modelo final de análise multivariada para fatores associados ao retratamento por abandono entre pacientes com tuberculose (TB) da forma pulmonar e as suas proporções de casos atribuíveis à exposição (PAE). São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	OR ajustado	IC_{95%}	P*	PAE**
Sexo			0,17	
Feminino	1,0			
Masculino	0,4	0,1 – 1,5		
Idade (em anos)			0,35	
13-19	1,0			
20-49	6,7	0,4 – 120,4		
≥ 50	6,4	0,3 – 149,0		
Regime prisional			0,33	
Não	1,0			
Sim	2,0	0,5 – 7,8		
MDR			<0,001	
Não	1,0			
Sim	38,7	2,9 – 515,3		17,1%
HIV			<0,001	
Não	1,0			
Sim	24,8	3,8 – 163,0		37,1%
Alcoolismo			<0,001	
Não	1,0			
Sim	4,2	1,1 – 17,5		62,0%
Internado por complicações da TB			<0,001	
Não	1,0			
Sim	7,2	2,5 -21,0		55,2%

Notas: * Teste da razão de verossimilhança.

**Proporção de caso atribuível à exposição.

Estudo 3: Fatores associados ao óbito por TB entre pacientes com retratamento por abandono do esquema terapêutico

Comparando casos de óbito no retratamento da TB por e controles, os casos apresentaram maior proporção de pacientes do sexo masculino (90,2%), menores de 50 anos (95,1%), com baixa escolaridade (79,5%) e desempregado no início e no final do estudo (85,7%) se comparado com os controles (**Tabela 11**).

Em relação às características clínicas e referentes ao tratamento, os casos também apresentaram maiores proporções do que os controles para as seguintes exposições: esquema reforçado (38,5%), de TBMDR (26,8%), de internações por complicações da TB (82,8%), hospitalização por qualquer motivo, nos 24 meses que precederam a TB (48,4%) (**Tabela 12**). O mesmo ocorrendo em relação a história de alcoolismo (89,7%), tabagismo (65,2%) e co-infecção com HIV (60,5%), regime prisional (31,7%) e vacinação com BCG (64,7%) (**Tabela 13**).

Na análise bivariada, encontramos associação direta entre óbito por TB entre pacientes retratados por abandono do esquema terapêutico e a seguintes exposições: ser do sexo masculino ($OR= 4,5$; $IC_{95\%}: 1,5-13,4$), ter menos que 50 anos de idade ($OR= 3,1$; $IC_{95\%}: 0,7-14,1$), ter menos de quatro anos de estudo ($OR= 2,6$; $IC_{95\%}: 1,1-6,1$), estar desempregado no início e no final do tratamento ($OR= 4,3$; $IC_{95\%}: 1,1-16,3$), esquema de tratamento reforçado ($OR= 14,2$; $IC_{95\%}: 4,7-43,0$), TBMDR ($OR= 44,7$; $IC_{95\%}: 5,6-360,1$), internação por complicações da TB ($OR= 24,6$; $IC_{95\%}: 5,6-360,1$).

8,1–74,8), hospitalização por qualquer motivo nos 24 meses prévios a TB ($OR= 4,5$; $IC_{95\%}$: 1,9–10,6), histórico de alcoolismo ($OR= 5,1$; $IC_{95\%}$: 1,4–17,8), tabagismo ($OR= 2,6$; $IC_{95\%}$: 1,0–6,5), co-infecção HIV/TB ($OR= 16,1$; $IC_{95\%}$: 6,4–40,3) e regime prisional ($OR= 7,7$; $IC_{95\%}$: 2,8–21,0) e não ser vacinado por BCG ($OR= 2,6$; $IC_{95\%}$: 0,9–7,7) (**Tabelas 11, 12 e 13**). Por outro lado, contato domiciliar após o paciente ($OR= 0,6$; $IC_{95\%}$: 0,1–3,0) mostrou associação inversa com óbito entre retratados (**Tabelas 12 e 13**).

No modelo final da análise multivariada, encontramos os seguintes fatores associados ao óbito por TB entre pacientes retratados por abandono do esquema terapêutico, independentemente dos demais: TBMDR ($OR= 152,4$; $IC_{95\%}$: 9,8–237,4), co-infecção HIV/TB ($OR= 29,0$; $IC_{95\%}$: 7,1–119,1), alcoolismo ($OR= 11,8$; $IC_{95\%}$: 1,3–102,8), regime prisional ($OR= 5,0$; $IC_{95\%}$: 1,0–25,8) (**Tabela 14**).

Os PAE para as exposições associadas ao desfecho de interesse independentemente das demais são apresentados na **Tabela 14**.

Tabela 11. Fatores associados ao óbito* entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar submetidos ao retratamento por abandono, segundo características sócio-demográficas. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=41	Controle n (%) n=123	OR bruto	IC_{95%}
Sexo				
Feminino	4 (9,8)	40 (32,5)	1,0	-
Masculino	37 (90,2)	83 (67,5)	4,5	1,5 – 13,4
Idade (anos)				
≥ 50	2 (4,9)	17 (13,8)	1,0	-
13- 49	39 (95,1)	106 (86,2)	3,1	0,7 – 14,1
Etnia				
Branca	11 (40,7)	41 (48,8)	1,0	-
Negra/ Parda	16 (59,3)	43 (51,2)	1,4	0,6 – 3,3
Escolaridade (anos)				
4 ou mais	8 (20,5)	49 (40,2)	1,0	-
Menor de 4	31 (79,5)	73 (59,8)	2,6	1,1 – 6,1
Empregado Início/ Final do tratamento				
Sim/ Sim	3 (14,3)	26 (41,9)	1,0	-
Não/ Não	18 (85,7)	36 (58,1)	4,3	1,1 – 16,3

Nota:* Óbito por TB ou por co-infecção HIV/TB.

Tabela 12. Fatores associados ao óbito* entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar submetidos ao retratamento por abandono, segundo características clínicas, referentes ao tratamento e exposição a contato domiciliar. São Paulo, SP, 2001 – 2006.

Características	Caso n (%) n=41	Controle n (%) n=123	OR bruto	IC_{95%}
Esquema de tratamento**				
RIP	24 (61,5)	114 (95,8)	1,0	-
Reforçado	15 (38,5)	4 (4,2)	14,2	4,7 – 43,0
MDR				
Não	30 (73,2)	122 (99,2)	1,0	-
Sim	11 (26,8)	1 (0,8)	44,7	5,6 – 360,1
Internado por complicações da TB				
Não	5 (17,2)	77 (83,7)	1,0	-
Sim	24 (82,8)	15 (16,3)	24,6	8,1 – 74,8
Hospitalização nos 24 meses prévios***				
Não	16 (51,6)	91 (82,7)	1,0	-
Sim	15 (48,4)	19 (17,3)	4,5	1,9 – 10,6
Contato domiciliar Prévio****				
Não	19 (70,4)	60 (69,0)	1,0	-
Sim	8 (29,6)	27 (31,0)	0,9	0,4 – 2,4
TB no domicílio após o paciente				
Não	22 (91,7%)	69 (87,3%)	1,0	-
Sim	2 (8,3%)	10 (12,7%)	0,6	0,1 – 3,0

Notas : RIP: Rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

* Óbito por TB ou por co-infecção HIV/TB

**Esquema de tratamento ao ser incluído no estudo.

***Hospitalização nos 24 meses prévios a TB na época da inclusão do paciente no estudo.

**** Contato com um caso de TB antes do paciente em estudo.

Tabela 13. Fatores associados ao óbito* entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar submetidos ao retratamento por abandono, segundo características comportamentais, co-morbidades, histórico de regime prisional e vacinação BCG. São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	Caso n (%) n=41	Controle n (%) n=123	OR bruto	IC_{95%}
Alcoolismo				
Não	3 (10,3)	41 (36,9)	1,0	-
Sim	26 (89,7)	70 (63,1)	5,1	1,4 – 17,8
Tabagismo				
Não	8 (34,8)	60 (57,7)	1,0	-
Sim	15 (65,2)	44 (42,3)	2,6	1,0 – 6,5
HIV				
Não	15 (39,5)	105 (91,3)	1,0	-
Sim	23 (60,5)	10 (8,7)	16,1	6,4 – 40,3
Diabetes				
Não	33 (91,7)	105 (90,5)	1,0	-
Sim	3 (8,3)	11 (9,5)	0,9	0,2 – 3,3
Regime prisional				
Não	28 (68,3)	116 (94,3)	1,0	-
Sim	13 (31,7)	7 (5,7)	7,7	2,8 – 21,0
BCG				
Sim	6 (35,3)	59 (59,0)	1,0	-
Não	11 (64,7)	41 (41,0)	2,6	0,9 – 7,7

Nota:* Óbito por TB ou por co-infecção HIV/TB.

Tabela 14. Modelo final de análise multivariada para fatores associados ao óbito* entre pacientes com tuberculose (TB) pulmonar submetidos ao retratamento por abandono e as suas proporções de casos atribuíveis à exposição (PAE). São Paulo, SP, 2001 - 2006.

Características	OR ajustado	IC_{95%}	p**	PAE***
Sexo			0,47	
Feminino	1,0			
Masculino	0,5	0,1 – 3,0		
Idade (anos)			0,58	
≥ 50	1,0			
13- 49	1,9	0,1 – 22,0		
MDR			<0,0001	
Não	1,0			
Sim	152,4	9,8 – 237,4		26,6%
HIV			<0,0001	
Não	1,0			
Sim	29,0	7,1 – 119,1		58,4%
Alcoolismo			<0,0001	
Não	1,0			
Sim	11,8	1,3 – 102,8		82,1%
Regime prisional			0,057	
Não	1,0			
Sim	5,0	1,0 – 25,8		25,4%

Notas: * Óbito por TB ou por co-infecção HIV/TB.

** Teste da razão de verossimilhança.

*** Proporção de casos atribuíveis à exposição.

V - DISCUSSÃO

Analisando os principais desfechos do tratamento de TB entre os pacientes que formam a coorte à época do seu ingresso no estudo (2001-2002), verificamos que as taxas de cura, abandono e óbito, são consistentes com as verificadas, em média, para o município de São Paulo, ainda que mostrem uma situação um pouco pior, se comparadas com dados mais recentes (MSP, 2005).

Tal diferença pode ser explicada, em parte, pelo fato do grupo em estudo residir em distritos dos mais pobres do município, a maioria deles apresentando IDH inferior a 0,50 (MSP, 2002a). Além disso, no período de inclusão dos pacientes na coorte, ocorreu uma mudança expressiva na organização dos serviços básicos de saúde no município, com a privatização dos mesmos, o que deve ter tido reflexos no desempenho do PNCT em São Paulo. É também possível que algumas características dos pacientes da coorte, como a elevada proporção de alcoolistas e de pacientes com história anterior de TB possa ter influenciado os piores indicadores.

Após o seguimento de cerca de cinco anos da coorte, o cenário mostrou-se pior, apresentando um número de retratamentos, incluindo os ocorridos nesse grupo em período anterior ao início do estudo, tão elevado que excedeu em mais de 50% o número originalmente estudado (239 versus 420). Esse resultado sugere a forte influência do retratamento no desempenho inadequado dos indicadores do Programa de Controle da TB, seja por elevar o seu custo e aumentando o risco de morte entre os pacientes, seja prolongando o período de transmissibilidade da doença,

dificultando a diminuição da taxa anual de infecção (ALBUQUERQUE *et al.*, 2001; FARAH *et al.* 2005; FERREIRA *et al.*, 2005).

Por sua vez, elevado número de óbitos por TB e associados à co-infecção HIV/TB entre retratados por abandono, acentuam o custo social da doença, seja pelo estigma, incapacidade do doente, associação com a pobreza e pelas seqüelas que limitam a reintegração dos pacientes ao mercado de trabalho (BARREIRA e GANGEIRO, 2007, PÔRTO, 2007).

A proporção de recidivas encontrada após cinco anos de acompanhamento entre os pacientes virgens de tratamento foi de 6,0%, próximo aos 4,5% encontrados numa coorte histórica acompanhada por sete anos no Rio Grande do Sul (PICON *et al.*, 2007). Segundo RUFFINO-NETO (2007), poucos estudos contemplaram esta questão que é um indicador importante para o monitoramento do desempenho do PNCT.

No entanto, considerando a elevada prevalência de TB em nosso meio, devemos levar em conta a possibilidade de que parte dos casos de recidiva possa ter origem da reinfecção exógena e não, obrigatoriamente, da ineficácia do programa de controle de TB (CHIANG e RILEY, 2005).

Estudo 1: Fatores associados à recidiva

Na comparação entre casos de recidiva e os controles, chama a atenção o fato dos casos serem mais velhos, predominantemente brancos, com maior escolaridade, apresentando menor prevalência de diabetes, sugerindo que os mesmos apresentem melhores condições sócio-

econômicas do que os controles e apontam na direção riscos associados à características individuais.

Na análise bivariada, entre as características sócio-demográficas, somente a idade mostrou-se associada à recidiva, sendo que a força da associação aumentou com a idade, sugerindo efeito dose-resposta, sustentando a hipótese de vínculo causal. Na análise multivariada, essa associação se manteve, mas com um grau elevado de incerteza, provavelmente em virtude do tamanho da amostra. A idade de 20 a 49 anos associada à recidiva está de acordo com o encontrado por BATISTA (2007), mas difere de OLIVEIRA e MOREIRA (2000b). Por outro lado, associação da recidiva com idade acima de 50 anos é consistente com a literatura e apresenta plausibilidade biológica, pois pode ser decorrente da queda da imunidade conseqüentes da idade (OLIVEIRA e MOREIRA 2000b).

A etnia parda e negra e a escolaridade baixa se mostram inversamente associadas à recidiva, ainda que com elevado grau de incerteza. Tal resultado pode estar sendo influenciado pela idade com fator de confusão, por outro lado, concorda com a literatura, pois essa aponta mais freqüentemente os fatores individuais como associados à recidiva (KRITSKI *et al.*, 1997; OLIVEIRA e MOREIRA, 2000b; LAMBERT *et al.*, 2003; CHANG *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2006; CHANG *et al.*, 2006).

Por sua vez, ser vacinado com BCG se mostrou inversamente associado à recidiva, ainda que com certo grau de incerteza. Tal associação tem plausibilidade biológica, uma vez que se aceita que essa vacina fortalece a imunidade celular.

Na análise bivariada relativa às características clínicas e relativas ao tratamento, encontramos forte associação entre ser tratado com esquema reforçado de tratamento à época do ingresso do paciente no estudo e recidiva. Tal resultado pode ser explicado pelo fato desse esquema terapêutico ser indicado em retratamentos (MS, 2000) e também por termos incluído pacientes com recidiva no início do estudo. Portanto, essa associação deve ser interpretada mais como um marcador do retratamento do que uma exposição de risco para recidiva.

Verificamos também a associação entre internação por complicações da TB durante o tratamento, a época do ingresso no estudo, e recidiva. Esse resultado é consistente com a literatura que aponta a gravidade inicial da doença como associada à recidiva (CHANG *et al.*, 2004; CHANG *et al.*, 2006). Porém, na análise multivariada essa exposição não se ajustou ao modelo final, possivelmente por ter sido confundida pela infecção por bacilo MDR e/ou pela co-infecção HIV/TB, exposições que se mostraram fortemente associadas à recidiva no modelo final.

Outra variável que se mostrou associada à recidiva na análise bivariada foi hospitalização por qualquer motivo nos 24 meses prévios a TB tratada à época do ingresso do paciente no estudo. Porém, tal exposição não se manteve associada na análise multivariada por estar confundida pela infecção pelo bacilo MDR (TELLES *et al.* 2005), exposição que se manteve fortemente associada à recidiva no modelo final.

Ser diabético se mostrou inversamente associado à recidiva na análise bivariada, no entanto, ao ser incluído na análise multivariada, passa

a apresentar associação direta independente das demais exposições, possivelmente por ter sido confundida provavelmente pela idade. A associação encontrada no modelo multivariado tem plausibilidade biológica, em virtude da queda da imunidade verificada nos diabéticos, assim como tem respaldo na literatura (CHANG *et al.*, 2004).

Na análise bivariada, com referência às características comportamentais, enquanto que o alcoolismo não se mostrou associado à recidiva, o tabagismo apresentou uma associação não muito forte e com elevado grau de incerteza. No entanto, ambos os fatores não se mantiveram no modelo final de análise multivariada. Nosso resultado em relação ao alcoolismo concorda com o verificado por BATISTA (2007), por sua vez, a associação entre recidiva e tabagismo também foi encontrada por outros estudos (MAURYA *et al.*, 2002; THOMAS *et al.*, 2005; DAVIES *et al.*, 2006; BATISTA, 2007).

As variáveis que permaneceram no modelo final, ajustadas para sexo e idade foram: presença de MDR, co-infecção HIV/TB, contato domiciliar prévio e comunicante domiciliar com TB após paciente em estudo.

A associação entre MDR e recidiva tem plausibilidade biológica e concorda com outros estudos (ABER *et al.*, 1978; BANDERA *et al.*, 2001; SEVIM *et al.*, 2002).

A associação da recidiva com a co-infecção por HIV concorda com a literatura (BANDERA *et al.*, 2001; LADO LADO *et al.*, 2001; DRIVER *et al.*, 2001; PICON *et al.*, 2007) e apresenta plausibilidade biológica, pois estaria associada à deficiência do sistema imune. É interessante notar que alguns

autores têm assinalado que a infecção HIV/AIDS facilitaria a reinfecção exógena (VAN RIE *et al.*, 1999; SONNENBERG *et al.*, 2001; LAMBERT *et al.*, 2003). Quanto à importância dessa exposição para intervenções de saúde pública, deve ser assinalado que o risco atribuível entre os expostos ficou em torno de 20%.

Vale assinalar que a associação da recidiva com HIV encontrada, em nosso estudo, deve estar subestimada por termos excluído os pacientes com história de regime prisional.

Um resultado interessante foi a identificação da associação entre contato domiciliar prévio e recidiva, independente das demais exposições, cabendo salientar que o grau de incerteza apontado pelo intervalo de confiança pode ser explicado pelo tamanho da amostra (SZKLO e NIETO, 2000).

Tal resultado sugere a participação da reinfecção exógena entre os casos de recidiva do presente estudo, no que concorda com autores que defendem que a recidiva possa originar-se da reinfecção exógena, especialmente em comunidades com elevada prevalência dessa doença (VAN RIE *et al.*, 1999; SONNENBERG *et al.*, 2001; GARCIA DE VIEDMA *et al.*, 2002; LAMBERT *et al.*, 2003; JASMER *et al.*, 2004; COX *et al.*, 2006). Quanto à importância dessa exposição para intervenções de saúde pública, deve ser assinalado que o risco atribuível entre os expostos situou-se em torno de 20%.

O fato dos casos estudados se distribuírem num período de acompanhamento de até cinco anos, superior aos dois anos atribuídos à

reativação endógena (LAMBERT *et al.*, 2003; VERVER *et al.*, 2005; COX *et al.*, 2006), fortalece a hipótese de reinfecção exógena. No entanto, a comprovação da reinfecção exógena nesses casos não foi possível por não termos utilizado técnicas de biologia molecular com essa finalidade (FERRAZOLI *et al.*, 2000; SONNENBERG *et al.*, 2001; GARCIA DE VIEDMA *et al.* 2002; LAMBERT *et al.* 2003; JASMER *et al.*, 2004; VERVER *et al.*, 2005; COX *et al.*, 2006).

Entre as limitações deste estudo a serem consideradas na interpretação de seus resultados, temos a inclusão de pacientes com história pregressa de TB e não somente os virgens de tratamento. No entanto, só analisamos pacientes com informações completas dos tratamentos anteriores.

Outra limitação foi a impossibilidade de realizarmos cultura para confirmar os casos de recidiva. No entanto, as informações sobre esses novos episódios de TB foram obtidas de várias fontes e a favor da validade do presente estudo, temos a consistência dos resultados obtidos e sua plausibilidade biológica.

A proporção de 6,0% de recidiva encontrada nesse estudo fortalece a recomendação de acompanhamento dos pacientes de TB após a cura por, ao menos, dois anos, procedimento que também permite a identificação de casos secundários da doença no domicílio (LAMBERT *et al.*, 2003).

Outra questão apontada em nossos resultados, ainda que controversa, diz respeito à possível participação da reinfecção exógena na patogenia da recidiva de TB (LAMBERT *et al.*, 2003, CHIANG e RILEY,

2005). Considerando a elevada prevalência de TB em nosso meio é interessante que se leve em consideração esse aspecto na elaboração de estratégias de controle da TB em nosso país.

Estudo 2: Fatores associados ao retratamento por abandono

Comparando casos e controles, verificamos que os casos apresentaram maior proporção de homens, assim como grande predomínio de pacientes entre os 20 e 49 anos, de baixa escolaridade, com predomínio de negros e pardos e de desempregados. Tais características apontam os casos como pertencentes a estratos sociais mais pobres do que os controles. Além disso, verificamos proporções bem mais elevadas de pacientes com história de alcoolismo, tabagismo, co-infecção HIV/TB, história de regime prisional, características que sugerem hábitos e condições desfavoráveis a boas condições de saúde.

Na análise bivariada, para as características sócio-demográficas, verificamos a associação entre retratamento por abandono e o sexo masculino; pertencer à faixa etária de 20 a 49 anos; baixa escolaridade e estar desempregado no início e final do tratamento. No entanto, nenhuma das duas últimas exposições se manteve no modelo final da análise multivariada.

Embora pertencer à faixa etária em torno 20 e 49 anos tenha se mostrado associada ao retratamento por abandono em outros estudos (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; SHARGIE e LINDTJORN, 2007), o fato de essa exposição ter se mantido no modelo final neste estudo, mas com

elevado grau de incerteza, pode resultar do tamanho insuficiente da amostra.

O fato da associação encontrada na análise bivariada entre retratamento por abandono e pertencer ao sexo masculino, não ter se mantido no modelo final, possivelmente deve-se ao fato da co-infecção HIV/TB ter atuado como fator de confusão.

Baixa escolaridade e estar desempregado no início e final do tratamento, exposições que indicam baixo nível sócio-econômico, são apontados como associadas ao retratamento por abandono de tratamento por vários autores (ANDRADE *et al.*, 2005; ALBUQUERQUE *et al.*; 2007; SHARGIE e LINDTJORN, 2007). No entanto, *status* sócio-econômico é uma variável que expressa uma série de exposições associadas à pobreza, que freqüentemente não conseguimos identificar e que podem neste caso ter atuado como fator de confusão (SZKLO e NIETO, 2000). Entre as exposições que neste estudo podem refletir exposições ligadas à pobreza e que se ajustaram no modelo final da análise multivariada, podemos apontar alcoolismo.

Na análise bivariada relativa às características clínicas e do tratamento, encontramos associação com esquema reforçado de tratamento. No entanto, tal exposição não se mantém no modelo final, fato que pode ter justificativa semelhante àquela apontada no estudo de fatores associados à recidiva, ou seja, por ser indicado em retratamentos (MS, 2000) e também por termos incluído pacientes com retratamento por abandono no início do estudo.

A associação inversa encontrada entre diabetes e retratamento por abandono, na análise bivariada, pode sugerir maior adesão dos diabéticos ao tratamento. No entanto, o fato de não ter entrado no modelo final, pode resultar da idade ter atuado como fator de confusão.

As variáveis que permaneceram no modelo final, ajustadas para sexo, independente das demais exposições foram: história de alcoolismo, TBDR, co-infecção HIV/TB e internação por complicações de TB.

Em relação às características comportamentais, o alcoolismo mostrou-se associado ao retratamento por abandono independente das demais exposições, resultado concordante com inúmeras publicações (RIBEIRO *et al.*, 2000; ALBUQUERQUE *et al.*, 2001; DIEL e NIEMANN, 2003). Vale assinalar que o risco atribuível entre os expostos situou-se em torno dos 60%.

A associação encontrada entre TBMDR e retratamento por abandono é consistente com outros estudos relativos a esse desfecho (TELLES *et al.* 2005; CHAN-YEUNG *et al.* 2003).

A associação independente das demais exposições entre co-infecção HIV/TB e retratamento por abandono é também consistente com a literatura (RIBEIRO *et al.*, 2000). Ela pode ser explicada cada pelo fato dos esquemas de tratamento, tanto da TB como da AIDS apresentarem freqüentes efeitos colaterais, assim como pelo fato da AIDS ter caráter crônico e apresentar elevada prevalência entre esses pacientes de adictos a drogas ilegais (RUFFINO-NETTO e HIJAR, 1997; RIBEIRO *et al.*, 2000).

Verificamos também na análise multivariada, a associação entre internação por complicações por TB durante o tratamento, a época do ingresso no estudo e retratamento por abandono. Tal associação é consistente com o fato de pacientes com maior gravidade de TB apresentarem menor adesão ao tratamento (RUFFINO-NETTO e HIJAR, 1997; RIBEIRO *et al.*, 2000).

A elevada proporção de risco atribuível à co-infecção HIV/TB e ao alcoolismo, 37% e 62%, respectivamente, podem servir de subsídio a mudanças na estratégia do DOTS em nosso meio, que atualmente propõe a universalidade do tratamento supervisionado, sem focalizar com prioridade grupos de maior risco. Tal mudança na estratégia se justificaria pelo fato dos retratamentos constituírem fatores relevantes na manutenção de elevadas taxas de infecção tuberculosa e de óbito por essa causa, elevando de forma expressiva o custo social e econômico da TB.

A interpretação desses resultados deve levar em consideração algumas limitações do estudo, entre elas, a inclusão de pacientes que apresentavam história pregressa de TB à época da seleção da coorte (2001-2002). No entanto, a consistência dos resultados sugere a boa qualidade dos dados incluídos neste estudo.

Estudo 3: Fatores associados ao óbito por TB entre pacientes com retratamento por abandono do esquema terapêutico

Comparando casos e controles, verificamos uma proporção muito elevada de homens, menores de 50 anos, de baixa escolaridade e

desempregados, história de alcoolismo, de co-infecção HIV/TB e de história de regime prisional, assim como um claro predomínio de negros e pardos. Todas essas características distinguem claramente este grupo tanto daqueles que se curaram sem apresentar novo episódio, como dos que apresentaram recidiva da TB e mesmo dos retratados por abandono, mas que não evoluíram para óbito. É fácil caracterizar esses pacientes como pertencentes aos estratos mais pobres da população.

Na análise bivariada, entre características sócio-demográficas, encontramos forte associação entre óbito em pacientes retratados por abandono e pertencer ao sexo masculino, no entanto, essa exposição não permanece no modelo final. Tal resultado é consistente com a literatura (CAYLÁ *et al.* 2004; LINDOSO, 2004) e provavelmente seja explicado por ter sido confundida pelo alcoolismo e infecção pelo HIV/AIDS.

Pertencer ao grupo etário de menores de 50 anos também se apresentou na análise bivariada, associado ao desfecho de interesse. Tal associação permaneceu no modelo final, mas com certo grau de incerteza (SZKLO e NIETO, 2000). Esse resultado está de acordo com investigação efetuada por outros autores (LINDOSO, 2004, CAYLÁ *et al.* 2004, ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

Ainda na análise bivariada, encontramos associação entre óbito em retratados por abandono e baixa escolaridade e estar desempregado no início e no final do tratamento, ambas as exposições consideradas marcadores de pobreza (SZKLO e NIETO, 2000). Entre as exposições que

neste estudo podem refletir fatores ligados à pobreza e que se ajustaram no modelo final, podemos apontar alcoolismo e regime prisional.

Em relação às características clínicas e relativas ao tratamento, a análise bivariada aponta uma associação entre o esquema de tratamento reforçado e óbito entre retratados, entretanto, essa exposição não se mantém no modelo final, o que pode ser explicado pelo fato dessa variável mostrar-se confundida pela TBMDR (TELLES *et al.*, 2005).

A análise bivariada aponta também associação entre óbito em retratados por abandono e internação por complicações de TB e com hospitalizações por qualquer causa, nos 24 meses prévios a TB, mas que não se mantiveram no modelo final. Tais resultados podem também terem sido confundidas pela infecção com bacilo MDR e /ou co-infecção com HIV (TELLES *et al.*, 2005).

Por sua vez, não ser vacinado com BCG se mostrou associado ao desfecho de interesse na análise bivariada, porém essa associação não se manteve no modelo final. O papel protetor sugerido pela análise bivariada tem plausibilidade biológica, pois estimula a imunidade celular, porém a discussão desse fator torna-se difícil por não termos encontrado literatura a respeito.

As variáveis que se mostraram associadas ao óbito entre retratados por abandono, independente das demais variáveis: alcoolismo, co-infecção com HIV, MDR e o regime prisional.

O alcoolismo é reconhecido como preditor de óbito por TB (LINDOSO, 2004), porém, não é provável que esteja diretamente relacionado com o

óbito, mas indiretamente, uma vez que, é um tipo de paciente que procura mais tardiamente a assistência médica e que apresenta menor adesão ao tratamento.

A co-infecção HIV/TB é reconhecida como um preditor de óbito por TB (CAYLÀ *et al.*, 2004, ALBUQUERQUE *et al.*, 2007). A TBMDR e o regime prisional são igualmente apontados na literatura como preditores de óbito por TB (LINDOSO, 2004, TELLES *et al.*, 2005). Tais associações se justificam fundamentalmente pelo atraso no diagnóstico e baixa adesão aos esquemas de tratamento (TELLES *et al.*, 2005; ALBUQUERQUE *et al.* 2007).

Uma limitação deste estudo foi o tamanho, que pode ter dificultado a investigação de algumas exposições de interesse como é o caso da idade, diabetes e da vacinação com BCG.

Comentários Finais

Em relação à metodologia aplicada neste estudo vale comentar que os estudos do tipo caso-controle aninhado por serem um híbrido de coorte e caso-controle apresentam as vantagens e desvantagens de ambos os estudos. Entre as vantagens destacam-se: **i)** Ao permitir obter as informações das exposições no início do estudo, o problema do viés de memória é eliminado; **ii)** se houver resultados atípicos entre as características biológicas, é mais provável ser fatores associados ao desfecho em estudo ou outra característica pré-patogênese do que uma doença subclínica, diferentemente do estudo caso-controle tradicional;

iii) apresenta um menor custo se comparado ao estudo de coorte (GORDIS, 1996). Além disso, permite a realização de estudos com tamanho amostral relativamente pequeno (CHANG *et al.*, 2004).

Os resultados apresentados pelo presente estudo são importantes para subsidiar o planejamento local e nacional de ações anti-TB ao identificar os pacientes co-infectados HIV/TB, alcoolistas, com história de regime prisional e casos de TBMDR como grupos de maior risco para retratamento da TB e de óbito entre retratados.

Num país como o Brasil, onde encontramos elevada prevalência de infectados, diminuir rapidamente a incidência não é uma meta fácil de ser alcançada. No entanto, como apontam os resultados deste estudo, a redução mais rápida dos retratamentos por abandono e dos óbitos entre retratados por abandono, é algo que pode ser perseguido com possibilidade de êxito se introduzirmos algumas modificações na estratégia DOTS, como a introdução um foco especial para grupos de elevado risco para retratamento e óbito por TB.

VI- CONCLUSÕES

- As variáveis associadas à recidiva ajustadas por sexo e idade e independentemente das demais variáveis foram: co-infecção com HIV (OR=9,3; IC_{95%}= 1,6 – 54,1), contato domiciliar prévio (OR= 2,2; IC_{95%}: 0,8–6,2), caso de TB no domicílio após o paciente (OR=3,8; IC_{95%}: 1,2 – 12,8); presença de diabetes (OR=1,6; IC_{95%}: 0,3–7,7), presença de MDR (OR=15,5; IC_{95%}: 1,2–200,5).
- As proporções de casos atribuíveis para fatores associados à recidiva foram: 5,3% para TBMDR, 20,4% para co-infecção com HIV, 23,8% para contato domiciliar prévio, 7,8% para diabetes e 20,5% para caso de TB no domicílio após o paciente.
- As variáveis associadas ao retratamento por abandono ajustadas para sexo e idade e independentes das demais variáveis foram: presença de MDR (OR= 38,7; IC_{95%} = 2,9 – 515,3), co-infecção com HIV (OR= 24,8; IC_{95%} : 3,8–163,0), história de alcoolismo (OR=4,2; IC_{95%}: 1,1–17,5) e internação por complicações de TB (OR= 7,2; IC_{95%}: 2,5–21,0).
- As proporções de casos atribuíveis para fatores associados ao retratamento por abandono foram: 17,1% para TBMDR, 37,1% para co-infecção com HIV, 62% para alcoolismo e 55,2% para internação por complicações de TB.
- As variáveis associadas ao óbito entre retratados por abandono ajustadas para sexo e idade e independentemente das demais foram: caso de TBMDR (OR=152,4; IC_{95%}: 9,8–237,4), co-infecção com HIV (OR=29,0;

IC_{95%}: 7,1–119,1), alcoolismo (OR = 11,8; IC_{95%} = 1,3 – 102,8) e regime prisional (OR= 5,0; IC_{95%}: 1,0 – 25,8).

- As proporções de casos atribuíveis para fatores associados ao óbito entre retratados por abandono foram: 26,6% para MDR, 58,4% para co-infecção com HIV, 82,1% para alcoolismo e 25,4% para regime prisional.

VII-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aber VR, Nunn AJ. Short term chemotherapy of tuberculosis. Factors affecting relapse following short term chemotherapy. Bull Int Union Tuberc. 1978; 53: 276-280.

Abrahão RMCM, Nogueira PA, Malucelli MCI. Tuberculosis in county jail prisoners in the western sector of the city of São Paulo. Int J Tuberc Lung Dis. 2006; 10(2):203-208.

Albuquerque MFM, Leitão CCS, Campelo ARL, Souza WV, Salustiano A. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. Panam Salud Publica. 2001; 9(6): 368-374.

Albuquerque MFM, Ximenes RAA, Lucena-Silva N, Souza WV, Dantas AT, Dantas OMS, Rodrigues LC. Factors associated with treatment failure, dropout and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife Pernambuco State, Brazil. Cad Saúde Pública. 2007; 23(7): 1573-1582.

Alsedà M, Godoy P. Estudio de contactos de enfermos tuberculosos em un área semiurbana. Enferm Infecc Microbio Clin. 2003; 21(6):281-286.

Andrade RLP, Villa TCS, Pillon S. A influência do alcoolismo no prognóstico e tratamento da tuberculose. SMAD. 2005; 1(1): 1-8.

Antunes JLF, Waldman EA. A tuberculose através do século: séries temporais para a mortalidade em São Paulo, Brasil, 1900- 97. Cad Saúde Pública. Rio de Janeiro 1999; 15(3): 463-476.

Antunes JLF, Waldman EA. The impact of AIDS, immigration and housing overcrowding on tuberculosis deaths in São Paulo, Brazil, 1994-1998. Soc Sci Med. 2001; 52: 1071-1080.

Bandera A, Gori A, Catozzi L, Esposti AD, Marchetti G, Molteni C, Ferrario G, Codecasa L, Penati V, Matteelli A, Franzetti F. Molecular Epidemiology Study of Exogenous Reinfection in an Area with a Low Incidence of Tuberculosis. Journal Of Clinical Microbiology. 2001; 39(6): 2213-2218

Barreira D, Gangreiro A. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. Rev Saúde Pública 2007; 41(supl 1): 4-6.

Bates I, Fenton C, Gruber J, Laloo D, Lara AM, Squire SB, Theobald S, Thomson R, Tolhurst R. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: determinants operating at individual and household level. Lancet Infect Dis. 2004a; 4: 267–277.

Bates I, Fenton C, Gruber J, Laloo D, Lara AM, Squire SB, Theobald S, Thomson R, Tolhurst R. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 2: determinants operating at environmental and institutional level. *Lancet Infect Dis* 2004b; 4: 368-375.

Batista JA. Fatores de risco para o retratamento da tuberculose em uma coorte de pacientes acompanhada no Recife [dissertação de mestrado] Pernambuco: Faculdade de Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 2007.

Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med*. 1998; 338: 640–44.

Bellamy R, Beyers N, McAdam KP, et al. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:8005–8009.

Belluomini M, de Almeida MMMB, Lima MM, Arantes GR, Nogueira PA. Associação Tuberculose/ HIV/ AiDS na Grande São Paulo, 1993. *Bol Pneum Sanit*. 1995; 3(2): 35-51.

Bierrenbach AL, Duarte EC, Gomes ABF, Souza MFM. Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil, 1980 a 2004. Rev Saúde Pública 2007; 41(Supl 1): 15-23.

Braga JU, Werneck Barreto A, Hajar MA. Nationwide survey of tuberculosis drug resistance in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis.1999; 3 (Supl 1): S121.

Braga de Lima MB, Mello DA, Moraes AP, da Silva WC. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil). Cad Saúde Pública. 2001; 17(4): 877-885.

Brito RC, Gounder C, De Lima D, Siqueira H, Cavalcanti HR, Pereira MM, Kritski AL. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. J Bras Pneumol 2004; 30(4) 425-432.

Borgodoff MW, Veen J., Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993-1995. Eur Respir J.1998; 10:816-20.

Campos HMA, Albuquerque MFM, Campelo ARL, Souza W, Brito AM. O retratamento da tuberculose no município do Recife, 1997: uma abordagem epidemiológica. J Pneumol. 2000; 26(5): 235-40.

Canetti G. Endogenous reactivation and exogenous reinfection: their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc. 1972; 47:116-122.

Carvalho ACC, DeRiemer K, Nunes ZB, Martins M, Comelli M, Marinoni A, Kritski, AL. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. Am J Respir Crit Care Méd. 2001;164: 2166-71.

Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; (4):458-464.

CDC- Centers for Disease Control. Tuberculosis among Asians/Pacific islanders-United States, 1985. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1987; 36: 331-34.

Chaimowicz F. Transição etária da incidência e mortalidade por tuberculose no Brasil. Rev de Saúde Pública. 2001; 35:81-7.

Chan-Yeung M, Noertjojo K, Leung CC, Chan SL, Tam CM. Prevalence and predictors of default from tuberculosis treatment in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2003; 9:263-268.

Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 1124-1130.

Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1153-8.

Chiang CY, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5:629-636.

Collins CH, Grange JM, Yates MD. Tuberculosis bacteriology - Organization and Practice. Butterworth & Co. Ltd.; 1997. p.109.

Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Willians BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis. Global trends and Interactions with the HIV Epidemic. *Arch Inter Med*. 2003; 163: 1009-1021.

Costa JSD, Gonçalves H, Meneses AMB, Devens E, Piva M, Gomes M, Vaz M. Controle epidemiológico da tuberculose na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: adesão ao tratamento. *Cad Saúde Pública*. 1998; 14(2): 409-15.

Coughlin SS, Benichou J, Weed DL. Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994;16: 51–64.

Courta JIS, Sáncheza OP, Yeroa ALA, Pérezb LA, Gutiérrezb SB, Ochoab CEG. Tuberculosis en la Ciudad de la Habana, 1995-1999. Tuberculosis in Havana City, 1995-1999. *Rev Saúde Pública*. 2003; 37(3):326-32.

Cox H, Kerde Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, Byrnes G, Stone C, Niemann S, Rüscherdes S, Blok L, Doshetov D. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *Plos Medicine*. 2006; 3(10): 1836 - 43.

Dalcomo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multiresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Pública* 2007, 41(Supl 1): 34-42.

Davies SDO, Yew WW, Ganguly D, Davidow AL. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. *Trans of the Royal Soc of Trop Med and Hyg*. 2006; 100: 291-8.

Diel R, Niemann S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7(2):124–31.

Dorman SE, Chaisson RE. From magic bullets back to the magic Mountain: the rise of extensively drug-resistant tuberculosis. *Nature Medicine*. 2007;13(3): 295-8.

dos Santos MAPS, Albuquerque MFPM, Ximenes RAA, Lucena-Silva NLCC, Braga C, Campelo ARL, Dantas OMS, Montarroyos UR, Souza WV, Kawasaki AM, Rodrigues LC. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC Public Health*. 2005; 5 (1): 25-33.

Driver CR, Munsiff SS, Li J, Kundamal N, Osahan SS. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. *Clinical Infect Diseases*. 2001; 33: 1762-9.

Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global Burden of Tuberculosis. *JAMA*. 1999; 282(7): 677-86.

Dye C, Floyd K. In: Jamison DT. Disease control priorities in developing countries. Oxford. Oxford Medical Publication. Oxford University Press; 2006. p. 289-309.

El Sahly HM, Wright JA, Soini H, Bui TT, Williams-Bouyer N, Escalante P. Recurrent tuberculosis in Houston, Texas: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(3): 333-340.

Enarson DA. Strategies for the fight against tuberculosis. *Pneumunologie*. 1994; 48:140-3.

Fanning EA. Globalization of tuberculosis. *CMAJ*. 1998; 158(5): 611-2.

Farah MG, Tverdal A, Steen TW, Heldal E, Brantsaeter AB, Bjune G. Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. *BMC Public Health*. 2005; 5(14): 1-7.

Ferrazoli L, Palaci M, Marques LRM, Jamal LF, Afiune JB, Chimara E, Martins MC, Telles MAS, Oliveira CAF, Palhares MC, Spada DTA, Riley LW. Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(1):18–25.

Ferreira SMB, Silva AMC, Botelho C. Tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil (1998-2000): distribuição espacial. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2004; 13(3): 175 - 84.

Ferreira SMB, Silva AMC, Botelho C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá – MT – Brasil. J Bras Pneumol. 2005; 31(5): 427-35.

Frieden T.R. Can tuberculosis be controlled? Int Epidemiol Assoc. 2002; 31:894-9.

Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. The Lancet. 2003; 362: 887-99.

Garcia de Viedma D, Marím M, Hernangómez S, Díaz M, Serrano MJR, Alcalá L, Bouza E. Tuberculosis Recurrences. Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. Arch Intern Med. 2002; 162: 1873-9.

García-García ML, Ponce-de-Leon A, García-Sancho C, Frreyra-Reyes L, Palcios-Martínes M, Fuentes J, Kato-Maeda M, Bobadilla M, Small P, Sinfuentes-Osornio J. Tuberculosis-related deaths within a web-functioning DOTS control program. Emerg Infec Dis. 2002; 8 (11): 1327-33.

Gonçalves H, Dias da Costa JS, Menezes AMB, Knauth D, Leal OF. Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: na perspectiva de paciente. Cad Saúde Pública. 1999; 15(4): 777-87.

Gordis L. Case- Control and Cross-sectional studies. In: Gordis L. Epidemiology. W.B. Saunders Company; 1996.p. 136 -137.

Grzybowski S, McKinnon NE, Tuters L, Pinkus G, Philipps R. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1966;93:352–361.

Hijar MA. Tuberculose: desafio permanente. Cad Saúde Pública. 2005; 21(2):348-9.

Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1998; 2: 96-104.

Jamal LF, Moherdauí F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. Rev Saúde Pública 2007; 41(Supl 1): 104-110.

Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, Khan A, Burman WJ, Tuberculosis Trial Consortium. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada. Relapse or reinfection? Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 1360–6.

Jiménez-Corona ME, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B, Canizales-Quintero S, Martínez-Gamboa A, Small PM, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax*. 2006; 61: 348 – 53.

Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P, Nakibali JG, Whalen CC, Hom D, Cave MD, Yang ZH, Mugerwa RD, Ellner JJ. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4: 1032-40.

Khan A, Sterling TR, Reves R, Vernon A, Horsburgh CR. Lack of Weight Gain and Relapse Risk in a Large Tuberculosis Treatment Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:344-8.

Kopanoff DE, Snider DEJ, Johnson M. Recurrent Tuberculosis: Why Do Patients Develop Disease Again? *Am J Public Health*. 1988; 78:30-33.

Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Haffner A, Riley LW. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest*. 1997; 111:1162-7.

Lado Lado FL, Martínez AP, Barrón ACO, Arceo EC, Gómez EB. Recidiva de tuberculosis en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Anales de Medicina Interna*. 2001; 18(5): 243-7.

Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Stuyft PvD. Recurrence in TB: relapse or reinfection. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 282-7.

Langmuir AD. Part I. Keynote address. Epidemiology of airborne infection. *Bacteriological Reviews*. 1961; 25: 173-81.

Lienhardt C, Rodrigues LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks re-visited? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997; 1(3): 196–204.

Lilobaek T, Andersen AB, Dirksen A, Smith E, Skovgaard LT, Kok-Jensen A. Persistent High Incidence of Tuberculosis in Immigrants in a Low-Incidence Country. *Emerging Infect Dis*. 2002; 8(7): 679-84.

Lindoso AABP. Fatores preditivos para morte por tuberculose pulmonar no município de São Paulo-SP, 2002 [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde da Universidade de São Paulo; 2004.

Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara J, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:2033-8.

Maurya V, Vijayan VK, Shan A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002; 6(11): 942-51.

Mckeown T, Lowe C.R. An introduction to social medicine. Oxford:Blackwell Scientific Publication; 1966.p. 91-108.

Mckinney JD, Jacobs WR, Bloom BR. Persisting problems in tuberculosis. In: Krause RM. *Emerging Infectious*. Academic Press; 1998, p. 51-146.

Melo FAF, Afiune JB, Ide Neto J, Almeida EA, Spada DTA, Antelmo ANL, Cruz ML. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multiresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(1): 27-34.

Melo FAF, Afiune JB, Hajar MA, Gomes M, Rodrigues DSS, Klautau GB. Tuberculose. In: Veronesi. *Tratado de Infectologia*. Atheneu; 2005.p. 1139-58.

Mishima EO, Nogueira PA. Tuberculose no Idoso: Estado de São Paulo, 1940-1995. *Bol Pneumol Sanit*. 2001; 9(1): 5-11.

MS-Ministério da Saúde. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. 2ª ed. Rio de Janeiro. 1994. 115p.

MS- Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose: Normas Técnicas, Estrutura e Operacionalização, 5ª Edição Brasília, DF; 2000.

MS-Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço, 5ª Edição. Brasília, DF; 2002.

MS-Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde - Dados e Indicadores Seleccionados. Brasília, DF; 2003.

MS-Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guia de Bolso, 5ª Edição Brasília, DF; 2005.

MSP-Município de São Paulo. Secretaria de Desenvolvimento, Trabalho e Solidariedade do Município de São Paulo. Desigualdade em São Paulo: IDH, 1-12; 2002a.

MSP-Município de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Centro de Controle de Doenças. Informe TB 2002b; 2:1-4.

MSP -Município de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Centro de Controle de Doenças. Boletim TB 2005; 5-22.

Murray C, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis. In: Jamison DT. Disease control priorities in developing countries. Oxford. Oxford Medical Publication. Oxford University Press; 1993. p. 233-259.

Murray S. Challenges of tuberculosis control. CMAJ. 2006; 174 (1): 33-4.

Natal S; Valente J; Gerhardt G; Penna ML. Modelo de Predição para o abandono do Tratamento da Tuberculose Pulmonar. Bol Pneum Sanit. 1999; 7(1): 65-78.

Oliveira HB, Moreira Filho DC. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas, SP, Brasil, 1993-1994. Rev Saúde Pública. 2000a; 34(5): 437-43.

Oliveira HB, Moreira Filho DC. Recidivas em tuberculose e seus fatores de riscos. Rev Panam Salud Publica. 2000b; 7(4): 232-41.

OMS- Organização Mundial da Saúde. Global Tuberculosis Control. WHO Report. Geneva; 2002. p.1-167.

OMS- Organização Mundial de Saúde. Controle Global de Tuberculose. Vigilância, Planejamento e Financiamento. Geneva; 2006. p.1-241.

Oelemann, MC; Fontes, ANB; Pereira, MAS; Bravin, Y; Silva, G; Degrave, W; Carvalho, ACC; Brito, RC; Kritski, AL; Suffys PN. Typing of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Community Health Centers of Rio de Janeiro City, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2007;102(4): 455-462.

OPAS- Organização Pan-Americana da Saúde. Controle de doenças transmissíveis no homem. Editora Escritório de Publicações da OPAS. 13^a ed. 1983: 420.

Paixão LMM, Gontijo ED. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. Rev Saúde Pública. 2007; 41(2): 205 – 13.

Picon PD, Bassanesi SL, Caramori MLA, Ferreira RLT, Jarczewski CA, Vieira PRB. Fatores de risco para a recidiva da tuberculose. J Bras Pneumol. 2007; 33(5): 572 – 8.

Pôrto A. Representações sociais da tuberculose: estigma e preconceito. Rev Saúde Pública 2007; 41(supl 1): 43-49.

Powell KE, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure. J Infect Dis. 1980; 142:946-8.

Prez RMD, Goodwin RAJ. Mycobacterium Tuberculosis. In: Mandell GL, Douglas RGJ, Bennet JE. Principles and practice of infectious Diseases. John Wiley & Sons; 1985. p.1383-406.

Raja A. Immunology of tuberculosis. Indian J Med Res. 2004; 120: 213-32.

Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global Epidemiology of Tuberculosis. JAMA.1995; 273(3): 220-6.

Reichler MR, Reves R, Bur S., Thompson, V., Mangura, BT, Ford, J, Valway, SE, Onorato, IM. Evaluation of Investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. JAMA. 2002; 287(8):991-5.

Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MMA, Schenkman S. Estudo de caso- controle de indicadores de abandono em doentes com TB. J Pneumologia. 2000; 26(6): 291-6.

Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE. Epidemiology of tuberculosis in the United States. Epidemiol Reviews.1989; 11:79-98.

Rieder HL. Epidemiology of tuberculosis in Europe. Eur Respir J.1995; 8, suppl 20: 620s-32s.

Riley RL, Mills CC, Nyka W. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two-year study of contagion in a tuberculosis ward. Am J Hygiene. 1959; 70: 185-96.

Rodrigues L, Barreto M, Kramer M, Barata RCB. Resposta brasileira à tuberculose: contexto, desafios e perspectivas. Rev Saúde Pública 2007; 41(supl 1): 1-2.

Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effect of chemotherapy. Tubercle.1976; 57: 275-99.

Ruffino-Neto A e Hajar MA. Destaques da avaliação do programa nacional de controle da tuberculose-1996. Bol Pneumol Sanit 1997; 5:59-62.

Ruffino-Netto A. tuberculose: a calamidade negligenciada. Rev Soc Bras Med Trop. 2002; 35(1): 51-8.

Ruffino-Neto A. Reccurence of tuberculosis. J Bras Pneumol. 2007; 33(5): 27-28.

Sevim T, Ataç G, Güngör G, Törün T, Aksoy E, Gemci I, Tahaoglu K. Treatment outcome of relapse and defaulter pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(4):320-5.

Shargie EB, Lindtjorn B. Determinants of treatment adherence among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Southern Ethiopia. *Plos Medicine.* 2007; 4(2): 280-7.

Silveira MPT, de Adorno RFR, Fontana T. Profile of patients with tuberculosis: evaluation of the Brazilian national tuberculosis control program in Bagé, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(2):199-205.

Singh SP, Mehra NK, Dingley HB, Pande JN, Vaidya MC. Human leukocyte antigen (HLA)-linked control of susceptibility to pulmonary tuberculosis and association with HLA-DR types. *J Infect Dis.* 1983; 148: 676-81.

Singh M, Munak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 624-8.

Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Fausset P. HIV-1 and recurrence, relapse and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South Africa mineworkers. *Lancet.* 2001; 358: 1687-93.

Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology. Beyond the Basics*. Jones and Bartlett Publishers. 2004.p. 416-419.

Telles MAS, Ferrazoli L, Waldman EA, Giampaglia CMS, Martins MC, Ueki SYM, Chimara E, Silva CA, Cruz V, Waldman CCS, Heyn I, Hirono IU,¶ Riley LW. A population-based study of drug resistance and transmission of tuberculosis in a urban community. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9 (9):970-6.

Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, Eusuff SI, Sadacharam K, Narayanan PR. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(5):556-61.

Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Factors associated with household contact screening adherence of tuberculosis patients. *Southeast Asian J Trop med Public Health*. 2005; 36(2): 331-40.

Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, van Helder PD. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*. 1999; 14: 1174 –9.

Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson, van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA., Behr.MA, van Helden PD. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 1430–5.

Xavier MIM, Barreto ML. Tuberculose na cidade de Salvador, Bahia, Brasil: o perfil na década de 1990. *Cad Saúde Pública* 2007; 23(2): 445-453.

Wallis RS, Perkins MD, Phillips M, Joloba M, Namale A, Johnson JI, Whalen CC, Teixeira L, Demchuk B, Dietze R, Mugerwa RD, Eisenach K, Ellner JJ. Predicting the Outcome of Therapy for Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1076-80.

Warren RM, Victor TC, Streicher EM, Richardson M, Beyers N, van Pittius NCG, van Helden PD. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 610 – 4.

Wells WF. On air-borne infection: study II, droplets and droplet nuclei. *Am J Hygiene*. 1934; 20: 611-8.

Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*. 2000; 355: 618–21.

WHO- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report; 1999. [acesso em 10 out 2007]. Disponível em <http://www.who.int/en/>

Zignol M, Wright A, Jaramillo E, Nunn P, Raviglione MC. Patients with Previously Treated Tuberculosis.No Longer Neglected. Clinical Infectious Diseases. 2007; 44:61-4.

VIII- APÊNDICES

Apêndice 1: Questionário aplicado na fase de seleção dos pacientes.

EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESE DA TUBERCULOSE EM ÁREA METROPOLITANA DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO Questionário (confidencial)

Unidade _____ Data da Entrevista: ____/____/____
Entrevistador: _____ Identificação do
Entrevistado _____

I- Identificação e Informações Sócio-Demográficas		
1. Nome (<i>nome</i>) _____		
2. Número do caso_D: (<i>ncd</i>) ____		3. Número do prontuário (<i>npront</i>) ____
4. Data de nascimento (<i>dn</i>) ____/____/____ 99 ☐ Ign		5. Idade (<i>idade</i>): _____ (em anos)
6. Sexo (<i>sexo</i>) 0 ☐ Feminino 1 ☐ Masculino 99 ☐ Ign		
7. Estado civil (<i>ec</i>) 1 ☐ Solteiro 2 ☐ Casado 3 ☐ Viúvo 4 ☐ Divorciado 5 ☐ Outros 99 ☐ Ign		
8. Naturalidade (<i>natural</i>): _____ (se brasileiro, assinalar Estado; se estrangeiro País) 99 ☐ Ign		
9. Tempo de residência no Estado de São Paulo [em anos] (<i>tempores</i>): _____ 8 ☐ 99 ☐		
10. Endereço residencial (<i>end</i>): _____ 99 ☐ Ign		
11. Bairro (<i>bairro</i>): _____	12. CEP (<i>CEP</i>): _____	13 -Distrito (<i>distrito</i>): _____
12. Novo endereço (<i>Nend</i>) _____		
Bairro (<i>Nbairro</i>): _____	CEP (<i>NCEP</i>): _____	Distrito (<i>Ndistrito</i>): _____
Escolaridade [em anos de estudo formal] (<i>escolari</i>) : _____		
Ocupação na época do início da doença: (<i>ocupacao</i>): _____		
1 ☐ Gp0/1 2 ☐ Gp2 3 ☐ Gp3 4 ☐ GP4 5 ☐ GP5 ☐ GP 6 7 ☐ GP 7 99 ☐ Ign 6		
Situação profissional: ☐ vínculo empregatício ☐ autônomo ☐ aposentado ☐ desempregado		
Etnia (<i>etnia</i>) 1 Negra 2 Branca 3 Pardo 4 Amarela 99 Ign		

II- Habitação			
Tipo de residência na época do início da doença (<i>hab</i>):			
1 ☐ quitinete	2 ☐ apartamento	3 ☐ casa alvenaria	4 ☐ casa madeira
5 ☐ casa de cômodo (pensão ou cortiço)	6 ☐ barraco em favela	7 ☐ casa em favela	8 ☐ alojamento ou albergue
9 ☐ prisão	10 ☐ sem teto	11 ☐ asilo	99 ☐ Ign
Quantas pessoas residem nesse endereço (<i>npessoa</i>): _____			99 ☐ Ign
Quantos cômodos têm a residência (<i>ncomodo</i>)?			
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ mais de 5 99 ☐ Ign			
Número de pessoas por cômodo (<i>pescomo</i>)			
1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ mais de 5 99 ☐ Ign			
Condição de ocupação: (<i>condocup</i>)			
1 ☐ alugada 2 ☐ própria 3 ☐ cedida 4 ☐ outros 99 ☐ Ign			
A casa possui água encanada 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign			
III-História Progressa			
Foi vacinado com BCG intradérmico? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign			
Apresenta a cicatriz vacinal? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign			
Em que ano foi vacinado? _____ 99 ☐ Ign			
Já teve TB no passado (<i>tbpas</i>) 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign			
Em caso afirmativo, há quanto tempo (em anos) (<i>tbpasstp</i>)?: _____			
Recebeu alta por (<i>altanti</i>) 0 ☐ cura 1 ☐ abandono 99 ☐ Ign			
Foi internado nos últimos 24 meses anterior a TB (<i>int2anos</i>)? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign			
Em caso afirmativo, foi por suspeita de TB (<i>susptbc</i>)? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign _____			
Apresentava as seguintes doenças ou condições anteriormente ao diagnóstico de tuberculose			
Gravidez (<i>gravides</i>)	0 Não	1 Sim	99 Ign _____
Diabetes (<i>diabetes</i>)	0 Não	1 Sim	99 Ign _____
Câncer (<i>câncer</i>)	0 Não	1 Sim	99 Ign _____
HIV/AIDS (<i>hiv</i>)	0 Não	1 Sim	99 Ign _____
DPOC (<i>dpoc</i>)	0 Não	1 Sim	99 Ign _____
Fazia tratamento para os nervos? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign			
Tomava algum outro remédio na época do tratamento da TB? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign			
Qual remédio _____			

O Sr fuma? (<i>tabag</i>)?	0 ☐ Não	1 ☐ Sim	2 ☐ no passado	99 ☐ Ign
Quanto a bebida alcóolica, o Sr. bebe:				
☐ mais que um copo por dia				
☐ somente nos finais de semana				
☐ nunca bebe				
☐ bebia no passado				
Usa algum tipo de droga entorpecente (<i>udi</i>) ?	0 ☐ Não	1 ☐ Sim	2 ☐ no passado	99 ☐ Ign
Qual?	0 ☐ cocaína inalada	1 ☐ cocaína injetável	2 ☐ crack	3 ☐ maconha 4 outra

Alcoolismo (<i>alcool</i>)	0 Não	1 Sim	2 no passado	99 Ign
Já viveu em regime prisional no passado (<i>regpris</i>)	0 ☐ Não	1 ☐ Sim	99 ☐ Ign	_____
IV-História da Doença Atual				
Aonde foi feito o diagnóstico (<i>locadiag</i>): 1 ☐ Hospital 2 ☐ Ambulatório 3 ☐ Pronto Socorro				
4 ☐ Unidade Básica de Saúde 5 ☐ Serviço de Verificação de Óbito 99 Ign				

Sintomas presentes no momento do diagnóstico				
Tosse com escarro (<i>tosse</i>):	0 Não	1 Sim	99 Ign	_____
Escarro com sangue (<i>sangue</i>)	0 Não	1 Sim	99 Ign	_____
Perda de peso (<i>perpeso</i>)	0 Não	1 Sim	99 Ign	_____
Forma clínica da TB (<i>fclinica</i>)				

1 pulmonar	2 pleural	3 ganglionar	4 meníngea	
5 renal	6 disseminada	7 outra	99 Ign	
Rx de tórax (<i>rxtorax</i>)				

0 normal	1 sugestivo de TB	2 não sugestivo de TB		
3 sugestivo de tbc com cavernas	4 outros	5 não realizado		
Data do diagnóstico (<i>datadiag</i>): ____/____/____ 99 ☐ Ign				
Data do início do tratamento (<i>datintrat</i>): ____/____/____ 99 ☐ Ign				
Data da notificação (<i>datnot</i>): ____/____/____ 99 ☐ Ign				
Foi internado durante ou após o tratamento ?				
0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign				
Quantas vezes: _____				
Hospital: _____ data ____/____/____				

Hospital: _____ data ____/____/____
Em caso de óbito, onde ocorreu? 0 ☐ em casa 1 ☐ na rua 2 ☐ hospital 3 ☐ outros 99 ☐ ign
Data da internação em caso de óbito hospitalar (datahosp) ____/____/____ 99 ☐ Ign
Data da alta (dataalta): ____/____/____ 99 ☐ Ign
Data do óbito (datobito): ____/____/____ 99 ☐ Ign
Tipo de alta: (tipoalta): 1 cura 2 tratamento completo 3 falha de tratamento 4 óbito 5 abandono 6 transferência 99 Ign _____
Em caso de óbito, local de ocorrência (lobito): 1 hospital 2 domicílio 3 via pública 4 outros 99 Ign _____
Nome da unidade que ocorreu o óbito (nounobit): _____ 99 ☐ Ign
Nome da unidade que atendia o paciente (nounatd): _____ 99 ☐ Ign
Após o diagnóstico a família recebeu uma visita da equipe do centro de saúde (visita) ? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign
Foi identificado outro caso de tuberculose na família (tbfam) ? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign _____
Quantas pessoas? _____
Grau de parentesco: 0 ☐ Esposo/esposa 1 ☐ irmãos 2 ☐ filhos 3 ☐ outros
Recebia remédio para TB para: 0 ☐ uma semana 1 ☐ um mês 2 ☐ 2 meses 3 ☐ 3 meses 4 ☐ 4- 6 meses 3 ☐ 99
Como o Sr. ia para as consultas: 0 ☐ ônibus 1 ☐ metro 2 ☐ carro 3 ☐ a pé 4 ☐ outro
Quanto tempo o Sr levava para chegar ao posto de atendimento? 0 ☐ 0-15 min 1 ☐ 20- 30 min 2 ☐ 1 hora 3 ☐ 2 ou mais horas 99 ☐ ig
Qual a frequência de consultas durante o tratamento? 0 ☐ mensal 1 ☐ bimestral 2. ☐ trimestral 99 ☐ ign
O Sr. se curou completamente? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign
O Sr. se curou e depois teve a doença de novo ? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign
Em caso afirmativo, em que serviço o Sr esta continuando o tratamento? _____
O Sr esta fazendo tratamento supervisionado? 0 ☐ Não 1 ☐ Sim 99 ☐ Ign
Quais os remédios que o Sr. esta tomando atualmente? _____
O que o Sr. achou do atendimento que recebeu na unidade: ☐ ruim ☐ bom ☐ ótimo 99 ☐ Ign

Primeira baciloscopia (<i>bac1</i>): 0 Neg 1 (+) 2 (++) 3 (+++) 9 NR 99 Ign									
Segunda baciloscopia (<i>bac2</i>):									
Terceira baciloscopia (<i>bac3</i>): 0 Neg 1 (+) 2 (++) 3 (+++) 9 NR 99 Ign									
Cultura para BK (<i>cultbk</i>): 0 Neg 1 (+) 2 (++) 3 (+++) 9 NR 99 Ign									
Critério de diagnóstico: 1 clínico 2 SVO 3 Radiologia 4 Baciloscopia									
5 cultura 6 histopatológico									
Esquema inicial de tratamento (<i>trat1</i>) 1 ESQ1 2 ESQ1R									
3 outro esquema 4 não foi tratado 99 Ign									
Observações:									

Apêndice 2: Questionário aplicado na primeira visita domiciliar em 2004.**EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESE DA TUBERCULOSE EM ÁREA METROPOLITANA DO
MUNICÍPIO DE SÃO PAULO****Questionário (confidencial):**

Unidade _____ Data da Entrevista: ____/____/____

Entrevistador: _____

Identificação do Entrevistado _____

I- Identificação e Informações Sócio-Demográficas (Informações já disponíveis)			
1. Nome (nome):		2. Número do SINAN (nsinan):	
3. Número do caso_D (ncd):		4. Número do prontuário (npront):	
5. Data de nascimento (dn):		6. Idade (idade):	
7. Sexo (sexo)	1 () Masculino	2 () Feminino	99 () Ign
8. Endereço residencial end):			99 () Ign
9. Bairro (bairro):		10. Telefone:	
11. CEP (CEP):		12. Distrito (distrito):	
II- Identificação e Informações Sócio-Demográficas (Novas informações)			
13. Novo endereço (Nend):			99 () Ign
14. Bairro (Nbairro):			
15. CEP (NCEP):		16. Distrito (Ndistrito):	
17. Telefone da residência:		18. Telefone de contato:	
19. Telefone do serviço:			
20. Número de pessoas do sexo masculino que residem no domicílio.			
21. Menores de 14 anos:			
22. Com 14 anos ou mais:			
23. Número de pessoas do sexo feminino que residem no domicílio.			
24. Menores de 14 anos:			
25. Com 14 anos ou mais:			
26. O paciente voltou a apresentar TBC?		1() sim	2() não
27. Aonde foi tratado?		99 () Ign	
28. Durante qual período?			29. Cura ou abando?
30. Caso tenha falecido, quando ocorreu o evento?			
31. Em qual unidade de saúde fez o novo tratamento?			

32. Além do paciente outra pessoa residente no mesmo domicílio ficou com tuberculose nos últimos 5 anos?	1() sim 2() não
33. Quantas pessoas menores de 14 anos?	
34. Quantas pessoas com 14 anos ou mais?	
35. Já concluiu (ram) o tratamento?	
36. Aonde foi(ram) tratada(s)?	
37. Informações do georeferenciamento (GPS):	— — — —

Apêndice 3

Questionário aplicado na segunda visita domiciliar em 2006/2007.

QUESTIONÁRIO (confidencial)

Projeto: "FATORES PROGNÓSTICOS DO TRATAMENTO DE TB CP NUMA COORTE DE MORADORES DA ZN"

Identificação do paciente do estudo (número no projeto):	(Id): _ _ _ _ - _ _ _ _
Nome do paciente do estudo: _____	

Visita	Data	Entrevistador	Observação	Resultado da visita	1. Realizada 2. Domicílio fechado 3. Domicílio vago 4. Recusa 5. Não encontrado
1	___/___/___				
2	___/___/___				
3	___/___/___				

Relação dos moradores na residência na época do início do tratamento do paciente do estudo (Ano: ___) (caso necessário, completar no verso desta página)

Nº	Nome	Parentesco*	Idade	Sexo	Nº de identificação
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

*Parentesco em relação ao paciente do estudo

Anexos preenchidos

Anexos		Nº de anexos preenchidos
I	Informações relativas ao novo tratamento	
III	Características dos comunicantes	
IV	Casos de TB CP entre os Comunicantes	

FICHA DA SEGUNDA VISITA

Data : ____/____/____

Entrevistador:

[OS CAMPOS EM CINZA NÃO DEVEM SER PREENCHIDOS PELO ENTREVISTADOR]

I - Identificação e Informações Sócio-Demográficas do paciente do estudo		
Identificação (número do paciente no projeto):		(Id): __ __ __
Identificação no Sistema de Vigilância (SINAM)		__ __ __ __ __ __ __
Identificação da pessoa entrevistada na primeira visita/ sua condição em relação ao paciente _____ (_____)		
Nome do(a) paciente do estudo: _____		
Qual é o sexo do(a) paciente? 0 () Feminino 1 () Masculino 99 () Ignorado		
Qual foi a data da primeira entrevista no Projeto?		
Qual foi a data de inclusão do(a) paciente na época do início do estudo?		
Qual foi a data do início do tratamento do(a) paciente? (Época da inclusão do paciente no estudo)		
Qual foi o serviço aonde foi efetuado o tratamento? Nome: _____ Endereço: _____		
Qual era o endereço residencial do(a) paciente? (Na época da inclusão do paciente no estudo) _____ 99 () Ign		
Bairro (bairro1): _____	CEP (CEP1): _____ - _____	
Qual era o telefone do(a) paciente na época do início do estudo?		

Telefone residencial obtido na visita 1 (2º semestre de 2004): _____ - _____	Telefone do serviço obtido na visita 1 (2º semestre de 2004): _____ - _____	33- Celular obtido na visita 1 (2º semestre de 2004): _____ _____ - _____
Telefones de contato obtidos na visita 1 (2º semestre de 2004): _____ - _____ _____ - _____		
1	Qual o nome do(a) entrevistado? _____	(pri01): _____
2	Qual é a condição do entrevistado em relação ao(a) paciente do estudo? 0 () próprio paciente 1 () cônjuge nos últimos cinco anos 2 () pai/mãe residente no mesmo domicílio nos últimos cinco anos 3 () avó/avô residente no mesmo domicílio nos últimos cinco anos 4 () filho/filha residente no mesmo domicílio nos últimos cinco anos 5 () Outros residentes no mesmo domicílio nos últimos cinco anos: _____	(pri02): _
3	Qual a cor ou raça do(a) paciente referida pelo entrevistado? 0 () Branca 1 () Negra 2 () Pardo 3 () Amarela 4 () Indígena Outros _____ 99 () Ign	(pri03): _
4	O(a) paciente já viveu em regime prisional no passado? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri04): _
5	Em caso positivo, em qual período? (assinalar mês e ano) Entre ____/____ e ____/____ 999 () Ign Mês Ano Mês Ano 888 () Não se aplica	(pri05): _
6	O(a) paciente esteve detido em delegacia durante pelo menos 24 horas nos últimos cinco anos? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri06): _
7	No início do tratamento da TB CP (Ano: _____) o(a) paciente estava empregado? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri07): _____

8	No final do tratamento (Ano: _____) o(a) paciente estava empregado? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri08): _____
9	Antes de o(a) paciente apresentar a TB CP (Ano: _____), outra pessoa apresentou essa doença na residência? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri09): __
Se a resposta da pergunta 9 for afirmativa relacione o(s) nome(s) e idades das pessoas que ficaram doentes nas questões de 10 a 14 caso contrário pule para a pergunta 15		
10	Em caso afirmativo, qual o nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri10): _____
11	Em caso afirmativo, registre nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri11): _____
12	Em caso afirmativo, registre nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri12): _____
13	Em caso afirmativo, registre nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri13): _____
14	Em caso afirmativo, registre nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri14): _____
15	O(a) paciente apresenta a cicatriz vacinal característica de BCG no braço direito? 0 () Não 1 () Sim 2 () duvidoso 99 () Ign	(pri15): __

II - Condições de Habitação (Início do Projeto)		
	Endereço residencial na época da inclusão do(a) paciente no estudo: _____	Em caso de não ser o mesmo endereço, pule para a pergunta 17
16	<p>Caso o endereço continue o mesmo do início do projeto observar o tipo de domicílio:</p> <p>0 () casa alvenaria 1 () apartamento 2 () casa madeira 3 () casa de cômodo [pensão/cortiço] 4 () quitinete 5 () casa de alvenaria em favela 6 () barraco em favela 7 () asilo 8 () alojamento/albergue 9 () prisão 10 () sem teto 99 () Ign</p>	(pri16): _
17	<p>Quantas pessoas residiam nesse endereço na época do início do tratamento de TBCP? (Ano: _____)</p> <p>Número: _____ 99 () Ign</p>	(pri17): _
Lembrar que todas as pessoas residentes nesse domicílio na época do início do tratamento do paciente deverão estar listadas na folha de rosto desse questionário.		
18	<p>Quantos cômodos eram usados para dormir? (Ano: _____)</p> <p>1 () 2 () 3 () 4 () 5 () se mais de 5 especificar () 99 () Ign</p>	(pri18): _
19	<p>Número de pessoas por dormitório?</p> <p>1 () 2 () 3 () 4 () 5 () se mais de 5 especificar () 99 () Ign</p>	(pri19): _
20	<p>Quais são as condições de ocupação da habitação?</p> <p>0 () própria 1 () alugada 2 () cedida 3 () outros _____ 99 () Ign</p>	(pri20): _
III - Condições de Habitação (Residência atual/na data da entrevista)		
21	Qual o endereço da residência atual? _____	Se for o mesmo do início do tratamento de TBCP pular para a pergunta 26
22- Bairro (pri021): _____		23-CEP (pri022): _____ - _____
		24- Distrito (pri023): _____

25	Observar o tipo de domicílio: 0 () casa alvenaria 1 () apartamento 2 () casa madeira 3 () casa de cômodo (pensão/ cortiço) 4 () quitinete 5 () casa de alvenaria em favela 6 () barraco em favela 7 () asilo 8 () alojamento ou albergue 9 () prisão 10 () sem teto 99 () Ign				(pri25): _	
26	Quantas pessoas residem atualmente nesse endereço: Número: _____ 99 () Ign				(pri26): _	
27. Relação das pessoas que residem atualmente no domicílio (caso necessário, completar no verso desta página):						
	Nome	Idade	Sexo	Parentesco *	Nº de identifi cação	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
*Parentesco em relação ao paciente do estudo						
Se o endereço for o mesmo do início do tratamento de TB CP pular para a pergunta 31						
28	Quantos cômodos são usados para dormir? 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () se mais de 5 especificar () 99 () Ign				(pri28): _	

Em caso afirmativo (pergunta 38) preencher o ANEXO I – NOVO TRATAMENTO		
39	Em caso de interrupção do tratamento (abandono) iniciado em _____ (Ano de início), a interrupção do tratamento ocorreu no: 1 () 1 ^o mês de tratamento 2 () 2 ^o mês de tratamento 99 () Ign 3 () 3 ^o mês de tratamento 4 () 4 ^o mês de tratamento 88 () Não se aplica 5 () 5 ^o mês de tratamento 6 () 6 ^o mês de tratamento 7 () 7 ^o mês de tratamento 8 () outro (especificar): _____	(pri39): _
40	Em caso de abandono do tratamento iniciado em _____ (Ano de início), o(a) paciente reiniciou o tratamento? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri40): _
41	Em caso de abandono desse tratamento iniciado em _____ (Ano de início), o(a) paciente recebeu visita de funcionários da unidade sanitária, convocando-o(a) para o reinício do tratamento? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri41): _
42	Em caso de óbito em qual dia, aproximadamente, ocorreu a morte do(a) paciente? Data: ____/____/____ 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri42A): _ _ (pri42B): ____/____/____
43	Após o diagnóstico da TBPCP em _____ (Ano de início), a família recebeu uma visita da equipe da unidade sanitária? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri43): _
44	Alguém explicou para ao(a) paciente por quanto tempo deveria tomar os remédios? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri44): _
45	Alguém explicou para o(a) paciente como se “pega” a tuberculose? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri45): _
46	Alguém explicou para os familiares do(a) paciente como se “pega” a tuberculose? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri46): _
47	Na época do início do tratamento do(a) paciente em _____ (Ano de início), os familiares do paciente fizeram os exames de escarro ou RX para verificar se estavam doentes? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(pri47): _

48	Caso os familiares não tenham feito os exames, quais foram os motivos? 0 () não foram informados da necessidade 88 () Não se aplica 1 () não quiseram fazer os exames 99 () Ign 2 () outros (especificar) _____	(pri48): __
49	A equipe da unidade sanitária identificou outro(s) caso(s) de TBCP entre os familiares que fizeram exames? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri49): __
Se a resposta da pergunta 49 for afirmativa relacione o(s) nome(s) e idades das pessoas que ficaram doentes nas questões de 50 a 52, caso contrário pule para a pergunta 53.		
50	Em caso afirmativo, qual o nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri50): _____
51	Em caso afirmativo, qual o nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri51): _____
52	Em caso afirmativo, qual o nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri52): _____
53	Entre os familiares não examinados, ocorreu(ram) caso(s) de TBCP diagnosticados posteriormente por outros serviços de saúde? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri53): __
54	Em caso afirmativo (pergunta 53) em qual tipo de serviço de saúde foi efetuado o diagnóstico 0 () ambulatório 1 () unidade sanitária 2 () pronto socorro 3 () hospital 88 () Não se aplica 4 () outro _____ (especificar) 99 () Ign	(pri54): __
Se a resposta da pergunta 53 for afirmativa relacione o(s) nome(s) e idades das pessoas que ficaram doentes nas questões de 55 a 57, caso contrário pule para a pergunta 58		
55	Em caso afirmativo, qual o nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri55): _____
56	Em caso afirmativo, qual o nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri56): _____
57	Em caso afirmativo, qual o nome e idade dessa pessoa (em anos) Nome: _____; idade: _____ (NA) não se aplica	(pri57): _____

58	O(a) paciente do estudo recebia remédio para TBCP para quanto tempo de tratamento? 0 () uma semana 1 () um mês 2 () 2 meses 3 () 3 meses 4 () 4- 6 meses 5 () outra (especificar) _____ 99 () Ign	(pri58): _
59	Como o(a) paciente do estudo ia para as consultas? 0 () ônibus 1 () metro 2 () carro 3 () a pé 4 () outro (especificar) _____ 99 () Ign	(pri59): _
60	Quanto tempo o(a) paciente do estudo levava para chegar a unidade sanitária (em minutos)? _____ minutos 99 () Ign	(pri60): _
61	Qual a frequência de consultas durante o tratamento? 0 () mensal 1 () cada dois meses 2 () cada três meses 3 () outra _____ 99 () Ign	(pri61): _
VI - Situação atual do(a) paciente do estudo		
62	Quais são as condições atuais de saúde do(a) paciente do estudo? 0 () Curado 1 () Encontra-se novamente com TBCP 2 () Óbito por TBCP 3 () óbito por outra causa 4 () vivo/condições de saúde ignorado 99 () Ign	(pri62): _
63	O(a) paciente do estudo está empregado atualmente? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri63): _
64	Vive atualmente em regime prisional? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri64): _
65	Qual o estado civil atual? 0 () Solteiro 1 () Casado 2 () Viúvo 3 () Divorciado/separado 4 () Outros _____ 88 () Não se aplica 99 () Ign	(pri65): _
Observações:		

Apêndice 4

Termo de consentimento Informado.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados sobre a pesquisa:

Título do Projeto: Fatores Prognósticos do Tratamento da TB CP numa Coorte de Moradores da ZN.

Coordenador do projeto: Prof Dr Eliseu Alves Waldman - Dep. Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP Av Dr Arnaldo 715, Cerqueira César, SP/SP-
Tel: 3066-7109

A tuberculose é uma doença causada por uma bactéria que se espalha pelo ar e assim, pode ser transmitida de uma pessoa para outra, quando o doente tosse, espirra ou mesmo fala em voz alta. Geralmente essa bactéria ataca os pulmões. As pessoas que apresentam tosse por mais de três semanas devem ser examinadas para confirmar se estão com tuberculose, moléstia que freqüentemente é acompanhada por febre, suores noturnos e perda de peso. Apesar de ser uma doença de fácil diagnóstico e cujo tratamento quando feito adequadamente curar praticamente todos os doentes, ainda existem muitas pessoas que morrem por causa da tuberculose. O objetivo deste estudo é justamente investigar alguns dos fatores que poderiam estar dificultando a cura dos pacientes. Identificando tais fatores poderemos contribuir para a melhoria nas ações que tem por objetivo o controle dessa doença, facilitando, portanto, a diminuição de casos e mortes causadas pela tuberculose no Brasil.

Sua participação do estudo é voluntária, caso não deseje participar seu atendimento não será prejudicado. As informações solicitadas no questionário serão analisadas pelos pesquisadores, garantindo o sigilo das mesmas e sempre protegendo sua privacidade das pessoas.

Caso você tenha alguma dúvida ligue para (011) 3066-7109.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____ declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido, pelo pesquisador, concordei em participar do projeto de pesquisa acima.

Data ____/____/____

Assinatura _____

Endereço _____

Apêndice 5:

Termo de aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Universidade de São Paulo

Faculdade de Saúde Pública

COMITÊ DE ÉTICA - COEP

Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil
Telefones: (55-11) 3066- 7779/7742 – 0 – e-mail: coep@fsp.usp.br

Of.COEP/020/05

02 de fevereiro de 2005

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo- COEP, **analisou e aprovou com recomendações** o protocolo de pesquisa n.º 1163, intitulado: “FATORES PROGNÓSTICOS DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR”, apresentado pela pesquisadora Patrícia Ferreira de Paula, já analisado por este Comitê em 19.08.04.

Informa ainda, que a aluna apresentou outro protocolo de pesquisa atendendo às recomendações sugeridas e informa da alteração no título projeto que ficou denominado: “**FATORES PROGNÓSTICOS DO TRATAMENTO NUMA COORTE DE PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR**”.

Portanto, o novo protocolo apresentado a este Comitê para nova análise enquadra-se na Resolução 196/96 e que as mudanças realizadas não alteram o projeto no seu aspecto ético. Sendo assim, este Comitê **acata e aprova** as modificações efetuadas.

Atenciosamente,

Eunice Aparecida Bianchi Galati

Professora Doutora

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP