

Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida*

ELIZABETH CLARA BARROSO¹, ROSA M^a SALANI MOTA², RAIMUNDA OLIVEIRA SANTOS³,
ANA LÚCIA OLIVEIRA SOUSA⁴, JOANA BRASILEIRO BARROSO⁵, JORGE LUÍS NOBRE RODRIGUES⁶

A tuberculose multirresistente (TBMR) é um problema grave, temido, de difícil controle e vem apresentando tendência crescente em todo o mundo. **Objetivo:** Fazer uma análise de fatores de risco para TBMR adquirida. **Casística e métodos:** Foi feito um estudo caso-controle de base populacional de modo retrospectivo. Foi considerado multirresistente o bacilo resistente a pelo menos rifampicina (RFP) + isoniazida (INH) e tuberculose (TB) sensível o caso que tivesse feito o primeiro tratamento num período semelhante ao do primeiro tratamento do caso com TBMR, mas que estivesse curado no momento da entrevista. A seleção dos casos foi feita tomando como base a lista de testes de sensibilidade (TS) realizados no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará, no período de 1990 a 1999. Foi utilizado o método das proporções para pesquisar a resistência às seis drogas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, etionamida, estreptomicina) antituberculose padronizadas no Brasil. Os controles foram selecionados do livro de registro do Programa de Controle da TB. Foi realizada análise univariada e multivariada e considerado significativo um $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 1.500 TS realizados no período, 266 cepas eram multirresistentes. Foram identificados 153 pacientes. Desses, 19 foram excluídos. O grupo dos casos ficou composto por 134 pacientes e o dos controles, por 185. Após a análise multivariada encontraram-se os seguintes fatores de risco: falta de esgoto no domicílio, alcoolismo + tabagismo, nº de tratamentos anteriores, tratamentos irregulares e cavidades pulmonares. **Conclusão:** Esses cinco fatores têm importância no desenvolvimento da TBMR adquirida e uma tentativa de neutralizá-los poderia contribuir para o controle da TB. (*J Pneumol* 2003;29(2):89-97)

Risk factors associated to acquired multidrug resistant tuberculosis

Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) is a serious, feared, and difficult to control problem, and is showing a growing tendency worldwide. **Objective:** To make a risk factors analysis for acquired MDR-TB. **Methods:** A population-based case-control study was conducted in a retrospective way. Multidrug resistance was defined as resistance to at least Rifampin (RFM) + Isoniazid (INH), and susceptible TB was defined as the case that had had the first treatment in a period similar to the first treatment of the MDR-TB cases, but that was cured at the moment of the interview. The selection of cases was made based on the list of Susceptibility Tests (ST) carried out at the Central Laboratory of Public Health of the State of Ceará, in the period 1990 to 1999. The Proportion Method was used to make a survey of resistance to the six antituberculosis drugs (isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol, ethionamide, streptomycin) that represent the standard treatment in Brazil. Controls were selected from the book of registry of TB cases. Univariate and multivariate analysis was performed and statistical significance was considered with a p value < 0.05 . **Results:** Of the 1,500 ST performed in the period, 266 strains were multidrug resistant. Only 153 patients were identified. Of these, 19 were excluded. The Group of Cases comprised 134 patients and the Controls, 185. The following risk factors were found after the multivariate analysis: lack of sewer in the domicile, alcoholism + tobacco smoking, number of previous treatments, irregular treatments and lung cavities. **Conclusion:** Based on the evidence, conclusion is that these five factors play a role in the development of acquired MDR-TB, and that neutralizing such factors can contribute to the control of tuberculosis.

* Dissertação de Tese de Mestrado realizada sob orientação do Prof. Dr. Jorge Luis Nobre Rodrigues e defendida em 9/10/01. Pesquisa realizada no Hospital de Maracanaú – Ministério da Saúde e Hospital de Messejana – Secretaria da Saúde do Estado do Ceará.

1. Mestre em Medicina Clínica. Pneumologista do Ministério da Saúde, Hospital de Maracanaú, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Hospital de Messejana.
2. Mestre em Estatística. Professora de Estatística da Universidade Federal do Ceará.
3. Assistente Social do Ministério da Saúde, Hospital de Maracanaú.

4. Enfermeira da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Hospital de Messejana.
5. Graduanda em Psicologia, Universidade de Fortaleza.
6. Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Diretor de Pesquisas do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará.

Endereço para correspondência – Elizabeth Clara Barroso, Rua Fonseca Lobo, 50, apto. 402 – 60175-020 – Fortaleza, CE. Tel./fax (85) 267-1557; e-mail: vbarroso@fortalnet.com.br

Recebido para publicação em 27/8/02. Aprovado, após revisão, em 13/1/03.

Descritores – Tuberculose resistente a múltiplas drogas. Fatores de risco.

Key words – Tuberculosis, multidrug resistant. Risk factors.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 50 anos a proliferação de agentes antimicrobianos para uso em animais e seres humanos provocou uma pressão seletiva e sem precedentes nos microrganismos, aí se incluindo o *M. tuberculosis*. Logo nos primeiros anos da quimioterapia antituberculose foram publicados os primeiros estudos sobre resistência às drogas usadas^(1,2). Na década de 80, nos países desenvolvidos, acreditava-se na erradicação iminente da tuberculose (TB) e as pesquisas tornaram-se escassas nesse campo. Só no início dos anos 90, quando as epidemias de tuberculose multirresistente (TBMR) em portadores do HIV, nos EUA e Europa, foram publicadas, é que o problema recebeu atenção internacional⁽³⁾. A TBMR é definida internacionalmente como o caso de portador de bacilo resistente a pelo menos RFP + INH⁽⁴⁾. A publicação dessas epidemias provocou um clamor tão forte que em 1993 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a TB uma “emergência global” e em 1994 iniciou o Projeto Global de Vigilância à Resistência às Drogas Antituberculose para medir a prevalência da TBMR combinada (primária + adquirida)⁽⁴⁾ e assim identificou seis regiões críticas. O Brasil participou do referido projeto e não se enquadrou nas “regiões críticas”. Foi encontrada prevalência de TBMR primária de apenas 0,9% e a prevalência de TBMR combinada foi 1,3%, menor que a média mundial de 2,2%⁽⁴⁾. O Ceará foi um dos Estados do Brasil a participar do referido projeto e foi encontrado um percentual de TBMR combinada de 1,1%, ao final da pesquisa em 1996. Vale ressaltar que a prevalência da TBMR combinada no Ceará foi de 0,82% em 1994 e de 1,48% em 1999⁽⁵⁾.

Estudo realizado por Becerra *et al.*⁽⁶⁾ tentou redefinir os “pontos críticos” de transmissão da TBMR identificados pela OMS e nessa nova abordagem, além de usar o indicador adotado pela OMS no Projeto Global, foram utilizados mais dois indicadores (estimativa da incidência da TBMR/100.000 habitantes/ano e estimativa do número absoluto de novos casos de TBMR esperados/ano). Outras regiões críticas surgiram em situação necessitada de intervenção no sentido de deter a disseminação da TBMR, entre elas, o Brasil.

Resistência às drogas é uma ameaça aos programas de controle da TB em todo o mundo. Pacientes infectados com cepas resistentes a múltiplas drogas têm menor probabilidade de se curar⁽⁷⁾, particularmente se estão infectados pelo HIV ou sofrem de outra imunopatia. O tratamento é mais tóxico e muito mais caro em relação ao de

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

BK – Bacilo de Koch

CDC – Centers for Disease Control

EUA – Estados Unidos da América

HIV – Human immunodeficiency virus

INH – Isoniazida

Lacen – Laboratório Central

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Odds ratio

PZA – Pirazinamida

RFP – Rifampicina

SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida

TB – Tuberculose

TBMR – Tuberculose multirresistente

TBS – Tuberculose sensível

TS – Teste de sensibilidade

pacientes com organismos sensíveis⁽⁸⁾, em torno de 700 vezes mais dispendioso.

Existem poucos relatos na literatura internacional de diminuição de casos de TBMR nos últimos 10 anos^(9,10). A grande maioria dos países continua relatando aumento nos índices, mesmo em países desenvolvidos como Alemanha⁽¹¹⁾, Inglaterra⁽¹²⁾, Dinamarca⁽¹³⁾ e Coréia⁽¹⁴⁾.

Como foi relatado no primeiro parágrafo, a TBMR primária no Brasil não se tem apresentado com números preocupantes; portanto, os maiores números se devem à TBMR adquirida, que tem origem principalmente no erro humano⁽⁸⁾. A TBMR é um problema crescente em quase todo o mundo, incluindo o nosso Estado. O objetivo deste estudo foi fazer uma análise de fatores de risco que poderiam estar associados ao desenvolvimento da TBMR adquirida.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi feito um estudo caso-controle aninhado a um estudo de coorte de base populacional.

O grupo dos casos foi constituído por pacientes portadores de TBMR adquirida que, portanto, deveriam ter história de tratamento anterior para TB ao ser feito o diagnóstico de TBMR. TBMR primária foi considerada quando o paciente não tinha feito nenhum tipo de tratamento anterior para TB no momento do diagnóstico de TBMR. Adotou-se a definição internacional para TBMR, pela qual o bacilo deve ser resistente a pelo menos RFP + INH. O grupo controle foi constituído por portadores de tuberculose sensível (TBS), assim considerada como o paciente que tivesse feito o primeiro tratamento num período semelhante ao do primeiro tratamento do caso com TBMR. O paciente deveria ter sido bacilífero no início do tratamento, ter-se curado com o esquema I (2RFP + INH + PZA/4RFP + INH) e estar curado no momento da entrevista.

Os casos foram selecionados tomando-se como base a lista de 1.500 TSs efetuados no Laboratório Central (Lacen), único laboratório a fazer TS no Estado do Ceará e supervisionado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga (referência nacional para realização de TS) no período 1990-1999. Os controles foram selecionados de modo que houvesse um pareamento por gênero, idade e ano do primeiro tratamento. Foi calculado o período entre o primeiro tratamento e o diagnóstico de TBMR dos casos. Encontrou-se média de $6,5 \pm 3$ (anos \pm desvio padrão). A pesquisa foi feita no ano de 2000. Recuamos a média mais um ano e começamos a selecionar todos os casos bacilíferos a partir de 1993 do livro de registro do tratamento da TB (Hospitais de Maracanaú e de Messejana). Fizemos isso porque os pacientes deveriam ter tido tempo para desenvolver TBMR. Pretendíamos ter um grupo controle maior que o dos casos para dar maior poder estatístico ao estudo. Para as diversas faixas etárias (10-19, 20-29, etc.) e gênero selecionamos o quádruplo dos casos, porque sabíamos que os endereços de muitos poderiam ter mudado, alguns poderiam ter falecido e outros não teriam interesse em atender ao chamado para avaliação clínica e entrevista. Ao terminarmos essa fase da seleção, não foi necessário fazer sorteio porque a quantidade selecionada já era a pré-estipulada. Foi enviada correspondência que já tornava os pacientes cientes do estudo. Ao comparecerem ao Serviço de Tisiologia, eles assinaram o termo de consentimento do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, submetem-se à radiografia simples de tórax, a exames rotineiros de sangue (incluindo anti-HIV, se concordassem) e à pesquisa de BAAR no escarro (se tivessem expectoração). Se o paciente estava curado, preenchia-se o questionário que alimentaria o banco de dados dos controles.

Foi utilizado questionário com as seguintes definições: a renda familiar foi expressa em salários mínimos. Considerou-se sem escolaridade quem fosse: analfabeto (paciente que não escrevesse o nome ou, se o fizesse, não soubesse ler nem escrever) e alfabetizado (paciente que soubesse ler e escrever, mas houvesse cursado menos da metade do 1º grau). Considerou-se com escolaridade quem tivesse: 1º grau (pessoa que houvesse cursado mais da metade do 1º grau), 2º grau (pessoa que houvesse cursado mais da metade do 2º grau) e nível superior (pessoa com mais da metade do curso superior cursado). Água e esgoto no domicílio – assim considerados quando fazendo parte da rede de sistema de água e esgoto. TB curada e abandono de tratamento foram definidos de acordo com o I Consenso Brasileiro de Tuberculose⁽¹⁵⁾. Tuberculose no domicílio – qualquer caso de tuberculose no domicílio. Número (n^o) de tratamentos anteriores – n^o de tratamentos efetivados até o diagnóstico de TBMR para os casos e n^o de tratamentos realizados até a entrevista para os con-

troles. Tratamento regular foi considerado quando não houve falha no uso da medicação, ou quando a falha ocorreu em menos de cinco dias consecutivos ou menos de 10 dias alternados por mês. Tratamento irregular foi considerado quando houve falha no uso da medicação por cinco ou mais dias consecutivos, ou 10 ou mais dias alternados, desde que não atingisse 30 dias por mês. Para analisar a qualidade dos tratamentos, estudamos os três primeiros tratamentos (houve paciente com até 12 tratamentos), porque chegamos à conclusão de que seria o suficiente para termos um perfil real da qualidade desses tratamentos. Grandes cavidades pulmonares foram assim consideradas quando no exame radiológico simples do tórax se encontravam cavidades maiores que 4cm. A classificação foi feita tomando como base exames radiológicos dos pacientes já com TBMR. Em relação aos controles, levamos em consideração exames radiológicos da primeira alta ou do momento da entrevista. Bebe muito (alcoolismo de risco) e tabagismo foram definidos segundo O'Connor e Schottenfeld⁽¹⁶⁾ e Fahn *et al.*⁽¹⁷⁾, respectivamente. Para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), foi utilizada a definição de Andreoli *et al.*⁽¹⁸⁾. HIV+ seria considerado o caso com sorologia (+) para o HIV. Diabetes – relato do próprio paciente de ser diabético ou glicemia $> 127\text{mg/dl}$. Drogas ilícitas – relato do paciente, de familiar ou de prontuário de uso de drogas ilícitas. Doenças psiquiátricas – relato do paciente, de familiar ou do prontuário de tratamento psiquiátrico ou uso de drogas controladas.

Foi usado o meio de cultura de Löwenstein-Jensen. Para o TS utilizou-se o método das proporções com meio sólido e a resistência foi definida como crescimento de pelo menos 1% de colônias sob concentrações críticas das seguintes drogas (0,2 $\mu\text{g/mL}$ para isoniazida, 2 $\mu\text{g/mL}$ para etambutol e 40 $\mu\text{g/mL}$ para rifampicina) e crescimento de pelo menos 10% de colônias sob concentrações críticas para as seguintes drogas (20 $\mu\text{g/mL}$ para etionamida, 100 $\mu\text{g/mL}$ para pirazinamida e 4 $\mu\text{g/mL}$ para estreptomina).

Na análise univariada foram utilizados o teste da razão de verossimilhança generalizada, teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, foi utilizada a regressão logística. Para a análise conjunta dos fatores de risco foi utilizada a regressão linear múltipla, de acordo com o modelo de regressão logística. Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$. As análises estatísticas referidas foram realizadas com o auxílio dos programas de computação *SPSS*, *Excel for Windows* e *Word for Windows*.

RESULTADOS

Houve um total de 41.073 casos de TB notificados no Ceará, no período de 1990 a 1999⁽⁵⁾. O Estado abriga

uma população de 6.809.290 habitantes⁽¹⁹⁾ e sua capital, Fortaleza, tem uma população de 1.965.513 habitantes⁽¹⁹⁾ e é responsável por 50% das notificações de TB do Estado. A Unidade Sanitária Dona Libânia e o Hospital de Messejana, dois serviços estaduais de referência ambulatorial para atendimento de TB, contribuíram com pequena parte de pacientes para a pesquisa. O Hospital de Maracanaú contribuiu com a quase totalidade dos pacientes do estudo, é referência estadual para internação em TB, localiza-se na cidade de Maracanaú, que tem 160.065 habitantes⁽¹⁹⁾ e vizinha a Fortaleza.

Dos 1.500 TSs realizados no Lacen, na década de 90, 264 cepas (eliminadas as repetências) eram resistentes a pelo menos RFP + INH. Conseguimos identificar 151 desses pacientes, dos quais foi preenchido o questionário padrão. Desses, cinco foram excluídos por se tratar de portadores de micobactéria atípica e 12 por não terem história de tratamento anterior (TBMR primária). O grupo dos casos ficou composto por 134 pacientes.

Para a seleção dos controles, foram vistos 615 prontuários e enviadas 504 correspondências, os outros 111 foram excluídos por se tratar de óbitos, transferências, etc. Das 504 cartas enviadas, 114 foram devolvidas pelo correio e apenas 188 atenderam ao chamado. Dos 188, um paciente tinha diagnóstico de TBMR e passou para o grupo dos casos, dois estavam sintomáticos e foram ex-

cluídos da pesquisa porque, apesar de estarem abaciliferos, não tínhamos tempo para esperar o resultado da cultura para BK + TS. Assim, o grupo controle ficou constituído de 185 pacientes.

Em relação ao período entre o primeiro tratamento e o diagnóstico de TBMR (para os casos), encontramos média de $6,5 \pm 3$ (anos \pm desvio padrão) e entre o primeiro tratamento e a data da entrevista (para os controles) de $6,5 \pm 4$, mostrando que o pareamento que se objetivou foi alcançado.

As variáveis estudadas e os resultados da análise univariada encontram-se na Tabela 1, podendo-se observar que o pareamento por gênero e idade ocorreu como se havia pretendido.

Foi feito estudo da associação de três graus de tabagismo com a TBMR e estudo apenas em função do tabagismo ou não com a TBMR. O segundo estudo mostrou uma associação mais importante com a TBMR (Tabela 1), sendo assim incluído na análise multivariada.

Analisando separadamente os tratamentos abandonados e os irregulares, encontramos maior risco de desenvolvimento de TBMR para os tratamentos irregulares (Tabelas 2 e 3). Isso se confirma após análise multivariada (Tabela 4). O modelo ajustado possui valor de predição de 84,41%, sensibilidade de 73,53% e especificidade de 91,30%.

TABELA 1
Análise univariada das características dos 319 pacientes com tuberculose pulmonar

Características	Casos (n = 134)	Controles (n = 185)	Valor de p
Sexo masculino – n° (%)	81 (60)	116 (63)	0,7270*
Média de idade – anos \pm dp	39,78 \pm 13,26	41,22 \pm 14,14	0,3591†
Residiu fora do Estado – n°/total (%)	29/139 (22)	39/183 (21)	0,8900*
Com escolaridade	46/120 (38)	95/185 (51)	0,0340*
Média familiar de salários \pm dp	2,03 \pm 2,08	3,27 \pm 2,39	< 0,0001†
Média de cômodos no domicílio \pm dp	4,55 \pm 2,42	5,51 \pm 2,42	0,0012†
Média de pessoas no domicílio \pm dp	5,12 \pm 2,88	5,23 \pm 2,92	0,7267†
TB no domicílio – n°/total (%)	52/131 (40)	57/185 (31)	0,1190*
Água no domicílio – n°/total (%)	86/124 (69)	163/185 (88)	< 0,0001*
Esgoto no domicílio – n°/total (%)	62/124 (50)	129/185 (70)	0,0010*
Alcoolismo de risco – n°/total (%)	48/133 (36)	34/185 (18)	< 0,0001*
Tabagista – n°/total (%)	78/130 (60)	78/185 (42)	0,0020*
Alcoolismo + tabagismo – n° (%)	52 (39)	45 (24)	0,0260*
Uso de drogas ilícitas – n°/total (%)	11/133 (8)	10/185 (5)	0,3630*
DPOC – n°/total (%)	12/133 (9)	13/185 (7)	0,5340*
HIV/SIDA – n°/total (%)	–	–	–
Diabetes – n°/total (%)	11/131 (8)	18/185 (10)	0,4360*
Doenças psiquiátricas – n°/total (%)	15/133 (11)	12/185 (6)	0,1550*
> 2 tratamentos – n° (%)	101 (75)	36 (19)	< 0,0001*
TB bilateral – n°/total (%)	85/123 (69)	45/161 (28)	< 0,0001*
TB cavitária – n°/total (%)	107/123 (87)	74/161 (46)	< 0,0001*
Abandono ou irregularidade – n° (%)	65 (50)	29 (16)	< 0,0001*

dp = desvio padrão; * Teste exato de Fisher; † Regressão logística.

TABELA 2
Distribuição dos 319 pacientes com tuberculose pulmonar, por grupo, em função do abandono ou irregularidade do tratamento

		Abandono		Irregularidade	
		Casos N (%)	Controles N (%)	Casos N (%)	Controles N (%)
Primeiro TTO [†]	Sim	37 (27,6)	18 (9,7)	28 (20,9)	11 (5,9)
	Não	97 (72,4)	167 (90,3)	106 (79,1)	174 (94,1)
	Total	134 (100,0)	185 (100,0)	134 (100,0)	185 (100,0)
		p* < 0,0001		p* < 0,0001	
Segundo TTO [†]	Sim	25 (24,5)	5 (13,9)	39 (38,2)	1 (2,8)
	Não	77 (75,5)	31 (86,1)	63 (61,8)	35 (97,2)
	Total	102 (100,0)	36 (100,0)	102 (100,0)	36 (100,0)
		p* < 0,2420		p* < 0,0001	
Terceiro TTO [†]	Sim	15 (23,1)	2 (18,2)	34 (51,5)	2 (18,2)
	Sim	50 (76,9)	9 (81,8)	32 (48,5)	9 (81,8)
	Total	65 (100,0)	11 (100,0)	66 (100,0)	11 (100,0)
		p* = 1,0000		p* = 0,0530	

* Teste exato de Fisher; [†] Tratamento.

TABELA 3
Estimativa dos *odds ratio* (OR) para o desenvolvimento de TBMR em função do nº de tratamentos abandonados ou irregulares em pelo menos um dos três tratamentos estudados

		Abandono		Irregularidade	
		Casos N (%)	Controles N (%)	Casos N (%)	Controles N (%)
Nº de ttos* inadequados	Zero	86 (64,2)	167 (90,3)	71 (53,0)	172 (93,0)
	≥ 1	48 (35,8)	18 (9,7)	63 (47,0)	13 (7,0)
	Total	134 (100,0)	185 (100,0)	134 (100,0)	185 (100,0)
OR IC (95%)		2,73 [1,80-4,13]		7,01 [3,90-12,60]	

* tratamentos.

TABELA 4
Resultado da análise de regressão linear múltipla, segundo um modelo de regressão logística e estimativa dos *odds ratio* (OR) para os fatores de risco para TBMR

Fatores de risco	OR	p	IC (95%)
Esgoto no domicílio	2,6060	0,0077	[1,2890-5,2686]
Alcoolismo + tabagismo	3,1058	0,0070	[1,3637-7,0734]
Nº de tratamentos anteriores	4,5815	0,0001	[2,2598-9,2886]
Tratamentos irregulares	5,1464	0,0001	[2,3721-11,1652]
Cavidades pulmonares	5,3243	0,0001	[2,3321-12,1559]

O Quadro 1 mostra a gradação de risco ao se associarem os fatores de risco encontrados.

DISCUSSÃO

No Estado do Ceará a notificação dos casos de TB diminuiu de 43.508 na década de 80 para 41.073 na década de 90 e mostrou tendência decrescente no decorrer dessa década⁽²⁰⁾. Isso poderia refletir falha na notificação dos casos, já que o número de diagnósticos de TBMR mostrou tendência crescente na década de 90⁽⁵⁾.

Antes de comentarmos os resultados, precisamos citar várias limitações do estudo. A primeira limitação aponta-

QUADRO 1					
Estimativa dos riscos de o paciente ter TBMR na presença ou não dos fatores de risco encontrados					
Fatores					Risco
Tratamentos irregulares	Nº de tratamentos realizados	Cavidades pulmonares	Esgoto no domicílio	Alcoolismo + tabagismo	
Não	Um	Não	Sim	Não	R
Não	Um	Não	Sim	Sim	3,11 R
Não	Um	Não	Não	Não	2,61 R
Não	Um	Não	Não	Sim	8,09 R
Não	Um	Sim	Sim	Não	5,32 R
Não	Um	Sim	Sim	Sim	16,54 R
Não	Um	Sim	Não	Não	13,88 R
Não	Um	Sim	Não	Sim	43,09 R
Não	Dois ou mais	Não	Sim	Não	4,58 R
Não	Dois ou mais	Não	Sim	Sim	14,23 R
Não	Dois ou mais	Não	Não	Não	11,94 R
Não	Dois ou mais	Não	Não	Sim	37,08 R
Não	Dois ou mais	Sim	Sim	Não	24,39 R
Não	Dois ou mais	Sim	Sim	Sim	75,76 R
Não	Dois ou mais	Sim	Não	Não	63,57 R
Não	Dois ou mais	Sim	Não	Sim	197,43 R
Sim	Um	Não	Sim	Não	5,15 R
Sim	Um	Não	Sim	Sim	15,98 R
Sim	Um	Não	Não	Não	13,41 R
Sim	Um	Não	Não	Sim	41,65 R
Sim	Um	Sim	Sim	Não	27,40 R
Sim	Um	Sim	Sim	Sim	85,11 R
Sim	Um	Sim	Não	Não	71,41 R
Sim	Um	Sim	Não	Sim	221,78 R
Sim	Dois ou mais	Não	Sim	Não	23,58 R
Sim	Dois ou mais	Não	Sim	Sim	73,23 R
Sim	Dois ou mais	Não	Não	Não	61,44 R
Sim	Dois ou mais	Não	Não	Sim	190,83 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Sim	Não	125,54 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Sim	Sim	389,90 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Não	Não	327,14 R
Sim	Dois ou mais	Sim	Não	Sim	1.016,07 R

da deve ser o fato de termos identificado o prontuário de apenas 146 (56%) de 259 dos pacientes portadores de TBMR da lista do Lacen, isso para o grupo de casos. Quanto ao grupo controle, das 400 cartas que provavelmente atingiram seu destino, 212 não atenderam aos chamados e 188 o fizeram. Aqui devem ser consideradas as limitações próprias dos estudos com voluntários. O atendimento à convocação poderia ter sido influenciado pelo grau de preocupação com a doença, pela presença de queixas ou pela disponibilidade de tempo, mas não temos elementos para aceitar ou rejeitar essas possibilidades.

Devemos considerar as limitações próprias dos estudos retrospectivos. Do grupo de casos, apenas 25% deles ti-

veram seus dados colhidos por prontuário, sem a presença do paciente, mas, como se tratava de casos crônicos, eles tinham numerosas internações e os prontuários, muitas informações. Para evitar viés por falta de dados ou de credibilidade, recorreu-se ainda às profissionais de enfermagem e do serviço social, as quais, além de terem sido responsáveis por boa parte das informações de prontuário, conheciam os pacientes muito bem devido às numerosas consultas e internações, assim como o autor da pesquisa. Os outros 75% vinham sendo acompanhados pelo autor do estudo na última década e estavam presentes no preenchimento do questionário. Quanto ao grupo dos controles, os dados foram colhidos pelo autor na pre-

sença do paciente e com a utilização concomitante do prontuário, podendo assim confrontar os dados. Para ambos os grupos, além do questionamento junto aos pacientes, as datas dos aprazamentos e das consultas foram conferidas rigorosamente na busca de falhas na tomada da medicação.

A classificação das lesões radiológicas dos controles foi feita levando em consideração exames da alta ou do momento da entrevista. Isso poderia ser considerado tardio, mas, assim como para os casos, os exames dos controles também não foram os do início do tratamento.

Outra limitação do estudo foi o fato de que o teste de sensibilidade (TS) às drogas antituberculose não é feito de rotina no primeiro diagnóstico de TB, nos nossos serviços. Isso poderia ter minimizado o percentual de TBMR primária encontrado (apenas 8% contra 92% de TBMR adquirida). No entanto, talvez isso não tenha influenciado, pois, quando o Ceará participou do Projeto Global de Vigilância às Drogas Antituberculose, conduzido para estudar resistência primária e adquirida, nos anos de 1995 e 1996⁽⁵⁾, pelo Ministério da Saúde, foi encontrada TBMR primária de 0,6% contra TBMR adquirida de 3,3%⁽²⁰⁾. Por esses percentuais, se tivesse sido feito TS de todos os casos de primeiro tratamento, os percentuais de TBMR primária e adquirida deveriam ter sido de 15% e 85%, respectivamente. Esses percentuais não são muito diferentes dos que foram encontrados.

Fizemos pareamento por gênero e faixa etária porque achamos que estas variáveis poderiam funcionar como fatores confundidores, já que na literatura científica encontramos resultados bastante discrepantes em relação a essas duas características^(21,22).

Deixamos de fazer estudo racial porque no nosso Estado a miscigenação é profunda, tornando impossível classificação racial satisfatória dos pacientes.

No âmbito internacional, poucos autores se preocuparam em pesquisar a escolaridade dos pacientes como fator de risco para TBMR^(23,24). Os que o fizeram não encontraram associação com a TBMR. Aqui não poderíamos deixar de pesquisar, já que o índice de analfabetismo no Nordeste brasileiro, na população maior de 15 anos, é 26,6%⁽²⁵⁾. Pela Tabela 1, na análise univariada, foi encontrada associação entre TBMR e falta de escolaridade. Outro estudo brasileiro encontrou essa associação⁽²⁶⁾.

Nosso trabalho mostrou que a associação secularmente conhecida entre TB e pobreza também se aplica à TBMR, ao encontrarmos associação inversa bastante significativa entre TBMR e renda familiar e entre TBMR e número de cômodos no domicílio (Tabela 1). A falta de infra-estrutura hidrossanitária dos domicílios (água e esgoto) também se mostrou associada à TBMR.

Na nossa pesquisa, o alcoolismo e o tabagismo apareceram como fatores de risco, de forma associada ou não,

para TBMR. Embora no presente estudo tenhamos encontrado que o tabagismo é um fator de risco para TBMR, não encontramos essa referência na literatura pesquisada. Já a associação do alcoolismo com a TBMR é mais relatada^(21,27,28).

Quanto ao uso de drogas ilícitas, muitos autores pesquisaram esse problema^(10,27), mas poucos encontraram associação significativa com a TBMR⁽²⁷⁾. No nosso estudo também não foi encontrada essa associação.

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

A questão sobre se a infecção pelo HIV é um fator de risco para TBMR foi discutida por vários anos. A polêmica começou quando o CDC publicou as epidemias de TBMR entre os infectados pelo HIV em Nova York e Miami. Vários investigadores associaram a TBMR ao HIV⁽²²⁾. Outros mostraram não haver associação alguma^(29,30). Em 1998, Spellman *et al.* publicaram um estudo que havia sido conduzido com o objetivo de comparar a prevalência da TBMR entre pacientes com e sem infecção pelo HIV para definir a questão; ao final, concluiu-se não ser a infecção pelo HIV fator de risco para TBMR⁽³¹⁾. No presente estudo também se confirma a falta de associação entre TBMR e HIV. Inacreditavelmente, não tivemos nenhum caso de HIV (+) no grupo de casos nem no grupo de controles, apesar de o exame ter sido solicitado em 68% dos casos e 55% dos controles. A nossa prevalência de HIV na TB em pacientes internos é de 2,03%⁽³²⁾ e, em pacientes ambulatoriais, de 0,44%⁽³³⁾. Esses baixos percentuais poderiam justificar a ausência da infecção pelo HIV nos nossos grupos de estudo.

É praticamente um consenso entre os estudiosos da TBMR que o número de tratamentos anteriores é um fator de risco para TBMR^(10,23,27,34). O nosso estudo confirmou essa associação. Revisando a literatura, encontramos, em nível de análise univariada, a menor associação com *odds ratio* (OR) = 3,14; IC 95%: 1,22-8,04⁽¹⁰⁾ e a maior, com um OR = 109,40; IC 95%: 15,02-796,43⁽²⁷⁾.

Existe dúvida entre os profissionais sobre se cavidades pulmonares sejam causa ou consequência de TBMR. É possível que tanto sejam causa como consequência. Causa, porque lesões cavitárias abrigam maiores populações bacilares em que é maior a probabilidade de existência de mutantes inicialmente resistentes. A seleção de mutantes é facilitada pela rápida multiplicação para até 10^8 a 10^9 bacilos dentro de cavidades devido à alta oxigenação e à proteção dos bacilos por paredes espessas que impedem a presença das drogas em concentrações inibitórias adequadas⁽²⁾, o que, na concomitância com tratamentos inadequados, é o ambiente propício para o desenvolvimento de TBMR. Consequência, porque a existência de TBMR conduz a um estado de doença ativa bem mais prolonga-

da, levando a maior destruição pulmonar. A possibilidade de formas menos graves evoluírem para cavidades em consequência do uso inadequado da medicação não pode realmente ser afastada. O desenvolvimento da TBMR é multifatorial e ocorre principalmente pela ação do homem, podendo estar relacionada ao paciente, ao serviço de saúde e/ou às drogas. O fato é que, desde as primeiras décadas da quimioterapia antituberculose, as cavidades têm sido associadas às formas resistentes. Se o paciente se apresenta com cavidades pulmonares antes ou após o tratamento, isso é preocupante, pois o percentual de formas cavitárias é significativamente maior entre os grupos que não se curam.

TB extensa e/ou cavitária já foram citadas na literatura internacional como fatores de risco para reativação tuberculosa⁽³⁵⁾, assim como já foram apontadas como predisponentes para o desenvolvimento de TBMR. Alguns autores apresentaram esse fator quantificado^(7,23,36). No nosso estudo, foi encontrada correlação significativa entre TBMR e TB bilateral e cavitária. No Brasil, Rosemberg *et al.* publicaram em 1967 uma grande pesquisa sobre resistência adquirida englobando 1.759 pacientes, cujas provas bacteriológicas se realizaram no Instituto de Pesquisas Clemente Ferreira. Desses pacientes, 751 (42,7%) tinham formas moderadamente avançadas, 1.008 (57,3%), muito avançadas e 1.532 (87,0%), cavidades⁽³⁷⁾. Fiúza de Melo *et al.* publicaram no ano de 2000 um estudo no qual relatam a presença de cavidades pulmonares em 100% de uma série de 182 pacientes com TBMR⁽²⁸⁾.

Além da associação da TBMR com tratamentos anteriores, é importante também pesquisar a qualidade destes. Se um paciente já o fez previamente, mesmo que adequadamente, já representa um risco mínimo para TBMR⁽³⁴⁾. Um tratamento inadequado pode ser considerado assim, porque foi suspenso prematuramente (abandonado) ou porque feito irregularmente (irregular), mas continuado. A seleção de mutantes resistentes ocorre devido a tratamento inadequado e resulta em TB monorresistente adquirida. Novas mutações na população em crescimento vão eventualmente levar à TBMR, se o tratamento inadequado continua (irregular). Tratamento inadequado pode ser definido como monoterapia direta ou indireta, e isso pode estar relacionado ao profissional de saúde, à droga ou ao próprio paciente^(38,39).

Algumas publicações⁽⁴⁰⁾ mencionam tratamento com duração insuficiente como causa de resistência à droga; isso é importante, mas mais grave é a irregularidade no tratamento⁽⁴¹⁾. Na irregularidade, o número de ciclos de morte bacteriana e crescimento bacteriano vai ser maior, dando maior oportunidade para o acúmulo de mutações individuais de diversos genes independentes. Isso está de acordo com o que foi encontrado na nossa pesquisa, com risco de desenvolvimento de TBMR de 7,01 entre os casos

de tratamentos irregulares, contra risco de 2,73 entre os casos de abandono de tratamento.

A Tabela 4 mostra o resumo dos fatores de risco que continuaram significativos após a regressão linear múltipla. Nele está presente o número de tratamentos anteriores, o fator mais citado na literatura pertinente. Chamamos a atenção para o esgoto no domicílio, o qual não consta na literatura e aqui pode ser considerado como um representante da influência socioeconômica sobre a TBMR. O tabagismo associado ao alcoolismo também não é mencionado na literatura em relação à TBMR, apenas em relação à TB. Os tratamentos irregulares mostraram ser realmente mais importantes que os tratamentos abandonados. Completam o quadro as cavidades pulmonares, as quais desde os primeiros anos da quimioterapia antituberculosa se mostravam importantes no desenvolvimento de resistência. Essas cavidades passaram algumas décadas esquecidas, provavelmente porque a maioria dos estudos epidemiológicos foi baseada em dados microbiológicos, sem considerações radiológicas⁽³⁶⁾.

Considerando **R** como o risco de um paciente desenvolver TBMR na ausência dos fatores de risco: esgoto no domicílio, alcoolismo + tabagismo, cavidades pulmonares, nº de tratamentos realizados e tratamentos irregulares, então o **Risco** de o paciente ter TBMR cresce à medida que surge um desses fatores e cresce de modo geométrico à proporção que se associam dois, três, quatro ou cinco desses fatores, podendo chegar até a ser 1.000 vezes maior que **R**, que é o risco mínimo que pode ocorrer na ausência dos fatores de risco (Quadro 1).

Pelo que foi apresentado, concluímos em primeiro lugar que os fatores de risco mais importantes para TBMR adquirida, na ordem crescente de importância, foram: falta de esgoto no domicílio, alcoolismo + tabagismo, nº de tratamentos anteriores, tratamentos irregulares e cavidades pulmonares. Em segundo lugar concluímos que o risco de desenvolvimento de TBMR aumenta de modo importante à medida que se associam os fatores de risco encontrados e se faz necessário que esses fatores sejam identificados precocemente, de modo a serem contornados para que se minimize esse risco.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Prof. Dr. José Rosemberg, à Profª Drª Marta Mª das Chagas Medeiros e à Profª Drª Mª Grasiela Teixeira pela orientação no projeto de pesquisa, assim como noutras fases do estudo. Agradecem ainda às bibliotecárias Leonilha Mª Brasileiro Lessa e Norma de Carvalho Linhares pelo auxílio nas referências bibliográficas.

REFERÊNCIAS

1. Crofton J, Mitchinson DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;2:1009-15.

2. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:687-703.
3. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahan JA, Bosworth MAW, et al. Transmission of tuberculosis in New York City: an analysis by DNA fingerprint and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994;30:1710-6.
4. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization – International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998;338:1641-9.
5. Barroso EC, Rodrigues JLN, Pinheiro VGF, Campelo CL. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. *J Pneumol* 2001;27:310-4.
6. Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY. Redefining MDR-TB transmission 'hot spots'. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:387-94.
7. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh Jr CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
8. Mahmoud AMD, Michael D, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993;270:65-8.
9. Tuberculosis morbidity – United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:253-7.
10. Marin Royo M, González Moran F, Moreno Munóz R, Pardo Serrano F, Alfaro Prada P, Arnedo Pena A, et al. Evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the province of Castellon. 1992-1998. *Arch Bronconeumol* 2000;36:551-6.
11. Schaberg T, Glocer G, Reichert B, Mauch H, Lode H. Resistant lung tuberculosis in Berlin 1987-1993. *Pneumologie* 1996;50:21-7.
12. Glaißberg V. The threat of multidrug resistance: is tuberculosis ever untreatable or uncontrollable? *Lancet* 1999;353:998-9.
13. Horsburgh CR Jr. The global problem of multidrug-resistant tuberculosis: the genie is out of the bottle. *JAMA* 2000;283:2575-6.
14. Schraufnagel D, Abubaker J. Global action against multidrug-resistant tuberculosis. *JAMA* 2000;283:54-5.
15. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. I Consenso Brasileiro de Tuberculose-1997. *J Pneumol* 1997;23:294-319.
16. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998;338:592-600.
17. Fahn HJ, Wang LS, Kao SH, et al. Smoking-associated mitochondrial DNA mutations and lipid peroxidation in human lung tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:901-9.
18. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJC, Plum F, Editores. *Cecil Medicina interna básica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; Cap.16:127-34.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ceará – Contagem da população de 1996. Disponível em: URL: <http://www.ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/contagem/cecont96.shtm>. Acesso em: 12 jun. 2000.
20. Barroso EC. Fatores de risco para tuberculose multirresistente [dissertação]. Fortaleza: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 2001;107p.
21. Garcia Rodriguez JF, Marino Callejo A, Lorenzo Garcia MV, Rodriguez Mayo M, Dominguez Gómez D, Sesma Sánchez P. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Ferrol, Spain. Associated factors. *Med Clin (Barc)* 1999;113:572-4.
22. Weltman AC, Rose DN. Tuberculosis susceptibility patterns, predictors of multidrug resistance, and implications for initial therapeutic regimens at New York City Hospital. *Arch Intern Med* 1994;154:2161-7.
23. Al Jarad N, Parastatides S, Paul EA, Sheldon CD, Gaya H, Rudd RM, et al. Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in East London between 1984 and 1992. *Thorax* 1994; 49:808-10.
24. Murray J, Sonnenberg P, Shearer S, Godfrey-Faussett P. Drug-resistant pulmonary tuberculosis in a cohort of southern African goldminers with high prevalence of HIV infection. *S Afr Med J* 2000;90:381-6.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico – 2000. Disponível em: <http://www.ibge.net/ibge/estatistica/populacao/censo2000/sinopse.php?tipo=&uf=23>. Acesso em: 12 jun. 2000.
26. Natal S, Toledo A, Penha MLF, Valente J. Modelo de predição para resistência aos tuberculostáticos [abstract]. *J Pneumol* 2000;26:S23.
27. Torres L. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Zaragoza, Spain (1993-1997) and related factors. *Med Clin (Barc)* 2000;115:605-9.
28. Fiúza de Melo FA, Afiume JB, Ide Neto J, Spada DTA, De Felice EAA, Antelmo ANL, et al. Características da TBMR num serviço de referência: influência sobre o controle do tratamento. *J Pneumol* 2000;26: S94-5.
29. Wilkinson D, Pillay M, Davies GR, Sturm AW. Resistance to antituberculosis drugs in rural South Africa: rates, patterns, risks, and transmission dynamics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:692-5.
30. Boudville IC, Wong SY, Snodgrass I. Drug resistant tuberculosis in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:549-56.
31. Spellman CW, Matty JK, Weis SE. A survey of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its relationship with HIV infection. *AIDS* 1998;12:191-5.
32. Barroso EC, Oliveira TRB, Azevedo HC, Sales SMC, Santos RO. Incidência do HIV na tuberculose [abstract]. *J Pneumol* 1996;22:S59.
33. Broutet N, Queiroz SA, Basilio FP, As HL, Simon F, Dabis F. Prevalence of HIV1, HIV2 and HTLV antibody in Fortaleza, Ceará, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS* 1996;7:365-9.
34. Garcia Vazquez E, Esteban J, de Gorgolas, Fernández Guerrero ML. Infection by resistant *Mycobacterium tuberculosis* in a hospital population. A longitudinal study of incidental cases at the Fundación Jimenez Diaz. *Rev Clin Esp* 1999;199:564-8.
35. Edsall J, Collins JG, Gray JAC. The reactivation of tuberculosis in New York City in 1967. *Am Rev Respir Dis* 1970;102:725-36.
36. Ben-Dov I, Mason GR. Drug-resistant tuberculosis in Southern California Hospital: trends from 1969 to 1984. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1307-10.
37. Rosemberg J, Waisbich E, Passos Filho MCR. Resistência às drogas standard em 1759 casos de tuberculose pulmonar, bacilíferos, submetidos à quimioterapia por tempos diversos. *Rev Serv Nac Tuberc* 1967; 11:449-66.
38. Lambregts-van Weezembeek CSB, Veen J. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995;76:455-9.
39. González Saldanha N, Neme Diaz GA, Macias M, Palau M, Levy A, de la Roz R. Resistencia a los fármacos antituberculosos en América Latina. *Rev Enfermedades Infec Ped* 1999;11:256-9.
40. Nunn P, Felten M. Surveillance of resistance to antituberculosis drugs in developing countries. *Tuber Lung Dis* 1994;75:163-7.
41. Snider DE Jr, Long MW, Cross FS, Farer LS. Six-months isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir* 1984; 129:573.