

# Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente\*

## Factors associated with inadequate treatment in a group of patients with multidrug-resistant tuberculosis

ELIZABETH CLARA BARROSO<sup>1</sup>, ROSA M<sup>a</sup> SALANI MOTA<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> FILOMENA MARTINIANO MORAIS<sup>3</sup>,  
CREUSA LIMA CAMPELO<sup>4</sup>, JOANA BRASILEIRO BARROSO<sup>5</sup>, JORGE LUIS NOBRE RODRIGUES<sup>6</sup>

**Introdução:** A tuberculose multirresistente é uma ameaça ao controle da tuberculose em todo o mundo. Tratamento inadequado é freqüentemente apontado como fator de risco para tuberculose multirresistente.

**Objetivo:** Identificar fatores associados ao tratamento inadequado em portadores de tuberculose multirresistente.

**Método:** Foram levantados e identificados os testes de sensibilidade para tuberculose, realizados no Laboratório Central do Estado do Ceará de 1990 a 1999. Foi realizado um estudo retrospectivo e prospectivo, em grupo de portadores de tuberculose multirresistente, comparando as características dos pacientes com tratamento adequado com as dos com tratamentos inadequados. Foi considerado multirresistente o bacilo resistente a pelo menos rifampicina + isoniazida e utilizado o método das proporções.

**Resultados:** Dos 1.500 testes de sensibilidade realizados, 266 eram multirresistentes. Destes, identificaram-se apenas 153 pacientes, dos quais 19 foram excluídos, restando, no estudo, 134 pacientes. Pela análise univariada os fatores associados significativamente ao tratamento inadequado foram: não-adesão ao tratamento, pobreza extrema, intolerância medicamentosa, falha no atendimento, falta de medicação, dois ou mais tratamentos anteriores, lesões radiológicas bilaterais e grandes cavidades pulmonares. Foi encontrada ainda associação ( $p < 0,001$ ) de alcoolismo e/ou tabagismo com a não-adesão. Na análise multivariada, permaneceram associados ao tratamento inadequado: dois ou mais tratamentos anteriores ( $p < 0,0001$ ,  $OR = 5,9$ ;  $IC\ 95\%: 2,5-13,7$ ), grandes cavidades pulmonares ( $p < 0,0217$ ,  $OR = 2,7$ ;  $IC\ 95\%: 1,2-6,1$ ) e lesões radiológicas bilaterais ( $p < 0,0226$ ,  $OR = 3,2$ ;  $IC\ 95\%: 1,4-7,4$ ).

**Conclusão:** Neste estudo, observou-se que os fatores associados aos tratamentos inadequados são de grande abrangência. Deve existir uma tentativa para controlar melhor a doença, principalmente nos pacientes em retratamento e nos portadores de grandes cavidades e/ou lesões bilaterais na radiografia torácica. (*J Pneumol* 2003;29(6):350-7)

**Background:** Multidrug resistant tuberculosis is a threat to tuberculosis control worldwide. In many studies, it has been suggested that inadequate treatment is a risk factor for the development of multidrug resistant tuberculosis.

**Objective:** To identify the factors associated with inadequate treatment in a group of patients with multidrug resistant tuberculosis.

**Method:** The authors identified all drug sensitivity test for tuberculosis performed at the Central Laboratory of the state of Ceará from 1990 to 1999. Retrospective and prospective analysis was performed, comparing the characteristics of adequately treated patients with those of inadequately treated patients. Multidrug resistance was defined as resistance to 2 drugs (rifampin and isoniazid) or more, using the Cox proportional hazards model.

**Results:** Of the 1,500 sensitivity test performed at the Central Laboratory of Public Health of the state of Ceará, 266 revealed multidrug-resistant strains. Of those 266 patients, the authors were able to identify only 153, of whom 19 were excluded. Thus, our sampling consisted of 134 patients. Univariate analysis demonstrated that the significant factors associated with inadequate treatment were: noncompliance with the treatment, extreme poverty, drug intolerance, mistakes in the management of the patients, lack of medication being supplied by the health service, two or more previous treatments, pronounced lung cavities and bilateral lesions on chest X-rays. They found a further association ( $p < 0.0010$ ) between alcoholism or smoking and noncompliance with the treatment. In the multivariate analysis, the factors associated with an outcome of inadequate treatment were: two or more previous treatments ( $p < 0.0001$ ,  $OR = 5.9$ ;  $CI\ 95\%: 2.5-13.7$ ), pronounced cavitation ( $p < 0.0217$ ,  $OR = 2.7$ ;  $CI\ 95\%: 1.2-6.1$ ) and bilateral chest X-ray lesions ( $p < 0.0226$ ,  $OR = 3.2$ ;  $CI\ 95\%: 1.4-7.4$ ).

**Conclusion:** In the study, the authors observed that factors related to inadequate treatment are wide-ranging. An attempt at better control of the disease is warranted, especially in those patients with pronounced cavitation or bilateral lesions in chest X-rays. And those with 2 or more previous treatments.

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

*Key words* – Tuberculosis, multidrug-resistant. Risk factors.

\* Trabalho realizado como parte de Mestrado, sob orientação do Prof. Dr. Jorge Luis Nobre Rodrigues. Estudo realizado no Hospital de Maracanaú, Ministério da Saúde e Hospital de Messejana, Secretaria da Saúde do Estado do Ceará.

1. Mestre em Medicina Clínica. Pneumologista.
2. Mestre em Estatística. Professora de Estatística.
3. Assistente Social do Ministério da Saúde.
4. Farmacêutica Bioquímica.

5. Graduanda em Psicologia.

6. Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Diretor de Pesquisas.

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

**Recebido para publicação em 1/4/03. Aprovado, após revisão, em 13/8/03.**

## INTRODUÇÃO

É tão antiga a resistência do bacilo de Koch (BK) aos fármacos quanto o tratamento medicamentoso antituberculose (aproximadamente 56 anos).<sup>(1,2)</sup> Em 1947, Pyle publicou o primeiro estudo sobre bacilos resistentes à estreptomicina (SM),<sup>(1)</sup> tendo sido seguido por vários outros autores. Crofton e Mitchenson,<sup>(3)</sup> em 1948, mostraram que 12 de 13 casos de tuberculose (TB) pulmonar grave bilateral desenvolveram resistência à SM, usando-se 2g/dia por quatro meses ou mais. No Brasil, o primeiro estudo foi publicado por Rosemberg *et al.*,<sup>(4)</sup> em 1953. Nessa pesquisa eles encontraram resistência primária em um (12,5%) de oito bacilos isolados de pacientes sem tratamento anterior e em dois (20%) de 10 bacilos isolados de pacientes durante o tratamento com 200mg/d de isoniazida (INH), após decorridos 42 dias de tratamento para um paciente e 72 dias para o outro.

A definição internacional para tuberculose multirresistente (TBMR) é dada para casos que apresentem bacilo resistente a pelo menos rifampicina (RFP) + INH.<sup>(5)</sup>

A resistência é um fenômeno fundamentalmente ligado às grandes populações bacterianas. Na TB humana, as maiores populações estão nas lesões cavitárias e há mais de meio século sabemos ser a resistência mais freqüente durante o tratamento de formas cavitárias, quando comparadas com as formas não-cavitárias.<sup>(1,6)</sup> Quanto maior a população bacteriana, maior a probabilidade de haver bacilos resistentes antes do início do tratamento. Enquanto a população bacteriana nas cavidades é da ordem de  $10^7$  a  $10^8$  bacilos, nas lesões caseosas endurecidas a população não excede  $10^2$  a  $10^4$  bacilos.<sup>(1)</sup> Assim, na maioria dos tipos de TB extrapulmonar, a população bacilar inicial é bem menor em relação à TB pulmonar cavitária: a probabilidade de mutantes resistentes preexistentes é muito pequena. A população de bacilos é menor ainda na infecção latente, daí a probabilidade mínima de resistência secundária ao tratamento da TB latente com INH.<sup>(1)</sup> Isso já foi comprovado em estudos com populações compostas por pacientes imunocompetentes, negativos para o vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus* – HIV), e imunocomprometidos (HIV positivos).<sup>(7,8)</sup>

Alguns autores têm citado formas transicionais ou falsas resistências, as quais podem ocorrer ao se colherem amostras no decorrer do tratamento antituberculose, devido ao fato de que os mutantes naturalmente resistentes demoram mais a ser eliminados em relação ao restante da população de *M. tuberculosis*. Falsas resistências podem também ocorrer por contaminação de laboratório. Nas microepidemias de TBMR ocorridas nos Estados Unidos da América, na primeira metade da década de 90, 221 pacientes foram envolvidos. O *Centers for Disease Control* (CDC) de Atlanta procedeu a investigações e cons-

---

### Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

BK	– Bacilo de Koch
CDC	– <i>Centers for Disease Control</i>
HIV	– <i>Human immunodeficiency virus</i>
IC	– Intervalo de confiança
INH	– Isoniazida
LACEN	– Laboratório Central
OR	– <i>Odds ratio</i>
RFP	– Rifampicina
SM	– Estreptomicina
TB	– Tuberculose
TBMR	– Tuberculose multirresistente
TBS	– Tuberculose sensível
TS	– Teste de sensibilidade

---

tatou que 57 (26%) não tinham TBMR, 55 não tinham TB e, em dois, tratava-se de TB sensível. Revisão dos procedimentos de laboratório sugeriu que a contaminação ocorreu tanto no período de isolamento do bacilo, como durante o teste de sensibilidade (TS). Dos 57 espécimes contaminados, 29 haviam sido processados no sistema *BACTEC 460*<sup>®</sup>, após espécimes multirresistentes fortemente positivos, e 28 cultivados no mesmo dia de espécimes multirresistentes fortemente positivos. O padrão de DNA dos 37 casos que foram disponíveis identificou a fonte de contaminação<sup>(9)</sup>.

A emergência de resistência acontece por seleção de mutantes resistentes preexistentes na população bacteriana original, por “pressão antimicrobiana”. Por exemplo: se a INH é prescrita isoladamente (ou se é a única droga à qual o paciente adere num esquema de múltiplas drogas) para TB pulmonar cavitária, serão eliminados os organismos sensíveis à INH e aqueles aleatoriamente mutantes resistentes às outras drogas, mas sobreviverão os resistentes à INH. Estes vão continuar multiplicando-se e eventualmente dominarão a população. A probabilidade de isso acontecer é influenciada pela duração da monoterapia: 25% entre pessoas recebendo isoladamente INH por duas semanas, 60% por seis meses e 80% por dois anos.<sup>(10)</sup> Se a RFP isolada é adicionada ao regime, então pelo mesmo mecanismo uma cepa multidroga-resistente (resistente à RFP + INH) emergirá.<sup>(10)</sup>

Essa teoria clássica da resistência às drogas na TB postula a seqüência de eventos para o paciente em monoterapia tornar-se resistente. Ela não explica como a resistência emerge da irregularidade na ingestão das drogas sem monoterapia. Outros mecanismos têm sido propostos para explicar a resistência nessas circunstâncias. Esses mecanismos dependem de vários ciclos de morte (quando as drogas são tomadas) e crescimento bacteriano (quando elas são suspensas). Em cada ciclo existe uma

seleção favorecendo os mutantes resistentes em detrimento dos sensíveis.<sup>(11)</sup> A resistência ocorre primeiro a uma droga do esquema, seguindo-se o desenvolvimento de resistência à outra, produzindo a TBMR. Esse estado reflete a acumulação de etapas de mutações individuais de diversos genes independentes, e não à aquisição em bloco de resistência a múltiplas drogas.<sup>(12)</sup>

Tratamento inadequado pode ser definido como monoterapia direta ou indireta<sup>(13-15)</sup> e isso pode estar relacionado ao profissional de saúde, à droga ou ao próprio paciente. Muitos pesquisadores têm publicado que tratamento irregular é fator de risco para TBMR.<sup>(14-18)</sup> O objetivo deste estudo foi pesquisar fatores associados aos tratamentos inadequados de pacientes portadores de TBMR.

## MÉTODO

Foi feito um estudo retrospectivo e prospectivo com a utilização de um questionário padrão. Adotou-se a definição internacional para TBMR, pela qual o bacilo deve ser resistente a pelo menos RFP + INH.<sup>(5)</sup>

Os casos foram selecionados tomando-se como base a lista de 1.500 TS efetuados no Laboratório Central (LACEN), único laboratório a fazer TS no Estado do Ceará, supervisionado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga (referência nacional para realização de TS), no período de 1990 a 1999. Dos casos selecionados, apenas 25% foram estudados de modo retrospectivo, o restante foi acompanhado durante o período, e o questionário preenchido na presença do paciente, após a assinatura do termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (poucos questionários foram preenchidos sem a presença do paciente, em casos de total perda de contato ou de óbito).

Os critérios utilizados na coleta de dados foram: as faixas etárias foram divididas em: 10 a 30, 31 a 50 e mais de 50 anos; TB curada, abandono de tratamento, não-adesão e intolerância medicamentosa foram definidos de acordo com o I Consenso Brasileiro de Tuberculose;<sup>(19)</sup> considerou-se sem escolaridade quem fosse: analfabeto (paciente que não escrevesse o nome ou, mesmo que o fizesse, não soubesse ler nem escrever) ou alfabetizado, mas que, apesar de saber ler e escrever, houvesse cursado menos da metade do 1º grau); considerou-se com escolaridade quem tivesse cursado o 1º grau (pessoa que houvesse cursado mais da metade do 1º grau), o 2º grau (pessoa que houvesse cursado mais da metade do 2º grau) ou o nível superior (pessoa com mais da metade do curso superior cursado); com presença de água e esgoto no domicílio, quando fazendo parte da rede de água e esgoto; TB no domicílio: em qualquer caso de tuberculose no domicílio; tratamento adequado foi considerado pelos

autores 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 em um mês (não temos referência, tendo sido este critério uma criação do autor principal deste trabalho); tratamento inadequado 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 em um mês; grandes cavidades pulmonares foram assim consideradas, quando no exame radiológico simples do tórax encontravam-se cavidades maiores que 4cm (todas as análises foram feitas pelo autor principal do estudo); a classificação foi feita tomando como base exames radiológicos dos pacientes já com TBMR; a presença de diabetes foi considerada a partir de relato do próprio paciente ou na presença de glicemia > 127mg/dl; o uso de drogas ilícitas foi considerado a partir de relato do paciente, de familiar ou de prontuário de uso de drogas ilícitas; considerou-se a presença de doenças psiquiátricas a partir do relato do paciente, de familiar ou do prontuário de tratamento psiquiátrico ou de uso de drogas controladas; o tratamento inadequado foi definido pelos autores como tratamento com abandono ou irregularidade em pelo menos um dos três primeiros tratamentos, por: não adesão, falta de medicação, falha no atendimento ou intolerância medicamentosa; pobreza extrema foi considerada no caso da pessoa que não tinha moradia fixa ou, se o tinha, morava só ou com alguém que não ajudava financeiramente, e não contava com nenhum tipo de renda para sobrevivência; a falta de medicação consistiu na falta de medicação no local de tratamento; considerou-se falha no atendimento quando o paciente informou que suas queixas não foram ouvidas, detectou-se falha na prescrição dos esquemas de tratamento ou não foi detectada a não-adesão do paciente; para analisar a qualidade dos tratamentos, estudamos os três primeiros tratamentos realizados (houve paciente com até 12 tratamentos), porque chegamos à conclusão de que seria o suficiente para termos um perfil real da qualidade dos mesmos: até o terceiro tratamento já se podia constatar algum episódio de abandono ou irregularidade; as presenças de alcoolismo grave (alcoolismo de risco) e tabagismo seguiram os critérios definidos por O'Connor e Schottenfeld<sup>(20)</sup> e Fahn *et al.*,<sup>(21)</sup> respectivamente.

Todas as culturas para BK foram realizadas sob a mesma rotina, pela mesma bioquímica, no período de estudo, no LACEN. Foi usado o meio de cultura de Löwenstein-Jensen e, através de provas bioquímicas, feita a diferenciação entre *M. tuberculosis* e outras micobactérias. Para o TS utilizou-se o método das proporções com meio sólido e a resistência foi definida como crescimento de pelo menos 1% das colônias sob concentrações críticas das seguintes drogas: 0,2µg/mL de isoniazida, 2µg/mL de

etambutol e 40µg/mL de rifampicina; e crescimento de pelo menos 10% das colônias sob concentrações críticas das seguintes drogas: 20µg/mL de etionamida, 100µg/mL de pirazinamida e 4µg/mL de estreptomicina.

Na análise univariada foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. 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

Dos 1.500 TSS realizados no LACEN (oriundos de todo o Estado do Ceará), na década de 90, 266 cepas eram resistentes a pelo menos RFP + INH. Após eliminarmos da análise os testes repetidos, conseguimos identificar 153 desses pacientes, com os quais foi preenchido o questionário padrão. Desses, cinco foram excluídos por se tratar de portadores de micobactéria atípica e dois por não corresponderem à definição de TBMR adotada. Dos 146 casos, 12 não tinham história de tratamento anterior (TBMR primária) e foram excluídos. O grupo ficou composto por 134 pacientes. Dos 134 pacientes, 96 (71,6%) tinham

indícios de tratamento irregular em pelo menos um dos três primeiros tratamentos analisados.

O resultado da análise univariada para as características estudadas, em relação aos tratamentos inadequados, encontra-se na Tabela 1. Os fatores que apresentaram associação ( $p < 0,05$ ) com tratamentos inadequados foram: não-adesão ao tratamento, pobreza extrema, intolerância medicamentosa, falha no atendimento, falta de medicação, história de dois ou mais tratamentos anteriores, presença de lesões radiológicas bilaterais e presença de grandes cavidades pulmonares. Dos 134 pacientes com TBMR, 91 (67,9%) foram testados para o HIV, mas nenhum teve resultado positivo. Por esse motivo, os dados não aparecem na Tabela 1.

As variáveis idade, gênero, escolaridade, TB no domicílio, água encanada, esgoto, alcoolismo grave, tabagismo, diabetes, doenças psiquiátricas, uso de drogas ilícitas e HIV não se associaram aos tratamentos inadequados. Por considerarmos o alcoolismo e o tabagismo de extrema importância, pesquisamos a associação dessas variáveis com a não-adesão ao tratamento e foi encontrada associação estatisticamente significativa ( $p < 0,0010$ ), de forma isolada ou associada (Tabela 2).

Para a análise multivariada (Tabela 3), entraram no modelo de regressão logística os fatores que se associaram aos tratamentos inadequados até um nível de significân-

**TABELA 1**  
Análise univariada das características dos 134 pacientes com tuberculose multirresistente em função da qualidade do tratamento em pelo menos um dos três primeiros tratamentos

Características	TTO inadequado (n = 96)	TTO adequado (n = 38)	Valor de p
Sexo masculino – n° (%)	56 (58,3)	25 (65,8)	0,557*
Idade – 31 a 50 anos <sup>†</sup>	48 (50)	17 (44,7)	0,431 <sup>‡</sup>
Com escolaridade – n/total (%)	30/87 (34,5)	16/33 (48,5)	0,207*
TB no domicílio – n°/total (%)	39/95 (41,1)	13/36 (36,1)	0,691*
Água no domicílio – n°/total (%)	59/89 (66,3)	27/35 (77,1)	0,284*
Esgoto no domicílio – n°/total (%)	41/89 (46,1)	21/35 (60,0)	0,231*
Não-adesão – n° (%)	60 (62,5)	0 (0,0)	< 0,0001*
Pobreza extrema – n° (%)	11 (11,5)	0 (0,0)	0,034*
Intolerância medicamentosa – n (%)	44 (45,8)	0 (0,0)	< 0,0001*
Falha no atendimento – n (%)	18 (18,8)	0 (0,0)	0,002*
Falta de medicação – n (%)	13 (13,5)	0 (0,0)	0,019*
Alcoolismo de risco – n°/total (%)	37/94 (39,4)	11/37 (29,7)	0,323*
Tabagismo – n°/total (%)	57/93 (61,3)	21/37 (56,8)	0,693*
Uso de drogas ilícitas – n°/total (%)	7/96 (7,3)	4/37 (10,8)	0,498*
Diabetes – n°/total (%)	8/96 (8,3)	3/35 (8,6)	1,000*
Doenças psiquiátricas – n°/total (%)	13/96 (13,5)	2/37 (5,4)	0,234*
> 2 tratamentos – n° (%)	82 (85,4)	19 (50,0)	< 0,0001*
TB bilateral – n°/total (%)	68/89 (76,4)	17/34 (50,0)	0,008*
Grandes cavidades – n°/total (%)	65/89 (73,0)	17/34 (50,0)	0,019*

TTO = Tratamento; \*Teste exato de Fisher; <sup>†</sup>Apresentada apenas uma das três faixas etárias: 10 a 30, 31 a 50 e mais de 50 anos; <sup>‡</sup>Qui-quadrado de Pearson.

**TABELA 2**  
Associação entre o alcoolismo e/ou tabagismo com a não-adesão em pelo menos um dos três primeiros tratamentos no grupo de pacientes com tuberculose multirresistente

Características		Adesão N (%)	Não-adesão N (%)	p
Alcoolismo*	Não	43 (60,6)	18 (30,0)	0,001 <sup>†</sup>
	Leve	12 (16,9)	10 (16,7)	
	Grave	16 (22,5)	32 (53,3)	
	Total	71 (100,0)	60 (100,0)	
Alcoolismo*	Não ou leve	55 (77,5)	28 (46,7)	< 0,0001 <sup>†</sup>
	Grave	16 (22,5)	32 (53,3)	
	Total	71 (100,0)	60 (100,0)	
Alcoolismo*	Não	43 (60,6)	18 (30,0)	0,001 <sup>†</sup>
	Leve ou grave	28 (39,4)	42 (70,0)	
	Total	71 (100,0)	60 (100,0)	
Tabagismo**	Não	37 (52,9)	15 (25,0)	0,001 <sup>†</sup>
	Sim	33 (47,1)	45 (75,0)	
	Total	70 (100,0)	60 (100,0)	
Tabagismo + alcoolismo	Não	31 (41,9)	8 (13,3)	< 0,0001 <sup>†</sup>
	Só tabagismo	15 (20,3)	10 (16,7)	
	Só alcoolismo	11 (14,9)	7 (11,7)	
	Sim	17 (22,9)	35 (58,3)	
	Total	74 (100,0)	60 (100,0)	

\*Três casos sem informação; \*\*Quatro casos sem informação; <sup>†</sup>Qui-quadrado de Pearson; <sup>†</sup>Teste exato de Fisher.

**TABELA 3**  
Resultado da análise de regressão linear múltipla, segundo um modelo de regressão logística e estimativa de *odds ratio* (OR) para os fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de TBMR

Fatores	p	OR	IC (95%)
Dois ou mais tratamentos	< 0,0001	5,9	[2,5 – 13,7]
Grandes cavidades pulmonares	0,0217	2,7	[1,2 – 6,1]
Lesões pulmonares bilaterais	0,0226	3,2	[1,4 – 7,4]

cia de 25%. Os cinco primeiros fatores significantes relatados acima foram retirados devido à relação de unilateralidade com os tratamentos inadequados (nenhum caso com uma dessas características foi encontrado no grupo com tratamentos adequados) (Tabela 1). A presença dessas variáveis traria grande inconsistência ao modelo, impedindo que se tirasse alguma conclusão e, por isso, elas foram retiradas, na tentativa de avaliar melhor as outras variáveis. Nessa situação, a variável dois ou mais tratamentos anteriores permaneceu como a única associada aos tratamentos inadequados ( $p < 0,0001$ , *odds ratio* (OR) = 5,9; intervalo de confiança (IC) 95%: 2,5-13,7) e, devido à sua implicação direta nos tratamentos irregula-

res, decidimos excluir esse fator do modelo. Devemos ressaltar que nesse caso a relação não era unilateral, pois, dos 134 pacientes, 101 fizeram dois ou mais tratamentos e, destes, 19 (18,81%) fizeram tratamentos regulares. Com a retirada da variável anterior, as variáveis associadas foram: grandes cavidades pulmonares ( $p < 0,0217$ , OR = 2,7; IC 95%: 1,2-6,1) e lesões radiológicas bilaterais ( $p < 0,0226$ , OR = 3,2; IC 95%: 1,4-7,4), quando incluídas no modelo isoladamente. A inclusão em separado dessas variáveis foi feita devido à alta associação existente entre as duas, comprovada pelo teste exato de Fisher ( $p < 0,0001$ ).

## DISCUSSÃO

Antes de comentarmos os resultados, precisamos citar várias limitações do estudo. A primeira limitação apontada deve ser o fato de termos identificado o prontuário de apenas 146 (56%) de 259 dos pacientes portadores de TBMR da lista do LACEN.

Devemos considerar ainda as limitações próprias dos estudos retrospectivos, podendo o viés resultar da revisão dos prontuários, da confiabilidade dos dados neles existentes e até do preenchimento dos questionários, ainda que na presença dos pacientes, por lapsos de memória.

Contudo, apenas 25% deles tiveram seus dados colhidos por prontuário, sem a presença do paciente, mas, como se tratava de casos crônicos, tinham numerosas internações e os prontuários, muitas informações. Para evitar viés por falta de dados ou falta de credibilidade, os autores recorreram ainda às profissionais de enfermagem e do serviço social, as quais, além de terem sido responsáveis por boa parte das informações de prontuário, conheciam os pacientes muito bem devido às numerosas consultas e internações. Os outros 75% vinham sendo acompanhados pelo autor do estudo na última década e estavam presentes no preenchimento do questionário.

Outra limitação do estudo foi o fato de que o teste de sensibilidade às drogas antituberculose não é feito de rotina no primeiro diagnóstico de TB, nos nossos serviços. Isso pode ter minimizado o percentual de TBMR primária encontrado (apenas 8% contra 92% de TBMR adquirida). Uma prova disso é o fato de que 38 (28,36%) dos 134 pacientes com TBMR não apresentaram indícios de tratamento irregular. É provável que em parte desses pacientes se tratasse de TBMR primária.

Finalmente, devemos lembrar ainda que 38% deles não foram testados para o HIV por não ser rotina, principalmente para pacientes ambulatoriais (a quase totalidade dos internados foi testada). Pode ter-se perdido algum caso de HIV positivo, mas é pouco provável que isso haja influenciado os resultados, porque todos eles foram negativos. Dentre os que recusaram o teste, não encontramos indícios de que pertencessem a grupos de risco para o HIV.

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

Natal, em extensa revisão publicada em 1997, assinalou a dificuldade de identificar fatores de risco para não-adesão. Entre os diversos trabalhos revistos, com as mais diversas metodologias (longitudinal, coorte retrospectivo ou prospectivo, transversal e caso-controle), os fatores associados foram: administrativo e organizacional, falta de escolaridade, baciloscopia positiva no diagnóstico, hospitalização, alcoolismo, doença psiquiátrica, renda menor que um salário mínimo, falha do serviço, distância da moradia ao serviço de saúde, sexo masculino, ser solteiro, zona rural, habitação precária e insalubridade, desemprego, idade de 15 a 49 anos, consulta tardia, polisintomáticos, desinformação, melhora clínica, baixo nível socioeconômico, intervalo entre consultas maior que quatro semanas, duração do tratamento maior que nove meses, ausência de entrevista com a enfermeira, trabalho eventual, morar só, retratamento, abandono no passado e falta de medicação específica.<sup>(22)</sup>

Natal realizou ainda, em 1989 e publicou em 1999, estudo caso-controle aninhado a uma coorte de tratamento

para TB com objetivo de determinar fatores de risco para o abandono de tratamento ambulatorial no Hospital Raphael de Paula Souza, no Rio de Janeiro. Os fatores de risco detectados na análise multivariada foram: baciloscopia negativa no diagnóstico, ausência de trabalho fixo, uso diário de bebida alcoólica, relato do doente de não ter apresentado melhora clínica durante o tratamento e rejeição do doente ao serviço de saúde.<sup>(23)</sup>

Kritski *et al.* conduziram, no serviço de tisiologia do Hospital-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, estudo caso-controle retrospectivo, referente ao ano de 1997, para verificar a ocorrência de abandono do tratamento antituberculose em hospital geral, de referência para AIDS, mas sem programa de controle de TB estruturado. Os autores encontraram que medidas como fornecimento de cartão de retorno, bom relacionamento médico-paciente e medida da pressão arterial funcionam como fator de proteção contra o abandono de tratamento<sup>(24)</sup>.

Em outro estudo caso-controle retrospectivo de indicadores de abandono em doentes com TB, realizado no nosso país, desta vez na Universidade de São Paulo, no período de 1995 a 1997, tendo sido publicado no ano 2000, Ribeiro *et al.* encontraram as seguintes variáveis associadas ao abandono de tratamento: sexo masculino, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas, presença de fatores de risco para HIV e internação prévia. Nessa pesquisa os autores fizeram um estudo comparativo com um grupo de participantes voluntários de sessões educativas, no qual, mesmo com características semelhantes às do total de pacientes estudados, houve menor ocorrência de abandono ( $p < 0,05$ ).<sup>(25)</sup> É importante que se comente aqui um ponto fundamental que diferenciou os participantes das sessões educativas de sala de espera do total de pacientes estudados: o fato de terem sido participantes voluntários, pois, isso já indica que eram pessoas de mais boa vontade e mais dispostas a cumprir o tratamento como recomendado. Isso não tira o mérito das sessões educativas, que na verdade são extremamente louváveis e devem ser mais e mais utilizadas, no sentido de que se tente atingir também os pacientes que se mostram pouco aderentes às normas, pois são justamente estes que mais provavelmente abandonam o tratamento.

A não-adesão ao tratamento, fator muito referido, que está inclusive relacionado ao uso de medicamentos de modo geral, não somente ao tratamento da TB, foi confirmada no nosso estudo como fator associado ao tratamento inadequado.

Pobreza extrema foi uma variável criada por nós, a qual pode ser identificada noutras pesquisas como baixa renda, baixo nível socioeconômico, habitação precária e insalubre, morar só, ausência de trabalho fixo, desemprego, etc. Essas condições são citadas como associadas ao

abandono de tratamento da TB,<sup>(22,23)</sup> o que se confirma na presente pesquisa (Tabela 1).

A intolerância medicamentosa é uma situação com a qual se convive freqüentemente ao acompanhar pacientes que desenvolvem TBMR, mas não encontramos na literatura científica referência de que seja causa de abandono de tratamento, apesar de os efeitos adversos das drogas terem sido citados como fatores de risco para TBMR.<sup>(26)</sup> O manejo da intolerância medicamentosa exige certo nível de treinamento e experiência profissional da equipe de saúde, o que nem sempre existe nos diversos serviços. O tratamento da TB é considerado como atenção primária de saúde, mas, como em qualquer patologia, existem sempre os casos que apresentam maior grau de complexidade. Existe tendência a considerar que na TB tudo é de fácil resolução, porque existem as normas para o tratamento ambulatorial que podem ser aplicadas por profissionais pouco habilitados. Além de haver a possibilidade de dar pouca atenção às queixas dos pacientes, em alguns locais, ainda existe a possibilidade de não ter para onde referenciar o caso. Assim, o tratamento vai-se arrastando de modo inadequado, com falhas sucessivas, até o abandono definitivo e dentro de algum tempo desenvolve-se a TBMR. Nesta pesquisa a associação da intolerância medicamentosa com o tratamento inadequado foi muito significativa, com  $p < 0,0001$  (Tabela 1).

Falta de medicação ocorre freqüentemente nos serviços de saúde e tenta-se minimizar o problema encaminhando-se o paciente para receber a medicação noutro local ou retornar noutro dia. Dessa maneira o paciente é prejudicado, porque nem sempre ele pode retornar. Deslocar-se para outros bairros para conseguir a medicação é mais difícil e às vezes ele não se desloca, ou porque não pode ou porque não quer, podendo então o tratamento ser abandonado ou tornar-se irregular. Estudo publicado por Lambregts-van Weezenbeek e Veen, em 1995, mostra a importância do fornecimento de medicação no decorrer do desenvolvimento da TBMR.<sup>(13)</sup> Em pesquisa publicada por Natal em 1993, a falta de medicação aparece como causa de não-adesão ao tratamento.<sup>(27)</sup> No presente estudo a falta de medicação aparece como fator de risco para tratamento inadequado (Tabela 1).

A falha no atendimento é um assunto ainda mais difícil de ser abordado, mas a quantificação do problema e a associação com a TBMR têm sido publicadas.<sup>(15,26,28)</sup> Encontramos na literatura nacional variáveis com as designações de falha do serviço e falta de melhora clínica (queixa do paciente) associadas ao abandono de tratamento.<sup>(23,24)</sup> Neste estudo encontramos associação da falha no atendimento com o tratamento inadequado, com  $p < 0,0020$ .

Nossa pesquisa confirma o fator tratamentos anteriores como associado ao abandono de tratamento da TB, estando de acordo com a literatura nacional.<sup>(25,27)</sup>

De 1953 até os dias atuais, na literatura científica nacional, têm sido publicadas pesquisas mostrando a relação existente entre cavidades pulmonares e o surgimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes às drogas antituberculose.<sup>(4,18,29-31)</sup> Dalcolmo publicou no ano 2000 pesquisa que encontrou associação estatisticamente significativa entre gravidade radiológica e risco de abandono.<sup>(32)</sup> Outra pesquisa nacional, publicada na revista *Chest* em 1997, evidenciou essa associação.<sup>(33)</sup> Agora o achado é confirmado no presente estudo.

A demonstração da associação do tabagismo e/ou alcoolismo com tratamentos inadequados está vinculada à conceituação de alcoolismo e tabagismo, e isso, provavelmente, dificulta a demonstração. Poucas publicações confirmam essa associação.<sup>(25)</sup> Ficamos intrigados por não termos encontrado a associação dos tratamentos inadequados com o tabagismo e/ou alcoolismo. Por considerarmos essas variáveis muito importantes no âmbito do presente estudo, pesquisamos sua associação com a não-adesão e encontramos importante associação, com  $p < 0,0010$ , o que, no nosso entender, faz com que essas características possam ser consideradas como causa de tratamento inadequado.

Por tudo que foi estudado concluímos que os fatores associados aos tratamentos inadequados são de grande abrangência e exigem interação multidisciplinar para uma tentativa de controle da doença, principalmente nos pacientes em retratamento e nos portadores de grandes cavidades e/ou lesões bilaterais na radiografia torácica. Várias medidas poderiam ser utilizadas no sentido de minimizar esses fatores: adoção da estratégia do tratamento diretamente supervisionado; melhor suporte socioeconômico para os pacientes; intensificação no treinamento de pessoal; abordagem objetiva da problemática do alcoolismo e tabagismo; e interação mais estreita com o serviço de distribuição de medicamentos.

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

1. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:687-703.
2. Horsburgh CR Jr. The global problem of multidrug-resistant tuberculosis: the genie is out of the bottle. *JAMA* 2000;283:2575-6.
3. Crofton J, Mitchinson DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948;2:1009-15.

4. Rosemberg J, Brandi R, Carrijo LN. Resistência do bacilo de Koch à hidrazida do ácido isonicotínico. *Rev Bras Tuberc* 1953;21:63-6.
5. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Blustreo 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.
6. 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.
7. Peña JM, Ortega A. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994). *Med Clin (Barc)* 1996;106:1-6.
8. 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.
9. Valway S, Doolly S, Ikeda R, Jereb J, Kent J, Onorato I. False positive diagnosis of multidrug resistant tuberculosis due to laboratory contamination. *Tuberc Lung Dis* 1994;75:142.
10. Long R. Drug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2000;163:425-8.
11. Mitchinson DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:10-5.
12. Riska PF, Jacobs WR, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:4-10.
13. Lambregts-van Weezembeek CSB, Veen J. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1995;76:455-9.
14. González Saldanha N, Neme Diaz GA, Macias M, Palau M, Levy A, de la Hoz R. Resistencia a los fármacos antituberculosos en América Latina. *Rev Enfermedades Infec Ped* 1999;11:256-9.
15. Rao SN, Mookerjee AL, Obasanjo OO, Chaisson RE. Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore. *Chest* 2000;117:734-7.
16. Nunn P, Felten M. Surveillance of resistance to antituberculosis drugs in developing countries. *Tuberc Lung Dis* 1994;75:163-7.
17. Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, Schecter GF, Hopewell PC, Small PM. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* 1996;348:928-31.
18. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Souza ALO, Barroso JB, Rodrigues JLN. Fatores de risco para tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 2003;29:89-97.
19. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. I Consenso Brasileiro de Tuberculose-1997. *J Pneumol* 1997;23:294-319.
20. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998;338:592-600.
21. Fahn HJ, Wang LS, Kao SH, Chang SC, Huang MH, Wei YH. Smoking-associated mitochondrial DNA mutations and lipid peroxidation in human lung tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:901-9.
22. Natal S. Tratamento da tuberculose: causas da não-aderência. *Bol Pneumol Sanit* 1997;5:50-70.
23. Natal S, Valente J, Gerhardt G, Penna ML. Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. *Bol Pneumol Sanit* 1999;7:65-78.
24. Kritski AL, Gomes de Salles CL, Ferreira D, Conde MB, Nuner ZB, Sa L, et al. Taxa de abandono do tratamento anti-Tb, no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2002;11:9-15.
25. Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MMA, Schenkman S. Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneumol* 2000;26:291-6.
26. Barroso EC. Fatores de risco para tuberculose multirresistente [dissertação]. Fortaleza: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 2001; 107p.
27. Natal S. Abandono do tratamento da tuberculose: aspectos do tratamento mal conduzido [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, 1993; 140p.
28. Mahmoudi 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.
29. Rosemberg J, Waisbich E, Passos Filho MCR. Resistência às drogas standard em 1.759 casos de tuberculose pulmonar, bacilíferos, submetidos à quimioterapia por tempos diversos. *Rev Serv Nac Tuberc* 1967; 11:449-66.
30. Seiscento M, Melo FAF, Ide Neto J, Noronha AML, Afione JB, Inomat T, et al. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *J Pneumol* 1997;23:237-44.
31. Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FF, Motta R, Ide Neto J, Cardoso N, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol* 1999;25:70-7.
32. Dalcolmo MMP. Regime de curta duração, intermitente e parcialmente supervisionado, como estratégia de redução do abandono no tratamento da tuberculose no Brasil. *Bol Pneumol Sanit* 2000;8:60-1.
33. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MAMS, Haffner A, et al. Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997; 111:1162-7.