

Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco

Helenice Bosco de Oliveira¹ e Djalma de Carvalho Moreira Filho¹

RESUMO

A persistência de bacilos da tuberculose em pacientes curados, determinando a recidiva da doença, é uma questão importante. O presente estudo de caso-controle investigou os fatores de risco individuais e institucionais para recidiva mediante análise de variáveis independentes relacionadas ao paciente, ao uso de drogas antituberculose e ao atendimento pelos serviços de saúde. Foram entrevistados 56 casos e 105 controles, sendo a recidiva definida como um novo episódio depois de o paciente ter sido tratado com sucesso no passado. Os controles foram selecionados entre pessoas tratadas e curadas por formas pulmonares de tuberculose e que não recidivaram. Modelos de análise de regressão foram propostos para controlar a ação dos fatores de confusão ou modificadores de efeito. As variáveis identificadas como fatores de risco para recidiva foram aquelas relacionadas a irregularidades do paciente (faltas à consulta médica deixando de coletar a medicação, não ingestão das drogas, doses equivocadas) idade e estresse gerado por eventos de vida; efeitos adversos do uso de drogas antituberculose; problemas na organização dos serviços de saúde que implicaram no fornecimento de dose ou quantidade insuficiente de medicamentos. Receber informação sobre a duração do tratamento foi um fator de proteção. O reconhecimento desses fatores de risco deveria resultar em um acompanhamento mais intensivo e em uma supervisão direta do tratamento para prevenir a reativação da doença.

A persistência de bacilos da tuberculose em pacientes considerados curados, determinando a recidiva da doença, é uma questão importante nos dias de hoje. A existência de tais bacilos persistentes (ou dormentes) após a quimioterapia foi demonstrada logo após a introdução da isoniazida. O termo persistência refere-se à capacidade dos bacilos tuberculosos de sobreviverem na presença de concentrações bactericidas de quimioterápi-

cos durante tratamentos conduzidos corretamente.

Pouco se conhece sobre o que leva os bacilos ao estado de dormência, tornando-os metabolicamente inertes. Sabe-se que tais bacilos sobrevivem dentro de macrófagos, ou em áreas de caseificação que não se comunicam com os brônquios, apresentando baixa pressão de oxigênio, importante fator de crescimento do bacilo.² Os bacilos persistentes não são resistentes às drogas, mas possuem, isso sim, metabolismo lento ou irregular. Ao encontrar condições favoráveis, esses bacilos se

tornam metabolicamente ativos e se multiplicam de novo. Quando esta multiplicação ocorre durante o tratamento da tuberculose, os bacilos podem ser eliminados; se a atividade se der somente após a quimioterapia, irá determinar a recidiva da tuberculose.

Dentre os indivíduos imunologicamente competentes infectados pelo bacilo da tuberculose, 10% desenvolverão a doença logo após a infecção ou durante a vida, pela reativação endógena (1). Através de técnicas de biologia molecular, demonstrou-se que a cepa de *Mycobacterium tuberculosis* da infecção inicial era a mesma responsável pela recidiva (2). Foi, também, evidenciada a persistência de quantidades significativas de ADN de *M. tuberculosis* em diferentes estágios de

¹ Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Medicina Preventiva e Social. Correspondência e pedidos de separatas devem ser enviados a Helenice Bosco de Oliveira no seguinte endereço: Rua Adalberto Maia 190, apartamento 42, CEP 13090-070, Campinas, SP, Brasil. E-mail: helenice@obelix.unicamp.br

² Grosset J. Bacteriological basis of chemotherapy of tuberculosis. In: Proceedings of the Regional Seminar on Tuberculosis Chemotherapy 3. Washington, DC: 1979. [Documento mimeografado].

pois de a tuberculose ter sido curada (3). Estes achados se revestem de importância pela detecção de ADN em diversos momentos após o término da quimioterapia, quando a cultura não mostrou qualquer crescimento de microorganismos.

A explicação possível para a persistência é que haveria uma situação estável entre a multiplicação e a eliminação de bacilos dormentes. A queda deste estado de defesa (em doenças ou situações como SIDA, diabetes, neoplasias, desnutrição, silicose e uso de corticóides, por exemplo) comprometeria a destruição bacilar, facilitando o desenvolvimento da doença pós-primária ou das recidivas. Ao mesmo tempo, mecanismos imunológicos e metabólicos contribuiriam para a manutenção do estado de latência (4).

A imunidade celular está intimamente relacionada com o crescimento dos bacilos dentro dos macrófagos, após o término da quimioterapia. Um estudo experimental com ratos imunologicamente deprimidos e ratos normais mostrou que, nos ratos com imunodeficiência induzida, um pequeno número de bacilos, abaixo dos limites de detecção, se multiplicou. Nos animais normais, essa multiplicação foi reduzida (5). Assim, os fatores que levam ao comprometimento da defesa do organismo e desenvolvimento da tuberculose por reativação endógena seriam também responsáveis pelas recidivas. Doenças concomitantes como SIDA, diabetes, neoplasias, alcoolismo, silicose, desnutrição ou situações estressantes, os chamados "eventos de vida" (perda de entes queridos, instabilidade familiar, perda de emprego, sofrer ou presenciar atos de violência, etc.), em indivíduos já tratados anteriormente, poderiam levar a novo episódio de tuberculose (6-8).

Os determinantes de recidiva foram avaliados por diversos estudos. Até ao presente momento, foram identificados dois grupos de risco principais: doentes nunca submetidos à quimioterapia e os que receberam quimioterapia inadequada. O risco para os pacientes que fizeram tratamento adequado é pequeno. Nesses pacientes, as recidi-

vas são mais frequentes nos 2 primeiros anos após terminada a quimioterapia e o risco diminui com o tempo (9). Há concordância, nos vários estudos (10, 11), em apontar o esquema terapêutico e a não adesão ao tratamento por parte do paciente como os principais responsáveis pelas recidivas. Em pacientes alcoolistas, a maioria dos quais é não cooperadora, a reativação se deu poucos meses após a alta. Não existe consenso em relação à idade, resistência bacteriana inicial, presença de cavitação, silicose ou gravidade da doença inicial como predisponentes à reativação da tuberculose (12, 13).

A partir do pressuposto de que a ocorrência de recidiva na tuberculose pode estar relacionada a fatores individuais e a fatores referentes à organização dos serviços de saúde, o objetivo do presente estudo é investigar as relações entre a recidiva e seus determinantes, identificando fatores de risco individuais, sociais e institucionais que possam predispor o paciente à recidiva ou facilitar a reativação da tuberculose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo caso-controle a partir de casos qualificados como recidivas de tuberculose: 1) casos em que houve positividade na baciloscopia ou na cultura de esputo ou lavado broncoalveolar após a cura ou casos com piora radiológica acompanhada de queixas respiratórias, em indivíduos que tiveram uma tuberculose pulmonar confirmada no passado e que foram tratados com sucesso; 2) casos em que houve baciloscopia ou cultura positivas ou, ainda, alterações radiológicas ou histopatológicas acompanhadas de queixas em localizações extrapulmonares em indivíduos que tiveram tuberculose pulmonar anteriormente e foram tratados com sucesso.

Considerou-se como tuberculose pulmonar confirmada no passado os casos que apresentaram baciloscopia, cultura de esputo ou lavado broncoalveolar positivos para *M. tuberculosis*. Antes de se optar por um diagnóstico de recidiva sem a confirmação bacte-

riológica, foram afastados quadros agudos, principalmente os que apresentaram febre. Também foram afastadas doenças como blastomicose, neoplasias, doença obstrutiva crônica e outras pneumopatias.

Foram analisados 56 pacientes inscritos para retratamento em 1993 e 1994 em 17 centros de saúde do sistema público e em ambulatório de hospital universitário na cidade de Campinas, São Paulo, Brasil.

Os indivíduos que recidivaram foram identificados a partir de informações contidas no banco de dados de tuberculose do Laboratório de Aplicação em Epidemiologia da Universidade Estadual de Campinas (LAPE-UNICAMP) e de prontuários localizados nas unidades sanitárias. Foram pesquisados registros novos e antigos relacionados à doença, muitas vezes tendo sido obrigatória a visita a várias unidades para completar a informação de um mesmo paciente. Oficialmente, pelo sistema de notificação compulsória, estavam registrados 94 pacientes como recidivantes. Foram excluídos 13 doentes: em oito casos o antecedente era de abandono, em dois houve mudança de diagnóstico e três nunca haviam recebido tratamento para tuberculose. Foram, ainda, incorporados sete pacientes que, apesar de serem recidivas, estavam notificados na categoria de abandono anterior. Portanto, foram conhecidas 88 recidivas. No entanto, participaram do estudo caso-controle 56 doentes. Não foram incluídos: 1) os presidiários; 2) os doentes que não tinham residência fixa e não puderam ser localizados; 3) os óbitos, uma vez que a entrevista foi feita com o paciente; 4) os recidivantes de mais de 5 anos do primeiro tratamento; e 6) pacientes que não haviam utilizado, anteriormente, o esquema de curta duração com auto-administração de isoniazida (INH) e rifampicina (RFM) por 6 meses, associadas à pirazinamida (PZA) nos 2 primeiros meses, com seguimento bacteriológico mensal pelos serviços de saúde.

Todos os doentes eleitos para inclusão no estudo tiveram alta por cura no tratamento anterior, com negatificação

bacteriológica, uma vez que a reativação implica num período de inatividade da doença entre o episódio original e o atual. Não foram consideradas recidiva a progressão das lesões durante o tratamento e a progressão das lesões em indivíduos que abandonaram o tratamento antes de curado o primeiro episódio de tuberculose.

Seleção dos controles

Os controles foram indivíduos com tuberculose pulmonar com baciloscopia ou cultura de esputo positivas. Estes pacientes iniciaram o tratamento, foram tratados com sucesso em 1993 e 1994 e não haviam recebido terapia antituberculosa anteriormente, sendo considerados virgens de tratamento. Os indivíduos selecionados como controles foram doentes que poderiam e poderão se tornar casos de recidiva. Os controles foram semelhantes aos casos em termos do risco de exposição aos fatores avaliados durante o período de estudo.

Para garantir a seleção de um grupo de controles adequado para os casos dos anos de 1993 e 1994, um grupo de pacientes que realizou tratamento nos anos de 1984 e 1985 e não recidivou até 1994 foi previamente estudado. Estes pacientes apresentaram características semelhantes aos controles propostos em relação à forma clínica de tuberculose, bacterioscopia de esputo e sucesso do tratamento, o que permitiu considerar adequado o grupo dos controles tratados em 1993 e 1994. Foram excluídos, como controles, os indivíduos que iniciaram o tratamento em 1993 e 1994 e abandonaram o tratamento antes do prazo previsto para a cura — 6 meses para formas pulmonares — ou que tiveram o diagnóstico modificado no decorrer do tratamento. Apesar de não ter sido diagnosticada nenhuma recidiva entre os controles, a detecção de pacientes nesta situação foi garantida pelo acompanhamento das novas notificações até o final do estudo.

A seleção dos controles se deu a partir de listagens elaboradas com recur-

sos do banco de dados de tuberculose em processo análogo ao utilizado para a seleção dos casos, sendo originados, preferencialmente, do mesmo local de tratamento e do mesmo bairro de residência de onde foram selecionados os casos. Como alguns pacientes eram procedentes do sistema penitenciário, com alta frequência de abandono de tratamento, não foi possível satisfazer o critério de eleição de um controle, que é a alta por cura. Devido a este desvio, os detentos recidivantes não foram entrevistados. Foram estudados 105 controles.

Instrumentos de pesquisa

Os dados foram coletados mediante dois questionários padronizados: um para coleta de informações do registro de prontuário médico; o outro para entrevista dos pacientes em seus domicílios, com o objetivo de obter informações novas e complementar dados de prontuário, particularmente em relação à adesão ao tratamento, eventos de vida e características pessoais, visando o melhoramento da precisão e da acurácia de registros e relatos de exposição. O mesmo instrumento foi aplicado aos casos e aos controles.

Os questionários foram pré-testados e três entrevistadores foram previamente treinados e supervisionados durante a realização das entrevistas domiciliares, após obtenção de consentimento informado do paciente. Para não induzir os entrevistadores a um vício de informação, procurou-se omitir-lhes as questões básicas do estudo. Assim, embora soubessem quais eram os casos e quais eram os controles, pela informação da data de início do primeiro tratamento, os entrevistadores não poderiam induzir respostas relacionadas à exposição.

Para a detecção do alcoolismo foi aplicado o questionário CAGE (14). A abordagem de eventos de vida enfatizou a pesquisa de situações relacionadas a estados depressivos e foi complementada pela aplicação da escala de auto respostas *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (15). Uma

versão da escala em português brasileiro foi validada anteriormente (16).

A avaliação nutricional foi feita por meio do índice de massa corporal (IMC) (17), classificando a desnutrição como IMC menor do que 19 para o sexo feminino e menor do que 20 para o masculino. A medida do peso foi obtida de registro no prontuário médico referente à primeira consulta para início do retratamento nas recidivas, ou à primeira consulta do tratamento nos controles. A altura foi registrada durante a entrevista com os pacientes em seus domicílios.

Variáveis de exposição estudadas

As dificuldades em definir as variáveis relacionadas com recidiva, tanto de estudo quanto aquelas a serem controladas, levou à realização de um estudo não emparelhado. Três grupos de fatores de exposição foram investigados:

1. Fatores relacionados ao paciente: idade, sexo, escolaridade, ocupação, indicadores socioeconômicos, doenças e situações concomitantes — VIH-SIDA, diabetes, dependência de drogas, alcoolismo, silicose, neoplasias, gastrectomia, gravidez ou parto, corticoterapia, patologia neuro-psiquiátrica, doença renal crônica (inclusive transplantados), tabagismo, estados depressivos, eventos de vida. Na abordagem dos eventos de vida foram investigados: perda de emprego, doença ou morte na família, dívidas, dissolução de união afetiva, violência, intimação policial ou prisão, aposentadoria, tuberculose em familiar. As irregularidades no tratamento foram avaliadas quanto ao uso irregular, à não ingestão de medicação e às faltas a consultas médicas, que implicavam que o paciente deixava de receber a medicação.
2. Fatores relacionados ao tratamento: tempo do tratamento anterior, reações colaterais, esquema terapêutico, presença de cavitação pulmonar, resultado de baciloscopia ou cultura de esputo, irregularidades

no tratamento devido às reações colaterais.

3. Fatores relacionados ao serviço de saúde: falta de medicação, dose inferior da medicação, retirada precoce da medicação, internação, falha no agendamento da consulta médica.

Os padrões utilizados na avaliação das irregularidades envolvendo quantidade de medicação foram: INH e RFM 180 ± 15 doses e PZA 60 ± 5 doses de quimioterápico provavelmente ingerido. As irregularidades avaliadas foram detectadas nos registros médicos, analisando o período entre um retorno e outro de um mesmo paciente, durante o tempo de tratamento. Por exemplo, muitas vezes o doente era agendado para um intervalo de 33 dias e a medicação era fornecida para 30 dias. Em outra situação, o paciente não vinha no dia agendado. A certeza da ingestão seria possível apenas através de tratamento totalmente supervisionado, o que não é rotina nos serviços de saúde. Por isso, procuramos abordar na entrevista as situações que pudessem envolver falhas na ingestão da medicação, investigando várias intercorrências que poderiam ter facilitado uma ingestão irregular do esquema, ou seja, reações colaterais, falta de medicação, esquecimento, falta de dinheiro, horário de trabalho, viagens, falta de orientações, etc.

Análise estatística

Na análise estatística de variáveis categóricas foram realizados o teste de qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates e o teste exato de Fisher. As variáveis que mostraram associação importante com a recidiva foram tratadas para verificar a possibilidade de confusão, sendo controladas posteriormente pela técnica de estratificação. Para estimativa do risco relativo, a partir dos valores levantados, foi utilizada a razão de probabilidade de ocorrência (*odds ratio*, OR) e o respectivo intervalo de confiança em nível de 95%. Face à multi-fatorialidade dos eventos estuda-

dos, análises multivariadas pertinentes foram realizadas, sendo propostos modelos de regressão (18) para análise das variáveis relacionadas à recidiva, com o objetivo de controlar a ação de variáveis de confusão ou de modificadores de efeito sobre as associações de interesse. A técnica de regressão logística utilizada foi não condicional, considerando o não emparelhamento de casos e controles. Para análise, foram utilizados os programas Epi Info versão 5 e SAS versão 4.02. O processo de modelagem estatística, utilizando a seleção pelo método de seleção/exclusão automática (*stepwise*), foi iniciado pelo modelo saturado, eliminando, posteriormente, as variáveis cujos intervalos de confiança de 95% para os coeficientes de regressão não foram significativos.

RESULTADOS

Não foi possível o estudo da SIDA como fator de risco, pois as recidivas que ocorreram associadas a ela apresentaram-se entre presidiários, ou em indivíduos que já haviam falecido ou que foram perdidos para seguimento por abandono do tratamento no momento da entrevista. O estudo foi realizado com 161 adultos, sendo 56 casos e 105 controles, o que define a razão de 1:1,9 entre casos e controles não emparelhados. A tabela 1 mostra o tempo decorrido da alta por cura no episódio anterior à recidiva nos casos e os tempos semelhantes nos controles.

Algumas características básicas dos grupos são mostradas na tabela 2. Embora se note um equilíbrio entre os casos e controles, os grupos foram formados mais por indivíduos do sexo masculino. Verifica-se uma maior proporção de recidivas em pacientes com mais de 60 anos, porém sem significância estatística.

O efeito isolado dos fatores de risco para recidiva (patologias concomitantes e eventos de vida) são mostrados nas tabelas 3 e 4. Nos casos, as patologias concomitantes e eventos de vida foram considerados quando ocorreram após a cura do primeiro tratamento; nos controles, após o primeiro

TABELA 1. Tempo decorrido da alta por cura da tuberculose em casos de recidiva e controles, Campinas (SP), Brasil, 1993 e 1994^a

Tempo (meses)	Casos		Controles	
	n	%	n	%
0-6	11	20	10	9
7-12	9	16	24	23
13-19	2	4	9	9
20-27	5	9	14	13
28-34	6	11	17	16
35-39	23	41	31	29
Total	56	100	105	100

^a $P \geq 0,165$.

e único tratamento. As reações colaterais à medicação, as irregularidades do paciente e as falhas de agendamento e de orientação surgem, nesta etapa da análise, como fortemente associadas às recidivas na tuberculose (tabela 5).

A presença de desnutrição em casos de recidiva foi significativa em relação aos controles (62% dos casos *versus* 45% dos controles, $P = 0,0478$). A diferença entre o número de casos e de controles que receberam orientação sobre duração do esquema de tratamento também foi estatisticamente significativa ($P = 0,0023$): 25% dos casos não receberam este tipo de informação, contra 7% dos controles. Muitos doentes abandonam os serviços com a melhora da sintomatologia, considerando-se curados.

Além da exposição a variáveis relacionadas ao paciente, ao medicamento e aos serviços, outros fatores foram avaliados com o objetivo de detectar possível efeito na ocorrência de recidivas. Foram pesquisadas variáveis socioeconômicas relacionadas ao trabalho (trabalho regular, relação com o chefe da família, tempo de desemprego), condições de moradia e posse de bens, que não apresentaram significância.

Na última etapa da análise, foi examinado o efeito conjunto da exposição aos diferentes fatores, através da regressão logística incondicional. A análise bruta sugeriu risco aumentado de recidiva para inúmeras variáveis consi-

TABELA 2. Características demográficas de casos de recidiva de tuberculose e controles, Campinas (SP), Brasil, 1993 e 1994

Característica	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Sexo ^a				
Feminino	26	46	42	40
Masculino	30	54	63	60
Estado civil ^b				
Solteiro/viúvo/separado	18	32	29	28
Casado/amasiado	38	68	76	72
Idade (anos) ^c				
15-29	11	20	26	25
30-39	12	21	25	24
40-49	11	20	22	21
50-59	8	14	17	16
60 e mais	14	25	15	14
Escolaridade ^d				
Não estudou	6	11	11	10
Até 4 anos	31	55	46	44
De 5 a 8 anos	13	23	30	29
De 9 a 12 anos	4	7	13	12
Universidade	2	4	5	5
Posição na ocupação ^e				
Assalariado	19	34	34	32
Autônomo com negócio	4	7	25	24
Autônomo sem negócio	2	4	3	3
Do lar, estudante	9	16	16	15
Doente, afastado	4	7	2	2
Aposentado	12	21	12	11
Desempregado	6	11	13	12

^a OR = 1,30; IC95% = 0,64-2,63; $P \geq 0,536$ (1 grau de liberdade).

^b OR = 1,24; IC95% = 0,58-2,66; $P \geq 0,675$ (1 grau de liberdade).

^c $P \geq 0,57$ (4 graus de liberdade).

^d $P \geq 0,489$ (3 graus de liberdade) (agrupado).

^e $P \geq 0,089$ (6 graus de liberdade).

deradas, porém estes riscos não mantiveram a significância estatística depois do controle sistemático na regressão logística. A tabela 6 apresenta o resultado final obtido a partir da utilização da análise multivariada.

DISCUSSÃO

Não está longe o tempo em que a tuberculose era definida como doença crônica e as recidivas eram muito frequentes. Com a descoberta dos tuberculostáticos, melhoraram os indicadores de cura e decresceram sensivelmente as recidivas. Os resultados tardios e casos recidivados foram aceitos como critérios importantes no êxito

do tratamento (12). As mortes por tuberculose estão associadas à demora de diagnóstico, à idade avançada do paciente e, nos dias de hoje, à SIDA. O risco de reativação na fase pré-quimioterápica era muito grande. Nos pacientes que se curaram sem a medicação, as recidivas eram de 4% ao ano durante os primeiros 5 anos e de 2% ao ano durante o segundo quinquênio. Em pacientes na vigência de "programas inadequados", as recidivas eram da ordem de 1% ao ano, bem diferente do 0,1% ou menos para aqueles que receberam tratamento apropriado (9).

No presente estudo, o resultado da análise multivariada mostrou que são fatores de risco independentes para as recidivas as reações colaterais aos me-

dicamentos, a idade, as irregularidades do paciente por falta à consulta médica, fatores ligados à organização dos serviços de saúde, como as falhas nos agendamentos de consultas e a utilização de doses inferiores às preconizadas, e o evento "ter ocorrido tuberculose em familiar". O esclarecimento do paciente sobre a duração do tratamento atuou como fator de proteção. No modelo de regressão, desnutrição e depressão estiveram próximas mas não alcançaram significância estatística como fator de risco para recidiva.

As reações colaterais à medicação estiveram fortemente associadas ao aparecimento de recidivas. As queixas mais frequentes foram náuseas e vômitos e é provável que não tenham sido devidamente valorizadas, contribuindo para inadequação do tratamento do primeiro episódio de tuberculose. Na coorte dos pacientes tratados nos serviços de Campinas em 1987, a intolerância às drogas foi de 15% e o abandono de tratamento atingiu 29%.

As reações à medicação são frequentemente descritas; em torno de 35% dos pacientes, foi necessária apenas a modificação temporária do esquema e os casos graves que necessitaram a retirada da droga foram raros (4 a 7% dos casos) (19). No presente estudo, as reações hepatotóxicas foram as mais referidas entre os recidivantes, associadas a alcoolismo e idade maior do que 40 anos. Estes dados estão de acordo com os descritos por Pande et al. (20), que sugerem idade avançada e elevado consumo de álcool como fatores de risco para hepatotoxicidade.

A maioria dos efeitos colaterais, embora de leve intensidade, requer a atenção dos serviços de saúde, de forma que possam ser reduzidos sem interrupção do tratamento; pode ocorrer que as dosagens não correspondam ao peso do paciente, ocasionando superdoses, levando em conta a importância da desnutrição entre os tuberculosos. Neste trabalho, a desnutrição atingiu 62% nos doentes recidivantes.

Constata-se que a maior parte das pesquisas atribui prioritariamente ao comportamento dos pacientes os problemas relacionados à adesão ao trata-

TABELA 3. Doenças concomitantes à tuberculose em casos de recidiva e controles, Campinas (SP), Brasil, 1993 e 1994

Doença	Casos		Controles		Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
	n	%	n	%		
Alcoolismo						
Sim	20	36	22	21		0,96–4,59
Não	36	64	83	79	2,10	$P \geq 0,065$
Diabetes						
Sim	6	11	5	5		0,58–10,40
Não	50	89	100	95	2,40	$P \geq 0,137$
Gastrite/gastrectomia						
Sim	6	11	5	5		0,58–10,40
Não	50	89	100	95	2,40	$P \geq 0,137$
Cardiopatia/hipertensão						
Sim	5	9	11	10		0,22–2,80
Não	51	91	94	89	0,84	$P \geq 0,971$
Doenças respiratórias						
Sim	4	7	4	4		0,35–10,83
Não	52	93	101	96	1,94	$P \geq 0,285$
Tabagismo						
Sim	26	46	35	33		0,85–3,55
Não	30	54	70	67	1,73	$P \geq 0,144$
Outras ^a						
Sim	9	16	6	11		0,93–11,37
Não	47	84	99	94	3,16	$P \geq 0,062$
Ansiedade						
Sim	25	45	36	34		0,76–3,17
Não	31	55	69	66	1,55	$P \geq 0,263$
Depressão						
Sim	20	36	22	21		0,96–4,59
Não	36	64	83	79	2,10	$P \geq 0,0653$
Nenhuma						
Sim	19	34	45	43		0,33–1,42
Não	37	66	60	57	0,68	$P \geq 0,351$

^a Artrite reumatóide, doença de Chagas, espondilite, esquistossomose, hanseníase, pancreatite, psoríase, surdez.

mento. São referidas como causas de resistência às drogas a negligência do doente e a não adesão ao regime de medicação prescrito (21). Neste estudo, também foram observadas algumas irregularidades do paciente como risco para as recidivas: faltas à consulta médica deixando de coletar a medicação, não ingestão das drogas, dosagens equivocadas. Alguns pacientes referiram ter interrompido a medicação por terem se sentido melhor, terem se cansado de tomar remédio, terem esquecido ou viajado.

O estudo de eventos de vida mostra que ter tido familiar com tuberculose aparece como fator de risco para recidiva. A explicação pode estar no estresse emocional decorrente de “sen-

tir-se culpado, sentir-se deprimido, por ter causado a doença em familiar”, eventos considerados de caráter indesejável. A utilização de eventos de vida para mensurar o estresse sugere que a doença pode ser prognosticada pelo conhecimento de experiências recentes e estressantes e que estes eventos estão correlacionados com o início da exacerbação de muitas doenças. Foi constatada relação entre níveis de estresse psicológico e susceptibilidade à infecção, evidenciando alterações do sistema imune (22).

Há, no entanto, outros fatores importantes e não relacionados ao paciente, basicamente devidos às práticas administrativas dos serviços de saúde, que desviam de procedimentos

amplamente estabelecidos (23). Constatou-se neste trabalho a relevância de procedimentos rotineiros como fatores de predição para as recidivas. Quando as variáveis foram consideradas simultaneamente, a adesão dos serviços, através das falhas nos agendamentos e das prescrições inadequadas de esquema terapêutico com dosagens inferiores às preconizadas, mostraram efeito significativo nas recidivas. O simples fato de o paciente ser informado sobre quanto tempo iria demorar o tratamento protegeu-o de novo episódio.

As falhas nos agendamentos foram traduzidas por uma quantidade menor de medicação coletada pelos pacientes entre duas visitas à unidade. O registro

TABELA 4. Eventos de vida em casos de recidiva de tuberculose e controles, Campinas (SP), Brasil, 1993 e 1994

Evento	Casos		Controles		Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
	n	%	n	%		
Brigas ou separação conjugal						
Sim	11	20	9	9		0,92–7,45
Não	45	80	96	91	2,61	$P \geq 0,0755$
Morte de parente próximo						
Sim	21	37	22	21		1,04–4,93
Não	35	62	83	79	2,26	$P \leq 0,0381$
Morte de cônjuge						
Sim	4	7	2	2		0,54–44,73
Não	52	93	103	98	3,96	$P \geq 0,111$
Demissão						
Sim	13	23	18	17		0,61–3,49
Não	43	77	87	83	1,46	$P \geq 0,471$
Intimação policial, prisão ou acusação						
Sim	4	7	9	9		0,18–3,12
Não	52	93	96	91	0,82	$P \geq 0,505$
Presenciou ou sofreu acidente, violência						
Sim	6	11	9	9		0,35–4,29
Não	50	89	96	91	1,28	$P \geq 0,872$
Pessoa doente na família						
Sim	15	27	16	15		0,85–4,85
Não	41	73	89	85	2,04	$P \geq 0,119$
Aposentadoria						
Sim	5	9	1	1		1,08–486,74
Não	51	91	104	99	10,20	$P \leq 0,0197$
Contraiu dívidas						
Sim	9	16	19	18		0,33–2,22
Não	47	84	86	82	0,87	$P \geq 0,917$
Problemas com parentes próximos						
Sim	6	11	12	11		0,27–2,88
Não	50	89	93	89	0,93	$P \geq 0,900$
Problemas com chefia ou clientes no trabalho						
Sim	3	5	10	9		0,09–2,22
Não	53	95	95	90	0,54	$P \geq 0,274$
Familiar apresentou tuberculose						
Sim	20	36	20	19		1,07–5,24
Não	36	64	85	81	2,36	$P \leq 0,0324$

da quantidade de quimioterápico fornecida pode ser uma medida da adesão dos serviços, considerando-se o intervalo de dias até o retorno. Quando este intervalo é maior do que a quantidade fornecida, o paciente ficará sem medicamentos, favorecendo a descontinuidade do esquema de tratamento. Na avaliação da adesão do paciente, utiliza-se a frequência de indivíduos que faltam ou abandonam o tratamento, a regularidade com que as dro-

gas são coletadas e a regularidade com que são ingeridas (contando-se as drágeas), mas deve-se estar atento também para as falhas no agendamento dos retornos, que são decorrentes de uma deficiente atenção dos serviços.

Os erros em relação às dosagens dos medicamentos não são facilmente explicados, pois é conhecida a normatização para o tratamento da tuberculose no Brasil. Mesmo que as atividades estejam recomendadas através

de programas nacionais de controle, não está garantida sua aplicação na rotina dos serviços e, muito frequentemente, se verifica a transmissão da responsabilidade destas conseqüências para o paciente, que é tido como não colaborador, irresponsável, incapaz de mudanças de conduta para melhorar a própria saúde.

Neste trabalho, o tratamento prévio e irregular foi um dos fatores mais importantes na associação com as recidi-

TABELA 5. Irregularidades no tratamento anterior de casos de recidiva de tuberculose e de controles, Campinas (SP), 1993 e 1994

Irregularidades	Casos		Controles		Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
	n	%	n	%		
Atribuídas ao paciente						
Falta à consulta médica						
Sim	4	7	9	9	0,82	0,18–3,12 $P \geq 0,505$
Não	52	93	96	91		
Uso irregular do medicamento						
Sim	15	27	11	10	3,13	1,22–8,06 $P \leq 0,0141$
Não	41	73	94	89		
Não ingestão do medicamento						
Sim	2	4	—	—	—	$P \geq 0,1196$
Não	54	96	105	100		
Atribuídas ao serviço de saúde						
Falta de atendimento/orientação						
Sim	8	14	6	6	2,75	0,78–10,13 $P \leq 0,064$
Não	48	86	99	94		
Falha de agendamento						
Sim	12	21	4	4	6,89	1,92–30,53 $P \leq 0,00102$
Não	44	79	101	96		
Retirada precoce da medicação						
Sim	7	12	7	7	2,00	0,59–6,80 $P \geq 0,169$
Não	49	87	98	93		
Falta de medicamento						
Sim	10	18	16	15	1,21	0,47–3,11 $P \geq 0,837$
Não	46	82	89	85		
Dose inferior						
Sim	3	5	2	2	2,92	0,32–35,64 $P \geq 0,229$
Não	53	95	103	98		
Internação ^a						
Sim	1	2	1	1	1,89	0,02–149,83 $P \geq 0,576$
Não	55	98	104	99		
Sociais						
Alcoolismo, desemprego, falta de dinheiro						
Sim	14	25	14	13	2,17	0,88–5,35 $P \geq 0,101$
Não	42	75	91	87		
Atribuídas ao medicamento						
Reações colaterais						
Sim	10	18	2	2	11,20	2,22–107,41 $P \leq 0,0005$
Não	46	82	103	98		
Nenhuma						
Sim	22	39	57	54	0,54	0,27–1,11 $P \leq 0,010$
Não	34	61	48	46		

^a Paciente internado por motivos distintos da tuberculose (por exemplo, diabetes, cirurgia) e que não recebeu medicação específica para tuberculose durante esta internação.

vas; em 61% dos pacientes constatou-se que o tratamento inicial foi considerado inapropriado (tabela 5).

Qualificamos, ainda, como não relacionado ao paciente o comprometimento da adesão por problemas ligados ao trabalho, pela falta de dinheiro

para ir à consulta médica e pelo alcoolismo. Embora os medicamentos sejam fornecidos gratuitamente, custos adicionais com transporte até o serviço de saúde ou a perda de dia de trabalho podem se tornar um impedimento. Nossos doentes freqüentemente têm

problemas que são muito mais importantes para eles do que sua própria tuberculose. As necessidades de saúde têm que competir com outras necessidades de sobrevivência.

O consumo de álcool tem sido apontado como fator de reativação da tu-

TABELA 6. Resultado final da análise com o modelo de regressão logística incondicional, casos de recidiva de tuberculose e controles, Campinas (SP), Brasil, 1993 e 1994

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	P	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
Intersecção	-2,0520	0,9291	0,0272		
Reações colaterais ao medicamento	2,8683	0,8835	0,0012	17,61	3,12-99,48
Falhas de agendamento pelos serviços	2,2617	0,6740	0,0008	9,60	2,56-35,97
Doses inferiores da medicação prescrita	2,2210	1,0114	0,0281	9,22	1,27-66,91
Ter tido um familiar com tuberculose antes da recidiva	1,2378	0,4633	0,0075	3,45	1,39-8,55
Irregularidade do paciente	1,1973	0,5860	0,0411	3,31	1,05-10,24
Idade na recidiva	0,0396	0,0146	0,0067	1,04	1,01-1,07
Informação fornecida pelos serviços quanto à duração do tratamento	-1,6274	0,5754	0,0047	0,20	0,06-0,61

berculose (24). Achados semelhantes foram observados na análise bruta deste trabalho (OR = 2,10; IC95% = 0,96-4,59). Feito o ajuste para irregularidade durante tratamento prévio, o alcoolismo mostrou interação com adesão ao tratamento. Uma das condições que impedem a adesão é a instabilidade emocional crônica, especialmente quando os indivíduos ultrapassam a fase aguda da doença e julgam-se curados. Os serviços organizados deverão estar alertas às necessidades e percep-

ções do paciente, ser capazes de adaptar seus horários de atendimento fornecendo recursos para tal e, enfim, estar preparados para alterações que evitariam a "falência social". O alcoolismo pode ser detectado na primeira entrevista com os doentes e a monitoração pode ser feita com tratamento supervisionado pelas unidades. Esta monitoração significa a observação direta da ingestão do medicamento pela unidade de saúde ou por uma pessoa responsável pelo paciente. Várias expe-

riências têm demonstrado a validade destas medidas como recursos para prevenção de recidivas e resistências às drogas (25, 26). O apoio social da família ou de outras pessoas, profissionais de saúde ou vizinhos pode melhorar a aceitação do tratamento pelo paciente. Além disto, é preciso reconhecer quais condições que predis põem à tuberculose ainda persistem e quais intervenções não médicas são indispensáveis perante desemprego, alcoolismo e desnutrição.

REFERÊNCIAS

1. Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residual of the primary infection or exogenous reinfection. *Am Rev Respir Dis* 1967;95(5):729-745.
2. Das S, Chan SL, Allen BW, Mitchison DA, Lowrie DB. Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short course chemotherapy. *Tuber Lung Dis* 1993;74(1):47-51.
3. Wit D, Wootton M, Dhillon J, Mitchison DA. The bacterial DNA content of mouse organs in the Cornell model of dormant tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995(6);76:555-562.
4. Grange JM. The mystery of the mycobacterial "persistor." *Tuber Lung Dis* 1992;73(5):249-251.
5. Toyohara M. Experimental study on the relapse of tuberculosis after the termination of antituberculous chemotherapy using immunodeficient nude mice. *Microbiol Immunol* 1991;35(10):825-830.
6. Dubos RJ. The host in tuberculosis. *Acta Tub Scand* 1959;37:42-62.
7. Moran MG. Psychiatric aspects of tuberculosis. *Adv Psychosom Med* 1985;14:109-118.
8. Murray JF. Tuberculosis e infección por virus de la inmunodeficiencia humana durante la década del 90. *Bol Un Int Tuberc* 1991;66(1): 21-25.
9. Grzybowski S, McKinnon NE, Tutters L, Pinkus G, Philipps R. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;93:352-361.
10. Ormerod LP, Prescott RJ. Inter-relations between relapses, drug regimens and compliance with treatment in tuberculosis. *Respir Med* 1991;85(3):239-242.
11. Kopanoff DE, Snider Jr DE, Johnson M. Recurrent tuberculosis: why do patients develop disease again? A United States Public Health Service Cooperative Survey. *Am J Public Health* 1988;78(1):30-33.
12. Pamra SP, Prasad G, Mathur GP. Relapse in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113(1):67-72.
13. Aber VR, Nunn AJ. Factores que influyen en las recaídas después de la quimioterapia de corta duración. *Bol Un Int Tuberc* 1978;53(4): 276-280.
14. Ewing JA. Detecting alcoholism—the CAGE questionnaire. *JAMA* 1984;252(14):1905-1907.
15. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-370.
16. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WA. Transtornos de humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAS) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica* 1995;29(5): 355-363.
17. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A monograph method for assessing body weight. *Am J Clin Nutr* 1976;29(3):302-304.
18. Schlesselman JJ. Case-control studies: Design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982. p. 171-226.
19. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance and adverse reactions when isoniazid, rifampin and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(6):1618-1622.
20. Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity

from antituberculosis drugs: a case control study. *Thorax* 1996;51(2):132-136.

21. Glaziou P, Chansin R, Spiegel A, Cartel JL. Utilité du suivi systématique des tuberculeux pour le dépistage des rechutes en Polynésie française entre 1971 et 1984. *Rev Mal Resp* 1991;8(4):387-390.
22. Cohen S, Tyrrell DAJ, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991;325(9):606-612.
23. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. *JAMA* 1993; 270(1):65-68.
24. Zaki MH, Lyons HA, Tizes R, Ali H. Tuberculosis patient: reactivation. *N Y State J Med* 1977;77(9):1441-1446.
25. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330(17):1179-1184.
26. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York City. *Clin Chest Med* 1997;18(1):135-148.

Manuscrito recebido em 27 de maio de 1999. Aceito em versão revisada em 15 de dezembro de 1999.

Tuberculosis recurrence and its risk factors

ABSTRACT

The persistence of tuberculosis bacilli in patients who are cured, thus causing recurrence, is an important issue. This case-control study investigated individual and institutional risk factors for relapse by analyzing independent variables related to the patient, the use of antituberculosis drugs, and the service delivered at health care institutions; 56 cases and 105 controls were interviewed. Recurrence was defined as a new tuberculosis episode after the patient had been successfully treated. Controls were selected from among patients who were treated and cured of pulmonary tuberculosis and who did not experience a relapse. Regression models were proposed to control confounding factors or effect modifiers. The variables identified as risk factors for relapse were those related to erratic patient behavior (missing medical appointments and therefore not picking up the medication, not taking the medication, taking the wrong dosage), age, and stress from life events; adverse reactions to antituberculosis drugs; and problems in the organization of health care services that resulted in patients receiving insufficient dosages or amounts of antituberculosis drugs. Receiving information regarding treatment duration provided protection against recurrence. The knowledge regarding these risk factors should result in more intensive follow-up and in more use of directly observed treatment of tuberculosis in order to prevent relapse.
