



Recorrência de tuberculose em município prioritário do estado de São Paulo

Amadeu Antonio Vieira^{1,2}, Danila Torres Leite³, Solange Adreoni²

1. Programa de Controle da Tuberculose do Município de Carapicuíba, Carapicuíba (SP) Brasil.
2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Centro Universitário São Camilo de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 21 janeiro 2016.
Aprovado: 1 setembro 2016.

Trabalho realizado no Programa de Controle da Tuberculose do Município de Carapicuíba, Carapicuíba (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever os casos de recorrência de tuberculose (RTB) e identificar possíveis preditores segundo a classificação RTB recente ou tardia. **Métodos:** Estudo epidemiológico observacional analítico retrospectivo a partir de uma coorte de 963 casos novos de tuberculose pulmonar notificados e tratados no Programa de Controle de Tuberculose de Carapicuíba (SP). O período de estudo foi de 2000 a 2010. Todos os casos novos de tuberculose pulmonar que completaram com sucesso o tratamento (com ou sem cura confirmada) foram selecionados e seguidos até 31 de dezembro de 2012.

Resultados: Dos 963 casos, RTB ocorreu em 47 (4,88%). O tempo médio transcorrido até o segundo episódio foi de 36,12 meses. Dos 47 casos de RTB, 16 (34,04%) ocorreram em até 18 meses da alta do primeiro tratamento (RTB recente), e 31 (65,96%) ocorreram após 18 meses (RTB tardia). Entre as variáveis investigadas, somente houve diferenças significativas entre os grupos RTB recente e tardia em relação ao ganho de peso na alta do primeiro tratamento (1,78 kg vs. 5,31 kg; $p < 0,045$) e nível de escolaridade (≤ 3 vs. > 3 anos de estudo; $p < 0,004$). **Conclusões:** A baixa escolaridade pode indicar uma menor adesão ao tratamento, dificultando a esterilização dos bacilos e facilitando sua sobrevivência em forma dormente, o que mascara a efetividade do tratamento. A ausência ou um reduzido aumento de peso na alta do tratamento poderá servir como um marcador biológico que pode ser utilizado pelos serviços de saúde que realizam o tratamento de tuberculose.

Descritores: Recorrência; Tuberculose; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da história da humanidade, apesar de ser considerada uma doença curável. A introdução dos esquemas terapêuticos de curta duração, com a associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, mostrou eficácia próxima a 100%, desde que os fármacos sejam administrados nas doses corretas e pelo tempo adequado nos casos sensíveis aos fármacos; contudo, a tuberculose continua a ser um grave problema de saúde pública em pleno século XXI.⁽¹⁻⁴⁾ Anualmente, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, a tuberculose incidiu em mais de 9 milhões de pessoas, das quais 1,5 milhões evoluíram para óbito, enquanto 300.000 desenvolveram um segundo episódio da doença após ser tratadas e consideradas curadas,⁽³⁾ situação denominada recorrência de tuberculose (RTB).

Estudos mostram que os indivíduos curados previamente de tuberculose apresentam um maior risco de desenvolver novamente a doença quando comparados à população geral, risco esse que pode chegar a mais de quatro vezes, de acordo com a situação epidemiológica da doença no local de estudo.^(5,6) Ressalta-se que a RTB é um grande problema para os programas de controle da doença e é ainda pouco valorizada e estudada pela academia e autoridades sanitárias. A taxa de RTB mostra ampla variação, sendo de 0,4% nas localidades que realizam o tratamento diretamente supervisionado (TDO) e

alcançando valores superiores a 30% dos casos tratados adequadamente, porém, na forma autoadministrada.⁽⁷⁻⁹⁾

A RTB pode ser devida a duas situações. A primeira seria a reativação endógena da tuberculose, também denominada de recidiva, causada pela mesma cepa bacteriana do primeiro episódio da doença, provavelmente devido à persistência bacilar. A segunda situação seria devida a uma segunda infecção exógena, ou reinfeção, decorrente de uma nova cepa do *Mycobacterium tuberculosis*. Não há diferença clínica entre as situações de recidiva e reinfeção; contudo, é possível diferenciá-las empregando-se técnicas de biologia molecular, que não estão habitualmente disponíveis nas atividades clínicas rotineiras.^(5,8,10-12) O *British Medical Research Council* identificou que 91% das recidivas ocorreram antes do 12º mês pós-alta do tratamento, e uma recente revisão dos últimos ensaios clínicos para novos esquemas terapêuticos para tuberculose demonstrou que 94% das recidivas ocorreram em até 18 meses após o término do tratamento prévio.⁽¹³⁾ Alguns estudiosos classificam a RTB em recente ou tardia; a RTB recente deve ocorrer em até 18 meses pós-alta do primeiro tratamento, enquanto a RTB tardia ocorreria em período superior a 18 meses pós-alta do tratamento prévio.^(6,8,12,14)

O melhor conhecimento e entendimento dos casos de RTB permitirão aprimorar as ações de vigilância e de seguimento dos casos pós-alta do tratamento de tuberculose,

Endereço para correspondência:

Amadeu Vieira. Avenida Juvenal Arantes, 1435, casa 20 CEP 13212-354, Jundiá, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 4525-2377. E-mail: nantico@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

melhorando o controle da doença e minimizando a perpetuação da cadeia de transmissão nas populações. O presente estudo pretendeu descrever os casos de RTB a partir de uma coorte de pacientes de um Programa de Controle de Tuberculose (PCT) municipal e identificar possíveis preditores entre os casos de RTB segundo a sua classificação (recente ou tardia).

MÉTODOS

Caracterização do local do estudo

O estudo foi realizado no município de Carapicuíba, cidade-dormitório da região metropolitana da Grande São Paulo. Segundo o último censo, apresentava 369.908 habitantes, com uma das maiores densidades populacionais do país, 10.576 habitantes/km². O município de Carapicuíba é considerado um município prioritário pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) desde 1995 devido a sua alta carga de tuberculose, apresentando uma incidência média de 41,77 casos por 100.000 habitantes nos últimos 5 anos.⁽¹⁵⁾ O PCT municipal iniciou suas atividades na década de 1990, considerado pelo Ministério da Saúde como prioritário, segundo critérios epidemiológicos desde então. Em 2004, o PCT implantou a estratégia de TDO nas unidades básicas de saúde e descentralização do diagnóstico por meio da busca ativa de pacientes sintomáticos respiratórios e coleta de material para a realização de baciloscopia em todas as unidades de saúde públicas. Recentemente foi implantado o teste rápido de biologia molecular.

Desenho do estudo

Estudo epidemiológico observacional analítico e retrospectivo a partir de uma coorte de casos novos de tuberculose notificados e tratados no PCT municipal. O período de formação da coorte foi de primeiro de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2010. Todos os casos que apresentaram um primeiro diagnóstico de tuberculose pulmonar (TBP) e completaram com sucesso o tratamento (alta e cura confirmada ou não, segundo o PNCT) foram selecionados e seguidos até 31 de dezembro de 2012 (Figura 1). Os critérios de inclusão, exclusão e seguimento da coorte fizeram parte

de um estudo maior aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, protocolo nº 0690/11.⁽¹⁵⁾ Definiu-se como caso de RTB (variável dependente) todo aquele em que houve desenvolvimento de um segundo episódio de tuberculose após completar o primeiro tratamento, sendo classificados como RTB recente ou tardia. Considerou-se como caso de RTB recente aquele no qual houve um segundo diagnóstico de TBP em até 18 meses pós-alta do primeiro tratamento. Considerou-se como caso de RTB tardia aquele no qual houve um segundo diagnóstico de TBP após 18 meses pós-alta do primeiro tratamento.

Fonte dos dados e variáveis analisadas

Utilizaram-se relatórios de notificação dos casos de TBP dos Sistemas de Notificação de Tuberculose Epi-TB (2000-2005) e TBweb (2006-2010), esse último em tempo real, utilizados no Estado de São Paulo. Após a identificação dos respectivos números dos prontuários médicos, esses foram levantados para a coleta individual dos dados em questionários específicos para o estudo, digitados no pacote estatístico Epi Info, versão 3.3. Foi realizada a digitação dupla e a utilização do utilitário "data compare" para verificar possíveis inconsistências e eliminar erros de digitação.

As variáveis independentes analisadas do primeiro episódio de TBP foram sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, ocupação segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e comunicante domiciliar); comorbidades/hábitos deletérios (diabetes mellitus, HIV, etilismo, tabagismo e drogadição); sinais e sintomas (tempo dos sinais e sintomas, tosse, febre e sudorese); clínicas (TBP bacilífera, comprometimento pulmonar bilateral e presença de cavitação pulmonar); equipamentos de saúde e de diagnóstico (tipo de estabelecimento e tipo de serviço); e acompanhamento do tratamento do primeiro episódio de TBP (número de tomadas autoadministradas, número de tomadas em estratégia TDO, número de tomadas em estratégia TDO não realizadas [faltantes], ganho de peso em kg na fase de ataque do tratamento, ganho de peso em kg na alta do tratamento, baciloscopia negativa na fase de ataque do tratamento, eventos adversos durante o tratamento e comunicante domiciliar adoecido por tuberculose ativa durante seguimento da coorte).

Análise estatística

Foi confeccionada uma tabela de distribuição de frequências em números absolutos e relativos para análise do perfil dos casos de RTB. Para a análise de possíveis associações das variáveis independentes, segundo a variável dependente categorizada em RTB recente ou tardia, foi realizado o teste de qui-quadrado com a correção de Yates ou o teste exato de Fisher quando indicado; para a estimativa de risco foi utilizada a razão de prevalência (RP), com IC95% e nível de significância de $p \leq 0,05$; para as variáveis contínuas segundo a categoria de RTB (grupos independentes), foram realizadas análises pelos testes t de Student (Levene) ou de Mann-Whitney (Kruskal-Wallis) com

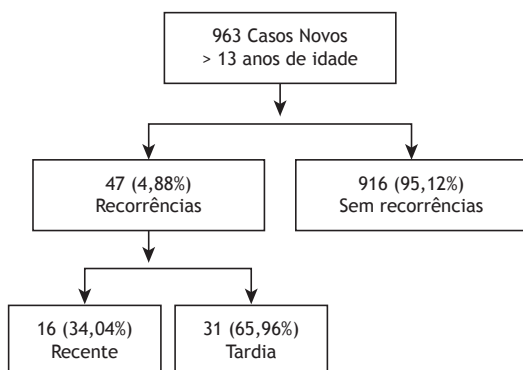


Figura 1. Fluxograma da coorte dos casos novos de tuberculose pulmonar. Carapicuíba, 2000-2012.

nível de significância de $p \leq 0,05$. Todas as análises estatísticas foram executadas com o pacote estatístico SPSS Statistics, versão 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Ao final do seguimento da coorte ($N = 963$), observaram-se 47 casos de RTB (4,88%); metade deles ocorreu em até 34 meses pós-alta do primeiro tratamento, com média de tempo transcorrido para o segundo episódio de 36,12 meses (variação, 2,52-98,04 meses). Desses 47 casos, 7 (14,89%) ocorreram em até 6 meses pós-alta do tratamento, enquanto 13 (27,66%) e 16 (34,04%) ocorreram em até 12 meses e em até 18 meses, respectivamente, sendo considerados como casos de RTB recente; os demais 31 casos (65,96%) ocorreram após 18 meses e considerados como RTB tardia (Figura 2).

Observamos que 35 (74,47%) dos casos de RTB eram do sexo masculino, e a média de idade era de 32,77 anos. Aproximadamente 45% tinham de ≥ 8 anos de estudo, a maioria estava ocupada (70,22%) e possuía comunicantes domiciliares (93,62%). A comorbidade mais prevalente foi diabetes mellitus (14,89%), e o hábito deletério mais prevalente foi tabagismo (44,68%). Tosse foi relatada pela maioria dos indivíduos (97,87%). Das variáveis clínicas, verificamos que 80,85% eram casos bacilíferos (baciloscopia positiva ao diagnóstico), 63,83% tinham comprometimento pulmonar bilateral, e 57,45% apresentavam imagens sugestivas de cavidades do parênquima pulmonar; somente 8,51% foram diagnosticados em estabelecimentos privados

e pouco mais da metade em unidades de urgência/emergência ou em hospitais.

O número médio de tomadas dos medicamentos nas modalidades autoadministrada e TDO foi de 92,27 e 84,73 tomadas, respectivamente; 46,81% dos casos apresentaram eventos adversos durante o primeiro tratamento de TBP, porém somente 1 caso (4,54%) foi identificado como do tipo maior (hepatotoxicidade medicamentosa), sem substituição do esquema padrão de tratamento. Em 74,47% e 82,98% dos casos, respectivamente, verificamos aumento de peso no final da fase de ataque e na alta do tratamento, enquanto aproximadamente 15% dos casos apresentaram comunicantes domiciliares adoecidos pela doença (tuberculose ativa) durante o tratamento dos casos da coorte.

Na análise bivariada das variáveis categóricas segundo as variáveis RTB recente ou tardia (Tabela 1), o nível de escolaridade foi a única variável com significância ($p \leq 0,05$), ou seja, quanto menor era o nível de escolaridade, maior foi a associação com RTB recente (RP = 1,70 para até 3 anos de estudo; RP = 1,59 para 4-7 anos de estudo). Para as demais variáveis categóricas, não verificamos significância estatística. Ainda segundo a análise bivariada das variáveis quantitativas (Tabela 2), verificamos diferença significativa somente para a variável ganho de peso em kg na alta do tratamento, que foi em média de 1,78 kg e de 5,31 kg para os grupos de RTB recente e tardia, respectivamente.

DISCUSSÃO

Considerando as proporções de casos de RTB em diferentes localidades, essas variaram de 0,4% até

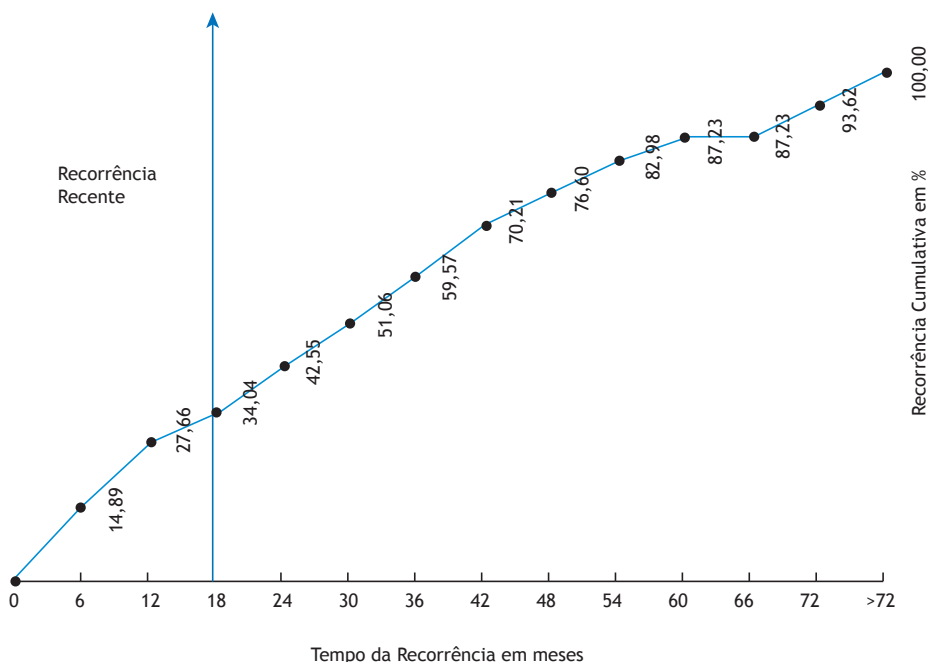


Figura 2. Recorrência acumulada de tuberculose pulmonar segundo o tempo de seguimento em meses. Carapicuíba, 2000-2012.

Tabela 1. Distribuição de frequência e razão de prevalência segundo tipo de recorrência de tuberculose pulmonar. Carapicuíba, 2000-2012.

Variáveis	Total	%	Recorrência				RP	IC95%	p
			Recente		Tardia				
			n	%	n	%			
TOTAL	47	100,00	16	34,04	31	65,96			
Sexo									
Masculino	35	74,47	11	31,43	24	68,57		0,58-3,04	0,518
Feminino	12	25,53	5	41,67	7	58,33	1,33		
Nível de escolaridade, anos									
≤ 3	8	17,02	6	75,00	2	25,00	1,70	1,19-2,42	0,004
4-7	18	38,30	4	22,22	14	77,78	1,59	1,11-2,27	0,011
≥ 8	21	44,68	6	28,57	15	71,43			
Ocupação									
Desocupado	7	14,89	4	57,14	3	42,86	1,39	0,94-2,06	0,102
Ocupado	33	70,22	8	24,24	25	75,76	1,00	0,60-1,68	1,000
Outros	7	14,89	3	42,86	4	57,14			
Comunicante domiciliar									
Não	3	6,38	0	0,00	3	100,00			
Sim	44	93,62	16	36,36	28	63,64			
Diabetes									
Não	40	85,11	13	32,50	27	67,50			
Sim	7	14,89	3	42,86	4	57,14	1,32	0,50-3,46	0,676
HIV									
Não	45	95,74	15	33,33	30	66,67			
Sim	2	4,26	1	50,00	1	50,00	1,50	0,35-6,37	0,626
Etilismo									
Não	33	70,21	12	36,36	21	63,64	1,27	0,50-3,27	0,742
Sim	14	29,79	4	28,57	10	71,43			
Tabagismo									
Não	26	55,32	10	38,46	16	61,54	1,35	0,59-3,10	0,477
Sim	21	44,68	6	28,57	15	71,43			
Drogadição									
Não	41	87,23	15	36,58	26	63,42	2,20	0,35-13,74	0,648
Sim	6	12,77	1	16,67	5	83,33			
Tempo sinais/sintomas, semanas									
≤ 3	4	8,51	1	25,00	3	75,00			
≥ 4	43	91,49	15	34,88	28	65,12	1,40	0,24-8,00	0,690
Tosse									
Não	1	2,13	1	100,00	0	0,00			
Sim	46	97,87	15	32,61	31	67,39			
Febre									
Não	8	17,02	3	37,50	5	62,50	1,13	0,41-3,05	0,821
Sim	39	82,98	13	33,33	26	66,67			
Sudorese									
Não	7	14,89	3	42,86	4	57,14	1,32	0,50-3,46	0,676
Sim	40	85,11	13	32,50	27	67,50			
Bacilífero									
Não	9	19,15	5	55,56	4	44,44	1,92	0,89-441	0,239
Sim	38	80,85	11	28,95	27	71,05			
Comprometimento bilateral									
Não	17	36,17	5	21,41	12	78,59			
Sim	30	63,83	11	36,67	19	63,33	1,25	0,52-2,99	0,614
Cavitação pulmonar									
Não	20	42,55	6	30,00	14	60,00			
Sim	27	57,45	10	37,04	17	62,96	1,23	0,54-2,83	0,615
Tipo de estabelecimento									
Ambulatório	23	48,93	9	39,13	14	60,87	1,34	0,60-3,00	0,471
Outros ^a	24	51,07	7	29,17	17	70,83			
Tipo de serviço									
Público	43	91,49	14	32,56	29	67,44			
Privado	4	8,51	2	50,00	2	50,00	1,54	0,53-4,48	0,598
Baciloscopia negativa na fase de ataque									
Sim	33	70,21	10	30,30	23	69,70			
Não	14	29,79	6	42,86	8	57,14	1,41	0,64-3,13	0,406
TDO									
Não	28	59,57	10	35,71	18	64,29	1,13	0,49-2,59	0,769
Sim	19	40,43	6	31,58	13	68,42			
Eventos adversos									
Não	25	53,19	8	32,00	17	68,00			
Sim	22	46,81	8	36,36	14	63,64	1,14	0,51-2,52	0,753
Comunicantes adoecidos									
Não	40	85,11	13	32,50	27	67,50			
Sim	7	14,89	3	42,86	4	57,14	1,32	0,50-3,46	0,676

RP: razão de prevalência; e TDO: tratamento diretamente observado. ^aUrgência/emergência e hospital.

Tabela 2. Variáveis segundo o tipo de recorrência. Carapicuíba, 2000-2012.

Variáveis	Recorrência		Diferença ^a	p
	Recente Média	Tardia Média		
Idade, anos	37,94	30,10	7,84	0,096
Tomadas TA, n	99,57	88,50	11,07	0,667
Tomadas TDO, n	85,00	84,89	0,11	0,419
Falta de tomadas TDO, n	11,22	2,19	9,03	0,119
Ganho de peso em 60 dias de tratamento, kg	1,11	3,39	2,27	0,108
Ganho de peso no final do tratamento, kg	1,78	5,31	3,53	0,045

TA: tratamento autoadministrado; e TDO: tratamento diretamente observado. ^aValores em módulo.

61,7% entre os estudos revisados^(4,6,9,16-20); nossos achados apresentaram uma incidência de RTB dentro do estimado para localidades que apresentam um PCT bem estruturado, variando em 5-6%.^(21,22) Comparando a incidência de RTB em diversas localidades, como na América do Norte e Austrália,^(16,18) consideradas localidades de baixa incidência de tuberculose; Brasil e Espanha,^(19,20) com média incidência, e África do Sul e Etiópia,^(4,20) com alta incidência, nossos achados estão dentro da variabilidade apresentada de acordo com os estudos analisados, independentemente da heterogeneidade e da carga de tuberculose que os mesmos apresentavam.^(3,4,6,12,16-20)

A RTB por recidiva ocorre em períodos mais próximos ao término do tratamento prévio, principalmente entre o 6º e 12º mês^(13,14); por esse motivo, ensaios clínicos de fase 3 para a análise da eficácia de drogas novas ou de esquemas de tratamento para tuberculose realizam o seguimento dos casos até o 18º mês pós-alta (cura) do tratamento prévio.⁽¹³⁾ A recidiva, também denominada de reativação endógena, é causada pela mesma cepa bacteriana do primeiro episódio da doença, provavelmente devido à persistência bacilar. O termo persistência refere-se à capacidade dos bacilos de sobreviverem dormentes dentro de macrófagos alveolares ou em áreas de caseificação, mesmo quando esses são sensíveis aos tuberculostáticos e quando as concentrações bactericidas dos quimioterápicos durante o tratamento são adequadas. Ao encontrar condições favoráveis, esses bacilos se tornam metabolicamente ativos e iniciam a multiplicação celular. Quando essa multiplicação ocorre durante o tratamento, eles são esterilizados completamente pela quimioterapia; porém, se a retomada da atividade metabólica ocorrer após a alta medicamentosa, ocorre a RTB.^(13,23-26)

Vários pesquisadores^(8,12,19,26-30) concordam que a RTB por reinfeção exógena ocorre em períodos mais longínquos ao término do primeiro tratamento, de forma mais constante com o passar do tempo e predominantemente em localidades com média e alta carga de tuberculose, devido à cadeia de transmissão estar ativa. Essa observação foi comprovada experimentalmente em laboratório,⁽²¹⁾ onde se pôde observar que, após a cura, os animais do experimento desenvolveram uma resposta imune antigênica específica transitória, contudo decrescente com o passar do tempo. Essa resistência temporária limitaria a disseminação hematogênica de

novas invasões bacilares e, por inferência, um segundo episódio de tuberculose por infecção exógena precoce.

Identificamos como fator de risco para RTB recente em nosso estudo a baixa escolaridade, que pode ter interferido na adesão ao tratamento. Mesmo sem significância estatística, nos casos de RTB recente, o número de tomadas autoadministradas do medicamento foi superior em relação ao número nos casos de RTB tardia; contudo, não foi possível mensurar exatamente o número de doses ingeridas. Podemos conjecturar uma menor adesão para os casos de RTB recente, reforçando as recomendações de diversos estudos e da Organização Mundial de Saúde para a utilização da modalidade TDO.^(3,14,16,19,24) Há muito tempo a tuberculose é uma doença relacionada com a pobreza e ao baixo desenvolvimento socioeconômico, mensurada indiretamente por níveis educacionais muito baixos ou ausentes^(9,10,12,31); portanto, a pobreza pode estar associada às piores condições de saúde, ou essa última pode limitar as condições e a manutenção do trabalho ou de melhores oportunidades laborais. Essa situação também pode impactar na adesão do tratamento e na irregularidade do uso dos fármacos,^(14,16,19,24) justificando o mecanismo biológico já mencionado anteriormente para a persistência bacilar nos casos de RTB e confirmado por outros estudos.^(32,33)

Em nossa casuística verificamos a associação de RTB recente com os pacientes com menor aumento de peso em kg na alta do tratamento, sugerindo uma maior ativação dos mediadores químicos identificados nos casos de tuberculose e/ou uma menor velocidade na normalização desses. Um ensaio clínico⁽³⁴⁾ concluiu que, nos indivíduos com relatos de emagrecimento prévio ao diagnóstico e posterior aumento de peso inferior a 5% da massa corporal durante o tratamento, havia um maior risco de RTB. A associação entre emagrecimento e RTB foi encontrada em estudos observacionais⁽³⁵⁻³⁷⁾ e em um estudo operacional realizado em Bangladesh,⁽³⁸⁾ assim como essa também já havia sido verificada em experimentos com animais de laboratório.^(23,33) Emagrecimento e desnutrição frequentemente são observados nos doentes com tuberculose; porém, a causa e o efeito são difíceis de serem distinguidos. Sabe-se que o TNF- α é liberado na circulação desses doentes pelas células fagocitárias sensibilizadas e que essa substância está relacionada com emagrecimento e caquexia, o que pode explicar em parte essa queixa

comumente observada nos casos de tuberculose.⁽³²⁻³⁶⁾ Além do TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ e prostaglandinas apresentam concentrações alteradas em indivíduos com caquexia, enfatizando o papel das doenças crônicas, como a tuberculose, no processo do emagrecimento.⁽³⁷⁾

Há potenciais limitações no presente estudo, como vieses de memória e de informação. O primeiro viés seria consequência das respostas autorrelatadas dos pacientes ou de seus responsáveis para algumas das variáveis de exposição, como tempo do início dos sinais e sintomas até o tratamento, assim como presença de tosse, febre e sudorese. As variáveis com possível viés de informação seriam principalmente as comorbidades e os hábitos deletérios, como etilismo, tabagismo e drogadição. Esses dois possíveis vieses podem ter alterado a significância nas análises dessas variáveis. Também não foi possível controlar as variáveis de confusão devido ao pequeno número de casos de RTB ocorridos durante o seguimento da coorte, impossibilitando análises estatísticas estratificadas ou multivariadas entre os dois tipos de RTB analisadas. Outra limitação foi a impossibilidade de distinção do tipo de RTB entre reativação endógena e reinfeção exógena. Os métodos de biologia molecular não são empregados como rotina nos programas brasileiros como já em alguns países, como os Estados Unidos.

Contudo, isso não invalida os resultados do presente estudo. Um fator favorável ao presente estudo é que esse foi um estudo observacional retrospectivo com dados secundários de um PCT municipal, que são muito mais próximos e representativos das práticas clínico-operacionais quotidianas do que em ensaios clínicos controlados.

Em resumo, verificamos, segundo o critério de RTB, uma maior intensidade de recorrências até o 18º mês (RTB recente) e um aumento praticamente constante após aquele período para os casos de RTB tardia, o que está de acordo com a literatura científica. A baixa escolaridade pode indicar uma menor adesão ao tratamento, dificultando a esterilização dos bacilos e facilitando sua persistência em forma dormente, o que mascara a efetividade do tratamento, como também encontrado em nosso estudo. Prolongar o tratamento de acordo com as tomadas em TDO não realizadas, como já preconizado pelo PNCT, poderia ser uma medida para diminuir a RTB recente e também para os casos com ausência ou reduzido aumento de peso ao final do tratamento. Essa variação de peso poderá servir como um marcador biológico que pode ser utilizado pelos serviços de saúde que realizam o tratamento de tuberculose; contudo, esses achados devem ser mais bem estudados por outros estudos sobre RTB.

REFERÊNCIAS

- Dooley KE, Lahlou O, Ghali I, Knudsen J, Elmessaoudi MD, Cherkaoui I, et al. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-140>
- Vynnycky E, Borgdorff MW, Leung CC, Tam CM, Fine PE. Limited impact of tuberculosis control in Hong Kong: attributable to high risks of reactivation disease. *Epidemiol Infect*. 2008;136(7):943-52. <https://doi.org/10.1017/S0950268807008552>
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Datiko DG, Lindtjorn B. Tuberculosis recurrence in smear-positive patients cured under DOTS in southern Ethiopia: retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2009;9:348. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-348>
- Cacho J, Pérez Meixeira A, Cano I, Soria T, Ramos Martos A, Sánchez Concheiro M, et al. Recurrent tuberculosis from 1992 to 2004 in a metropolitan area. *Eur Respir J*. 2007;30(2):333-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005107>
- Millet JP, Orcau A, de Olalla PG, Casals M, Rius C, Caylà JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(10):799-804. <https://doi.org/10.1136/jech.2008.077560>
- Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis: relapse, reinfection, and HIV. *J Infect Dis*. 2010; 201(5): 653-5. <https://doi.org/10.1086/650531>
- Pascopella L, Deriemer K, Watt JP, Flood JM. When tuberculosis comes back: who develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS One*. 2011;6(11):e26541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026541>
- Maehira Y, Chowdhury EI, Reza M, Drahozal R, Gayen TK, Masud I, et al. Factors associated with relapse into drug use among male and female attendees of a three-month drug detoxification-rehabilitation programme in Dhaka, Bangladesh: a prospective cohort study. *Harm Reduc J*. 2013;10:14. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-10-14>
- de Peralta YT, Forment AS, Sánchez EB, Mulet EC, Smith NN. Relapse and associated risk factors in patients with tuberculosis in Santiago de Cuba (2002-2008) [Article in Spanish]. *MEDISAN*. 2010;14(8):1045-53.
- Gomes MG, Aguas R, Lopes JS, Nunes MC, Rebelo C, Rodrigues P, et al. How host heterogeneity governs tuberculosis reinfection? *Proc Biol Sci*. 2012;279(1737):2473-8. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.2712>
- Millet JP, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miró JM, Caylà JA, et al. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse? *PLoS One*. 2013;8(6):e64898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064898>
- Johnson JL, Thiel BA. Time until relapse in tuberculosis treatment trials: implication for phase 3 trial design. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):464. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.186.5.464>
- Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: a population-based epidemiological study. *Ann Epidemiol*. 2005;15(7): 519-25. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.03.002>
- Vieira AA. Fatores associados à recorrência de tuberculose e óbito pós-tratamento no município de Carapicuíba. [thesis]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2015.
- Dobler CC, Marks GB, Simpson SE, Crawford AB. Recurrence of tuberculosis at a Sidney chest clinic between 1994 and 2006: reactivation or reinfection? *Med J Aust*. 2008;188(3):153-5.
- Dobler CC, Crawford AB, Jeffs PJ, Gilbert GL, Marks GB. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting. *Eur Respir J*. 2009;33(1):160-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104108>
- Schneider E, Laserson KF, Wells CD, Moore M. Tuberculosis along the United States-Mexico border, 1993-2001. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16(1): 23-33. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892004000700004>
- Picon PD, Bassanesi SL, Caramori ML, Ferreira RL, Jarczewski CA, Vieira PR. Risk factors for recurrence of tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):572-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000500013>
- Middelkoop K, Bekker LG, Shashkina E, Kreiswirth B, Wood R. Retreatment tuberculosis in a South African community: the role of re-infection, HIV and antiretroviral treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(11): 1510-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0049>
- Woolhiser LK, Hoff DR, Marietta KS, Orme IM, Lenaerts AJ. Testing of experimental compounds in a relapse model of tuberculosis using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-disrupted in

- mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(1):306-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.01346-07>
22. Ruffino-Neto A. Recurrence of tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5): xxvii-xxviii.
 23. Pettit AC, Kaltenbach LA, Maruri F, Cummins J, Smith TR, Warkentin JV, et al. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in low-incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(7):906-11. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0448>
 24. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(10):1153-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-637OC>
 25. Harries AD, Hargreaves NJ, Kwanjana JH, Salaniponi FM. Relapse and recurrent tuberculosis in the context of a national tuberculosis control programme. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(3):247-9. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(00\)90306-7](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(00)90306-7)
 26. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2001;39(6):2213-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.6.2213-2218.2001>
 27. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis.* 2003;3(5):282-7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00607-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00607-8)
 28. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1360-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1081OC>
 29. Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2010; 201(5):704-11. <https://doi.org/10.1086/650529>
 30. Kim L, Moonan PK, Yelk Woodruff RS, Kammerer JS, Haddad MB. Epidemiology of recurrent tuberculosis in the United States, 1993-2010. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(3):357-60. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0640>
 31. Geraldês Santos Mde L, Figueiredo Vendramini SH, Gazetta CE, Cruz Oliveira SA, Scatena Villa TC. Poverty: socioeconomic characterization at tuberculosis. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15 Spec No:762-7.
 32. Campos H. Da infecção pelo M. tuberculosis a doença tuberculosa. *Bol Pneum Sanit.* 1998;6(2):7-34.
 33. Wayne LG, Sohaskey CD. Nonreplicating persistence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:139-63. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.139>
 34. Khan A, Sterling TR, Reeves R, Vernon A, Horsburgh CR. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3): 344-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1834OC>
 35. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax.* 2007;62(11):1003-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.070060>
 36. Rohini K, Surekha B, Srikumar PS, Jyoti S, Mahesh Kumar A. Body weight gain in pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Int J Collab Res Intern Med Public Health.* 2013;5(4):247-54.
 37. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos. Consenso brasileiro de caquexia, anorexia em cuidados paliativos. *Rev Bras Cuid Paliativos.* 2011;3(Suppl 1):4-42.
 38. Aung KJ, Declercq E, Ali MA, Naha S, Datta Roy SC, Taleb MA, et al. Extension of the intensive phase reduces relapse but not failure in a regimen with rifampicin throughout. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):455-61. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0216>