

# Artigo Original

## Fatores de risco para a recidiva da tuberculose\*

Risk factors for recurrence of tuberculosis

Pedro Dornelles Picon<sup>1</sup>, Sergio Luiz Bassanesi<sup>1</sup>, Maria Luiza Avancini Caramori<sup>1</sup>,  
Roberto Luiz Targa Ferreira<sup>2</sup>, Carla Adriane Jarczewski<sup>3</sup>, Patrícia Rodrigues de Borba Vieira<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Identificar fatores de risco para a recidiva da tuberculose. **Métodos:** Estudou-se uma coorte de 610 pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera inscritos para tratamento entre 1989 e 1994 e curados com o esquema contendo rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ). Avaliaram-se os seguintes fatores de risco: idade, sexo, cor, duração dos sintomas, cavitação das lesões, extensão da doença, diabetes melito, alcoolismo, infecção pelo HIV, negatificação tardia do escarro, adesão ao tratamento e doses dos fármacos. Para detecção das recidivas, os pacientes foram seguidos por  $7,7 \pm 2,0$  anos, após a cura, pelo sistema de informação da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. Nas análises utilizaram-se os testes t de Student, qui-quadrado ou exato de Fisher e a regressão de Cox. **Resultados:** Ocorreram 26 recidivas (4,3%), correspondendo a 0,55/100 pessoas-ano. A taxa de recidiva foi de 5,95 e 0,48/100 pessoas-ano, respectivamente, nos pacientes HIV-positivos e nos HIV-negativos ( $p < 0,0001$ ). Na análise multivariada, a infecção pelo HIV [RR = 8,04 (IC95%: 2,35–27,50);  $p = 0,001$ ] e o uso irregular da medicação [RR = 6,43 (IC95%: 2,02–20,44);  $p = 0,002$ ] mostraram-se independentemente associados às recidivas. **Conclusões:** A recidiva da tuberculose foi mais freqüente nos pacientes HIV-positivos e naqueles que não aderiram ao tratamento auto-administrado (esquema-RHZ). Pacientes com pelo menos um destes fatores de risco poderão se beneficiar com a implantação de um sistema de vigilância pós-tratamento para detecção precoce de recidivas. Para prevenir a não-adesão ao tratamento da tuberculose, a alternativa seria a utilização de tratamento supervisionado.

**Descritores:** Tuberculose; Recidiva; Fatores de risco.

### Abstract

**Objective:** To identify risk factors for recurrence of tuberculosis. **Methods:** We studied a cohort of 610 patients with active pulmonary tuberculosis who were enrolled for treatment between 1989 and 1994 and cured using a three-drug treatment regimen of rifampin, isoniazid and pyrazinamide (RHZ). The risk factors studied were age, gender, race, duration of symptoms, lesion cavitation, extent of disease, diabetes mellitus, alcoholism, HIV infection, delayed negative sputum conversion, treatment compliance, and medication doses. In order to detect recurrence, the patients were monitored through the Rio Grande do Sul State Health Department Information System for  $7.7 \pm 2.0$  years after cure. Data were analyzed using the Student's t-test, the chi-square test or Fisher's exact test, and Cox regression models. **Results:** There were 26 cases of recurrence (4.3%), which corresponds to 0.55/100 patients-year. The recurrence rate was 5.95 and 0.48/100 patients-year in HIV-positive and HIV-negative patients, respectively ( $p < 0.0001$ ). In the multivariate analysis, HIV infection [RR = 8.04 (95% CI: 2.35–27.50);  $p = 0.001$ ] and noncompliance [RR = 6.43 (95% CI: 2.02–20.44);  $p = 0.002$ ] proved to be independently associated with recurrence of tuberculosis. **Conclusions:** Recurrence of tuberculosis was more common in HIV-positive patients and in patients who did not comply with the self-administered treatment (RHZ regimen). Patients presenting at least one of these risk factors can benefit from the implementation of a post-treatment surveillance system for early detection of recurrence. An alternative to prevent noncompliance with tuberculosis treatment would be the use of supervised treatment.

**Keywords:** Tuberculosis; Recurrence; Risk factors.

\* Trabalho realizado em Unidade Sanitária da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Porto alegre (RS) Brasil.

1. Doutor em Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto alegre (RS) Brasil.

2. Médico Pneumologista. Hospital Sanatório Partenon da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul – SES/RS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Mestre em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Pedro Dornelles Picon. Rua Filipinas, 295, Jardim Lindóia, CEP 91050-020, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3340-0660/55 51 9985-4908. E-mail: pedpicon@terra.com.br

Recebido para publicação em 13/9/2006. Aprovado, após revisão, em 6/2/2007.

## Introdução

Um esquema de tratamento da tuberculose (TB) é adequado quando proporciona elevadas taxas de cura, poucos efeitos adversos e baixas taxas de recidiva da doença. Com a associação de rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z), esses parâmetros são alcançados desde que os fármacos sejam administrados nas doses corretas e pelo tempo adequado em pacientes sem história de tratamento, ou seja, virgens de tratamento (VT). Assim, podem-se obter taxas de cura próximas a 100%, taxas de troca de esquema por toxicidade menores do que 5% e taxas de recidiva também inferiores a 5%.<sup>(1)</sup>

Vários fatores já foram identificados como associados à ocorrência de recidiva da TB, como, por exemplo, duração do tratamento, atividade bactericida/bacteriostática dos fármacos, modo de administração (diário ou intermitente) e irregularidade de seu uso. Com o surgimento da epidemia de infecção pelo HIV, alguns estudos têm mostrado taxas de recidiva mais elevadas em pacientes infectados (HIV-positivos),<sup>(2-8)</sup> enquanto que outros mostram valores semelhantes.<sup>(9-11)</sup>

O conhecimento dos fatores de risco para a recidiva da TB permite que sejam tomadas providências para garantir o sucesso do tratamento. O presente estudo propõe-se a identificar fatores associados à recidiva em pacientes tratados com o esquema de curta-duração utilizado no Brasil (esquema-RHZ).

## Métodos

O delineamento deste estudo é o de uma coorte histórica. É um estudo observacional controlado que compara a incidência de recidiva em um grupo de pessoas que tiveram TB e foram expostas a uma série de potenciais fatores de risco com a incidência de recidiva em outro grupo de pessoas que também tiveram TB, mas não foram expostas a tais fatores. Inicialmente aferiu-se a exposição e, em um tempo futuro, verificou-se a ocorrência ou não de recidiva. Assim, buscou-se identificar características ou atributos dos pacientes que pudessem estar associados a maior probabilidade de recidiva da TB.

Os fatores de risco estudados foram: idade, sexo, cor da pele, duração dos sintomas, extensão da doença, cavitação à radiografia de tórax, uso irregular dos fármacos, negatificação tardia do escarro (conversão do escarro após o 4º mês de tratamento), presença de diabetes melito (DM), alcoolismo,

doses dos fármacos e infecção pelo HIV. As informações foram coletadas num banco de dados eletrônico, com 152 variáveis, contendo informações sobre os pacientes inscritos para tratamento da TB num ambulatório do Programa de Controle da Tuberculose do Rio Grande do Sul (PCT/RS) em Porto Alegre. Este banco de dados foi criado com o objetivo de estudo e pesquisa em 1989. A qualidade das informações foi garantida por terem sido digitalizadas em tempo real, de forma padronizada e com o devido controle de qualidade por um dos pesquisadores, responsável por 66% das atividades de assistência médica do ambulatório. Este ambulatório atendia cerca de 25% dos casos de TB do município de Porto Alegre.

Considerou-se caso de recidiva todo aquele em que houve desenvolvimento de TB pulmonar bacilífera após 30 dias ou mais da alta por cura. As recidivas foram pesquisadas no sistema eletrônico de informação do PCT/RS até o ano 2000. A ampla cobertura do PCT/RS garantia que praticamente 100% dos casos em tratamento no RS constassem neste sistema.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes oriundos de demanda espontânea que foram seqüencialmente inscritos para tratamento no período 1989-1994 e que preenchessem o seguinte critério de inclusão: ser adulto, VT, com TB pulmonar comprovada por baciloscopia de escarro positiva e curada usando o esquema-RHZ. Dos 1.559 pacientes novos inscritos no período do estudo, 610 preenchem o critério de inclusão.

Na rotina de atendimento, os pacientes eram avaliados quanto a sintomas da TB, alcoolismo e DM e submetidos a baciloscopia de escarro e radiografia de tórax. Durante o tratamento, foram acompanhados mensalmente por meio da evolução clínica e exame de escarro. Um total de 279 pacientes foi testado para HIV pelo método ELISA, sendo os resultados positivos confirmados pela técnica de Western Blot. Como na época o exame anti-HIV não fazia parte da rotina de atendimento, apenas 46% dos pacientes foram testados. Ao final do tratamento, realizou-se radiografia de tórax de controle. O tratamento foi auto-administrado, entregue a cada 30 dias, sendo prescritas RHZ por 2 meses e RH por 4 meses adicionais. Na segunda fase, 12 pacientes HIV-positivos e 9 pacientes com DM receberam RH por 7 meses. Um grupo de 43 pacientes com negatificação tardia receberam RH até apresentarem 3 amostras conse-

cutivas de escarro negativas. As doses dos fármacos foram ajustadas ao peso dos pacientes conforme as normas do PCT/RS (peso < 45 kg, R: 300 mg, H: 200 mg e Z: 1000 mg; de 45-55 kg, R: 450 mg, H: 300 mg e Z: 1500 mg; peso > 55 kg, R: 600 mg, H: 400 mg e Z: 2000 mg).

A duração de sintomas foi definida como o intervalo entre o início dos sintomas respiratórios e o diagnóstico da TB. As lesões pulmonares na radiografia de tórax foram classificadas em 'cavitárias' ou 'não-cavitárias' e como de extensão 'avançada' (comprometendo área maior do que a de um pulmão) ou 'não avançada'. A adesão ao tratamento foi avaliada pela contagem de comprimidos, regularidade no comparecimento às consultas e informações obtidas com o paciente e/ou familiares. Foi considerado alcoolista todo paciente com consumo abusivo de bebidas alcoólicas a ponto de haver prejuízo das suas relações pessoais e/ou profissionais.

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão ou taxa de pacientes com uma dada característica. A variável tempo de sintomas, sem distribuição normal, foi transformada logaritmicamente antes das análises, sendo apresentada como mediana e valores mínimo e máximo. Nas comparações entre os pacientes testados e não testados para HIV, entre o modo de uso dos fármacos e a presença de alcoolismo e DM, foram utilizados os testes t de Student, qui-quadrado ou Exato de Fisher. Os potenciais fatores de risco para recidiva foram analisados pelo modelo de risco proporcional de Cox. Os riscos relativos e os intervalos de confiança (95%) foram estimados para cada variável por análise univariada. As variáveis com valores de  $p < 0,20$  foram incluídas na análise multivariada. Estas análises foram feitas considerando-se todos os 610 pacientes e repetidas nos 279 pacientes testados para HIV. A relação entre o tempo de observação e a ocorrência das recidivas foi analisada graficamente utilizando um diagrama de incidência cumulativa. Nas análises utilizou-se o programa SPSS, versão 12.0. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

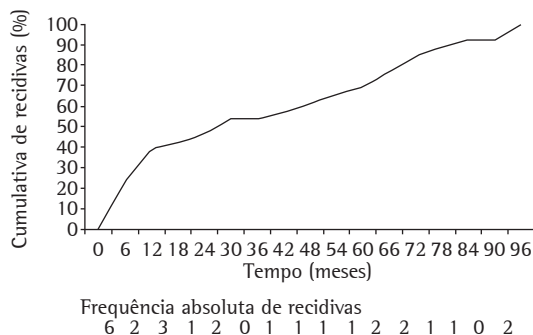
O levantamento dos dados ocorreu num período anterior à existência formal de comitês de ética em pesquisa. Não houve interferência na rotina de atendimento dos pacientes. A autorização da Equipe de Tuberculose da SES/RS para as consultas ao sistema de informações do PCT foi obtida mediante garantia de respeito à privacidade dos pacientes.

## Resultados

A população em estudo foi composta por 610 pacientes com  $36 \pm 14$  anos de idade e com duração dos sintomas de 90 (14-540) dias. Destes, 376 (61,6%) eram do sexo masculino, 476 (78,0%) eram brancos, 134 (22,0%) eram alcoolistas e 54 (8,9%) apresentavam DM. Em 76 (12,5%) pacientes, a doença pulmonar era extensa e em 527 (86,4%), escavada. Houve 75 pacientes (12,3%) que fizeram uso irregular da medicação; a irregularidade foi maior nos alcoolistas do que nos não alcoolistas (20,9 vs. 9,9%;  $p = 0,01$ ) e menor nos pacientes com do que nos sem DM (3,7 vs. 13,1%;  $p = 0,044$ ). Foram testados para HIV 279 pacientes (45,7%), sendo treze (4,6%) HIV-positivos. Os pacientes testados e os não testados para HIV apresentaram características demográficas e clínicas semelhantes.

Após  $7,7 \pm 2,0$  anos de seguimento, foram identificados 26 (4,3%) casos de recidiva da TB (0,55/100 pessoas-ano). As recidivas ocorreram entre 2 e 96 meses após a cura da TB (Figura 1). Dos 6 pacientes (19,2%) que tiveram recidiva nos primeiros 6 meses, 4 (66,7%) usaram a medicação irregularmente, e 2 (33,3%) tiveram negativação tardia do escarro. Destes 6 pacientes, 4 realizaram sorologia para HIV, sendo todos HIV-negativos.

Na análise univariada, os pacientes com e sem recidiva não diferiram quanto a idade ( $33 \pm 12$  vs.  $36 \pm 14$  anos;  $p = 0,243$ ), tempo dos sintomas (90 (15-180) vs. 90 (14-540) dias;  $p = 0,323$ ), sexo, cor da pele, extensão da doença, cavitação à radiografia de tórax, negativação tardia do escarro, presença de alcoolismo e DM (Tabela 1). Também



**Figura 1** - Frequência de recidivas de acordo com o número de meses transcorridos desde a cura até o novo diagnóstico de TB.

**Tabela 1** – Análise univariada de características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com e sem recidiva da tuberculose.

Características	Recidiva		Risco relativo <sup>a</sup> (IC95%)	p
	Presente (n = 26)	Ausente (n = 584)		
Sexo (masculino/feminino)	20/6	356/228	2,10 (0,84-5,22)	0,111
Cor da pele (não-branca/branca)	6/20	128/456	1,09 (0,44-2,72)	0,850
Alcoolismo (sim/não)	9/17	125/459	1,90 (0,85-4,25)	0,121
Diabetes mellitus (sim/não)	0/26	54/530	0,04 (0,00-16,68)	0,301
Cavidades no RX de tórax (sim/não)	24/2	503/66	1,55 (0,37-6,56)	0,551
Tuberculose avançada (sim/não)	6/20	70/511	2,06 (0,83-5,12)	0,122
Negativação do escarro após o 4º mês (sim/não)	3/23	40/544	1,68 (0,55-5,61)	0,396
Modo de uso dos fármacos (irregular/regular)	9/17	66/518	4,02 (1,79-9,01)	0,001
Anti-HIV (positivo/negativo)	4/8	9/258	11,25 (3,38-37,43)	<0,0001

<sup>a</sup>Risco relativo estimado pela razão de risco proporcional de Cox por meio de análise univariada.

não houve diferença quanto às doses de R, H e Z (Tabela 2). As taxas de adesão ou não-adesão ao tratamento (uso regular ou irregular da medicação) e de pacientes HIV-positivos e HIV-negativos foram diferentes entre os 2 grupos (Tabela 1). Foram observadas 4 recidivas nos pacientes HIV-positivos e 8, nos HIV-negativos (30,8 vs. 3,0%) (Tabela 1). Nos pacientes HIV-positivos a recidiva ocorreu entre 15 e 46 meses (média de 27 meses) após a cura, enquanto nos HIV-negativos a recidiva ocorreu entre 2 e 65 meses (média de 19 meses;  $p = 0,548$ ). A incidência de recidiva foi de 5,95/100 pessoas-ano nos pacientes HIV-positivos e de 0,48/100 pessoas-ano nos HIV-negativos.

Na análise multivariada com todos os pacientes, sem incluir o resultado do teste anti-HIV, apenas o uso irregular da medicação mostrou-se associado à recidiva da TB. Na análise multivariada com os 279 pacientes testados para HIV, também a presença de infecção pelo HIV mostrou-se independentemente associada à recidiva da TB (Tabela 3). Como os 2 grupos são semelhantes, os resultados obtidos nos pacientes testados podem, eventualmente, ser aplicados a toda a população estudada.

## Discussão

A recidiva da TB é um novo episódio da doença após a cura de um episódio anterior. Pode ser devida à reativação endógena ou à reinfecção exógena,<sup>(12)</sup> condições indistinguíveis clinicamente,<sup>(13)</sup> mas que podem ser individualizadas com técnicas moleculares.<sup>(12-14)</sup> No RS, estas técnicas não estão disponíveis

na rede pública de atendimento à TB. Porém, sua não utilização não causa maiores prejuízos aos pacientes pois estes, ao recidivarem, recebem novamente o esquema-RHZ, bem indicado tanto na reativação endógena como na reinfecção.

Em locais com baixa incidência de TB, a recidiva geralmente se deve à reativação endógena.<sup>(15)</sup> Onde a incidência é alta, a proporção de casos de recidivas atribuídos à reinfecção pode chegar a 75%.<sup>(12)</sup> A recidiva por reinfecção é um risco constante ao longo do tempo,<sup>(13)</sup> enquanto a recidiva por reativação parece ocorrer mais próxima à cura.<sup>(16)</sup> Nesta série, cerca de 40% dos casos de recidiva ocorreram nos primeiros 12 meses, com probabilidade maior de tratar-se de reativação endógena. Os restantes ocorreram ao longo do período de observação (média de 2 casos ao ano), não sendo possível inferir tratar-se de reativação ou reinfecção (Figura 1).

A cura bacteriológica incompleta é a causa mais importante de reativação endógena, geralmente causada por ingestão irregular dos fármacos. Pode ainda decorrer da utilização de esquemas com pouco poder bactericida, tempo de tratamento inadequado, prescrição de subdoses dos fármacos ou, ainda, escolha inadequada destes, desconsiderando-se a presença de resistência pré-existente.<sup>(4,6,7,13;17,18)</sup> Neste estudo, o esquema utilizado foi adequado em termos de sua composição, tempo de uso, indicação (pacientes VT em ambiente de baixa prevalência de resistência primária) e doses prescritas. Foram utilizadas doses de H acima dos 5mg/kg de peso recomendadas para adultos, pela formulação da cápsula (300 mg de R e 200 mg de H), que não

**Tabela 2** – Doses dos fármacos (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) no início do tratamento em relação à presença ou não de recidiva da tuberculose.

	Recidiva		p
	Presente (n = 26)	Ausente (n = 584)	
Rifampicina (mg/kg)	10,6 ± 1,3	10,4 ± 1,3	0,461
Isoniazida (mg/kg)	6,9 ± 1,0	6,8 ± 1,0	0,698
Pirazinamida (mg/kg)	29,2 ± 3,3	29,2 ± 3,1	0,971

Dados apresentados como médias e desvio padrão.

permite prescrever a dose ideal de H sem comprometer, para baixo, a dose de R.<sup>(19)</sup>

Neste estudo, somente o uso irregular da medicação e a infecção pelo HIV mostraram-se relacionados com taxas maiores de recidiva. Diferentemente de estudos prévios que demonstraram ser a recidiva mais freqüente nos pacientes com DM, nos com doença extensa e naqueles com cavidades nas lesões pulmonares no início do tratamento, estes fatores não foram confirmados como risco de recidiva. Quanto ao DM, é possível que os resultados ora obtidos se devam, principalmente, à maior adesão ao tratamento. Não foi possível avaliar se o prolongamento do tratamento nos diabéticos desempenhou algum papel na prevenção de recidivas devido ao pequeno número de casos tratados por 9 meses.

A irregularidade do uso dos fármacos é reconhecida como responsável pelos maus resultados no tratamento da TB. O alcoolismo tem sido identificado como importante preditor de irregularidade desde o início da quimioterapia da TB, sendo fator comum de abandonos, falências, óbitos e recidivas da TB.<sup>(20)</sup> Em estudos recentes, a inadequada adesão ao tratamento tem sido fator de risco significativo para a recidiva da TB em pacientes HIV-positivos.<sup>(6,21)</sup> Neste estudo, o alcoolismo foi mais freqüente entre os pacientes que usaram irregularmente a medicação do que naqueles que a usaram regularmente. No entanto, o uso abusivo de álcool, na sua relação com a recidiva, deixa de ser importante quando se considera o uso irregular da medicação, pois o que leva à recidiva da TB não é o alcoolismo, mas, sim, a não-adesão ao tratamento.

As taxas de recidivas de 5,95/100 pessoas-ano nos pacientes HIV-positivos e de 0,48/100 pessoas-ano nos HIV-negativos [RR 8,04 (IC95%: 2,35-27,50); p = 0,001] assemelham-se às obtidas no estudo

haitiano, o qual encontrou 4,8 vs. 0,4/100 pessoas-ano [RR = 10,7 (IC95%: 1,4-81,6; p = 0,004)].<sup>(5)</sup> O estudo queniano encontrou um RR de recidiva de 33,8 (IC95%: 4,3-264; p = 0,001),<sup>(3)</sup> possivelmente por ter sido usado o esquema-STH, de menor poder esterilizante que o esquema-RHZ. Essas taxas maiores de recidiva nos pacientes HIV-positivos do que nos HIV-negativos foram confirmadas em outros estudos: 8,2 vs. 2,2/100 pessoas-ano (p < 0,001)<sup>(4)</sup> e 2,0 vs. 0,4/100 pessoas-ano (p < 0,001)<sup>(6)</sup>. Estudos realizados somente com pacientes HIV-positivos obtiveram taxas elevadas de recidiva: 7,9/100 pessoas-ano<sup>(21)</sup> e 9,7/100 pessoas-ano.<sup>(22)</sup>

Uma limitação de muitos desses estudos é a falta de informação acerca do grau de comprometimento da imunidade dos pacientes HIV-positivos, pois a severidade da imunossupressão é preditora de recidiva da TB.<sup>(21,23)</sup> Num desses estudos, as recidivas nos pacientes HIV-positivos ocorreram somente nos indivíduos com sintomas determinados pelo HIV, os quais são indicativos de estágio mais avançado de imunossupressão.<sup>(5)</sup> Em outros, contagens baixas de CD4 mostraram-se associadas à maior probabilidade de recidiva.<sup>(21,24)</sup> Além da limitação imposta pelo pequeno número de pacientes HIV-positivos do presente estudo, este tópico também não foi investigado. Como o tratamento da AIDS era pouco efetivo na época em que os pacientes foram recrutados, é de se pressupor que a imunidade de muitos pacientes estivesse comprometida.

Se a elevada taxa de recidiva da TB em pacientes HIV-positivos se deve à deterioração da imunidade, recidivas por reinfecção seriam mais freqüentes em locais de alta prevalência de TB. Nestes locais, indivíduos curados de TB apresentam probabilidade quatro vezes maior de desenvolver a doença quando reinfecados do que os VT.<sup>(14)</sup> Esta maior taxa de adoecimento entre os curados do que entre os VT também foi observada nos pacientes tratados com a *highly active antiretroviral therapy* (HAART) (11,3 vs. 3,0/100 pessoas-ano; p = 0,02).<sup>(25)</sup> O papel da reinfecção como causa de recidiva em pacientes HIV-positivos em ambientes de alta prevalência já foi bem demonstrado.<sup>(12)</sup>

As recidivas neste estudo podem ser decorrentes de reinfecção, pois em Porto Alegre, onde há alta prevalência de TB e de infecção pelo HIV, as oportunidades de contágio são múltiplas e se ampliam na medida em que os pacientes HIV-positivos curados de TB, e muitas vezes imunossuprimidos, freqüentam locais

**Tabela 3** – Fatores de risco significativos para recidiva nos pacientes testados para HIV em análise multivariada de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox.

Fatores de risco	Coefficiente	Erro padrão	Risco relativo	Intervalo de confiança de 95%	p
HIV-positivo	2,08	0,63	8,04	2,35-27,50	0,001
Uso irregular da medicação	1,82	0,59	6,43	2,02-20,44	0,002

de maior risco de contágio, como as salas de espera dos serviços de saúde. A deficiência imunológica e as conseqüentes reinfecções ocorrem basicamente nos pacientes que não aderem ou que não respondem à HAART ou naqueles não tratados ou tratados com esquema anti-retroviral não efetivo. Esta pode ser uma explicação para a alta incidência de recidiva nos pacientes HIV-positivos deste estudo, conduzido em época anterior à HAART, apesar de o tratamento da TB ter sido prolongado para 9 meses em 92% dos pacientes portadores do vírus. O uso da HAART reduz a incidência de TB nos pacientes HIV-positivos.<sup>(24,26,27)</sup> Num destes estudos, a incidência de TB foi menor nos tratados com HAART do que nos não tratados (2,4 vs. 9,7/100 pessoas-ano; p = 0,0001), sendo, respectivamente, de 3,4 e 17,5/100 pessoas-ano nos pacientes com contagens de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.<sup>(24)</sup> A taxa de TB nos pacientes com CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup> foi de 2,0 e 3,6/100 pessoas-ano, respectivamente, no grupo com e sem HAART,<sup>(24)</sup> valores maiores que nos pacientes HIV-negativos.<sup>(28)</sup> Em outro estudo, a duração do tratamento da TB por menos de 9 meses e uma resposta inadequada à HAART estavam independentemente associadas à ocorrência de recidiva em pacientes HIV-positivos.<sup>(29)</sup>

Esses fatos salientam a importância de se proteger os pacientes HIV-positivos, tanto os VT como os curados de TB. Uma medida seria o uso regular da HAART nos pacientes mais imunocomprometidos<sup>(24,29)</sup> e, nos pacientes sem indicação de HAART e com contagens maiores de CD4, a alternativa seria a utilização da H.<sup>(24)</sup> Um estudo mostrou que o efeito protetor da H na redução do risco de TB em pacientes HIV-positivos foi de 38%, com redução maior (46%) entre os VT.<sup>(30)</sup> No estudo haitiano,<sup>(5)</sup> os pacientes HIV-positivos que utilizaram H por 12 meses após a cura apresentaram taxas menores de recidiva. No estudo zairense,<sup>(8)</sup> a taxa de recidiva foi menor quando se manteve o uso de RH por mais 6 meses do que quando esses fármacos foram suspensos no final do 6º mês (respectivamente 1,9 e 9,0%; p < 0,01). No estudo

nova-iorquino,<sup>(6)</sup> a recidiva foi maior nos pacientes tratados por 9 meses do que naqueles tratados por mais tempo (respectivamente 7,9% vs. 1,4%; p < 0,001). No estudo madrileno,<sup>(21)</sup> as taxas foram 1,7 e 10,9/100 pessoas-ano (p < 0,001), respectivamente, nos tratados por mais de 9 meses e nos tratados por menos tempo. Esses estudos mostram que o prolongamento do tratamento nos pacientes HIV-positivos diminui a taxa de recidiva.

Os resultados deste estudo indicam que o uso irregular dos fármacos e a infecção pelo HIV são fatores de risco independentes para a recidiva da TB curada com esquema-RHZ auto-administrado. Sendo assim, os pacientes curados da TB que apresentarem pelo menos um destes fatores de risco poderão se beneficiar com a implantação de um sistema de vigilância pós-tratamento para que eventuais recidivas possam ser detectadas precocemente. Para prevenir a irregularidade do tratamento anti-TB, especialmente em locais de alta prevalência de TB e de HIV, torna-se mais importante o tratamento supervisionado da TB. Para os pacientes HIV-positivos, pode ser cogitada a utilização de H após a cura da TB. No entanto, estudos clínico-epidemiológicos são necessários para avaliar a relação custo-benefício desta quimioprofilaxia assim como a sua duração.

## Referências

1. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990;112(6):397-406.
2. Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, Willame JC, Jeugmans J, Kaboto M, et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(4):750-5.
3. Hawken M, Nunn P, Gathua S, Brindle R, Godfrey-Faussett P, Githui W, et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet.* 1993;342(8867):332-7.

4. Mallory KF, Churchyard GJ, Kleinschmidt I, De Cock KM, Corbett EL. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(5):455-62.
5. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD Jr, Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9240):1470-4.
6. Driver CR, Munsiff SS, Li J, Kundamal N, Osahan SS. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1762-9.
7. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis.* 2003;37(1):101-12.
8. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med.* 1995;332(12):779-84.
9. Connolly C, Reid A, Davies G, Sturm W, McAdam KP, Wilkinson D. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *AIDS.* 1999;13(12):1543-7.
10. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS.* 1999;13(14):1899-904.
11. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, Cantave M, Johnson MP, Atkinson J, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):1034-8.
12. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet.* 2001;358(9294):1687-93. Erratum in: *Lancet.* 2002;359(9323):2120.
13. 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.
14. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1430-5.
15. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, Khan A, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1360-6.
16. de Boer AS, Borgdorff MW, Vynnycky E, Sebek MM, van Soolingen D. Exogenous re-infection as a cause of recurrent tuberculosis in a low-incidence area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(2):145-52.
17. Quy HT, Lan NT, Borgdorff MW, Grosset J, Linh PD, Tung LB, et al. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(7):631-6.
18. Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(5):556-61.
19. Petri Jr WA. Drugs Used in the Chemotherapy of Tuberculosis, *Mycobacterium avium* Complex Disease, and Leprosy. In: Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001.p. 1171-88.
20. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis. Epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest.* 1997;111(5):1168-73.
21. Pulido F, Pena JM, Rubio R, Moreno S, Gonzalez J, Guijarro C, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 1997;157(2):227-32.
22. Okwera A, Johnson JL, Luzze H, Nsubuga P, Kayanja H, Cohn DL, et al. Comparison of intermittent ethambutol with rifampicin-based regimens in HIV-infected adults with PTB, Kampala. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):39-44.
23. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, Gachuhi R, Maltas G, Wendel K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):731-6.
24. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet.* 2002;359(9323):2059-64.
25. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):123-7.
26. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS.* 2000;14(13):1985-91.
27. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002;34(4):543-6.
28. Yew WW, Leung CC. Update in tuberculosis 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):491-8.
29. Lopez-Cortes LF, Marin-Niebla A, Lopez-Cortes LE, Villanego I, Rodriguez-Diez M, Pascual-Carrasco R. Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(12):1385-90.
30. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA.* 2005;293(22):2719-25.