



BOLETIM DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA

VOL. 9 - Nº 1 - Jan/Jun - 2001
ISSN - 0103 - 460X

- Editorial

Tuberculose - mobilização social, política e técnica e os programas de controle.

- Tuberculose no idoso: Estado de São Paulo, 1940 - 1995.

- Tratamento supervisionado em tuberculose no Município de Taboão da Serra, São Paulo, 1998 - 1999.

- O perfil epidemiológico dos casos de tuberculose notificados em Hospital Terciário. Ribeirão Preto - São Paulo.



CRPHF

Centro de Referência Professor Hélio Fraga
Centro Nacional de Epidemiologia - Fundação Nacional de Saúde
Ministério da Saúde

EDITORIAL

TUBERCULOSE - MOBILIZAÇÃO SOCIAL, POLÍTICA E TÉCNICA E OS PROGRAMAS DE CONTROLE.

Gilmário M. Teixeira
Editor

A frustração de alguns anos atrás, determinada pelo fracasso - à luz de expectativas até certo ponto ingênuas - das ações desenvolvidas para derrotar a tuberculose, está, certamente, entre os agentes motivadores da mobilização social, política e técnica que presenciamos no alvorecer deste milênio, para retomar, sob novas estratégias, a luta para conter esta insólita pandemia.

Neste caminho, os anos noventa testemunharam o fortalecimento da então Unidade de Tuberculose da OMS e o estabelecimento de políticas de parcerias com governos, organizações não-governamentais e financeiras, o que deu lugar a importantes ações como: a estruturação do Programa Mundial de Tuberculose, a declaração da tuberculose como emergência mundial, o novo enfoque do tratamento supervisionado como estratégia fundamental de controle - DOTS, a implantação da “Stop TB”, a Conferência Mundial sobre a Tuberculose e o Desenvolvimento Sustentável, a Aliança Mundial para o Desenvolvimento de Drogas anti-Tuberculose, a participação do Grupo de Países Desenvolvidos no plano mundial de controle, a inclusão da tuberculose entre as metas da Conferência de Cúpula do Milênio das Nações Unidas e tantas outras. Todas estas iniciativas estão empenhadas em dar mais racionalidade, inteligência e dinamismo às ações mundiais voltadas para a eliminação da tuberculose, uma doença devastadora que atravessando milênios, chega ao nosso tempo ainda com força de representar uma pesada carga de sofrimento e morte.

Destaques destes empreendimentos foram o desenvolvimento de ações da organização “Stop TB” e a Conferência Ministerial sobre a Tuberculose e o Desenvolvimento Sustentável.

A iniciativa “Stop TB” da OMS, se define como um movimento global destinado a acelerar a ação política e social para deter a expansão da tuberculose no mundo. Trata-se de uma coalizão de parceiros - Organização Mundial de Saúde, Banco Mundial, organizações não-governamentais, entidades filantrópicas - cuja missão anunciada é a de assegurar os meios para que todo portador de tuberculose tenha acesso ao diagnóstico, ao tratamento e à cura e, desta forma, reduza o tributo social e econômico que esta doença exerce sobre as famílias, as comunidades e as nações. Um de seus lemas - uma visão de otimismo e confiança - proclama um mundo livre da tuberculose, no qual a primeira criança nascida neste milênio verá a tuberculose eliminada durante sua vida.

A Conferência, realizada em Amsterdã em março de 2000, reuniu os 20 países que abrigam 80% da carga mundial de tuberculose. Após análise situacional do problema em suas áreas mais críticas, foi produzida a “Declaração de Amsterdã para deter a Tuberculose”, documento que se tornou um marco sinalizador do início de uma nova idade na história dessa luta. Nele, os participantes: a) **observaram** que a tuberculose continua sendo uma alarmante causa de sofrimento e morte, de agressão a homens e mulheres em seus anos mais produtivos, de envolvimento dos mais pobres e marginalizados e, em sua associação com a aids, de bloqueio do desenvolvimento das comunidades; b) **reconheceram** que a tuberculose constitui um problema sócio econômico que não se resolve só com a ação do setor saúde; c) **afirmaram** que o tratamento da tuberculose é parte integrante da atenção primária de saúde e a estratégia DOTS da OMS é o instrumento necessário para enfrentar a doença e prevenir o aparecimento da resistência aos medicamentos; d) **comprometeram-se** a acelerar o combate à tuberculose mediante a ampliação da cobertura, a disponibilidade de recursos humanos e financeiros, a garantia da oferta dos medicamentos, o envolvimento de todos os segmentos da sociedade e a elaboração e execução de um acordo mundial para deter a doença.

A estas iniciativas é oportuno acrescentar os recentes movimentos que, a exemplo do que se conhece sobre outras doenças, encaram o problema da tuberculose sob a ótica dos Direitos Humanos. Trata-se de uma abordagem integralizadora que procura reunir os condicionantes da doença, com ênfase naqueles de ordem social, para analisá-

los um a um e, ao mesmo tempo, expressar a carga de sua influência e o papel que a supressão ou atenuação desses fatores teria na dinâmica do processo que leva à conquista do objetivo maior - deter a tuberculose.

Estes pactos e compromissos que agora envolvem recursos expressados em bilhões de dólares e mobilizam forças poderosas da sociedade e dos governos, propõem-se a desenvolver uma ação planetária que exige dos países, sobretudo daqueles que enfrentam a maior carga de tuberculose, uma pronta revitalização de seus programas de controle com o objetivo de capacitá-los para incorporar-se a esta nova cruzada.

Sabemos, por experiência e conhecimento da história, que todos esses propósitos, por mais pertinentes e sólidos que sejam, esvanecem-se quando não são amparados por ações organizadas, envolvendo governos e comunidades, para executar as estratégias e técnicas capazes de romper a cadeia de fatores que sustentam a situação atual da tuberculose nas comunidades. Em outras palavras, mais que nunca, é imprescindível a existência de um Programa de Controle da Tuberculose, com estruturas de coordenação nos diferentes níveis de governo e ancorado nos modernos princípios de administração e políticas de saúde, ou seja, descentralizado, integrado às demais ações dos sistemas público e privado, acessível a toda a população e presente na extensão do território nacional.

No Brasil, apesar de algumas fraquezas identificadas, em tempos recentes, na estrutura e desempenho do Programa de Controle da Tuberculose e da sensação experimentada pelos que estão no trabalho de campo de que o Programa como que se lhes vai das mãos, estão dadas as condições para que o país se engaje, plenamente, na ação global cuja meta mais próxima - não estamos longe dela - é, até o ano 2005, diagnosticar 70% dos casos infecciosos e curar 85% dos casos diagnosticados.

Sem dúvidas, em termos de controle de tuberculose, dispomos de significativa massa crítica, representada por uma ampla rede de serviços, suprimento gratuito da quimioterapia para casos novos e multirresistentes, um número importante de agentes multiplicadores do conhecimento técnico distribuídos no país, centros de apoio técnico-científico e de formação de recursos humanos e, o que é mais importante, abertura para atuar como ação integrada, parceirizada, ou associada a outros programas como os de Ações Básicas, Saúde da Família, Hanseníase, Aids e outros.

A mobilização de todos estes recursos em uma estrutura de saúde municipalizada de um país-continente, é façanha que só pode ser enfrentada por uma força-tarefa, com poderes de mobilização social, política e técnica, para formar uma consciência do problema, redirecionar as estruturas de suporte das ações para o alcance das novas estratégias, capacitar o exército de agentes de saúde responsável pela extensão da cobertura, em resumo, implementar o plano, estabelecer os mecanismos de monitoração e avaliação e, o que é mais difícil, deixá-lo consolidado para atuar, independente do momento político, até que os indicadores epidemiológicos sinalizem que o país saiu da área de risco.

Vivemos um momento impar dessa luta, caracterizado pela mobilização global da sociedade, dos governos e dos organismos internacionais de apoio técnico e financeiro, condição que nos obriga a movimentar, com responsabilidade e altruísmo, tudo o que sabemos e dispomos para controlar a tuberculose.

São inúmeras e variadas as causas que justificam o engajamento do Brasil nesta nova etapa da luta – pesada carga de doentes, “ know-how” para manejar o problema, infra-estrutura ampla e mobilizável - e se não fossem bastantes restariam a da solidariedade com o sofrimento humano causado pela doença e a da construção de uma via para que todo portador de tuberculose tenha acesso a um dos benefícios consagrados na Declaração Universal dos Direitos Humanos - o Direito à Saúde.

TUBERCULOSE NO IDOSO: ESTADO DE SÃO PAULO, 1940 – 1995

Eduardo Osvaldo Mishima¹ e Péricles Alves Nogueira²

Resumo

Introdução: O aumento populacional dos idosos é acompanhado pelo crescimento da tuberculose, o que traz a necessidade de pesquisas neste segmento etário. **Objetivo:** Estudar a mortalidade por tuberculose todas as formas em pessoas idosas e subgrupos, 60 a 69 anos e 70 anos e mais, Estado de São Paulo, 1940-1995. **Metodologia:** A partir dos dados populacionais e dos óbitos obtidos na Fundação SEADE, foram calculados coeficientes de mortalidade/100.000 hab. separados por grupos etários, distribuídos em tabelas quinquenais e por quatro períodos-chave: pré-quimioterapia; quimioterapia; desenvolvimento econômico e políticas de Saúde Pública; período da crise econômica e da SIDA. **Resultados:** Entre 1940-1995 o coeficiente de mortalidade entre os idosos diminuiu menos do que na população global. No primeiro, segundo e terceiro períodos, os idosos mantiveram descensos importantes, estagnando a partir de 1980. No subgrupo “70 anos e mais”, o descenso foi menor do que nas pessoas do grupo etário “60-69 anos”. **Discussão:** Nos idosos, os coeficientes diminuíram desde 1940-1945; mantiveram descensos com ajuda da quimioterapia no segundo período; e, beneficiados pelo desenvolvimento sócio-econômico e pelas políticas de Saúde Pública do terceiro período, mantiveram quedas até o primeiro quinquênio (1980-1985) do último período. Porém, a partir do período 1985-90, os coeficientes estagnaram devido à crise econômica e ao advento da SIDA. **Conclusão:** A mortalidade por tuberculose decresceu menos nos idosos, aumentando sua participação para um quarto dos óbitos em 1995, sendo o subgrupo “70 anos e mais” responsável pela metade das mortes; por isso, este grupo etário merece atenção especial daqueles que lidam com a tuberculose.

Descritores: Tuberculose no idoso. Epidemiologia da tuberculose. Mortalidade por tuberculose.

Summary

Introduction: The increase in the elderly population has been accompanied by an increase in the prevalence of tuberculosis, which raises the need for research into this age group. **Objective:** Study the death rate from tuberculosis in all its form in the elderly and in the subgroups, 60 to 69 years and 70 years of age and above, in the state of São Paulo, Brazil, 1940-1995. **Methodology:** Mortality coefficients/100,000 inhabitants were calculated on the basis of populational data and of those taken from the death data obtained from the SEADE Foundation, and separated into age groups, distributed in five-year tables by four key periods: prior to chemotherapy; chemotherapy; economic development and Public Health policies; and period of economic crisis and AIDS. **Results:** Between 1940 and 1995 the mortality coefficient among the elderly diminished less than that of the general population. In the first, second and third periods the elderly maintained considerable reductions which leveled out between 1980 and 1995. In the subgroup of 70 years of age and above the reduction was less than that for persons of 60-69 years of age. **Discussion:** Among the elderly the coefficients diminished as from 1940-1945 and the reduction was maintained with the help of chemotherapy in the second period and further, benefited by socio-economic development and Public Health policies in the third period, continued to fall into the first five years, 1980-1985, of the last period. However, as from 1985-1990 the coefficients stagnated due to the economic crisis and the advent of AIDS. **Conclusion:** Mortality from tuberculosis diminished less among the elderly, increasing its participation to a quarter of the total deaths in 1995, the subgroup of 70 years of age and above accounting for half of these; thus this age group is deserving of special attention on the part of those who deal with tuberculosis.

Key words: Tuberculosis in the elderly. Epidemiology of tuberculosis. Mortality from tuberculosis.

Recebido em 30/04/2001 . Aprovado em 31/05/2001.

1- Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Estadual;
2- Professor Doutor Titular da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Introdução

A tuberculose é uma doença provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, cujas origens prováveis remontam há cerca de 8000 a 4000 anos a.C., mas cuja presença incontestemente no ser humano foi encontrada em múmias descobertas em Tebas e datadas como sendo de 1.000 a.C.⁽¹⁾.

Foi no século XVIII que a tuberculose atingiu picos epidêmicos na Europa, quando foi responsável por 25% de todos os óbitos⁽²⁾. Graças a vários fatores, sendo os principais as melhorias sócio-econômicas da população e os investimentos na atenção à saúde, os indicadores de mortalidade por tuberculose começaram a apresentar quedas a partir do final do século XIX. No final da década de 1940, descensos maiores nos coeficientes, provocados pela introdução do tratamento quimioterápico e pelas ações públicas de combate à doença começaram a ser observados.

A partir de 1985, coincidindo com o aparecimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), a crise econômica mundial e a emigração de refugiados oriundos de países em desenvolvimento para os países industrializados detectou-se, nestes países, uma reversão da curva descendente de incidência da tuberculose, prenunciando o recrudescimento desta doença, cognominada em épocas passadas como “Peste Branca”.

Com a queda nos indicadores da tuberculose, notou-se, principalmente nos países desenvolvidos, que os idosos (considerados nestes países as pessoas com 65 anos e mais) começaram a ser proporcionalmente mais acometidos, chegando a representar até 84% dos óbitos específicos no Canadá, em 1995, e 60% nos EUA, em 1994⁽³⁾. Esta tendência também foi detectada em países em desenvolvimento como na Argentina, em 1993, com percentuais de 40%; México, em 1995, com 36% e Brasil, em 1992, com 21%⁽³⁾.

Estudos de mortalidade por tuberculose, realizados na cidade de São Paulo, mostraram que, em 1968, os idosos (consideradas as pessoas com 60 anos e mais, segundo recomendação da OMS para os países em desenvolvimento), subdivididos nos subgrupos de “60 a 69 anos” e “70 anos e mais”, foram os que tiveram os maiores coeficientes de mortalidade por 100.000 habitantes. por *tuberculose todas formas*, respectivamente, 47,6/100.000 hab e 51,5/100.000 hab⁽⁴⁾.

Outro estudo⁽⁵⁾, na mesma cidade, mostrou que, de 375 óbitos ocorridos entre pessoas com 15 anos e mais cuja causa principal ou associada foi a tuberculose, 19,8% foram de pessoas com 60 anos e mais.

Os fatores responsáveis por esta migração dos picos de mortalidade para as idades mais avançadas são imputados, principalmente, ao aumento da população idosa, às condições próprias da idade, aos componentes sócio-econômicos e às políticas de saúde.

Um dado muito importante é o aumento no número de idosos em todo o mundo, com projeções da Organização das Nações Unidas⁽⁶⁾ prevendo um crescimento de 102% na população mundial e de 224% de aumento dos idosos, no período de 1975 a 2025. O mais preocupante é que 2/3 deles estarão vivendo em países em desenvolvimento, nos quais não foram criadas condições sociais nem econômicas para absorver este contingente etário em rápido crescimento.

No Brasil⁽⁶⁾, observa-se que, no período de 1980 a 1991, enquanto a população com menos de 20 anos teve crescimento de 12%, a população idosa aumentou em 46%. Neste ritmo, projeta-se para o ano de 2025 que 15,1% da população estarão com idade igual ou acima de 60 anos, situando o Brasil como o sexto país com maior contingente de idosos no mundo.

O que mais preocupa neste acelerado envelhecimento da população mundial é a constatação de que, nos países desenvolvidos, o aumento no número de idosos foi gradativo e concomitante com as melhorias econômicas e sociais. Nos países em desenvolvimento, tal mudança ocorre num período menor e num contexto de enormes dificuldades sociais e grave crise econômica, com repercussões negativas na assistência à saúde e à previdência, com as aposentadorias cada vez mais insuficientes para atender às necessidades básicas.

Deste modo, além de conviverem com os males próprios da idade avançada, como: diminuição da capacidade física e mental, perda de memória, maior susceptibilidade de adoecer e maior dependência nas suas atividades diárias, somam-se as condições de vida difíceis do passado, agravadas pela deterioração social advinda da velhice⁽⁸⁾.

O crescimento populacional dos idosos, associado ao recrudescimento da tuberculose, impõem maior preocupação para os estudiosos e para as autoridades responsáveis pela Saúde Pública,

justificando estudos pormenorizados e ações mais incisivas contra esta doença.

Métodos

Este trabalho é um estudo da evolução histórica da mortalidade por *tuberculose todas as formas*, tanto em termos de participação percentual dos óbitos quanto de seus coeficientes de mortalidade, com ênfase nos idosos (60 anos e mais e subgrupos 60 a 69 anos e 70 anos e mais) no Estado de São Paulo, abrangendo o período de 1940 a 1995.

Para as análises, foram obtidos dados populacionais e de óbitos fornecidos pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados – Seade. A partir destas informações, foram elaboradas tabelas quinquenais com os números de óbitos, percentuais de participação, coeficientes de mortalidade por 100.000 hab. e tabelas englobando quinquênios em períodos denominados chaves, contendo as variações percentuais dos coeficientes, que são os seguintes:

- primeiro período-chave: 1940–1945 (um quinquênio) - época anterior à descoberta dos quimioterápicos eficazes para o tratamento da tuberculose;
- segundo período-chave: 1945–1960 (três quinquênios) - descoberta e consolidação do uso dos quimioterápicos e criação da Campanha Nacional de Luta Contra a Tuberculose;
- terceiro período-chave: 1960 a 1980 (quatro quinquênios) - adoção de normas técnicas para o controle da tuberculose, padronização do uso dos quimioterápicos e crescimento econômico;
- quarto período-chave: 1980 a 1995 (três quinquênios) - adoção da quimioterapia de curta duração, advento da SIDA, retração econômica e problemas na saúde pública.

No cálculo das variações dos coeficientes inter-períodos-chaves, tomou-se a diferença percentual entre o coeficiente do ano inicial e o do final do período estudado.

Resultados

O estudo, segundo a Tabela 1, mostra que o número de óbitos por *tuberculose todas as formas*, em todas as idades, no Estado de São Paulo diminuiu

de 1940 até 1985; porém, a partir deste ano, aumentaram os óbitos nos dois quinquênios seguintes.

Tabela 1. Números de óbitos, percentuais de participação e coeficientes de mortalidade por tuberculose, todas as formas, de pessoas com 60 anos e mais e de todas as idades, Estado de São Paulo - 1940 a 1995.

Ano	60 anos e mais N.	anos e mais %	Coef.*	Todas as Idades N.	%	Coef.*
1940	275	5,1	93,4	5366	100,0	74,9
1945	279	4,7	81,0	5939	100,0	73,3
1950	263	6,2	65,7	4239	100,0	46,4
1955	291	10,4	56,0	2805	100,0	25,9
1960	354	12,8	53,0	2766	100,0	21,6
1965	370	15,3	44,6	2424	100,0	16,1
1970	354	20,1	34,6	1763	100,0	10,0
1975	379	23,5	29,8	1613	100,0	7,7
1980	351	26,3	22,4	1337	100,0	5,4
1985	273	27,3	14,3	1001	100,0	3,6
1990	359	27,4	15,4	1308	100,0	4,2
1995	392	25,3	14,3	1549	100,0	4,6

Fonte: Fundação SEADE (dados brutos)

* por 100.000 hab.

Os coeficientes de mortalidade por 100.000 hab. também apresentaram quedas até 1985, quando passaram a aumentar.

Os óbitos entre os idosos oscilaram de maneira inconstante até 1980 quando, após uma queda entre os anos de 1980 - 1985, apresentaram aumentos nos dois últimos quinquênios.

Os coeficientes de mortalidade entre os idosos mantiveram descensos constantes, com exceção do ano de 1990, quando ocorreu um aumento, seguido por queda em 1995.

Em valores percentuais, ocorreram aumentos nos óbitos específicos entre os idosos, começando com 5,1%, em 1940, até chegar a 25,3%, em 1995.

De acordo com a Tabela 2, observa-se que as variações percentuais nos períodos-chaves, resultaram no seguinte: no primeiro e no quarto períodos, ocorreram quedas maiores nos coeficientes de mortalidade entre os idosos em relação à população geral e, no segundo e terceiro períodos, as maiores quedas foram no segmento “todas as idades”.

Tabela 2. Diferenças percentuais entre os coeficientes de mortalidade por tuberculose, todas as formas, por 100.000 hab., com 60 anos e mais e todas as idades, entre os períodos chaves, Estado de São Paulo - 1940 a 1995.

Anos	60 anos e mais %	Todas as idades %
1940 a 1945	-13,3	-2,1
1945 a 1960	-34,6	-70,5
1960 a 1980	-57,7	-75,0
1980 a 1995	-36,2	-14,8
1940 a 1995	-84,7	-93,9

Fonte: Fundação SEADE (dados brutos).

Acompanhando as quedas percentuais dos coeficientes, vê-se que, tanto no grupo dos idosos quanto no grupo “todas as idades”, foram ocorrendo descensos gradativamente maiores até o terceiro período. No quarto período-chave, principalmente no grupo “todas as idades”, os valores percentuais mostram um refreamento nas quedas dos coeficientes.

No segundo período-chave, chama a atenção a queda percentual dos coeficientes entre os idosos, pois foi a metade da ocorrida no segmento “todas as idades”.

Na Tabela 3, o subgrupo “70 anos e mais”, a partir de 1955, passa a ter coeficientes de mortalidade maiores que os do subgrupo de 60 a 69 anos e, em 1995, torna-se responsável pela metade dos óbitos ocorridos entre os idosos.

Tabela 3. Números de óbitos, percentuais de participação e coeficientes de mortalidade por tuberculose *todas as formas* segundo subgrupos etários a partir de 60 anos.

Estado de São Paulo - 1940 a 1995.								
Ano	60 a 69 anos		70 anos e mais		Total			
	N.	%	N.	%	N.	%		
1940	189	68,7	86	31,3	275	100,0		
1945	187	67,0	92	33,0	279	100,0		
1950	177	67,3	86	32,7	263	100,0		
1955	186	63,9	105	36,1	291	100,0		
1960	230	65,0	124	35,0	354	100,0		
1965	235	63,5	135	36,5	370	100,0		
1970	223	63,0	131	37,0	354	100,0		
1975	215	56,7	164	43,3	379	100,0		
1980	199	56,7	152	43,3	351	100,0		
1985	137	50,2	136	49,8	273	100,0		
1990	198	55,2	161	44,9	359	100,0		
1995	185	47,2	207	52,8	392	100,0		

Fonte: Fundação SEADE (dados brutos)

* por 1000.000 hab.

Na Tabela 4, os subgrupos dos idosos mantiveram quedas percentuais nos coeficientes em todos os períodos-chaves; porém o subgrupo “70 anos e mais” teve seus percentuais de descensos menores que os do subgrupo “60 a 69 anos”.

Tabela 4. Diferenças percentuais entre os coeficientes de mortalidade por tuberculose, *todas as formas*, por 100.000 hab., segundo subgrupos etários a partir de 60 anos, entre períodos-chaves, Estado de São Paulo - 1940 a 1995.

Período (Anos)	60 a 69 anos	70 anos e mais
	%	%
1940 a 1945	-15,5	-8,1
1945 a 1960	-37,1	-29,1
1960 a 1980	-60,7	-53,8
1980 a 1995	-44,8	-26,6
1940 a 1995	-88,5	-77,9

Fonte: Fundação SEADE (dados brutos).

Discussão

O grupo dos idosos manteve, desde o início do estudo, coeficientes de mortalidade maiores que os apresentados pelo segmento *todas as idades*.

Estes coeficientes, persistentemente maiores entre os idosos graças a uma menor queda nos seus coeficientes de mortalidade específica em relação ao segmento “todas as idades”, resultou em uma maior participação percentual nos óbitos por tuberculose *todas as formas* entre os idosos, que passou de 5,1%, em 1940, para 25,3%, em 1995.

O subgrupo “70 anos e mais”, por apresentar um menor descenso nos seus coeficientes de mortalidade específica em relação ao subgrupo “60 a 69 anos”, teve elevada sua participação percentual nos óbitos dentro do grupo dos idosos, passando para mais da metade em 1995.

As explicações para estes comportamentos diferentes nos indicadores específicos por grupos etários são devidas, entre outros, aos seguintes fatores:

- crescimento proporcionalmente maior da população de idosos, em relação a outras faixas etárias;
- fenômeno de coorte em que esta população de idosos viveu sua infância e juventude em épocas de alta prevalência da doença, sendo então infectados pela tuberculose, mantendo focos quiescentes com o bacilo vivo;
- reativação dos focos endógenos responsáveis por até 95% dos casos de tuberculose nesta faixa etária⁽⁹⁾;
- imunossenescência devida a uma queda da imunidade celular própria da idade, decorrente da involução do timo com conseqüente queda no número dos linfócitos T, afetando o principal mecanismo de defesa contra a tuberculose⁽¹⁰⁾;
- sobreposição de doenças crônicas debilitantes como o diabetes insulino-dependente, insuficiência renal, câncer, agranulocitose, silicose;
- uso de imunossuppressores, tais como corticosteróides e drogas para tratamento de câncer;
- desnutrição;
- alcoolismo;

- tabagismo;
- situação sócio-econômica precária devida à queda dos rendimentos das aposentadorias e pensões insuficientes;
- moradias multigeracionais, onde o convívio com familiares de várias idades facilita a infecção;
- idosos confinados em asilos, deixando-os mais expostos à doença;
- moradias insalubres ou falta de moradias;
- migrantes oriundos de países ou regiões com grande prevalência da doença;
- dificuldades de acesso aos serviços de saúde que, quando existem, não atendem às demandas específicas deste segmento etário;
- demora na procura de assistência médica devido à pouca importância dada aos sintomas, tanto pelos familiares quanto pelo próprio paciente, pois acham que os sintomas são próprios das doenças comuns que acometem os idosos;
- quadro clínico, muitas vezes atípicos, retardando a busca ou diagnóstico de casos;
- falta de atenção ou despreparo dos profissionais da saúde quanto à possibilidade de ocorrer tuberculose nesta faixa etária;
- receio de se submeter os idosos a exames invasivos na busca diagnóstica;
- o surgimento do vírus HIV, em que os portadores, graças aos novos tratamentos, estão com uma maior sobrevivência, tornando-a uma doença crônica.

Analisando os períodos-chaves, onde determinados fatores puderam exercer maiores influências na evolução da tuberculose, observa-se o seguinte:

- o primeiro período foi atípico, pois os idosos tiveram uma queda do coeficiente muito superior à do segmento “todas as idades”, podendo a explicação ser devida a um possível falseamento dos dados;
- no segundo período, o início do tratamento quimioterápico específico no final do quinquênio de 1945, aliado ao reforço proporcionado pela criação da Campanha Nacional de Luta Contra a Tuberculose exerceram papéis

importantes na queda acentuada do coeficiente de mortalidade específico, que chegou a -70,5% no grupo todas as idades.

Este valor foi bem próximo aos ocorridos nos Estados Unidos (-72,6%, entre 1940-1957⁽¹¹⁾); Brasil (-69,2% - média de 21 capitais de estados - entre 1945 -1953⁽¹²⁾) e Município de São Paulo (-79,6%, entre 1945-1960⁽⁴⁾).

Deve-se destacar que esta queda percentual nos coeficientes específicos entre os idosos foi bem menor, praticamente a metade da ocorrida entre o segmento todas as idades.

Quanto aos subgrupos, os idosos com 70 anos e mais tiveram uma queda menor nos seus coeficientes específicos do que o subgrupo “60 a 69 anos”, mostrando uma relação inversamente proporcional à idade, ou seja, quanto maior a faixa etária, menor a queda dos coeficientes de mortalidade por tuberculose, fenômeno este que também ocorreu nos outros períodos-chave.

Esta menor queda dos coeficientes entre os idosos em comparação com a população em geral pode ser explicada pela demora na procura de assistência médica, pelas formas graves da doença e pela maior frequência de reações adversas aos medicamentos. Todos estes fatores, mais comuns entre os idosos, podem ter dificultado o sucesso da quimioterapia;

- No terceiro período-chave, 1960-1980, ocorreram quedas importantes nos coeficientes (novamente maior entre o segmento “todas as idades”. Esta continuidade nos descensos dos coeficientes foi devida à implementação nas políticas de saúde (quando foram adotadas Normas Técnicas para o uso dos quimioterápicos e controle da tuberculose), concomitantes a um período de crescimento econômico e a uma crescente urbanização da população rural, à procura de melhores condições de vida e de emprego nas cidades.

No grupo de idosos, em comparação com os outros períodos-chaves, a queda

percentual de seus coeficientes específicos foi a que mais se aproximou da ocorrida no segmento “todas as idades”.

Estes resultados mostram que medidas adotadas para melhorar a assistência à saúde, aliadas ao desenvolvimento econômico e ao maior acesso às redes de saúde, juntamente com condições sanitárias menos insalubres existentes nos centros urbanos, puderam proporcionar significativos avanços na luta contra a tuberculose e outras doenças infecciosas, ocorridos neste e no período-chave anterior.

- No quarto e último período-chave (1980-1995), ocorreu uma mudança brusca, quando os descensos dos coeficientes, principalmente no segmento “todas as idades”, apresentaram menores percentuais. Para uma melhor análise deste período, deve-se separar os seus três quinquênios:
 - no primeiro quinquênio (1980-1985), ainda beneficiado pelo período anterior, associado com a introdução da quimioterapia de curto prazo, obtiveram-se quedas nos coeficientes, tanto no segmento “todas as idades” quanto entre os idosos e seus subgrupos;
 - no quinquênio 1985-1990, os coeficientes mudaram suas trajetórias descendentes quando ocorreu, no segmento “todas as idades”, um aumento no coeficiente de mortalidade por tuberculose e, entre os idosos, uma estabilização. Dividindo em subgrupos, os com 60 a 69 anos também tiveram seu coeficiente aumentado, passando de 11,5/100.000 hab., em 1985, para 13,8/100.000 hab., em 1990, enquanto os com 70 anos e mais tiveram um discreto descenso;
 - no quinquênio 1990-1995, o segmento “todas as idades” manteve aumento no seu coeficiente de mortalidade específico e o grupo de idosos apresentou uma queda, bem como o seu subgrupo de 60 a 69 anos,

enquanto os com 70 anos e mais tiveram um ligeiro aumento.

Em estudo realizado no Município de São Paulo, 1986 a 1990, foi observado que os coeficientes de mortalidade por tuberculose na população total apresentaram aumentos em 1990 e em 1995, enquanto nos subgrupos “60 a 69 anos” e “70 anos e mais” ocorreram aumentos nos coeficientes em 1990, seguidos de quedas em 1995⁽¹³⁾.

Esta evolução desfavorável dos coeficientes de mortalidade por tuberculose nos dois últimos quinquênios do quarto período-chave tem sua explicação nos três seguintes fatores ocorridos neste período:

- o surgimento da SIDA na década de 80 (a epidemia mais intrigante e letal dos últimos tempos), que impulsionou a reversão da curva descendente dos indicadores da tuberculose nos países desenvolvidos e provocou o agravamento da doença endêmica nos países em desenvolvimento;
- o desmantelamento das políticas de Saúde Pública no Brasil, comandadas por um governo que iniciou, em 1991, um desmonte da administração pública, provocando o caos e trazendo como consequência uma descontinuidade nas ações de saúde pública, deixando muitas unidades desabastecidas de medicamentos necessários para a continuidade dos vários programas;
- a derrocada final do modelo de desenvolvimento do país com o aprofundamento da crise econômica, limitando severamente todas as ações de políticas sociais.

É importante ressaltar que a tuberculose continua a merecer maiores atenções, tanto das autoridades governamentais quanto dos profissionais da saúde, cabendo maior cuidado para com a população idosa, uma vez que ela está sendo responsável por parcela crescente desta doença, com provável continuidade no aumento de sua participação nos óbitos.

Portanto, cabe alertar os profissionais de saúde e os médicos em especial para que estejam atentos quanto à possibilidade de ocorrência da tuberculose nos idosos, pois o quadro clínico, podendo ser atípico, dificulta e retarda o seu diagnóstico,

causando assim uma maior letalidade neste grupo etário.

Referências bibliográficas:

1. Carvalho Filho ET, Alencar YMG. Teorias do envelhecimento. In: Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M. Geriatria: fundamentos, clínica e terapêutica. São Paulo: Atheneu 1994. p. 1-8.
2. Dutt AK, Stead W W. Tuberculosis in the elderly. Med Clin North Am 1993; 77:1353-68.
3. Fundação SEADE. O idoso na grande São Paulo. São Paulo 1990. p. 1-8. [Coleção Realidade Paulista].
4. Galesi VMN. Mortalidade por tuberculose no município de São Paulo, análise de uma década, 1986 a 1995. São Paulo 1998. [Tese de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].
5. Haas F, Haas SS. The origins of *Mycobacterium Tuberculosis* and the notion of its contagiousness. In Rom WN, Garay S. editors. Tuberculosis Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 3-19 .
6. Monteiro MFG, Alves MIC. Aspectos demográficos da população idosa no Brasil. In: Veras R. Terceira idade : um envelhecimento digno para o cidadão do futuro. Rio de Janeiro. Relume – Dumará / UnATI 1995. p. 65-78.
7. Nogueira PA. Tuberculose como causa de óbito em adultos residentes no Município de São Paulo em 1980. São Paulo 1984. [Tese de Doutorado-Faculdade de Saúde Pública da USP].
8. Rodrigues BA. Panorama sanitário. Rev Serv Nac Tuberc 1963; 7(25):3-35.
9. Sayeg MA. A vida após os 80 anos de idade. Arq Geriatr Gerontol 1996: 5-8.
10. Steade WW, Bates JH. Geographic and evolutionary epidemiology of tuberculosis, In: Rom WN, Garay. S, editors. Tuberculosis. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 77-83.
11. United Nations. Demographic Year Book 1996. New York 1998.
12. Villas Bôas A. O controle da tuberculose nos Estados Unidos. Rev Serv Nac Tuberc 1960; 4(13):5-26.
13. Vranjac, A. Epidemiologia da tuberculose: estudo da mortalidade por tuberculose no Município de São Paulo. São Paulo 1980. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].

TRATAMENTO SUPERVISIONADO EM TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE TABOÃO DA SERRA, SÃO PAULO 1998-1999

Jorge Luiz Pinho¹ e Péricles Alves Nogueira²

Resumo

Objetivo: Verificar se a implantação do tratamento supervisionado influenciou as taxas de sucesso e compará-lo com o tratamento auto-administrado. **Metodologia:** Estudo de coortes de tratamentos de tuberculose completados no período de janeiro de 1998 a junho de 1999, no Município de Taboão da Serra, São Paulo. Além de coortes semestrais desse período, foram elaboradas coortes dos tratamentos supervisionados e auto-administrados de setembro de 1998 a julho de 1999. As coortes foram comparadas segundo as taxas de sucesso. As saídas do período foram consideradas de acordo com a técnica de Almeida, que utiliza o princípio da exclusão de casos empregada na construção das tábuas de sobrevivência. **Resultados:** Foram selecionados 198 tratamentos, 67 dos quais, de janeiro a junho de 1998, resultaram em 80,6% (54) de finalizações. As coortes de julho a dezembro de 1998, com 77 tratamentos, geraram uma taxa de sucesso de 83,1% (64). As coortes de janeiro a junho de 1999, com 49 tratamentos, resultaram em 89,8% (44) de cura. Do mesmo período, foram separados os 23 tratamentos auto-administrados cujas coortes resultaram em 87,0% (20) de taxa de sucesso. As coortes de tratamentos supervisionados de setembro de 1998 a julho de 1999, com 53 casos, registraram uma taxa de cura de 86,8% (46). Os 53 tratamentos auto-administrados do mesmo período resultaram em 83,0% (44) de finalizações. **Conclusão:** O tratamento supervisionado se mostrou mais efetivo, sendo que sua implantação promoveu um melhor desempenho do programa de controle da tuberculose, melhorando inclusive os resultados do tratamento auto-administrado.

Descritores: Tuberculose. Tratamento Supervisionado. Taxa de Sucesso.

Summary

Objective: To verify if the introduction of the directly observed therapy influenced the success rates and compare it with the self-administrated therapy. **Methods:** Study of cohorts of the completed treatments of tuberculosis on the period from January 1st 1998 to June 30st 1999, in Taboão da Serra city, São Paulo. Besides semestral cohorts from that period, cohorts of the directly observed and self-administrated therapies from September 1st 1998 to July 31st 1999 were also organized. The cohorts were compared according to the success rates. The exclusions that period were considered according to the Almeida's technique, utilizing on the cases exclusion method used of life tables construction. **Results:** 198 treatments were selected, 67 cases from January 1st to June 30st 1998 resulted in 80,6% (54) of finalizations. The cohorts from July 31st to December 31st 1998, with 77 treatments, have generated a success rate of 83,1% (64). The cohorts from January 1st to June 30st 1999, with 49 cases, recorded a rate of 89,8% (44) of cure. In the same period, 23 self-administrated therapies were separated with cohorts resulting in 87,0% (20) of success rate. The cohorts of the directly observed therapies from September 1st 1998 to July 31st 1999, with 53 treatments, registered a cure rate of 86,8% (46). The 53 self-administrated therapies in the same period resulted in 83,0% (44) of finalizations. **Conclusion:** The directly observed therapy was more effective. Its introduction promoted a better performance of the tuberculosis control program and have also improved the self-administrated therapy results.

Key words: Tuberculosis. Directly Observed Therapy. success rate.

Recebido em 31/05/2001 . Aprovado em 29/06/2001.

1- Médico da Secretaria Municipal de Saúde de Taboão da Serra;

2- Professor Doutor da Faculdade de Saúde Pública na Universidade de São Paulo.

Introdução

Desde que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a tuberculose uma emergência mundial⁽¹⁾, o órgão vem instando os países a se comprometerem a melhorar o desempenho dos seus programas de controle da doença, mostrando a necessidade de buscar alternativas eficazes na luta contra o recrudescimento da doença. No relatório de 1995, a OMS propõe o tratamento supervisionado como estratégia para evitar o abandono e a utilização dos medicamentos, além de estimular a adesão ao tratamento e garantir taxas satisfatórias de cura⁽²⁾.

O tratamento supervisionado foi introduzido de forma pioneira e com sucesso no início da década de 50, em Hong Kong e em Madras, na Índia⁽³⁾. Nos EUA, o Center of Diseases Control (CDC) no início dos anos 80, recomendava o tratamento supervisionado, principalmente a pacientes alcoolistas desempregados⁽⁴⁾.

Na Cidade de São Paulo, essa forma de tratamento foi utilizada no início da década de 60, no Dispensário Sanatorinhos Ação Comunitária de Saúde, como estratégia para substituir a internação, porém foi deixada de lado na década de 80⁽⁵⁾.

A OMS, convencida de que a tuberculose se apresentava como uma grande ameaça à saúde pública; considerando que as condições existentes em muitas áreas facilitavam o ressurgimento da doença e o aparecimento da resistência às drogas; e reconhecendo que o tratamento supervisionado se constituía em uma estratégia eficaz quando implantado, determinou, em resolução emitida no ano de 1997, que os governos dos 15 países membros, que somam 75% de todos os casos do mundo, adotassem o tratamento supervisionado⁽⁶⁾.

Vários exemplos pelo mundo têm demonstrado que a utilização do tratamento supervisionado tem possibilitado taxas de cura de 25 a 50% em taxas de sucesso de 80 a 90% e taxas de abandono de tratamento inferiores a cinco por cento⁽⁷⁾.

No Brasil, o Programa Nacional de Controle de Tuberculose, em 1996, através da Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária, implantou o Plano Emergencial para Municípios Prioritários, sugerindo o tratamento supervisionado para pacientes com maior risco de abandono⁽⁸⁾.

Em 1998, o Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac determinou que cada município prioritário do Estado de São Paulo implantasse o tratamento supervisionado de forma experimental em pelo menos uma unidade de saúde.

Taboão da Serra, por ser um município prioritário, introduziu o tratamento supervisionado em duas de suas unidades, em setembro de 1998 e, em janeiro de 1999, toda a rede básica de saúde, composta por oito unidades, passou a oferecê-lo como opção de tratamento a todos os pacientes diagnosticados.

Município da Região Metropolitana de São Paulo, Taboão da Serra pode ser considerada uma cidade-dormitório, porque apenas 16% da população está empregada na região. Em 1998, o município notificou 144 casos de tuberculose, dos quais 82% finalizaram o tratamento. Em 1999, foram notificados 106 casos, representando um coeficiente de incidência de 53,7 por 100 mil habitantes.

A implantação do tratamento supervisionado exigiu treinamento dos profissionais de cada unidade básica já envolvidos no controle da doença.

Os pacientes que concordavam com o tratamento supervisionado comprometiam-se, por meio de contrato, a comparecer na unidade básica para as doses supervisionadas. Em troca, recebiam uma cesta básica no final de cada mês de tratamento, lanches a cada ida ao posto. Para aqueles que necessitassem de transporte público para se deslocar à unidade, eram fornecidos também vales-transporte.

Se algum paciente estivesse incapacitado de comparecer à unidade para se submeter às doses supervisionadas, programavam-se visitas domiciliares.

O objetivo desse trabalho foi o de comparar os resultados de cura e de abandono de tratamento de pacientes que se submeteram ao tratamento supervisionado com aqueles que o recusaram e, a partir de sua introdução, comparar o desempenho do programa de controle da tuberculose e do tratamento auto-administrado antes e depois da sua implantação.

Metodologia

O estudo das coortes dos tratamentos completados baseou-se nos procedimentos utilizados na elaboração

de tábuas de sobrevivência⁽¹⁰⁾, segundo técnica recomendada por Almeida⁽⁹⁾.

Coortes mensais de pacientes foram sendo elaboradas a partir dos registros dos comparecimentos mensais à consulta médica ao longo do período.

Os pacientes que obtinham alta por abandono, transferência, óbito ou mudança de diagnóstico eram excluídos de cada coorte. Dessa forma, obteve-se o número efetivo de pacientes que completaram o tratamento.

O número de doentes transferidos, com mudança de diagnóstico ou que morreram (observações incompletas) foi registrado pela metade em cada coorte já que cada caso desses está exposto a um risco de abandono, em média, pela metade do período de duração do tratamento. Os casos em que houve mudança de diagnóstico foram mantidos como observações incompletas pois, embora possa ser discutível a participação deles no risco de abandono por não serem doentes, estiveram em tratamento e participaram do risco de abandoná-lo.

Desta forma, cada um destes desfechos, dentro de sua coorte, foi somado e dividido por dois e o seu valor foi posteriormente subtraído do número de pacientes, do início de cada mês de tratamento correspondente, resultando em um número que representa a quantidade de doentes em tratamento e que efetivamente estão expostos ao risco de abandoná-lo. A partir desse dado foram calculadas as taxas de cura e abandono para cada coorte e pôde-se então comparar o desempenho do programa dentro de cada grupo e entre eles.

Inicialmente as coortes foram classificadas segundo o semestre de tratamento: doentes tratados no primeiro semestre de 1998; doentes tratados no segundo semestre de 1998; e doentes submetidos ao tratamento auto-administrado realizado no primeiro semestre de 1999.

Em seguida, foram separados os registros de cada agrupamento selecionado e criadas as seguintes coortes mensais:

- 6 coortes para os pacientes tratados no primeiro semestre/98;
- 6 coortes para os pacientes tratados no segundo semestre/98;

- 6 coortes para os pacientes tratados no primeiro semestre/99;
- 6 coortes para os pacientes tratados com o tratamento auto-administrado no primeiro semestre/99;
- 11 coortes para tratamentos supervisionados de setembro de 1998 a julho de 1999; e 11 coortes para tratamentos auto-administrados de setembro de 1998 a julho de 1999.

As informações foram obtidas do banco de dados informatizado do Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Taboão da Serra (VETS), completados por prontuários e fichas de notificação e investigação da doença. Esse banco de dados, denominado de EPItb, é um programa de computador compatível com o EPIinfo e foi inicialmente instituído pelo CVE para ser utilizado pelas diversas Direções Regionais de Saúde do Estado (DIRS), a partir de 1997. Em 1998, o CVE passou a estimular a utilização do EPItb em nível municipal; dessa forma, o Município de Taboão da Serra passou a registrar todos os seus casos nesse programa.

Resultados e discussão

Foram selecionados 198 tratamentos completados no período de janeiro de 1998 a julho de 1999 e divididos em quatro grupos.

O primeiro grupo resultou em 67 tratamentos realizados no primeiro semestre de 1998 (tabela 1), período no qual não se utilizava o tratamento supervisionado. O segundo grupo incluiu 77 tratamentos realizados no segundo semestre de 1998, período em que apenas duas das unidades da rede de atenção básica ofereciam o tratamento supervisionado (tabela 2). O terceiro grupo foi composto por 49 tratamentos de tuberculose realizados no primeiro semestre de 1999, quando todas as unidades já ofereciam o tratamento supervisionado a todos os pacientes diagnosticados (tabela 3). Um subgrupo de 23 tratamentos auto-administrados completados foi selecionado desse terceiro grupo (tabela 4).

Tabela 1. Tratamentos de tuberculose completados segundo número efetivo de casos observados, consolidado de coortes de janeiro a junho de 1998, Taboão da Serra, SP

Mês de tratamento	Nº de casos no início do período	óbitos	Saídas transf.	no abandono	Período mud. diag.	Observações incompletas	Observações incompletas divididas por 2	Nº efetivo de observações	Taxa de abandono	Tratamentos completados	Taxa acumul. de tratam. completados
1	67	02	01	01	-	03	1,5	65,5	01,5	98,5	98,5
2	63	-	-	01	-	-	-	63	01,6	98,4	92,5
3	62	-	01	01	-	-	-	61,5	01,6	98,4	90,3
4	60	-	-	02	-	-	-	60	03,3	96,7	86,6
5	58	-	-	04	-	-	-	58	06,9	93,1	80,6
6	54	-	-	-	-	-	-	54	00,0	100,0	80,6

Tabela 2. Tratamentos de tuberculose completados segundo número efetivo de casos observados, consolidado de coortes de julho a dezembro de 1998, Taboão da Serra, SP

Mês de tratamento	Nº de casos no início do período	óbitos	Saídas transf.	no abandono	Período mud. diag.	Observações incompletas	Observações incompletas divididas por 2	Nº efetivo de observações	Taxa de abandono	Tratamentos completados	Taxa acumul. de tratam. completados
1	77	-	-	-	01	01	0,5	76,5	00,0	99,4	99,4
2	76	-	01	02	01	02	01	75	02,7	97,3	94,8
3	72	-	-	06	-	-	-	72	08,3	91,7	85,7
4	66	-	-	-	-	-	-	66	00,0	100,0	85,7
5	66	-	-	02	-	-	-	66	03,0	97,0	83,1
6	64	-	-	-	-	-	-	64	00,0	100,0	83,1

Tabela 3. Tratamentos de tuberculose completados segundo número efetivo de casos observados, consolidado de coortes de janeiro a junho de 1999, Taboão da Serra, SP

Mês de tratamento	Nº de casos no início do período	óbitos	Saídas transf.	no abandono	Período mud. diag.	Observações incompletas	Observações incompletas divididas por 2	Nº efetivo de observações	Taxa de abandono	Tratamentos completados	Taxa acumul. de tratam. completados
1	49	-	01	-	-	01	0,5	48,5	00,0	99,0	99,0
2	48	-	-	02	-	-	-	48	04,2	95,8	93,9
3	46	-	01	01	-	01	0,5	45,5	02,2	97,8	90,8
4	44	-	-	-	-	-	-	44	00,0	100,0	89,8
5	44	-	-	-	-	-	-	44	00,0	100,0	89,8
6	44	-	-	-	-	-	-	44	00,0	100,0	89,8

Tabela 4. Tratamentos de tuberculose auto-administrados completados segundo número efetivo de casos observados, consolidado de coortes de janeiro a junho de 1999, Taboão da Serra, SP

Mês de tratamento	Nº de casos no início do período	óbitos	Saídas transf.	no abandono	Período mud. diag.	Observações incompletas	Observações incompletas divididas por 2	Nº efetivo de observações	Taxa de abandono	Tratamentos completados	Taxa acumul. de tratam. completados
1	23	-	-	-	-	-	-	23	00,0	100,0	100,0
2	23	-	-	-	-	-	-	23	00,0	100,0	100,0
3	23	-	-	01	-	-	-	23	04,3	95,7	95,7
4	22	-	01	-	-	01	0,5	21,5	00,0	93,5	93,5
5	21	-	-	01	-	-	-	21	05,0	95,0	87,0
6	20	-	-	-	-	-	-	20	00,0	100,0	87,0

Por último, o quarto grupo dos tratamentos de setembro de 1998 a julho de 1999 resultou em um subgrupo de 53 tratamentos supervisionados (tabela

5) e um outro com 53 tratamentos auto-administrados (tabela 6).

Tabela 5. Tratamentos de tuberculose supervisionados completados segundo número efetivo de casos observados, consolidado de coortes de setembro de 1998 a julho de 1999, Taboão da Serra, SP

Mês de tratamento	Nº de casos no início do período	óbitos	Saídas transf.	no abandono	Período mud. diag.	Observações incompletas	Observações incompletas divididas por 2	Nº efetivo de observações	Taxa de abandono	Tratamentos completados	Taxa acumul. de tratam. completados
1	53	-	01	-	01	02	01	52	00,0	98,1	98,1
2	51	-	01	02	-	01	0,5	50,5	04,0	96,0	91,5
3	48	-	-	02	-	-	-	48	04,2	95,8	86,8
4	46	-	-	-	-	-	-	46	00,0	100,0	86,8
5	46	-	-	-	-	-	-	46	00,0	100,0	86,8
6	46	-	-	-	-	-	-	46	00,0	100,0	86,8

Tabela 6. Tratamentos de tuberculose auto-administrados completados segundo número efetivo de casos observados, consolidado de coortes de setembro de 1998 a julho de 1999, Taboão da Serra, SP

Mês de tratamento	Nº de casos no início do período	óbitos	Saídas transf.	no abandono	Período mud. diag.	Observações incompletas	Observações incompletas divididas por 2	Nº efetivo de observações	Taxa de abandono	Tratamentos completados	Taxa acumul. de tratam. completados
1	53	-	-	-	-	-	-	53	00,0	100,0	100,0
2	53	-	-	02	01	01	0,5	52,5	03,8	96,2	96,2
3	50	-	01	04	-	01	0,5	49,5	08,0	92,0	85,8
4	45	-	-	-	-	-	-	45	00,0	100,0	85,8
5	45	-	-	01	-	-	-	45	02,2	97,8	83,0
6	44	-	-	-	-	-	-	44	00,0	100,0	83,0

A análise das tabelas 5 e 6 mostra que o tratamento supervisionado foi mais efetivo do que o auto-administrado, com uma taxa de tratamentos completados 3,8% superior. Quanto aos abandonos, o tratamento supervisionado gerou um número menor de saídas em relação à estratégia convencional.

As coortes semestrais apresentadas nas tabelas 1, 2 e 3 permitem a comparação do desempenho do programa em períodos diferentes. A comparação dos resultados das tabelas 1 e 2 demonstra que, em relação ao primeiro semestre, o programa teve um melhor desempenho a partir do segundo semestre de 1998, quando o tratamento supervisionado foi introduzido em duas das unidades da rede. Embora o segundo semestre de 98 tenha registrado um número maior de abandono, segundo dados da VETS, apenas um resultou de tratamento supervisionado, do total de 19 abandonos registrados nesse ano.

O desempenho do programa de controle da tuberculose no município, durante o primeiro semestre de 1999, em comparação ao mesmo período

do ano anterior, no que se refere às taxas de sucesso foi 9,6% superior, com registro de 1/3 de abandonos (tabelas 1 e 3).

Observando-se ainda os resultados da tabela 4, que contém as coortes de tratamentos auto-administrados do primeiro semestre de 1999, nota-se que o desempenho do programa, no que se refere à essa estratégia de tratamento, foi superior aos resultados do programa no mesmo período do ano anterior (tabela 1). A taxa de tratamento completado foi de 87%, o que mostra que a introdução do tratamento supervisionado motivou as equipes envolvidas com o programa a ponto de melhorar o seu desempenho inclusive em relação à estratégia de tratamento convencional.

Conclui-se, portanto, que a utilização do tratamento de tuberculose de forma supervisionada e a introdução de cestas básicas, lanches e vales transporte como incentivo, culminaram com a melhora dos resultados obtidos no controle da doença no Município de Taboão da Serra. O melhor

desempenho do tratamento auto-administrado, a partir da implantação do tratamento supervisionado, demonstra que a introdução da nova estratégia serviu de motivação para os profissionais envolvidos melhorarem o desempenho do programa de controle da tuberculose.

Referências bibliográficas:

1. Almeida MMB de. Contribuição ao processo de avaliação do tratamento da tuberculose: estudo realizado em um Centro de Saúde de São Paulo. São Paulo; 1981 [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].
2. Bayer R, Wilkinson D. Directly therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*. 1995; 345: 1545 – 48.
3. Bradford H. Principles of Medical Statistics. 7ª ed. New York: Oxford University Press; 1961. p. 614 – 25.
4. Humphries M. Tuberculosis: history of directly observed therapy. *Lancet* 1995; 346: 380.
5. Ministério da Saúde. Diretrizes do plano de ação emergencial para o controle da tuberculose no Brasil 1996/1998. Brasília; 1996.
6. Morrone N, Solha MSS, Cruvinel MC, Morrone NJ, Freire JAS, Barbosa ZLM. Tuberculose: tratamento supervisionado “vs.” tratamento auto-administrado. Experiência ambulatorial em instituição filantrópica e revisão da literatura. *J Pneumol* 1999; 25: 198- 206.
7. Morse DI. Directly observed therapy for tuberculosis. Spend now or pay later. *BMJ* 1996; 312: 719 – 20.
8. Organização Mundial da Saúde. Tuberculose nas Américas. Genebra; 1997. (OMS - Resolução cd 39. R 10).
9. Raviglione MC. Global epidemiology of Tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220 – 6.
10. World Health Organization. Tuberculosis epidemic. Report. Geneve; 1995 (WHO Technical Report).

O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE TUBERCULOSE NOTIFICADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO. RIBEIRÃO PRETO - SÃO PAULO.

Arthur Watanabe¹ e Antonio Ruffino-Netto²

Resumo

A tuberculose permanece como grave problema de saúde pública no mundo, proporcionando grande sofrimento e custos sociais e econômicos, principalmente nos países em desenvolvimento, apesar das estratégias de controle preconizadas por diversos órgãos técnicos.

Em Ribeirão Preto, um elevado número de diagnósticos é realizado no nível hospitalar, predominantemente no Hospital das Clínicas, representando um viés na assistência.

Através de estudo retrospectivo, procurou-se analisar o perfil epidemiológico dos casos de tuberculose diagnosticados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, entre os anos de 1993 e 1997, buscando caracterizar a demanda, a fim de relacionar a complexidade dos casos com o nível hierárquico de atendimento.

No período, foram notificados 521 casos, com preponderância daqueles provenientes de Ribeirão Preto (67,2%); soroprevalência de HIV de 50,7%, forma pulmonar predominante (65,1%), e baciloscopia positiva de escarro em 58,7%.

Da análise dos dados, concluiu-se que: o aumento de notificações no Hospital das Clínicas deu-se em decorrência dos casos procedentes de Ribeirão Preto e da associação com o HIV; o seu fluxo à referência terciária não estaria relacionado à complexidade dos mesmos.

Unitermos: Tuberculose. Co-infecção HIV/Tuberculose. Notificações.

Abstract

Tuberculosis is still a serious public health issue in the world, with great suffering and both social and economic expenses - mainly in developing countries - besides all the control strategies proclaimed by several technical boards.

In Ribeirão Preto, a high number of diagnostics is made in the hospitals overall at "Hospital das Clinicas", representing a detour for assistance.

Through retrospective study we analysed the epidemiologic profile for the cases of tuberculosis identified at the "Hospital das Clinicas" of Ribeirão Preto from 1993 to 1997, trying to signalise the demand relating to the cases complexity with the hierarchical degree of care.

During the period 521 cases were notified, prevailing the ones from Ribeirão Preto (67,2%); 50,7% seroprevalence of HIV, pulmonary predominance (65,1%) and 58,7% of positive sputum smears.

Analysing the data we can conclude that the increase of reporting at "Hospital das Clinicas" was due the cases from Ribeirão Preto and association to HIV, and that the flux to tertiary reference would not be related with the complexity of them.

Key words: Tuberculosis, Co-infection HIV/Tuberculosis, Notifications.

Recebido em 16/05/2001. Aprovado em 29/06/2001.

¹ Médico Sanitarista. Doutor em Medicina Preventiva pelo Departamento de Medicina Social da FMRP-USP;

² Professor Titular do Departamento de Medicina Social da FMRP-USP.

Introdução

A tuberculose tem acometido milhões de pessoas anualmente no mundo, causando grande sofrimento e morte, principalmente nos países em desenvolvimento. Muito se tem estudado e escrito sobre o assunto; contudo os resultados efetivos são discutíveis no controle da doença. Esta constatação se mostra surpreendente na exata medida em que existem métodos diagnósticos simples e de baixo custo, assim como medicações altamente eficazes para o tratamento (World Health Organization, 1974; Murray & cols, 1991), conhecidos há décadas.

A magnitude do problema da tuberculose pode ser observada nos dados epidemiológicos do início da década de 90 (Murray, Styblo & Rouillon, 1990; Sudre, Dam & Kochi, 1992), quando havia no mundo perto de 1,7 bilhões de pessoas infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis*, correspondendo a um terço da população mundial. Os doentes, estimados em cerca de 8 milhões de casos anuais, se dividiam em 400 mil nos países industrializados e 7,6 milhões naqueles em desenvolvimento, com maiores números encontrados na Região do Pacífico Ocidental (2,6 milhões), Sudeste da Ásia (2,5 milhões) e Região Africana (1,4 milhões). Os óbitos, estimados em 2,9 milhões anuais, fazem da tuberculose a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo. Apesar do predomínio da doença nos países em desenvolvimento - Sudeste da Ásia (940 mil), Pacífico Ocidental (890 mil) e Região Africana (660 mil) - ainda são atribuídos mais de 40 mil óbitos aos países industrializados.

As estimativas para o final desta década (Dolin, Raviglione & Kochi, 1994) apontam para um aumento de casos novos anuais para cerca de 10,2 milhões. Deste aumento previsto na incidência, perto de 75% resultarão de fatores demográficos (crescimento da população e alteração na distribuição etária) e 25% das alterações nas taxas de incidência decorrentes de fatores epidemiológicos (efeitos adversos do HIV confrontados com os efeitos decorrentes das intervenções dos programas de controle). Os casos atribuíveis à infecção pelo HIV passarão de 300 mil em 1990 para 1,4 milhões, dos quais 40% ocorrerão na Região Sub-Saariana da África e outros 40% no Sudeste da Ásia. Portanto, sem um pronto reconhecimento da dimensão do problema da tuberculose no mundo, a situação tende a piorar gradativamente devido aos fatores

demográficos e à co-infecção com o HIV, como também pela fome, guerras e desastres naturais, que contribuem de maneira significativa para o aumento da tuberculose em algumas regiões (Raviglione, Snider Jr & Kochi, 1995).

Desta forma, reconhecendo que a tuberculose vinha sendo negligenciada no mundo, e que a epidemia da doença estava fora de controle em várias partes, em abril de 1993, a Organização Mundial da Saúde declarou a tuberculose uma “emergência global” de saúde. Definiu-se, então, ser necessária a revisão de algumas estratégias até então utilizadas, tendo como alvo do controle global a cura de 85% dos casos novos detectados e o diagnóstico, de no mínimo, 70% dos casos existentes (Raviglione, Snider Jr & Kochi, 1995). Apesar disto, nos anos subseqüentes, o que se tem observado é que a epidemia de tuberculose continua a ser negligenciada na maior parte do mundo, levando à previsão de que, em se mantendo a atual situação, teremos cerca de trinta milhões de mortes por tuberculose entre os anos de 1994 e 2004, e acima de 300 milhões de novas pessoas se tornarão infectadas, das quais cerca de 50 milhões com cepas multidroga resistentes (World Health Organization, 1995).

Relatório da Organização Mundial da Saúde de 1996 (World Health Organization, 1996), concluiu que, apesar do alerta de 1993, a ameaça da tuberculose continuava a se espalhar pelo mundo todo, com população cada vez maior sob risco de adoecer por tuberculose. A disseminação da tuberculose tem sido alimentada pelo processo migratório decorrente da instabilidade política, religiosa ou mesmo étnica, em várias regiões, assim como pelo crescimento da epidemia de HIV/AIDS. A situação é especialmente crítica na Ásia, onde se encontram cerca de dois terços de todas as pessoas infectadas pelo bacilo da tuberculose, sendo também o local onde a infecção pelo HIV se espalha mais rapidamente. A tuberculose representa cerca de 50 a 70% das complicações infecciosas nos pacientes de AIDS naquele continente (World Health Organization, 1995).

Dados epidemiológicos do Brasil, da década de 80, mostram uma queda no coeficiente de incidência, que passou de 63,4 em 1981 para 48,2/100.000 habitantes, em 1990, com um percentual de tratamento favorável da ordem de 78,5% no período e coeficiente de mortalidade de 3,59/100.000 ao final da década (Ministério da Saúde, 1993). No

ano de 1996, o coeficiente de incidência encontrava-se em 54,7/100.000 habitantes, enquanto o percentual de cura estava na ordem de 73% e o coeficiente de mortalidade em 3,8/100.000. Comparando-se os coeficientes de incidência da tuberculose pulmonar bacilífera, observa-se, ao final da década, um coeficiente de 26,5/100.000 habitantes, após um período constante de queda na década, enquanto para 1996 houve um aumento para 28,4/100.000.

Em 1997 (dados provisórios), houve 83.309 casos notificados, dando um coeficiente de incidência de 51,7/100.000 habitantes. A distribuição por região apresentava à época os seguintes coeficientes:

- Sudeste - apresentou maior coeficiente: 57,9 / 100.000 hab;
- Norte - 56,7/100.000 hab;
- Nordeste - 52,3/100.000 hab;
- Centro-Oeste - 38,2/100.000 hab.;
- Sul - 36,1/100.000 hab.

O elevado número de casos novos anuais, assim como o alto coeficiente de incidência nos últimos quinze anos, colocam o Brasil entre os países com maiores índices, fazendo companhia às Filipinas, à África do Sul, à Índia, ao Vietnã, à Rússia, à China e à Coreia do Sul. Se comparado aos países da América do Sul, como Argentina, Chile, Colômbia e Venezuela, verifica-se, nestes, uma queda acentuada nos coeficientes de incidência entre 1985 e 1996, de tal forma que em 1996, chegaram a variar 25 a 38/100.000 habitantes nesses países (Ministério da Saúde, 1999).

Destarte, a situação atual da tuberculose no Brasil é extremamente preocupante, visto que as estimativas projetam a existência de cerca de 130.000 casos novos por ano (Ministério da Saúde, 1999) - número este bem acima daquele que se vem registrando oficialmente. Tal fato reflete as deficiências da rede de assistência pública, as dificuldades de diagnóstico e também a identificação do doente, aumentando o tempo de propagação da doença. Os dados operacionais do programa mostram uma baixa taxa de cura, aumento do abandono de tratamento (da ordem de 14%) e aumento da mortalidade proporcional, acarretando uma maior dificuldade no controle da doença.

Em Ribeirão Preto, em estudo dos casos notificados de tuberculose, entre os anos de 1985 a 1992, numa determinada região da cidade, foi observado aumento no número de casos da doença, decorrentes não apenas da associação com o HIV,

como a outros fatores, provavelmente, de ordem social (Watanabe e Ruffino Netto, 1995).

Naquela ocasião, chamou a atenção o elevado percentual de casos diagnosticados no nível hospitalar, principalmente no Hospital das Clínicas. Este achado poderia representar um viés na organização do sistema de saúde local - com a completa inversão na hierarquização do atendimento - ou mesmo refletir as dificuldades encontradas pelo programa de controle em se integrar às atividades das unidades de saúde, dentro de um novo modelo assistencial.

Diante deste quadro é que nos propôs-se estudar os casos de tuberculose diagnosticados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, buscando analisar o perfil epidemiológico dos mesmos, caracterizando a demanda atendida, a fim de relacionar a complexidade dos casos com o nível hierárquico de atendimento.

Material e método

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, e foi desenvolvido a partir das informações colhidas da Ficha de Notificação de Tuberculose, padronizada pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da SES-SP, e arquivadas no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP). Outros dados complementares, referentes ao município de Ribeirão, foram colhidos junto à Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal da Saúde.

Caracterização do município

Aspectos Geográficos e Demográficos

Ribeirão Preto está situada na região nordeste do Estado de São Paulo e dista cerca de 320 km da capital paulista. O município ocupa uma área de 652 km² e se caracteriza por apresentar um clima tropical úmido, com temperatura máxima média de 29,7^o C, no verão, e mínima média de 12,9^o C, no inverno (Secretaria da Saúde, 1995).

A população do município, em 1996 (IBGE/Censo), era de 456.252 habitantes, com densidade demográfica de cerca de 699 habitantes por km², com ligeiro predomínio da população feminina (51,5%), e com alta taxa de urbanização - 99,53%

moram na zona urbana. A taxa geométrica de crescimento anual da população, na década de 90, apresentou queda de 1,17%, tomando-se o período de 1991 a 1996, quando comparada com a taxa de 1981 a 1991, que era de 2,90%. Os menores de 15 anos representam 26,34% da população enquanto que os maiores de 60 anos, 9,35%.

Ribeirão Preto é a principal cidade de sua Região Administrativa Estadual, que conta com 25 municípios, distribuídos por cerca de 9.348 km² e com uma população de 964.285 habitantes³, resultando numa densidade demográfica de cerca de 102 habitantes por km². A taxa de urbanização da região é ligeiramente menor que Ribeirão Preto, com 95,53%, enquanto a taxa geométrica de crescimento apresenta-se maior com 1,49% de 1991 a 1996, embora menor do que no período de 1981 a 1991, que era de 2,86% para a região.

Estrutura de saúde

Na área da saúde, a cidade conta com ampla estrutura, composta de variada rede ambulatorial, hospitalar e de apoio diagnóstico e terapêutico, oferecidas por serviços privados (lucrativos e filantrópicos) e públicos (estaduais e municipais).

Doze hospitais compõem a estrutura hospitalar do município: 1 hospital geral universitário estadual; 3 hospitais gerais filantrópicos; 5 hospitais gerais privados lucrativos; 1 hospital especializado público estadual (psiquiátrico) e 2 hospitais especializados filantrópicos (obstetrícia e fisiologia), sendo que, destes apenas três não são contratados ou conveniados ao SUS.

A assistência ambulatorial, prestada pela rede municipal, está organizada sob a forma de Distritos de Saúde nas cinco regiões geográficas da cidade: região norte - Distrito do Simione; região sul - Distrito da Vila Virgínia; região oeste - Distrito do Sumarezinho; região leste - Distrito do Castelo Branco e região central - Distrito Central. Cada Distrito agrupa várias Unidades Básicas de Saúde (UBS) - que prestam atendimentos na área de pediatria, clínica médica, ginecologia, odontologia, enfermagem e imunização - e com uma Unidade Básica e Distrital de Saúde (UBDS) que, além do atendimento básico, é também referência em algumas especialidades, bem como serviço de apoio diagnóstico e pronto atendimento 24 horas. Atualmente a rede municipal está composta por 26 UBSs, 5 UBDSs, 1 ambulatório regional de

especialidades, 1 ambulatório regional de saúde mental e 1 núcleo de atenção psicossocial.

O atendimento ambulatorial à tuberculose está centralizado em unidades especializadas, sendo que, até 1996, mantinha as estruturas já existentes e organizadas pelo Estado, com um ambulatório no Núcleo de Gestão Assistencial-NGA 59 (âmbito regional)⁴, um na UBDS Vila Virgínia e um na UBDS Sumarezinho. Em 1997, houve o acréscimo de uma unidade, a UBDS Castelo Branco. Estes serviços executam atividades de diagnóstico, tratamento, controle de comunicantes e vigilância epidemiológica aos casos. As UBSs participam do Programa apenas com a busca de sintomáticos respiratórios na demanda espontânea que procura atendimento, com maior ênfase a partir de 1996.

Os casos de co-infecção tuberculose/HIV passaram a receber tratamento ambulatorial no Hospital das Clínicas desde o início de 1996, ganhando incremento em meados do mesmo ano, com a entrada em funcionamento da Unidade Especial de Terapia de Doenças Infecciosas (UETDI).

Caracterização do serviço

O HCRP foi fundado em 1956 e conta com duas unidades: uma Unidade de Emergência (U.E.), situada na região central da cidade, e outra no Campus da USP, com 667 leitos, sendo 484 no Campus e 183 na U.E. O hospital se caracteriza por ser uma unidade terciária, de âmbito regional, mas que também atrai pacientes de outros estados, perfazendo um total de quase 50.000 atendimentos ambulatoriais por mês, e cerca de 2.500 internações nas diferentes especialidades (Hospital das Clínicas, 1996).

A vigilância e a investigação de casos de doenças de notificação compulsória são desenvolvidas na instituição pelo Departamento de Medicina Social da FMRPUSP há vários anos. Inicialmente, era feito de forma não institucionalizada, mas sim como atividade de ensino e de pesquisa. A partir de 1979, com a criação do Centro de Saúde Escola da FMRPUSP, as notificações do hospital passaram a ser feitas nesta instituição. Em 1988, foi criado o Centro de Pesquisa e Vigilância Epidemiológica do Departamento de Medicina Social (Pontes, 1988) em vista da necessidade de uma melhor integração dos trabalhos

³ Fonte: Fundação SEADE. Estimativa de população em 1996. www.seade.gov.br

⁴ Unidade estadual municipalizada em 1995.

já desenvolvidos, permitindo a ampliação das atividades que necessitavam ser expandidas. Finalmente, em 1992, foi criado o Núcleo de Vigilância Epidemiológica, através de um termo de cooperação técnica celebrado entre o Hospital e a SES-SP (Secretaria de Estado da Saúde, 1992).

População de estudo

A população de estudo consistiu de todos os casos novos notificados de tuberculose que apresentaram confirmação diagnóstica no Hospital, ou aqueles que, mesmo sem a confirmação diagnóstica, iniciaram tratamento, seja enquanto diagnóstico presuntivo ou teste terapêutico, no período compreendido entre 01 de janeiro de 1993 a 31 de dezembro de 1997. Apesar de o Hospital das Clínicas ter-se tornado uma unidade notificante em 1992, optou-se por iniciar o período de estudo em 1993, quando o fluxo de notificações estava melhor implantado, proporcionando maior confiança nas informações obtidas. Não foram considerados os casos que já tinham diagnóstico e/ou tratamento em outros serviços e que procuraram o Hospital por demanda espontânea, ou que foram encaminhados por alguma intercorrência. Os pacientes que apresentaram durante o período mais de uma notificação, só foram considerados como um caso novo, quando havia um intervalo superior a 24 meses entre um tratamento e outro, e desde que tenha recebido alta por cura no tratamento anterior. Caso contrário, considerou-se apenas a primeira ficha de notificação.

Caracterização dos dados

A fonte de dados para o estudo foi a Ficha de Notificação de Tuberculose padronizada pelo CVE da SES-SP, e arquivada no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital.

Conforme rotina de trabalho do Núcleo, as notificações provinham das seguintes fontes de informação:

- casos atendidos em ambulatorios, ou internados nas enfermarias do Hospital;
- listagem diária de diagnósticos dos pacientes internados, fornecida pela PRODESP;
- listagem semanal de diagnóstico de moléstias infecto-contagiosas, fornecida pelo Serviço de Arquivo Médico;
- segundas vias de exames laboratoriais;
- necrópsias.

Estas notificações eram centralizadas pelo Serviço de Enfermagem de Saúde Pública do Hospital, sendo que a investigação epidemiológica dos casos cabia aos médicos do Núcleo, através de revisão de prontuário, ou com o próprio paciente quando de seu atendimento, seguindo, posteriormente, as informações, o fluxo normatizado pelo CVE da SES-SP.

Na coleta de dados, foi utilizado um formulário individualizado para cada paciente, onde constavam as seguintes informações:

- identificação: número do prontuário, nome, idade, sexo e procedência;
- forma de descoberta do caso;
- forma clínica;
- exames: baciloscopia, cultura, raio-X, prova tuberculínica e HIV;
- tratamento: esquema terapêutico;
- internação;
- alta.

Deve ser enfatizado que estudos retrospectivos sempre incluem o viés da qualidade dos dados, uma vez que sempre se trabalha com dados secundários. Destarte, esforços foram despendidos no sentido de depurar, da melhor forma possível, estes dados, buscando, além das fontes, informações complementares em prontuários, registros, etc. De qualquer maneira, mesmo que haja possível viés, eles mostram as tendências dos referidos eventos, que é a proposta do presente trabalho.

Resultados e discussão

Durante o período de estudo, compreendido entre os anos de 1993 a 1997, foram notificados pelo Hospital das Clínicas 521 casos novos de tuberculose. Estes apresentaram uma distribuição anual crescente, iniciando em 1993 com 80 notificações e terminando o ano de 1997 com 126, atingindo um máximo de 145 em 1996.

Procedência

A procedência dos pacientes foi predominantemente de Ribeirão Preto, com 350 casos (67,2%) no período, ficando os demais municípios da DIR XVIII com 112 (21.5%) e as outras localidades

com 58 (11,1%). Esse predomínio se acentuou no transcorrer dos anos, quando a frequência relativa passou de 52,5%, em 1993, para 75,4%, em 1997, em razão do aumento da incidência anual de tuberculose detectada naqueles procedentes de Ribeirão Preto, elevando de 42 para 95 casos anuais. Os demais

municípios tiveram, conseqüentemente, uma diminuição da representação percentual, já que, nestes, o número de casos por ano manteve-se praticamente inalterado (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo procedência e ano. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Procedência	ANO										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ribeirão Preto	42	52.5	45	60.0	58	61.1	110	75.9	95	75.4	350	67.2
DIR 18 S/ RP	24	30.0	19	25.3	22	23.2	22	15.2	25	19.8	112	21.5
Outros	14	17.5	11	14.7	14	14.7	13	9.0	6	4.8	58	11.1
Sem Informação	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0	1	0.2
Total	80	100	75	100	95	100	145	100	126	100	521	100

Fonte: Fundação SEADE.

Ribeirão Preto se caracteriza como pólo regional, atraindo uma demanda de pacientes de outras localidades que procuram assistência na cidade, seja pela sua qualidade técnica ou pelo aparelhamento tecnológico, que permite atuar nos casos de maior complexidade.

Dentro dessa premissa, o Hospital das Clínicas desempenha um papel fundamental na organização do Sistema de Saúde; assim, a distribuição da procedência dos casos de tuberculose, poderia, simplesmente, representar aquela esperada pela característica de referência regional da instituição. Isto seria verdadeiro se observássemos isoladamente o ano de 1995, quando a distribuição apresentava valores relativamente próximos àquela observada em série histórica das internações hospitalares, ocorridas no período de 1990 a 1994, quando, em média, 60,8% eram de Ribeirão Preto, enquanto 21,1% vinham da DIR XVIII e 18% das outras localidades (Secretaria da Saúde, 1995). Entretanto, a leitura da tabela 1, levando em conta a distribuição anual, mostra que os casos provenientes de outros municípios apresentaram uma incidência relativamente mantida, enquanto que o aumento de diagnósticos de tuberculose no Hospital das Clínicas foi decorrente do aumento da incidência daqueles vindos de Ribeirão Preto.

Sendo assim, cabe questionar quais seriam as razões para a elevação apenas dos casos de Ribeirão Preto. Seria por razões meramente demográficas?

Esta hipótese não encontra sustentação, uma vez que a taxa de crescimento populacional da área da DIR XVIII, no período de 1991/96, foi maior do que a de seu município sede. Por sua vez, o cálculo do coeficiente de incidência por 100.000 habitantes, tomando-se a população estimada pelo SEADE, daria a Ribeirão Preto o índice de 9,53 em 1993, e 20,61 em 1997. Para a região da DIR variaria de um mínimo de 3,86 a um máximo de 4,97, contrariando uma influência demográfica. Outras hipóteses que poderiam ser levantadas, estariam ligadas às características epidemiológicas dos casos, ou mesmo às características de organização da rede assistencial de saúde.

Sexo e idade

A caracterização dos pacientes de acordo com o gênero e a idade mostrou uma ampla predominância no sexo masculino - 74,7% (Tabela 2). Quanto à idade, os casos de tuberculose se concentraram entre os 20 a 49 anos, representando 78,3% do total. No período, chamou a atenção o aumento no número de casos na faixa dos 30 a 39 anos, com elevação de 17, em 1993, para 54 casos anuais, em 1997, enquanto que nas faixas de 20 a 29 e 40 a 49 anos, a variação da incidência não apresentou a mesma magnitude. A faixa etária abaixo dos 15 anos representou apenas 5,1% dos casos (Tabela 3).

Tabela 2 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo sexo e ano. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Sexo	ANO										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	66	82.5	50	66.7	68	71.6	112	77.2	93	73.8	389	74.7
Feminino	14	17.5	25	33.3	27	28.4	33	22.8	33	26.2	132	25.3
Total	80	100	75	100	95	100	145	100	126	100	521	100

Fonte: Fundação SEADE.

Tabela 3 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo faixa etária e ano. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Faixa Etária	ANO											
	1993		1994		1995		1996		1997		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0 a 4	3	3.8	5	6.7	2	2.1	7	4.8	0	0	17	3.3
5 a 9	2	2.5	0	0	2	2.1	1	0.7	1	0.8	6	1.2
10 a 14	1	1.3	0	0	0	0	0	0	2	1.6	3	0.6
15 a 19	6	7.5	5	6.7	2	2.1	2	1.4	3	2.4	18	3.5
20 a 29	32	40.0	18	24.0	36	37.9	45	31.0	31	24.6	162	31.1
30 a 39	17	21.3	17	22.7	26	27.4	47	32.4	54	42.9	161	30.9
40 a 49	10	12.5	17	22.7	9	9.5	30	20.7	19	15.1	85	16.3
50 a 59	4	5.0	7	9.3	7	7.4	9	6.2	7	5.6	34	6.5
60 a 69	4	5.0	4	5.3	8	8.4	3	2.1	8	6.3	27	5.2
70 e mais	1	1.2	2	2.7	3	3.2	1	0.7	1	0.8	8	1.5
Total	80	100	75	100	95	100	145	100	126	100	521	100

Fonte: Fundação SEADE.

Os resultados encontrados não diferem da distribuição encontrada nos levantamentos epidemiológicos em geral. Com relação ao gênero, a razão masculino:feminino apresenta distribuição próxima à do Estado de São Paulo com relação de 3:1 (Secretaria de Estado da Saúde, 1998). Este índice pode variar nos diversos locais. Nos Estados Unidos, em 1990, a razão era de 2:1, valor semelhante ao encontrado em vários países em desenvolvimento, enquanto na Zâmbia ela variava de 0,7:1 a 1,7:1. Não há clareza, ainda, sobre as razões do predomínio masculino, podendo tanto serem imputadas a fatores biológicos como a sub-notificações no sexo feminino, ou a ambas (Connolly e Nunn, 1996). Estudos feitos no Nepal, comparando os casos descobertos por busca ativa com aqueles por demanda passiva, apresentaram razão masculino:feminino de 1,2:1 nos casos de busca ativa, enquanto na passiva a relação foi de 2,6:1 (Cassels e cols, 1982).

Com relação à faixa etária, a distribuição segue o predomínio entre 15 e 49 anos encontrado nos vários trabalhos. No Estado de São Paulo, os menores de 20 anos representam cerca de 10% dos

casos, proporção essa que vem decrescendo nos últimos anos. Dados brasileiros da década de 80 mostram queda nos coeficientes de incidência de tuberculose na forma pulmonar entre os menores de 15 anos (Brasil, 1993). Nesta faixa etária, onde o diagnóstico de tuberculose é mais difícil, justificava-se concentrar um maior número de casos no Hospital das Clínicas, pela sua condição de referência. No entanto, não se observam grandes oscilações no transcorrer dos anos.

Clínica

Forma Clínica

Na distribuição percentual dos casos de acordo com a forma clínica, a pulmonar representa 65,1%; a disseminada, 21,3% e demais formas extrapulmonares cerca de 13,7%, não havendo relevantes variações na distribuição percentual dos casos por ano (tabela 4). A distribuição anual de freqüência apresentou as formas pulmonares e as disseminadas com ligeira tendência de crescimento.

Tabela 4 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo forma clínica e ano. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

ANO	
-----	--

Forma Clínica	1993		1994		1995		1996		1997		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Pulmonar	54	67.5	52	69.3	62	65.3	95	65.5	76	60.3	339	65.1
Disseminada	15	18.8	12	16.0	23	24.2	36	24.8	25	19.8	111	21.3
Meningite	0	0	2	2.7	1	1.1	0	0	2	1.6	5	1.0
Pleural	5	6.3	3	4.0	1	1.1	3	2.1	6	4.8	18	3.5
Ganglionar	5	6.3	1	1.3	3	3.2	5	3.4	11	8.7	25	4.8
Óssea	1	1.3	0	0	2	2.1	0	0	1	0.8	4	0.8
Vias	0	0	3	4.0	1	1.1	4	2.8	1	0.8	9	1.7
Urinárias												
Outras	0	0	2	2.7	2	2.1	2	1.4	4	3.2	10	1.9
Total	80	100	75	100	95	100	145	100	126	100	521	100

Fonte: Fundação SEADE.

Comparando-se as informações do Estado de São Paulo com as do Brasil, onde a forma pulmonar representa cerca de 80 a 85% do total, os casos do Hospital das Clínicas representam menor índice (65,1%). No entanto, esta diferença pode ser creditada à forma utilizada na classificação dos casos em nosso estudo. A forma disseminada - com significado de acometimento de mais de um órgão pela doença - foi introduzida como uma maneira de ter mais uma forma clínica classificada dentro dos casos considerados de maior complexidade, como as extrapulmonares, que necessitam de maiores recursos diagnósticos. Desta forma, entre os disseminados poderiam estar incluídos os casos pulmonares. Sendo assim, a forma disseminada e a extrapulmonar representariam 34,9% dos casos, cuja complexidade justificaria a assistência em um hospital terciário. Entretanto a maioria dos casos ainda seria pulmonar, o que, em tese, não traria dificuldade de diagnóstico para uma unidade de menor complexidade.

Ao analisarmos a distribuição de frequência anual, todas as formas apresentaram tendência a crescimento, não havendo, aparentemente, nenhum predomínio de qualquer uma delas que justificasse uma maior demanda ao Hospital das Clínicas.

Baciloscopia de Escarro

Na análise da forma pulmonar, objetivando verificar a confirmação diagnóstica através da baciloscopia de escarro, método simples e de fácil realização, encontraram-se 58,7% dos casos com baciloscopia positiva, enquanto 25,1% apresentaram baciloscopia negativa e 13,9% não realizada (Tabela 5). Esses casos pulmonares bacilíferos apresentaram índices percentuais pouco acima dos encontrados no Estado de São Paulo, no período de 1993 a 1996 (Secretaria de Estado da Saúde, 1998), e próximos à variação do Brasil no período de 1981 a 1990 que foi de 59,3% a 52,2% (Ministério da Saúde, 1993).

Tabela 5 - Distribuição de frequência dos casos notificados de tuberculose pulmonar segundo baciloscopia de escarro e ano. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Baciloscopia	ANO										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Positivo	34	63.0	29	55.8	36	58.1	53	55.8	47	61.8	199	58.7
Negativo	13	24.1	13	25.0	18	29.0	22	23.2	19	25.0	85	25.1
Não Realizado	7	13.0	9	17.3	6	9.7	16	16.8	9	11.8	47	13.9
Sem Informação	0	0	1	1.9	2	3.2	4	4.2	1	1.3	8	2.4
Total	54	100	52	100	62	100	95	100	76	100	339	100

Fonte: Fundação SEADE.

Por sua vez, o percentual encontrado de baciloscopia não realizada (13,9%) foi menor do que a apresentada pelo Estado, com variação entre 18 a 23%, demonstrando uma maior utilização do exame no diagnóstico da tuberculose pulmonar no hospital terciário. da baciloscopia de escarro, pode-se inferir que na forma pulmonar não se notam características

Na distribuição anual de frequência, o resultado da baciloscopia acompanhou o aumento do número de casos da forma pulmonar. Portanto, através

específicas que os diferencie dos casos gerais na comunidade, e que justifique a procura por uma unidade de maior complexidade.

Co-Infecção com o HIV

Na avaliação da co-infecção tuberculose e HIV, a sorologia foi positiva para o vírus em 50,7% dos casos, negativa em 17,5%, não tendo sido

realizado exame em 29,8%. Ao se observar a distribuição anual de frequência dos casos, fica evidente o aumento gradativo dos positivos que passaram de 29, em 1993, para 74, em 1997, determinando o aumento no total anual, uma vez que aqueles com exame não realizado e negativo, não sofreram variações representativas na frequência no mesmo período (tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição de frequência dos casos notificados de tuberculose segundo sorologia para HIV e ano. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

HIV	ANO										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Positivo	29	36.3	30	40.0	49	51.6	82	56.6	74	58.7	264	50.7
Negativo	17	21.3	16	21.3	15	15.8	27	18.6	16	12.7	91	17.5
Não Realizado	33	41.3	28	37.3	27	28.4	33	22.8	34	27.0	155	29.8
Sem Informação	1	1.3	1	1.3	4	4.2	3	2.1	2	1.6	11	2.1
Total	80	100	75	100	95	100	145	100	126	100	521	100

Fonte: Fundação SEADE.

O atual estágio de disseminação da infecção pelo HIV e a AIDS tem propiciado o aumento dos casos de tuberculose em várias partes do mundo. A queda da imunidade provocada pelo vírus pode levar ao adoecimento por tuberculose nas pessoas duplamente infectadas, seja pela reativação de um foco endógeno latente, ou pela progressão de um foco originado por re-infecção recente. Alguns dados sugerem que de 5 a 10% das pessoas co-infectadas pelo HIV e pelo *Mycobacterium tuberculosis* desenvolverão a tuberculose por ano, ao contrário daquelas infectadas apenas com o *Mycobacterium tuberculosis*, onde o risco seria menor que 0,2% (Selwyn e cols, 1989; Narain, Raviglione e Kochi, 1992). A partir destes dados, Dolin, Raviglione e Kochi (1994) estimaram que cerca de 95% dos casos de tuberculose entre os infectados pelo HIV são atribuíveis à infecção pelo vírus (risco atribuível = 95%), enquanto que os 5% restantes desenvolveriam a tuberculose a despeito do HIV.

No Brasil, Ruffino-Netto (1995) propôs exercício de estimação do risco atribuível por cento da ocorrência de casos de tuberculose na vigência da co-infecção HIV/AIDS. Foi estimado que o excesso de casos de tuberculose devido à infecção pelo HIV, em dada situação epidemiológica do país, seria, na época, de 17,7%.

Alguns fatores podem trazer maior risco para o desenvolvimento de tuberculose em indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A AIDS

acarreta um risco 170 vezes maior em relação a um indivíduo sem risco estabelecido; a infecção pelo HIV, 113 vezes maior; outras condições de imunocomprometimento, 4 a 16 vezes maior; infecção recente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (menor que 2 anos), 15 vezes maior; a idade na ocasião do contato (menor de 5 e maiores de 60 anos), 2 a 5 vezes maior (Sepkowitz e cols, 1995). Por sua vez, a influência da interação entre os dois agentes infecciosos pode se dar:

a) no sentido da infecção pelo HIV sobre o *M. tuberculosis*, ocasionando:

- maiores taxas de reativação da doença (7-10%/ano vs 5-8%/ao longo da vida);
- maiores taxas de doença aguda (37%/6 meses vs 5%/2 anos);
- maiores taxas de anergia cutânea; maiores taxas de tuberculose extrapulmonar;
- má absorção das medicações anti tuberculose;

b) como no sentido inverso, onde a infecção tuberculosa influencia o curso da infecção pelo HIV, já que a ativação do macrófago pelo *M. tuberculosis* poderia aumentar a expressão dos macrófagos que abrigam o HIV; e também pela rápida progressão para AIDS se a infecção latente não for tratada (Sepkowitz e cols, 1995). Whalen e cols (1995), encontraram maior taxa de incidência de infecções oportunistas em pacientes de AIDS com tuberculose ativa,

acompanhado de maior risco ao óbito, do que naqueles sem a doença concomitante.

O impacto da infecção pelo HIV na tuberculose se acentua nos países em desenvolvimento, já que a co-infecção acontece na mesma faixa etária (15 a 49 anos). Em 1994, estimava-se haver 5,6 milhões de pessoas co-infectadas, das quais 3,8 milhões na região Sub-Saariana da África, 1,15 milhões no Sudeste Asiático e cerca de 450 mil na América Latina e Caribe. A soroprevalência de HIV alcança valores acima de 40% entre pacientes com tuberculose em vários países africanos, e prevalências menores em outras regiões (Raviglione, Snider e Kochi, 1995).

No início da década de 90, calculava-se em pouco mais de 300 mil (4%) os novos casos de tuberculose atribuíveis à infecção pelo HIV no mundo, enquanto que, para o ano 2000, estimava-se em 1,4 milhões (14%). Se, por um lado, no início da década, a região Sub-Saariana da África respondia por perto de 60% dos casos, no início da próxima, o Sudeste da Ásia e a região africana contarão, cada uma, com 40% dos casos atribuíveis (Dolin, Raviglioni e Kochi, 1994).

Nos países desenvolvidos, como os da Europa Ocidental, a pandemia de HIV não trouxe relevante impacto na situação da tuberculose, pela baixa taxa de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* na faixa etária dos 15 a 49 anos, acometendo, em geral, os imigrantes. Em Paris, a soropositividade ao HIV nos pacientes de tuberculose era bem maior (12 a 18%) do que no resto da França (1%), sendo que 40% dos casos HIV infectados ocorreram nos estrangeiros, em 1988 (Raviglione e cols, 1993).

Portanto, parece evidente que o aumento nas notificações anuais de tuberculose no Hospital das Clínicas guarda uma relação próxima com o aumento dos casos HIV infectados, devendo ser ressaltado o elevado percentual de soroprevalência positiva, indicando, possivelmente, o direcionamento dos pacientes para a Instituição. Isso pode ser reforçado, ao se observar a distribuição dos casos predominando na faixa etária dos 15 a 49 anos, mesmo grupo onde predomina a AIDS no Brasil, e também no aumento anual de notificações de AIDS em Ribeirão Preto, que passou de 253 casos, em 1993, para 332, em 1996, havendo um queda, em 1997, para 291 casos notificados (Ministério da Saúde, 1998). Além dos aspectos epidemiológicos, deve ser ressaltado, do ponto de vista organizacional, que a partir de 1996, o Hospital das Clínicas passou a se responsabilizar não apenas pelo diagnóstico, como também pelo tratamento e acompanhamento dos pacientes com tuberculose e portadores de HIV/AIDS.

Internação

Dos casos notificados de tuberculose, 81% demandaram internação, tanto para o diagnóstico quanto para o início do tratamento, enquanto 18,2% não necessitaram da internação. Os anos de 1996 e 1997 apresentaram ligeira queda na distribuição percentual, embora o pouco tempo não possibilite interpretar como sinal de tendência de queda (tabela 7). Esse elevado número de internações chama a atenção pelo grande volume de recursos despendido no diagnóstico hospitalar de tuberculose, uma vez que, desde o advento da quimioterapia moderna, a ênfase tem sido dada ao tratamento ambulatorial, de menor custo e com bons resultados.

Tabela 7 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo internação e ano. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Internação	ANO										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sim	66	82.5	65	86.7	84	88.4	109	75.2	98	77.8	422	81.0
Não	14	17.5	10	13.3	10	10.5	34	23.4	27	21.4	95	18.2
Sem Informação	0	0	0	0	1	1.1	2	1.4	1	0.8	4	0.8
Total	80	100	75	100	95	100	145	100	126	100	521	100

Fonte: Fundação SEADE.

No Brasil, até 1975, 80% dos recursos do Programa de Controle da Tuberculose eram gastos com internações em sanatórios e hospitais. Desde então, implantou-se uma política de desativação de leitos hospitalares, tendo sido eliminados 78,3% deles até 1981. Os índices de internações foram reduzidos de

21,7%, em 1981, para 12,4%, em 1987, (Ministério da Saúde, 1993). Nos anos 90, conforme dados disponíveis do Ministério da Saúde/DATASUS (Sistema de Informações Hospitalares - SIH), houve aumento das internações por tuberculose no país, elevando de 15.665, em 1993, para cerca de 18.289,

em 1997. No Estado de São Paulo, as internações aumentaram de 3.771, em 1993, para 5.043, em 1997. O valor gasto pelo Sistema Único de Saúde com as internações de 1997 no país, girou em torno de R\$10,4 milhões.

Nos Estados Unidos, a infecção pelo HIV e a tuberculose têm apresentado um importante efeito sobre a hospitalização e sobre os custos de assistência para o adulto jovem. Estudo de hospitalizações ocorridas no período de 1985 a 1990 mostraram que

- as hospitalizações relacionadas à infecção pelo HIV aumentaram seis vezes (de 18 para 102 por 100.000 pessoas), enquanto para tuberculose aumentaram em duas vezes (de 8 para 16 por 100.000);
- a prevalência de infecção pelo HIV entre os pacientes com tuberculose aumentou de 11%, em 1985-88, para 39%, em 1990;
- o custo de internação para tratamento de problemas conseqüentes à infecção pelo HIV e da tuberculose aumentou 7,7 e 3,2 vezes respectivamente;
- o aumento na estada dos pacientes estava associado com a concomitância da tuberculose e HIV. O custo estimado das internações com HIV totalizaram 5,7 a 7,4 bilhões de dólares, enquanto para a tuberculose 0,89 a 1,07 bilhões, no período (Rosenblum e cols, 1994).

Takeda (1996), em estudo realizado no Hospital das Clínicas, considerando as internações de tuberculose no período de 1989 a 1995, encontrou um tempo de internação variando de 1 a 146 dias. Na maior parte dos casos, o tempo de hospitalização foi de até 10 dias (69,1%); 14,5% ficaram de 11 a 20 dias e 7,6% de 21 a 30 dias. Do total de internações, 24,4% necessitaram de apenas 1 dia, e cerca de 28% ocorreram em unidades de isolamento. Pouco menos de 50% dos casos foram internados nas enfermarias da Unidade de Emergência que, por suas características, aumentariam o risco da disseminação do bacilo da tuberculose, acarretando mais um agravante na realização do diagnóstico da tuberculose no nível hospitalar.

Outro risco envolvido nas internações hospitalares diz respeito aos profissionais de saúde dessas instituições. Dados norte-americanos mostraram uma conversão do teste tuberculínico variando de 20 a 50% em empregados de estabelecimentos hospitalares, sendo que, em 1993, 3,2% dos casos de tuberculose acometeram os

profissionais de saúde (Sepkowitz, 1995), além da disseminação dos casos de multidroga resistência nesses profissionais (Ellner e cols, 1993). Em Ribeirão Preto foi encontrado coeficiente de 91,24/100.000, tomando-se apenas a enfermagem do Hospital das Clínicas, em 1995 (Takeda, 1996). Apesar da conhecida influência exercida pelo HIV sobre os casos de tuberculose, contribuindo nas internações hospitalares, alguns trabalhos têm sugerido que os HIV infectados com tuberculose seriam menos infecciosos que aqueles com HIV negativo (Elliott e cols, 1993; Klausner e cols, 1993; Cauthen e cols, 1996).

Evidentemente, a associação dos casos de tuberculose à infecção pelo HIV e à AIDS pode estar contribuindo com as internações hospitalares, já que os co-infectados apresentam um percentual elevado, e podem necessitar de um maior aporte de internação, como visto anteriormente. Nesse trabalho não se pôde determinar as razões para tão alta indicação de internação dos casos. Entretanto, levando-se em conta as informações de Takeda (1996), de que boa parte das internações se dava na Unidade de Emergência, pode-se inferir que os casos estejam se dirigindo diretamente para o hospital em função da gravidade do estado geral ou, mais provavelmente, devido a essa Unidade estar absorvendo uma demanda de “pronto atendimento”, com diagnóstico relativamente rápido, o que justificaria o percentual relativamente alto de internações curtas, até 10 dias, com ênfase naquelas de apenas 1 dia.

Procedência x HIV

Quando cruzados os dados de procedência com o HIV, observa-se que o aumento anual dos casos de tuberculose com sorologia positiva, nos pacientes de Ribeirão Preto, foi o principal responsável pela elevação total das notificações no Hospital das Clínicas, quando a co-infecção estava presente, atingindo 199 casos ao final do período, o que representa 75,4% do total. Os demais municípios tiveram menor representação percentual, com 24,7%, havendo uma ligeira tendência de crescimento nos casos HIV positivos provenientes dos municípios da DIR XVIII (Tabela 8). Estas informações estão em conformidade com a distribuição de casos de HIV/AIDS na região da DIR XVIII, onde Ribeirão Preto concentra a maioria dos casos, exercendo, daí, uma maior influência com relação à tuberculose.

Tabela 8 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo procedência e ano, nos pacientes com HIV positivo. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Procedência	HIV Positivo										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ribeirão Preto	19	65.5	23	76.7	34	69.4	65	79.3	58	78.4	199	75.4
DIR 18 S/ RP	6	20.7	7	23.3	11	22.4	11	13.4	14	18.9	49	18.6
Outros	4	13.8	0	0	4	8.2	6	7.3	2	2.7	16	6.1
Total	29	100	30	100	49	100	82	100	74	100	264	100

Fonte: Fundação SEADE.

A análise dos casos com sorologia negativa e aquelas não realizadas, revela um maior equilíbrio na distribuição percentual entre os procedentes de Ribeirão Preto e dos outros municípios, com 58,9% dos casos para o primeiro e 40,7% para os demais. No entanto, apesar da freqüência total de notificações não apresentar uma relevante variação anual, isto foi

ocasionado pela diminuição dos casos dos outros municípios, já que os de Ribeirão Preto mantiveram uma tendência de aumento, com conseqüente elevação da representação percentual por ano, chegando a 72%, em 1997, visto que, em 1993, era de 46% (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo procedência e ano, nos pacientes com HIV negativo e não realizado. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Procedência	HIV Negativo e Não Realizado										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ribeirão Preto	23	46.0	21	47.7	22	52.4	43	71.7	36	72.0	145	58.9
DIR 18 S/ RP	17	34.0	12	27.3	10	23.8	10	16.7	10	20.0	59	24.0
Outros	10	20.0	11	25.0	9	21.4	7	11.7	4	8.0	41	16.7
Sem Informação	0	0	0	0	1	2.4	0	0	0	0	1	0.4
Total	50	100	44	100	42	100	60	100	50	100	246	100

Fonte: Fundação SEADE.

Portanto, não se pode imputar apenas ao HIV/AIDS a alta demanda de pacientes de Ribeirão Preto à referência terciária já que, nos casos sem a infecção pelo HIV, o município mantém um aumento na demanda, ao contrário dos outros municípios, talvez em razão de sua organização. Isto vem de encontro à hipótese de que esses municípios estariam estruturando o sistema de saúde de forma a adequar o atendimento dos seus casos de tuberculose, diminuindo a utilização de uma Unidade de maior complexidade, ao contrário do que parece indicar para Ribeirão Preto.

Procedência X Forma Clínica

No relacionamento entre procedência e complexidade das formas clínicas da tuberculose, encontrou-se para a pulmonar - forma que demandaria menor dificuldade de diagnóstico - predomínio percentual de casos vindos de Ribeirão Preto (72%), enquanto os dos municípios da DIR XVIII representaram 20,1% e os dos outros apenas 7,7%. Este predomínio evidenciou-se ao longo do tempo, com um acentuado crescimento na freqüência anual dos casos, ao mesmo tempo em que os outros municípios tinham uma ligeira tendência de queda (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição de freqüência dos casos notificados de tuberculose segundo procedência e ano, nos pacientes com forma clínica pulmonar. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Pulmonar	
----------	--

Procedência	1993		1994		1995		1996		1997		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ribeirão Preto	31	57.4	31	59.6	44	71.0	75	78.9	63	82.9	244	72.0
DIR 18 S/ RP	14	25.9	16	30.8	12	19.4	14	14.7	12	15.8	68	20.1
Outros	9	16.7	5	9.6	5	8.1	6	6.3	1	1.3	26	7.7
Sem Informação	0	0	0	0	1	1.6	0	0	0	0	1	0.3
Total	54	100	52	100	62	100	95	100	76	100	339	100

Fonte: Fundação SEADE.

Para a forma disseminada houve a permanência do predomínio dos casos de Ribeirão Preto (64%), ficando os demais municípios com 18% cada, sendo que, na distribuição de frequência anual, os de

Ribeirão Preto mantiveram a tendência crescente, enquanto os outros encontravam-se relativamente estáveis (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição de frequência dos casos notificados de tuberculose segundo procedência e ano, nos pacientes com forma clínica disseminada. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Procedência	Disseminada										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Ribeirão Preto	9	60.0	8	66.7	10	43.5	26	72.2	18	72.0	71	64.0
DIR 18 S/ RP	3	20.0	1	8.3	7	30.4	5	13.9	4	16.0	20	18.0
Outros	3	20.0	3	25.0	6	26.1	5	13.9	3	12.0	20	18.0
Total	15	100	12	100	23	100	36	100	25	100	111	100

Fonte: Fundação SEADE.

Ao contrário das anteriores, na forma extrapulmonar há maior equilíbrio na distribuição percentual por procedência, já que os de Ribeirão Preto perfizeram 49,3% dos casos e os da DIR XVIII

e outros municípios ficaram com 33,8% e 16,9% respectivamente, permanecendo um padrão semelhante as da forma disseminada de distribuição anual de frequência (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição de frequência dos casos notificados de tuberculose segundo procedência e ano, nos pacientes com forma clínica extrapulmonar. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Procedência	Extrapulmonar										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Ribeirão Preto	2	18.2	6	54.5	4	40.0	9	64.3	14	56.0	35	49.3
DIR 18 S/ RP	7	63.6	2	18.2	3	30.0	3	21.4	9	36.0	24	33.8
Outros	2	18.2	3	27.3	3	30.0	2	14.3	2	8.0	12	16.9
Total	11	100	11	100	10	100	14	100	25	100	71	100

Fonte: Fundação SEADE.

Desta maneira, as informações obtidas demonstram que, nas formas clínicas de maior complexidade, houve participação percentual mais acentuada dos outros municípios do que na pulmonar, sugerindo a necessidade de recorrer a uma referência melhor aparelhada para o diagnóstico, dentro da estratégia de regionalização e hierarquização da assistência. Por outro lado, a distribuição da forma pulmonar vem reforçar as distorções já levantadas para Ribeirão Preto.

Forma Clínica x HIV

Ao se relacionar a complexidade das formas clínicas da tuberculose com o resultado da sorologia para o HIV, obtiveram-se 160 casos (60,6%) com a forma pulmonar naqueles com HIV positivo, seguida de 72 (27,3%) na forma disseminada e 32 (12,1%) extrapulmonar, tendo as três formas clínicas uma tendência de crescimento ao longo dos anos (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição de frequência dos casos notificados de tuberculose segundo forma clínica e ano, nos pacientes com HIV positivo. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Forma Clínica	HIV Positivo					TOTAL
	1993	1994	1995	1996	1997	

	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Pulmonar	16	55.2	20	66.7	30	61.2	50	61.0	44	59.5	160	60.6
Disseminada	9	31.0	6	20.0	14	28.6	26	31.7	17	23.0	72	27.3
Extrapulmonar	4	13.8	4	13.3	5	10.2	6	7.3	13	17.6	32	12.1
Total	29	100	30	100	49	100	82	100	74	100	264	100

Fonte: Fundação SEADE.

Ao se analisar os casos de HIV negativo e não realizado, foram encontrados 69,1% dos casos na forma pulmonar, enquanto as demais formas tiveram

uma distribuição percentual semelhante, ficando perto de 15%. Na distribuição anual dos casos não se observaram variações expressivas (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição de frequência dos casos notificados de tuberculose segundo forma clínica e ano, nos pacientes com HIV negativo e não realizado. Hospital das Clínicas. Ribeirão Preto - SP (1993-1997)

Forma Clínica	HIV Negativo e Não Realizado										TOTAL	
	1993		1994		1995		1996		1997			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Pulmonar	37	74.0	31	70.5	30	71.4	42	70.0	30	60.0	170	69.1
Disseminada	6	12.0	6	13.6	7	16.7	10	16.7	8	16.0	37	15.0
Extrapulmonar	7	14.0	7	15.9	5	11.9	8	13.3	12	24.0	39	15.9
Total	50	100	44	100	42	100	60	100	50	100	246	100

Fonte: Fundação SEADE.

Como discutido anteriormente, a forma clínica predominante na tuberculose é a pulmonar. Sua representação percentual pode variar influenciada pela co-infecção com o HIV, de tal maneira que, quanto mais precoce o aparecimento da tuberculose, na vigência da co-infecção, maiores são as chances de encontrarem as formas usuais da doença. Por outro lado, o aparecimento mais tardio tenderia a apresentar formas atípicas (Hopewell, 1992). Assim, as manifestações clínicas da tuberculose podem variar consideravelmente nos HIV infectados, dependendo da gravidade da imunossupressão (Louie; Rice; Holzman, 1986; Sunderam e cols, 1986; Chaisson e cols, 1987; Theur e cols, 1990).

Pacientes com níveis mais elevados de CD4 apresentariam as formas clássicas da doença, enquanto aqueles com menor contagem de CD4 apresentariam, com maior probabilidade, quadros atípicos (Jones e cols, 1993). Nas formas avançadas da infecção pelo HIV, encontra-se aumento das formas disseminadas e extrapulmonares (Slutsker e cols, 1993), enquanto na fase inicial tem-se os casos pulmonares clássicos.

Em Miami, estudo sobre a distribuição das formas clínicas de tuberculose (Cauthen e cols, 1996) apresentou os seguintes resultados:

- pacientes com AIDS: 56% forma pulmonar, 21% extrapulmonar e 23% com ambas;
- HIV positivos: 77% pulmonares, 7% extrapulmonar e 16% ambas;

- HIV negativos: 88% pulmonar, 5% extrapulmonar e 7% ambos.

Embora possa haver variação na apresentação das manifestações clínicas, tem sido encontrada maior prevalência de HIV positivos nos pacientes que apresentam a forma extrapulmonar (31%) do que nos casos pulmonares (18%) (Rosenblum e cols, 1994).

No Brasil, Toledo (1997), em nível ambulatorial, não encontrou diferenças significativas nas características clínicas da tuberculose entre os infectados e não infectados, onde as formas cavitárias representaram 50,6% nos HIV positivos e 68,9% nos HIV negativos.

Portanto, no Hospital das Clínicas, pelas suas características de referência terciária, e com uma Unidade específica de tratamento para HIV/AIDS, deve haver um grande número de pacientes nos diferentes estágios de evolução da infecção pelo HIV, principalmente em situações avançadas de imunodeficiência, justificando o aumento anual de casos de tuberculose nos HIV positivos, e o percentual encontrado da forma disseminada. No entanto, se somados os percentuais dos disseminados e extrapulmonares, encontra-se alta frequência relativa tanto nos HIV positivos quanto nos negativos. Então, embora nos HIV positivos tenha sido encontrado um maior percentual de disseminados, nos negativos eles se apresentaram também com índices elevados, fazendo com que, na soma das formas consideradas de maior

complexidade, os índices fossem relativamente próximos. Sendo assim, pode-se supor que haja outras situações que favoreçam o aparecimento destas formas mais complexas, que não simplesmente pelo fluxo referenciado pela organização do sistema, como determinado por outros fatores de origem biológica ou social.

Conclusão

A partir da análise dos dados levantados pode-se concluir o seguinte:

- Houve um aumento anual de notificações de tuberculose no Hospital das Clínicas, decorrente da elevação dos casos provenientes de Ribeirão Preto.
- Os casos de tuberculose se concentraram na faixa etária dos 15 a 49 anos e no sexo masculino. A forma clínica predominante foi a pulmonar, apresentando baciloscopia de escarro positiva em 58,7%, o que indicaria que o fluxo de casos à referência terciária não estaria relacionado à complexidade dos mesmos.
- Os outros municípios apresentaram sinais indiretos de adequada organização da assistência, já que a demanda de tuberculose ao Hospital das Clínicas parece respeitar o nível hierárquico da atenção à saúde, com o atendimento aos casos de maior complexidade dessas localidades.
- A evolução das notificações no Hospital das Clínicas apresentou estreita relação com o aumento de casos associado ao HIV.
- A alta soroprevalência de HIV no período estaria ocorrendo em função de o Hospital das Clínicas contar com uma unidade específica de tratamento para HIV/AIDS, favorecendo a concentração de casos co-infectados na instituição.
- A associação com o HIV contribuiria para o aparecimento de formas de maior complexidade, com ênfase na forma disseminada.

Referências bibliográficas:

1. Cassels A, Heineman E, LeClero S, Gurung P K, Rahut B. Tuberculosis case-finding in eastern Nepal. *Tubercle* 1982; 63: 175-85.
2. Cauthen GM, Dooley SW, Onorato IM, Ihle WW, Burr JM, Bigler WJ, Witte J, Castro KG. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from tuberculosis patients with HIV Infection or AIDS. *Am J Epidemiol* 1996; 144(1): 69-77.
3. Chaisson RE, Schechter GF, Theur CP, Rutherford GW, Eckenberg DF, Hopwell PC. Tuberculosis in patients with AIDS: clinical, features, response to therapy and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-74.
4. Connolly M, Nunn P. Women and tuberculosis. *Wld Hlth Statist Quart* 1996; 49 : 115-19.
5. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994; 72(2) : 213-20.
6. Elliott AM, Hayes RJ, Halwiindi B. The impact of HIV on infectiousness of pulmonary tuberculosis: a community study in Zambia. *AIDS* 1993 ; 7: 981-87.
7. Ellner JJ, Hinman AR, Dooley SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Goldberger MJ, Shinnick TM, Iseman MD, Jacobs Junior WR. Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. *J Infect Dis* 1993; 168 : 537-51.
8. Hopwell PC. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology. Clinical features, management and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996; 15: 540-47.
9. Hospital das Clínicas da FMRPUSP. Revista comemorativa dos 40 anos. Ribeirão Preto: junho/1996.
10. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Wolliame JC, Ngamboli K, Perriens JH, Kaboto M, Prignot J. *Mycobacterium tuberculosis* in household contacts of human immunodeficiency virus type I - seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa. Zaire. *J Infect Dis* 1993;168: 106-11.
11. Louie E, Rice LB, Holzman RS. Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1986; 90: 542-45.
12. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Bol Epidemiol AIDS* mar/maio 1998; (2).
13. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do programa de controle da tuberculose. *Bol Pneumo Sanit* 1993; (n. especial) : 9-90.
14. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Plano nacional de controle da tuberculose. Brasília: 1999.
15. Murray CJL, DeJonche E, Chum HJ, Nyangulu DS, Salomao A, Styblo K. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991; 338: 1305-08.
16. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A . Tuberculosis in developing countries : burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuber Lung Dis* 1990; 65(1) : 6-24.
17. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. - HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 311-21.
18. Pontes RJS. O centro de pesquisa e vigilância epidemiológica do Departamento de Medicina Social. Ribeirão Preto: 1988 (mimeografado).

19. Raviglione MC, Snider Junior DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273 (3) : 220-26.
20. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trend of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993 ; 71 (¾) : 297-306.
21. Rosembaum LS, Castro KG, Dooley S, Morgan M. *Effect of HIV infection and tuberculosis on hospitalizations and cost of care for young adults in the United States, 1985 to 1990.* *Ann Intern Med* 1994; 121(10) : 786-92.
22. Ruffino Netto A . Avaliação do excesso de casos de tuberculose atribuídos a infecção HIV/AIDS: ensaio preliminar. *Rev Saúde Pública* 1995; 29 (4) : 279-82.
23. Secretaria de Estado da Saúde. CVE/Divisão de Tuberculose. A Tuberculose no Estado de São Paulo, 1998. (mimeografado).
24. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Termo de cooperação técnica SES-SP e HC-FMRPUSP, 1992.
25. Secretaria Municipal da Saúde. Plano de saúde do Município de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto:1995. (mimeografado).
26. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320 (9) : 545-50.
27. Sepkowitz KA . AIDS, tuberculosis, and health care worker. *Clin Infect Dis* 1995; 20(2) : 232-42.
28. Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(2): 180-99.
29. Slutsker L, Castro KG, Ward JW, Dooley SW. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among persons with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 513-18.
30. Sudre P, Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organ* 1992; 70(2) : 149-59.
31. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986; 256 (3) : 362-66.
32. Takeda E. Tuberculose: um estudo de sua situação entre pacientes internados e equipe de enfermagem de um hospital escola de Ribeirão Preto, São Paulo: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP; 1996. (Dissertação de Mestrado)
33. Theur CP, Hopwell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162 : 8-12.
34. Toledo AS. Indicadores de rastreamento para detecção de infecção pelo HIV entre tuberculosos. *Bol Pneum Sanit jan/jun* 1997; 5 (1) : 43-49.
35. Watanabe A. Avaliação do impacto da infecção pelo HIV sobre o programa de controle da tuberculose desenvolvido no Centro de Saúde Escola da FMRPUSP. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP; 1994. (Dissertação de Mestrado)
36. Whalen C, Horeburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human Immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 129-35.
37. Global Tuberculosis Programme. Who report on the tuberculosis epidemic. Geneve: World Health Organization; 1995 .
38. Global Tuberculosis Programme. Who report on the tuberculosis epidemic, Geneve: World Health Organization; 1996.
39. Ninth report of the WHO expert committee on tuberculosis. Geneve: World Health Organizatio; 1974.(Tech Rep Series, n. 552).

MECANISMO IMUNITÁRIO DA TUBERCULOSE SÍNTESE E ATUALIZAÇÃO

José Rosemberg*

Introdução

Com a descoberta do bacilo da tuberculose por Koch em 1882, ascenderam-se as esperanças de se imunizar organismos passivamente com a administração de anticorpos extraídos do sangue de animais tuberculizados. A esperança maior foi a de poder curar os pacientes tuberculosos com a soroterapia. É enorme a bibliografia acumulada até aos anos 30 do século passado. Para obtenção de anticorpos usaram-se bacilos tuberculosos atenuados experimentalmente, mortos pelo calor, extratos antigênicos proteínicos, lipídicos, lipoproteínicos e glucídicos, somando cerca de sete dezenas. Diversas micobactérias não tuberculosas (na época chamadas paratuberculosas) foram usadas para ativar a imunidade antituberculosa. Entre elas, a mais difundida foi a vacina de Friedman, que é uma micobactéria isolada da tartaruga. Os anticorpos produzidos pelos organismos receptores desses antígenos são opsoninas, precipitinas, aglutininas e anticorpos fixadores do complemento. Nunca se conseguiu produzir uma bacteriolisina capaz de lisar o *Mycobacterium tuberculosis*. Esperanças surgiram com a abelha *Galleria Melonella*, cuja larva alimenta-se com a cera de abelha, produzindo substância destruidora do bacilo de Koch. Em animais inoculados com o *Mycobacterium tuberculosis*, mesmo saturados desses anticorpos, jamais se conseguiu impedir a evolução generalizada da doença para a morte em poucos dias.

Como se vê, demorou para se perceber que a imunidade da tuberculose não tem base humoral^(1,2,3,4,5).

Ironicamente foi um novato em pesquisas, Madelaine 1914⁽⁶⁾ que com tese de doutoramento e procedimento denominado “derivação dos leucócitos”, foi um dos primeiros a demonstrar de maneira engenhosa o papel protetor das células mononucleadas contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A inoculação deste no peritônio de animais provocou a chegada de leucócitos e ulteriormente de células mononucleares (monócitos e macrófagos). Os germes

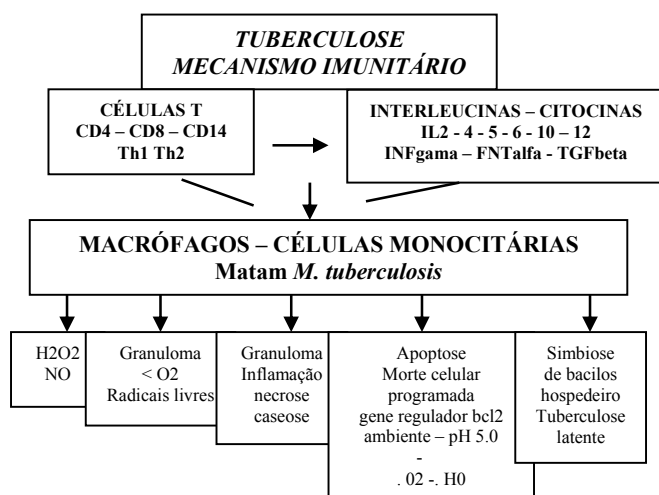
foram primeiramente fagocitados pelos leucócitos. Estes não conseguiram destruir os bacilos, que foram levados pela circulação para vários órgãos, produzindo lesões generalizadas. Outros animais receberam, por via endovena esporos de aspergilos mortos pelo calor. Meia hora depois, bacilos foram introduzidos no peritônio. Os germes foram fagocitados, destruídos e/ou detidos no local pelas células monocitárias, enquanto os leucócitos encontravam-se no sistema venoso, entretidos em fagocitar os aspergilos. Nos anos subseqüentes, acumularam-se as comprovações do papel dos macrófagos e monócitos em geral, na imunidade contra a tuberculose. Os estudos de Lurie e colaboradores são os mais abrangentes e clássicos. Demonstraram que os macrófagos de organismos imunizados contra a tuberculose exercem a defesa contra os bacilos de Koch, sem a participação de qualquer espécie de anticorpo. Na câmara anterior de um dos olhos de coelho normal, introduziram-se macrófagos oriundos de animal também normal, e no outro olho, macrófagos de animal intensamente imunizado contra a tuberculose. Em ambas as câmaras introduziram-se bacilos virulentos. Na primeira câmara, os germes multiplicaram-se normalmente, ao passo que na segunda houve nítida inibição, sendo os bacilos destruídos em sua quase totalidade. Esse mesmo procedimento efetuou-se com soro de animal normal e soro rico de anticorpos de animal fortemente imunizado. Não se verificou qualquer efeito sobre os germes. Quando os anticorpos foram associados aos macrófagos normais ou imunizados, a ação destes em nada alterou-se. No correr do tempo, múltiplos estudos confirmaram plenamente que a imunidade na tuberculose é essencialmente mediada por células, não tendo base humoral e que os anticorpos constituem apenas epifenomeno do processo imunitário^(7,8,9,10,11).

O fato de a imunidade antituberculose ser mediada por células atrasou por quase um século o seu melhor conhecimento, pela demora de técnicas adequadas para a cultura de células e para sua manipulação. Só com o surgimento da biologia

• Professor Titular de Tuberculose e Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Membro do Comitê Técnico-Científico de Assessoramento em Tuberculose do Ministério da Saúde.

molecular tornou-se possível o alargamento das pesquisas e o aprofundamento dos conhecimentos sobre a complexidade do processo imunitário na tuberculose.

Mecanismo imunitário da tuberculose



A imunidade antituberculose não resulta de ação específica direta e precisa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. O ataque a este constitui processo de grande complexidade, variando sob ação de circunstâncias diferentes, nem todas bem definidas e com intervenção de elementos múltiplos, razão por que é mais adequado denominá-lo “mecanismo imunitário”. Na literatura de língua inglesa emprega-se correntemente a expressão resistência adquirida.

O mecanismo imunitário na tuberculose encerra grande complexidade de interações celulares, notadamente das células especializadas, englobando o sistema macrófago-célula T. O macrófago alveolar talvez seja a principal célula de defesa. Os linfócitos T mantém a memória da imunidade reagindo rapidamente ante novo ataque da micobactéria. A memória imunitária da célula T se esvai com o tempo, sendo geralmente mantida com novas infecções micobacterianas.

As células do citado sistema não atuam propriamente de forma direta, mas através de moléculas, algumas de natureza hormonal, geralmente com 8 a 14 kDa, denominadas linfocinas, interleucinas ou citocinas; algumas podem se estender a outros processos não imunitários, constituindo as

quimiocinas. As linfocinas não têm função imunológica direta, pois atuam através o macrófago. Elas atraem os macrófagos ao local da implantação da micobactéria e os ativam para matar o *M. tuberculosis*.

Os leucócitos polimorfonucleares têm grande capacidade de fagocitar o *Mycobacterium tuberculosis*, porém sem nenhum poder de destruí-lo. Se não são englobados pelos macrófagos, exercem papel prejudicial, pois as micobactérias são transportadas para diversos sítios do organismo, lembrando a figura do cavalo de Tróia da mitologia grega.

Em síntese, as principais premissas do mecanismo imunitário contra a tuberculose são as seguintes: ^(12,13,14,15,16,17).

- A imunidade contra a tuberculose é mediada por células.
- Os macrófagos previamente ativados matam os bacilos.
- Antígenos do *Mycobacterium tuberculosis* ativam linfáticos T para elaborar linfocinas.
- As linfocinas atraem os macrófagos ao sítio da infecção e os ativam para matarem as micobactérias.
- A imunidade contra a tuberculose pode ser suprimida pela depleção das células T e restaurada por agentes que recompõem essas células.
- A imunidade contra a tuberculose pode ser transferida experimentalmente de organismo para organismo, transplantando células T.
- A memória imunitária das células T se esvanece com o tempo e, nos casos de sua transferência passiva, ela perdura durante o tempo em que permanecem vivas.

Nos últimos 25 anos, com o auxílio de técnicas moleculares, operaram-se significativos avanços no conhecimento do complexo mecanismo imunitário da tuberculose. Todavia há fundadas razões para crer que ainda não estão esclarecidos todos os meandros desse processo. As funções imunitárias das células monocitárias e células T são mais conhecidas, porém não estão completamente estabelecidas suas interações através das citocinas, ainda nem todas conhecidas. Na atualidade passam de 40, tendo sido reclassificadas recentemente ⁽¹⁸⁾.

As células T são elaboradas no timo, sendo as CD4 e CD8 as mais potentes na ativação dos macrófagos para matar o *Mycobacterium tuberculosis*. Elas têm a destacada propriedade de

reconhecer os antígenos e outros constituintes do bacilo, para elaborarem as citocinas que ativam os macrófagos^(178,179). Essas condições desaparecem totalmente na síndrome de Di George, que é a ausência congênita do timo e tireóides⁽¹⁹⁾. Importantes sub-grupos das células T são as células Th1 (helper) e Th2 (citotóxico), ambas com importantes funções imunológicas^(19,24). As primeiras têm significativo papel no complexo imunitário por contribuir na elaboração da interleucina IL2 e de interferon gama (FNIy), os mais atuantes ativadores dos macrófagos^(83, 122). As segundas, além de elaborarem interleucinas, participam da lise de células monocitárias que fagocitaram micobactérias: elas também participam da elaboração de anticorpos, receptores pelas células B, que entretanto não possuem função na proteção contra a tuberculose^(7, 83, 124).

Nos infectados com o *Mycobacterium tuberculosis*, é grande o recrutamento das células CD4, sendo identificadas em número elevado no líquido de lavagem broncoalveolar, de pacientes tuberculosos⁽²³⁾. Estas células assim como CD8 são capazes, em certas condições, junto com as Th2 de lisar macrófagos com micobactérias fagocitadas^(25,92). As células CD8 também são detectadas no líquido de lavagem broncoalveolar e surgem no sangue periférico de pacientes tuberculosos, sendo seu número associado à extensão das lesões^(51,52,53,125).

Identificam-se também células CD14 e CD30, com alto poder defensivo contra o bacilo tuberculoso, pela sua capacidade de também ativar macrófagos⁽¹⁹⁾.

As principais interleucinas elaboradas pelas células CD4, Th1 e Th2 são^(19,21,25,83,122):

- IL2 – a mais potente citocina ativadora de macrófagos e por sua vez também recrutadora das próprias células T. Age em associação com FNIy;
- IL4 e IL5 – ativam macrófagos e participam da ação contra micobactérias em geral;
- IL6 – participa na superação da fase aguda da infecção tuberculosa, geralmente em associação com o fator de necrose tumoral alfa (TNFa);
- IL8 – atrai células T para o local da infecção e mobiliza leucócitos;
- IL10 – aumenta a produção de células T;
- IL12 – regula recrutamento de células T, que por sua vez, é regulada por IL4⁽²⁰⁾;
- NFTa – Fator de necrose tumoral alfa. Participa da formação do granuloma. Regula

processo inflamatório e estimula macrófagos a impedir a multiplicação do *M. tuberculosis*^(26,27). Ratos geneticamente deficientes de produzir FNT alfa, IL6 e IL12 são altamente susceptíveis a infecção tuberculosa;

- FNIy – Interferon gama. Participa intensamente na proteção contra o *M. tuberculosis*, importante elemento na defesa contra micobactérias em geral^(28,29). Interferon gama é encontrado no sangue circulante de pacientes tuberculosos em associação inversa com o grau de severidade das lesões na tuberculose experimental em animais e em humanos^(29,30,83). Essa molécula tem relevante cooperação no tratamento da tuberculose, acelerando em certos casos as respostas clínicas favoráveis e é bom adjuvante no tratamento da tuberculose multirresistente^(31,32,33). Ela também impede a dispersão dos bacilos fagocitados pelos leucócitos polimorfonucleares e participa na formação do granuloma; é potente ativador das células Th1 e Th2^(19,21). Animais com falta de interferon gama por mutação do gene codificador sofrem facilmente processos disseminados pelo *M. tuberculosis*, BCG e outras micobactérias^(21,34,35). Registram-se casos de crianças com defeito genético na produção de interferon gama que vacinadas com BCG sofreram generalização grave da vacina, sendo uma com êxito fatal⁽³⁶⁾. Há registro de 4 crianças irmãs com defeito familiar congênito com ausência de produção de interferon gama que tiveram disseminações graves com micobactérias não tuberculosas, tomando praticamente todos os órgãos. Apesar da quimioterapia 3 faleceram⁽³⁷⁾.

Entre os linfócitos participantes do processo imunitário antituberculoso, incluem-se as células gama - delta, cujo citoplasma é rico em grânulos e têm a peculiaridade de desenvolver dendritos⁽¹⁹⁾. No sangue circulante, constituem menos de 10% do total das células T⁽³⁸⁾. Em animais inoculados com o bacilo de Koch, as células gama - delta aumentam rapidamente no sistema linfático e no início da tuberculose em humanos atinge logo, a 25% a 30% do total das células T^(39,83). Essas células parecem exercer papel relevante na defesa inicial contra a tuberculose. Também em indivíduos tuberculino - positivos, contatos de tuberculosos, seu número

eleva-se significativamente como se fossem guardiãs do processo de infecção pelo *M. tuberculosis*⁽⁴⁰⁾. Há evidência de que essas células colaboram para os estados de tuberculose latente, contribuindo para as defesas garantidoras da simbiose bacilo - organismo⁽⁴¹⁾. Um dos ângulos interessantes do processo imunitário na tuberculose prende-se ao fato de que elementos do corpo bacilar ou do genoma do *M. tuberculosis* têm a capacidade de mobilizar, recrutar as células T e de intensificar suas ações de defesa quer diretamente e/ou através as citocinas. Dois exemplos devem ser destacados. A glicoproteína lipoarabinomanan da membrana cero-lipídica, envolvente do *M. tuberculosis*, mobiliza o sistema de células T e ativa a produção do fator de necrose tumoral e interferon gama, que por sua vez ativam o macrófago para destruir a micobactéria^(20,21,22,42,83,123). No DNA do bacilo há uma proteína de kDa6, denominada ESAT-6, que é um dos mais potentes mobilizadores das células imunitárias, agindo em associação com interferon gama⁽⁴³⁾ (Ver adiante).

Outro ângulo a aumentar a complexidade do processo imunitário da tuberculose decorre do fato de que as células T são ambivalentes, no sentido de que reagem a vários componentes do *M. tuberculosis*, estabelecendo estados de defesa favoráveis ao hospedeiro, como também reagindo a certas proteínas do germe, estabelecendo estados de hipersensibilidade (medidos pelas respostas à tuberculina) que são prejudiciais, porque condicionam o agravamento da infecção tuberculosa. Esse aspecto da fisiogênese foi sintetizado por Rich⁽³⁾ há tempos com sua então famosa equação, na qual a lesão é igual a fatores desfavoráveis colocados no numerador, que são: número de bacilos, mais sua virulência, mais hipersensibilidade; no denominador, estão os fatores favoráveis: imunidade adquirida e resistência natural. O risco de surgir tuberculose-doença depende do predomínio do numerador sobre o denominador, havendo evolução favorável quando este predomina. Esse binômio imunidade-hipersensibilidade governa a evolução da infecção tuberculosa. Há farta evidência acumulada de que, nos infectados com o *M. tuberculosis*, o risco de desenvolver doença é maior nos reatores fortes à tuberculina, e tanto maior quanto mais intensa é a reação. Inclusive as chamadas reações paradoxais de agravamento da lesões tuberculosas nos co-infectados com HIV, que se vem registrando na quimioterapia, é debitada à exacerbação da hipersensibilidade^(44,45).

É intrigante que a mesma célula T seja responsável por dois processos antagônicos, como imunidade e hipersensibilidade. Mais intrigante é que essas duas condições são independentes e dissociáveis. Os componentes do *M. tuberculosis* que provocam os dois estados são diferentes. Experimentalmente pode-se criar hipersensibilidade sem imunidade e vice-versa. Uma delas pode-se esvaír espontaneamente, ou ser suprimida experimentalmente, mantendo-se a outra^(3,46,47,178).

Essa dissociação da resistência imunitária da hipersensibilidade ficou bem confirmada no estudo prospectivo controlado de vacinação BCG efetuado na Inglaterra, pela constatação de que, com qualquer nível de intensidade da reação tuberculínica e mesmo com ausência de resposta à PPD, os vacinados tiveram o mesmo alto grau de proteção contra a tuberculose^(44,201).

Ambos os estados, imunidade e sensibilidade, são mediados pela célula T. Os dois estados podem ser criados passivamente transferindo células de organismo infectado com o *M. tuberculosis* para animais normais. Estes podem responder com sinais de proteção contra o bacilo de Koch e com respostas positivas à tuberculina. Essa situação é temporária, só perdura enquanto as células transferidas não morrerem, ou não forem eliminadas^(3,48,49,50). Ainda não está claro porque as células T, conforme os organismos infectados com o *M. tuberculosis*, desenvolvem maiores ou menores graus de proteção, maior ou menor sensibilidade tuberculínica. Há evidências de implicações genéticas orgânicas, de um lado e de outro, possivelmente de biodiversidade das micobactérias. Esses aspectos serão abordados adiante.

Do exposto, fica patente o significativo papel das células T no processo imunitário da tuberculose. Fica também muito claro como o vírus HIV/AIDS é o maior agravante da história da tuberculose. Ele destrói o sistema celular T e a imunidade contra o *Mycobacterium tuberculosis* assenta-se basicamente nesse sistema.

Cabe ao macrófago, com as armas que lhe fornecem as células T, a tarefa de destruir o *Mycobacterium tuberculosis*, sendo considerado, por isso, como a célula principal do processo imunitário. O macrófago ativado pelas citocinas, aumenta o diâmetro e o número de vacúolos fundidos com os fagolisosomas distribuídos no citoplasma. No interior, o ambiente é hostil para micobactéria, a começar pelo pH muito baixo (em torno de 4.0 a 5.0

⁽⁵⁴⁾). Com a interveniência do interferon gama e fator de necrose tumoral, o macrófago ativado adquire a capacidade de produzir peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e óxido nítrico (NO), com os quais consegue matar o *Mycobacterium tuberculosis*⁽¹²⁷⁾. A junção de superóxido desmutase ou de catalase decompõe H₂O₂ em água, anulando a capacidade de destruir o bacilo^(19,55,56). Micobactérias não tuberculosas (atípicas), por produzirem grande quantidade de catalase, dificultam a ação bactericida do macrófago. Aliás, há cepas do *Mycobacterium tuberculosis*, que se defendem contra o peróxido de hidrogênio e o pH baixo do fagolisosoma, aumentando a elaboração de catalase e produzindo amônia para alcalinizar o ambiente⁽⁵⁷⁾. Outro mecanismo pelo qual o macrófago mata o bacilo da tuberculose é o aumento da capacidade de sintetizar óxido nítrico (NO). Este tem maior poder bactericida que H₂O₂^(21,58,59). Macrófagos de doentes com tuberculose pulmonar, têm muito maior capacidade de elaborar NO que os recolhidos de pulmões de pessoas saudáveis: 65% contra menos de 10%⁽⁶³⁾. Tanto NO, quanto H₂O₂, atuam da mesma forma, que é a liberação de oxidantes lesivos a micobactéria.

Constatou-se que, sob certas condições, o macrófago pode elaborar citocinas, entre elas, o interferon gama⁽⁶²⁾. Nem sempre essa célula age sozinha. Pode ter o auxílio de células como CD8 e CD14, fagocitando macrófagos contendo bacilos no seu bojo^(25,60). Algumas moléculas, como interferon gama, podem inibir ou anular de todo o fator de crescimento da micobactéria (GEF) e o fator transformador do crescimento (TGF beta)⁽⁶¹⁾. Ao mesmo tempo, identificou-se um fator inibidor do crescimento (GIF), cuja ação pode ser reforçada pelo interferon gama⁽¹³⁾.

São, portanto complexas as ações imunitárias na tuberculose e os dados mencionados certamente não esgotam o assunto. Porém precisam ser bem aprofundados, porque governam a tisiogênese. Os principais aspectos são a seguir abordados.

Tubérculo – granuloma tuberculoso

O modelo experimental do tubérculo é conhecido de longa data. No local da entrada do bacilo no pulmão (alvéolo), ocorre um aporte rápido de leucócitos que fagocitam os germes, não conseguem matá-los e podem levá-los a diversos recantos do organismo. Quanto melhor as defesas, chegam mais depressa às células monocitárias para o

local do início da infecção. Estas podem fagocitar e deter os germes, fagocitados ou não pelos leucócitos. Acorrem células epitelióides por comando de células T. Elas se fundem com células monocitárias, formando os gigantocitos multinucleados - são as células de Langhans. Assim, o fator de necrose tumoral intervém na inflamação aguda, influenciando células monocitárias, transformando-as nos gigantocitos e nas células epiteliais. Formando-se o granuloma, o fator de necrose tumoral participa da evolução para a necrose de caseose no centro. Ao contrário do que pode parecer, esta serve para a contenção dos bacilos, devido ao ambiente anaeróbico que se instala no granuloma como um todo, além do ambiente inóspito nos fagolisosomas. Quando a imunidade se sobrepõe, há evolução favorável do processo. O fator hipersensibilidade torna as células mais sensíveis aos efeitos tóxicos de elementos do corpo bacilar, a maioria de natureza lipoproteínica, entre eles o ácido tuberculoesteárico. A necrose de caseificação amplia-se, aumentando o número de germe livres, extracelulares. A sorte da evolução do granuloma depende do polo que vai predominar. Nas situações de alta imunidade e pouca hipersensibilidade, a necrose não progride, é invadida por fibroblastos, e forma-se um nódulo residual que pode, em certas condições, evoluir para calcificação. Isso porém não impede que dentro do aglomerado cicatricial permaneçam bacilos vivos quiescentes que, por sua vez, manterão a situação com algum grau de hipersensibilidade, fato esse comprovado pela reação à tuberculina que permanece positiva. Nos casos em que a hipersensibilidade se sobrepõe amplamente, a necrose de caseificação extenua-se, o caseo pode liqueficiar-se, a proliferação bacilar progride e atinge-se o estado de tuberculose ativa. Tudo isso sob o comando da hipersensibilidade⁽⁶⁴⁾.

Apoptose

Outro caminho da infecção tuberculosa é pela apoptose, em cujo processo os germes morrem juntamente com os macrófagos, esses vitimados pelas suas próprias armas. Apoptose diferencia-se da necrose pelas diferenças morfológicas e bioquímicas na evolução da tisiogênese; os dois processos podem coexistir⁽⁶⁵⁾. A apoptose é a morte celular programada. É regulada pelo gene Bcl - 2 que define a sobrevivência da célula^(66,67). No fenômeno da apoptose o ato da fagocitose das micobactérias pelo macrófago realiza-se com a participação de interferon gama e de

adenosinatrifosfato (ATP). No citoplasma da célula forma-se uma multiplicidade de vacúolos dilatados que englobam os fagolisosomas. O pH baixa rapidamente e há intensa produção de radicais livres, íon superóxido de oxigênio, peróxido de hidrogênio e hidroxila, criando condições inóspitas impedindo a proliferação dos bacilos que morrem rapidamente. O macrófago tem seu metabolismo interrompido, seu DNA fragmenta-se pelas condições desfavoráveis do seu citoplasma e também morre^(68,69). Células CD4 e CD8 também participam do processo de apoptose. Os macrófagos recrutados para a apoptose são suicidas, escolhidos para tal fim e já se falou que cumprem missão teleológica⁽⁷⁰⁾.

Em síntese, do exposto ressalta-se a alta diversidade das ações intervenientes no processo imunitário contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Do equilíbrio dessas ações com as agressões e defesas do bacilo, pode-se estabelecer um estado de simbiose entre ele e o hospedeiro, caracterizando o estado da infecção latente.

Tuberculose latente

Com o avanço dos conhecimentos dos complicados meandros do mecanismo imunitário da tuberculose, melhor se poderá compreender as condições que facultam ao *Mycobacterium tuberculosis* conviver com o hospedeiro por décadas, sem morrer, mas sem conseguir multiplicar-se, sem provocar lesões, estabelecendo-se um estado de simbiose.

A tuberculose latente permanece em grande parte como um enigma⁽¹²⁸⁾. Cerca de 2 bilhões de pessoas (um terço da humanidade) alberga em seu organismo o bacilo de Koch e desses, apenas 10 % desenvolvem tuberculose ativa. Esse risco é em média 0,2% ao ano, ocorrendo reativação endógena^(71,72,73,129). Portanto, imensa parcela da humanidade convive com a micobactéria, sem repercussões sintomáticas.

Uma das dificuldades para explicar esse estado de simbiose, entre o *M. tuberculosis* e o organismo humano é que não se consegue estabelecer tuberculose latente em animais para servir de modelo e melhor entender o processo. Estudos experimentais com germes atenuados ou com virulentos inoculados em doses mínimas, ou associados com quimioterapia, ou com a administração de corticóides ou outras substâncias, ou ainda analisando a infecção experimental com bacilos em animais com resistência

natural (*M. tuberculosis* em coelhos e outros procedimentos), não trouxeram maiores luzes para entender plenamente a infecção tuberculosa latente^(128, 130,131). Experiências com neutralizações do interferon gama e ou do fator de necrose tumoral, ou com imunossupressão por inibição de NOS², também nada adiantaram⁽¹³¹⁾.

O fato intrigante é que na referida simbiose o bacilo mantém-se vivo sem se multiplicar e a prova de que ele mantém um intercâmbio com o organismo é a permanente resposta positiva à tuberculina. O estado de infecção latente, universalmente chamado *tuberculose latente*, caracteriza-se por ausência de sinais clínicos. Pesquisas experimentais e histobacteriológicas em humanos demonstram que bacilos de Koch podem manter-se vivos dentro de calcificações e mais freqüentemente em focos granulomatosos com pouco e mesmo sem nenhum oxigênio, impedindo sua multiplicação. Entretanto, o germe é aeróbio. Não havendo novas infecções, a memória imunitária das células T se esvai com o tempo. Devem, portanto, intervir outros fatores que concorrem para manter essa simbiose⁽⁷³⁾. Para viver em ambiente tão pobre de oxigênio, pode-se pensar que o bacilo esporula. Contudo, nunca se demonstrou de forma convincente que o *M. tuberculosis* possa desenvolver esporos. Uma explicação sugerida a pouco tempo⁽⁷⁴⁾ é de que o germe adapta-se a essas condições desfavoráveis por produzir grandes quantidades de uma proteína alfa cristalina de 16 kDa, quando ele está nessas condições estacionárias. Possivelmente essa proteína forma como que uma camada em torno de seu corpo que lhe garante proteção para reduzir ao máximo seu metabolismo. Além disso, demonstrou-se que o bacilo, em estado de latência, adapta-se a grandes reduções da tensão de oxigênio (pO₂), conseguindo permanecer vivo a despeito de viver praticamente enclausurado por muito tempo⁽⁷⁵⁾. Por outro lado, o germe em estado de latência pode suprir-se de oxigênio, embora em pequena proporção através o glioxilato⁽⁷⁶⁾. O estado de hipóxia pode ativar a enzima glicina-dihidrogenase que libera o glioxilato. Além disso, o bacilo de Koch elabora nitrato-redutase, sendo o maior redutor de nitratos, persistindo nitritos no ambiente da lesão residual. Estes lhe fornecem algum oxigênio que lhe permite sobreviver, embora sem multiplicar-se, em condições de hipóxia dentro da necrose da lesão quiescente^(77,78). As células gama-delta parecem contribuir para o estado de latência dos germes⁽⁴¹⁾.

Em suma, para o estabelecimento da tuberculose latente, há pouca probabilidade da intervenção do processo imunitário, parecendo resultar de uma peculiar combinação de eventos, que facultam ao *M. tuberculosis* a sobrevivência com a níveis metabólicos mínimos. O desequilíbrio desses eventos, quase sempre somados à exaltação da hipersensibilidade, cria condições para o despertar dessa latência do germe, operando-se a chamada exacerbação endógena.

Autores argumentam que a expressão tuberculose latente deveria ser abolida por ser incorreta, porque nos dicionários médicos defini-se infecção latente quando não há sinais nem sintomas, o que se refere ao hospedeiro. A ênfase deve ser sobre o estado fisiológico do germe. Para este também não parece certa a expressão, bacilos dormentes. Segundo esses autores, a denominação “persistência não replicadora” do *Mycobacterium tuberculosis*, seria mais correta^(73,77,78).

Outro significativo aspecto da latência dos bacilos tuberculosos é o estado de persistência com baixíssimo metabolismo que lhes faculta subsistir, não obstante a ação das drogas antituberculosa; estes, quando se reativam, são os maiores responsáveis pelas recaídas pós-quimioterapia. A quimioterapia não consegue extinguir todos os bacilos persistentes dos pacientes tuberculosos, assim como a quimioprofilaxia não mata todos os germes da tuberculose latente. Para os bacilos persistentes da quimioterapia, há os que invocam antigas hipóteses, como a existência de fases de ultravírus, de funções protetoras das granulações de Much, de fases sem a carapaça cerolípídicas eventualmente demonstrável pela microscopia eletrônica. Isso tudo exige confirmação. Não se sabe, inclusive, se as duas situações mencionadas de “persistência não replicadora” são devidas ou não a um mesmo mecanismo^(77A).

Se ainda não se conseguiu estabelecer uma ligação da imunidade com a persistência não replicadora da micobactéria, por outro lado sabe-se que a infecção latente é evitada por deficiências imunitárias de origem genética, diminuindo a atividade do sistema células T e macrófagos, com falhas na elaboração de citocinas. Ainda condições genéticas intervenientes no sistema HLA, influem sobre as funções das células T, originando estado de susceptibilidade orgânica para o desenvolvimento de tuberculose ativa^(19,83,25,126). Nesses casos, não há

condições propiciadoras para estabelecer-se a tuberculose latente. As bases genéticas da proteção contra o *M. tuberculosis* são expostas adiante. Os diversos elementos e as respostas do complexo imunitário da tuberculose, estão sintetizados no quadro geral.

Importância de teste prático de imunidade na tuberculose

Ainda não se conseguiu um teste demonstrativo da imunidade antituberculosa de fácil aplicação na rotina dos estudos epidemiológicos, como é a prova tuberculínica para detectar os infectados com o *Mycobacterium tuberculosis*. A razão dessa dificuldade é explicável pelos múltiplos ângulos existentes no mecanismo da imunidade antituberculosa e pela insegurança da sua validade usando-se apenas um deles. Não obstante os percalços, está havendo progresso nesta linha de pesquisa. Foi proposta uma prova de imunidade “in vitro”, calcada nos dados fornecidos com a tuberculose experimental em animais⁽⁴⁷⁾. A prova proposta e já testada utiliza os passos fundamentais do mecanismo imunitário da tuberculose⁽¹³⁾. Macrófagos humanos cultivados são postos em contato com número determinado de bacilos de Koch, juntando-se citocinas elaboradas por células T de organismo infectado com o *Mycobacterium tuberculosis*. Tudo é colocado em recipiente de cultura, observando-se se os bacilos permanecem vivos, por meio de vários métodos, sendo preferível o radiométrico, e qual o índice do seu crescimento. Pode-se assim apurar se o organismo do qual provieram as citocinas tem ou não imunidade antituberculosa. Evidentemente, este teste de imunidade, já demonstrado como factível, é técnica sofisticada ao alcance de poucos laboratórios, não oferecendo condições operacionais de rotina.

A obtenção de teste simples de imunidade na tuberculose constituirá grande avanço na epidemiologia, na clínica e na vacinação. Estão em curso investigações sobre novas vacinas. Um teste prático de imunidade avaliaria de imediato o poder protetor de uma nova vacina, não havendo necessidade de custosos e longos estudos, como os prospectivos controlados.

Há boas perspectivas para teste de imunidade de aplicação rotineira com os conhecimentos que

vêm sendo capitalizados com a decifração do genoma do *Mycobacterium tuberculosis*.

Relação da biodiversidade do *mycobacterium tuberculosis* com imunidade e tisiogênese

A imunidade antituberculose tem sido mais investigada em relação ao hospedeiro que ao agente patogênico. Há tempos demonstrou-se que o corpo do bacilo de Koch, independente do fator vida, provoca lesões específicas, pela ação de proteínas, lipoproteínas e lipóides. A introdução de bacilos mortos pelo calor, emulsionados em óleo de vaselina ou parafina, facilita sua dispersão no organismo animal e produz lesões histopatológicas específicas disseminadas, inclusive focos de caseose^(78A,78B,78C).

Por outro lado, constatou-se que bacilos de Koch isolados de culturas, inoculados em animais tuberculizados, têm dificuldade de se multiplicar no local da inoculação e nos gânglios satélites devido a imunidade desenvolvida no hospedeiro. Todavia bacilos retirados das lesões do animal e nesse reinoculados multiplicaram-se facilmente. Tudo se passou como se esses germes tivessem adquirido imunidade contra as defesas do animal⁽⁷⁹⁾. Essas e poucas outras pesquisas na mesma linha, não tiveram maiores repercussões. Desde logo, porém, as mudanças do biocomportamento do *Mycobacterium tuberculosis* foram corretamente atribuídas à mutações e a outras alterações genéticas. Algumas cepas foram estudadas por dezenas de anos. Em 1891, no laboratório Saranac, isolou-se um bacilo de criança com curso fatal de miliar tuberculosa. Essa cepa foi denominada R1. Após dois anos de cultura, R1 perdeu a virulência para cobaias, sendo que em altas doses repetidas pode causar focos de caseose. Essa cepa, cuja história foi relatada com quarenta anos de manutenção em cultura⁽⁸⁰⁾, assim permanece até a atualidade. Nesse mesmo laboratório, em 1905, isolou-se um bacilo de paciente com tuberculose pulmonar, batizado de H37. Durante a década dos anos 1920 uma cultura sofreu alterações morfológicas, perdendo a virulência para animais de laboratório. Sua história foi contada também com quarenta anos de seguimento⁽⁸¹⁾. As demais culturas continuam virulentas. Destes germes saíram dois ramos que na atualidade são estudados com métodos moleculares: H37Rv (virulento) e H37Ra (avirulento). Diferenças genéticas estão sendo registradas entre as duas cepas. Estas mostram, em

animais, dissemelhança na mobilização de células T e produção de citocinas, além de diferenças na produção de manose que, junto com arabinomanam, induzem algumas respostas diferentes celulares. Portanto, a resposta do sistema imunitário dos hospedeiros é diversa para H37Rv e H37Ra.⁽⁸²⁾ A cepa do *M. tuberculosis* isolada no sul da Índia, denominada variedade Sul - Índia, tem discreta virulência para a cobaia. Nas pessoas infectadas com essa cepa, decorre um tempo longo, inusitado, entre a viragem tuberculínica e as manifestações clínicas da primo-infecção. Há evidência que essa cepa, nos casos que não desenvolvem tuberculose, ao contrário, cria certo grau de resistência contra a doença^(82A).

Nos últimos tempos, avolumam-se pesquisas sobre os genótipos das cepas do bacilo da tuberculose. No momento, trabalha-se com três indicadores característicos. Analisa-se o “fingerprinting” da cepa, que é a inserção sequencial **IS 6110** no DNA específica do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Esta é uma inserção sequencial com polimorfismo no fragmento de restrição (RFLP - Restriction Fragment Length Polymorphisms) que existe no DNA em até 22 cópias dispostas na mesma disposição nas cepas que são do mesmo genótipo. Assim, **IS 6110** é como a impressão digital do genótipo do bacilo^(82B,82C). Outra forma de análise do genótipo da cepa do bacilo é identificar seqüências de repetição de pares de bases chamadas DR (Direct repeat). Esta técnica denomina-se “spoligotyping”^(82C,82D). Outro indicador que está sendo usado é o PGRS, identificando segmentos do DNA da micobactéria ricos em base CG (citosina e guanina)⁽¹⁶⁰⁾.

Vem-se observando que cepas com seu determinado genótipo induzem, de alguma forma diferente, o mecanismo imunitário, podendo em graus variáveis dificultar ou alterar a proteção do hospedeiro. Algumas dessas cepas são melhor conhecidas. Nos Estados Unidos, numa pequena área rural, eclodiu um surto agudo de tuberculose, provocando nos infectados intensas reações tuberculínicas e nos doentes lesões com granulomas volumosos e extensa caseificação. A cepa desse *M. tuberculosis* recebeu a sigla **CDC1551**. Enquanto a cepa padrão Erdman produz no pulmão do rato 1.000 bacilos em 10 dias e 10.000 em 20 dias, a cepa **CDC1551** produz respectivamente 10.000 e 10 milhões de bacilos. Esta revela-se capaz de impedir a proliferação das células Th1^(93,94). Outro *M. tuberculosis*, muito disseminado nos Estados Unidos,

cuja sigla é 210, causador de intenso surto muito virulento, tem crescimento rápido dentro do macrófago e influe desfavoravelmente na produção de interleucinas IL6,IL10,IL12 e fator de necrose tumoral alfa^(95,96,97).

Desde os primórdios da quimioterapia, constatou-se que cepas do *M. tuberculosis* resistentes à isoniazida perdem a virulência para a cobaias e camundongos e que cobaias inoculadas com bacilos resistentes à estreptomicina, sobrevivem mais tempo que animais inoculados com germes sensíveis^(97A,97B). Entretanto, em ambos os casos, os bacilos permanecem patogênicos para humanos. Registram-se muitos surtos epidêmicos de alta patogenicidade ocasionados por *M.tuberculosis* multidrogaresistentes e pacientes com esses infectados, sofrem mortalidade elevada, não obstante tratamento com drogas alternativas. Entre essas cepas, inclui-se a cepa W resistente a sete drogas. O estudo do fenótipo dessas cepas, revela que algumas dificultam a mobilização pelo hospedeiro das células do sistema imunitário antituberculoso^(90,98,98A,98B,98C,98D,98E,106).

O fenótipo do *M.tuberculosis* influi nas respostas de defesa do hospedeiro, porque há evidência de gene ou grupo de genes, que contribuem para a mobilização celular e qualidade da imunidade do organismo infectado. As informações sobre esse complexo processo ainda necessitam ser ampliadas e aprofundadas. Já se conhece uma cepa do *Mycobacterium tuberculosis*, que atenuou sua virulência pela mutação do gene rpoV⁽⁹⁷⁾. Sabe-se que no *Mycobacterium bovis* existe o gene mpb 64 e a proteína ESAT - 6 que não se encontram no DNA do BCG. A perda desses caracteres genéticos e talvez outras mutações não esclarecidas ainda transformavam um bacilo tuberculoso bovino virulento num germe avirulento protetor contra a tuberculose⁽¹²¹⁾.

Em suma, há grandes variações na virulência do *Mycobacterium tuberculosis*, já conhecidas há muito tempo que é quantitativamente diferente conforme as cepas⁽⁹⁰⁾.

O mecanismo imunitário nos infectados com *Mycobacterium tuberculosis* configura-se de acordo com fatores intervenientes do corpo micobacteriano e do organismo do hospedeiro, que por sua vez é condicionado à fatores genéticos que são abordados a seguir.

Resistência natural e seleção das populações em relação à tuberculose

Bases genéticas

Há evidências sugestivas de diferenças entre os sexos na susceptibilidade de contrair tuberculose ativa, que seria maior nas mulheres, na adolescência, idades jovens, passando a predominar nos homens a partir dos 30 anos, mais ou menos. Fatores econômico-sociais parecem participar dessa diferença, porem com peso muito inferior aos genéticos⁽⁹⁸⁾.

Uma das maiores revisões da influência de bases genéticas sobre a evolução da infecção tuberculosa foi levantada com os dados do Royal College of Physicians da Inglaterra, efetuando análise de regressão múltipla para a avaliação das diversas variáveis, além do fator zigótico. Concluiu-se que a concordância para a tuberculose-doença foi significativamente maior entre os gêmeos homozigóticos que nos dizigóticos, evidenciando a importância genética para a tisiogênese⁽⁹⁹⁾. Essa conclusão foi confirmada em investigações ulteriores⁽⁹⁸⁾.

A relação de fatores raciais com a tuberculose, tem sido mais extensamente investigada na raça negra, sendo as mais relevantes sobre os pretos norte-americanos, abarcando mais de 25.000 indivíduos. A conclusão geral é a que de, mesmo valorizando as piores condições econômico-sociais da raça negra em geral, há evidência segura de sua maior susceptibilidade à tuberculose, em comparação com a raça branca^(100,101,102,103). Essa maior susceptibilidade da raça negra para a tuberculose pode ser constatada no mecanismo imunitário, pois o *M. tuberculosis* prolifera muito mais dentro dos seus macrófagos que nos macrófagos provenientes de brancos. Demonstra-se portanto, que essas células dos pretos têm maior dificuldade de matar os bacilos que as dos brancos⁽¹⁰⁴⁾. Ainda mais, os pretos têm outro fator constitucional agravante para a tuberculose. A vitamina D é um dos estimulantes do processo imunitário contra o *M. tuberculosis*. Os pretos têm deficiência da vitamina D devido à pigmentação escura da pele que impede sua fotossíntese⁽¹⁰⁵⁾.

Entre os elementos genéticos identificados como fatores de susceptibilidade para a tuberculose, mais extensamente investigados, são os tipos constitucionais HLA (antígeno leucocítico humano).

Demonstrou-se incidência de 1,5 a 3,5 vezes maior de tuberculose ativa nos tipos constitucionais HLA - 8B no Canadá⁽¹¹⁰⁾, no norte da Índia⁽¹¹¹⁾, e na Rússia⁽¹¹²⁾. Está demonstrada maior frequência de tuberculose ativa nos tipos HLA – A11,B8,B15 e DR2^(107,108,110). O tipo B15 é encontrado em maior proporção nos negros norte-americanos que, como já mencionado, são mais susceptíveis a desenvolver tuberculose-doença⁽¹⁰⁹⁾. Entretanto, deve haver situações genéticas que contrabalançam ou anulam o efeito negativo desses tipos HLA para tuberculose porque, por exemplo, entre os chineses de Hong Kong não se encontrou relação estatisticamente significativa de tuberculose com tipo HLA susceptível⁽¹¹³⁾.

Partindo dos estudos da resistência natural do rato às infecções de vários agentes parasitários intracelulares e ao *Mycobacterium tuberculosis*, identificou-se em humanos o gene NRAMP1⁽¹¹⁴⁾. A resistência natural do rato é regulada pelo gene denominado Bcg ou Lsh ou ainda Ity que possui dois alelos: um dominante Bcg-r que confere resistência à infecção e outro recessivo Bcg-s determinante de susceptibilidade. O Bcg-r intensifica a capacidade dos macrófagos dos órgãos do retículo-endotelial (baço e fígado) de destruir os agentes parasitários fagocitados^(115,116). A proteína Nramp1 contida no gene Bcg é considerada como participante da resistência natural do rato^(116A,117). A proteína homóloga, identificada no homem foi clonada e grafada MRAMP1. Encontram-se duas mutações dessa MRAMP1 e há evidência de que é muito importante na infecção tuberculosa⁽¹¹⁸⁾. Embora não se possa garantir a existência em humanos de gene específico governando a susceptibilidade, a proteína MRAMP1 foi encontrada em estudo sobre tuberculose na Gâmbia, oeste da África⁽¹¹⁹⁾. O polimorfismo desse gene revelou-se significativamente associado à tuberculose. Os indivíduos heterozigóticos para dois MRAMP1, estiveram presentes, em maior proporção, nos casos com tuberculose doença, comparados com o genotipo mais comum; a odd rate foi 4.07. Concluiu-se que variações genéticas do MRAMP1, estão mais associadas à tuberculose ativa⁽¹¹⁹⁾. Em Malta, registrou-se que 4 crianças de uma mesma família, sofreram disseminação de micobactéria atípica. Verificou-se que tiveram mutação de MRAMP1 e que a mesma doença havia ocorrido em ancestrais. Pelos dados colhidos, conclui-se que se trata de desordem hereditária autossômica recessiva⁽¹²⁰⁾. Vai-se juntando evidência de que a presença de MRAMP1

heterozigóticos, aumenta a susceptibilidade não só para o *M. tuberculosis*, mas para outras micobactérias⁽¹¹⁷⁾.

Progressivamente vão-se descortinando os complexos meandros do sistema imunitário na tuberculose inclusive dos fatores genéticos que o governam. Com a decodificação dos genomas humano e do *Mycobacterium tuberculosis*, espera-se rápido e mais profundo avanço na tisiogênese.

Seleção natural

Estudos moleculares trouxeram à tona informações de que bases genéticas nos humanos são responsáveis pela resistência natural contra o *Mycobacterium tuberculosis* e de que outras, ao contrário, aumentam a susceptibilidade para contrair a tuberculose. Há consenso de que seres humanos, expostos milenarmente à agressão do bacilo de Koch, foram sendo selecionados, proporcionando coortes relativamente mais resistentes. Desse modo, a maior resistência orgânica humana contra a tuberculose resulta de uma seleção natural que se veio destacando no decorrer dos séculos^(132,133,134). Na história recente, há exemplo desse processo, ocorrido na Inglaterra e Suécia. Nas primeiras dezenas dos anos do século 20, quando era alta a prevalência de tuberculose no gado, também era alta a infecção tuberculosa na população, inclusive nas áreas rurais. Anos depois, nessas áreas referidas, observou-se em largas coortes da população adulta associação inversa da mortalidade tuberculosa com a infecção anterior e vice-versa.⁽¹³⁵⁾

A ação secular do agente infeccioso devastando gerações vai selecionando coortes mais resistentes, capazes de se protegerem melhor contra o *M. tuberculosis*. Essa seleção natural ocorreu na Europa com a expansão da revolução industrial, quando grandes contingentes populacionais foram dizimados pela tuberculose. Em Londres, por exemplo, em meados do século 19, os coeficientes de mortalidade tuberculosa atingiram a 1.100 por 100.000 habitantes. A partir dessa época a epidemia tuberculosa foi decrescendo lentamente, porém acentuadamente. Esse descenso se deveu mais à seleção natural das populações, do que a medidas de saúde pública e conquistas sociais^(133, 136).

A história mostra que todas as vezes que os colonizadores aportaram nas regiões geográficas dos povos virgens da infecção tuberculosa levaram o

bacilo de Koch, vitimando vultosos contingentes dos autóctones, com quadros graves da primo-infecção. Com o correr dos tempos, os aborígenes mais resistentes passaram a influir na epidemia tuberculosa, ocorrendo dominância das formas clínicas crônicas. Isso sucedeu na África, Ásia, Polinésia, Austrália e no continente americano. A dizimação pela tuberculose nos povos conquistados, nos últimos séculos, foi pelo o que hoje está na ordem do dia, o bioterrorismo que os colonizadores empregaram. E não foi tão inconscientemente, pois sociólogos consideraram que “ante a terrível mortandade provocada pela tuberculose nessas populações expostas, o *Mycobacterium tuberculosis* foi um dos pontos cardeais como maior aliado dos civilizados nas conquistas dos povos aborígenes”⁽¹³⁷⁾.

Até a década de 1860 não existia tuberculose na África^(138,139). Com as várias colonizações, a doença se disseminou rapidamente nas aglomerações urbanas, com formas clínicas graves, de curso agudo, vitimando grandes contingentes nativos^(140,141,142). Em seguida, a onda epidêmica se interiorizou, provocando elevada mortalidade^(142, 143,144). No início do século 20, a tuberculose havia atingido quase todo o continente africano, especialmente ao Sul do Sahara e na África do Sul. Mineiros e soldados morriam aos magotes^(141,142). Esse quadro também se desenrolou na Ásia, na Indonésia e demais ilhas do Pacífico^(143,144). Nos Estados Unidos e Canadá, no final do século 19, os nativos, índios Apaches, entrando em contato com os civilizados, tanto crianças quanto adultos, sofreram a maior dizimação pela tuberculose que se tem notícia, atingindo a mortalidade o incrível coeficiente de 9.000 por 100.000⁽¹⁴⁵⁾. Aqui no Brasil, na colonização, vieram jesuítas e colonos, muitos deles tuberculosos. Estes contaminaram os índios em massa. Em cartas de Inácio de Loyola e de Anchieta, dirigidas ao Reino, informavam: “os índios ao serem catequizados, adoecem com tosse e febre, muitos cuspiendo sangue, a maioria morrendo com deserção das aldeias”⁽¹⁴⁶⁾.

Os pretos, escravos, ao chegarem nos Estados Unidos, contraíam rapidamente a tuberculose, com forma aguda e mortal⁽¹⁴⁷⁾. No Rio de Janeiro, os registros de óbitos da Santa Casa de Misericórdia, no período de 1833 a 1849, por 21 causas ocorridas em escravos, a tuberculose figura com 53,6% do total⁽¹⁴⁸⁾. Durante a primeira guerra mundial (1914-1918), pretos senegaleses foram recrutados pela França para lutarem contra os alemães. Estes contaminaram-se em massa nas trincheiras e foram dizimados com quadros

graves de primo-infecção tuberculosa, com múltiplas adenomegalias caseosas, torácicas e abdominais⁽¹⁴⁹⁾. Não há elementos para fixar as características imunobiológicas das gerações que se selecionaram, pela sua resistência natural, contra a tuberculose. Hoje sabe-se que os macrófagos dos negros têm menor capacidade de impedir a multiplicação do *M. tuberculosis*, que os dos brancos^(102,104). Não obstante essa relativa susceptibilidade para com a tuberculose, as formas clínicas que nos tempos iniciais do contato dos pretos norte-americanos, com o bacilo de Koch, eram agudas e disseminadas, são hoje de predominância crônica, mais estabilizadas, como ocorre nos brancos. Isso reflete a seleção natural nos negros, passando a dominar os menos susceptíveis⁽¹⁵⁰⁾. O mesmo ocorreu no Brasil.

A seleção natural preservando as gerações mais resistentes à tuberculose está bem evidenciada na história do povo judaico. Inicialmente, predominava a idéia de que os judeus tinham resistência natural contra a tuberculose mais elevada que as demais etnias. Desde o início do século 20, verificou-se nos Estados Unidos que os judeus imigrados do leste europeu acusavam menor prevalência à tuberculose que a população geral, sendo as formas clínicas mais benignas e crônicas⁽¹⁵¹⁾. Estudos posteriores, mostraram que essa maior resistência era só dos israelitas da Europa Central que, confinados por séculos nos guetos, casavam entre si. Vitimados em grande proporção pela tuberculose, os mais resistentes deixaram descendentes menos susceptíveis. A crença da resistência natural superior dos judeus foi calcada apenas na observação dos judeus askenases que desenvolveram seleção natural. A contrapartida disso está no fato de que com a fundação do Estado de Israel, os judeus tuberculosos oriundos dos campos de concentração foram para lá levados, ao mesmo tempo que os judeus iemenitas, os quais viveram isolados nos desertos, por milênios, sem tuberculose. Estes, ao entrarem em contato com aqueles, rapidamente contaminaram-se, e muitos desenvolveram primo-infecção grave invasiva do mesmo modo que os negros senegaleses nas trincheiras na França^(132,134,152). Comprovou-se que a superior resistência à tuberculose dos judeus askenases não decorre de característica genética específica e, sim, de uma circunstância histórico-social. Os judeus iemenitas não têm nenhuma resistência natural antituberculosa. Humanos e animais que têm resistência natural à tuberculose possuem macrófagos com maior capacidade de deter

e destruir o *M.tuberculosis*. Não se demonstrou que os macrófagos dos judeus tenham comportamento diferente que as outras etnias na capacidade de matar o *M. tuberculosis*.

Hipótese aventada recentemente merece ser discutida pela suspeita da possibilidade de uma seleção às avessas, com o advento da era da quimioterapia da tuberculose. Argumenta-se que muitos susceptíveis geneticamente à infecção tuberculosa não estão sendo eliminados; ao contrário, são preservados graças às drogas antituberculosas⁽¹³⁶⁾. Se essa hipótese for confirmada, as medidas de controle da tuberculose deverão ser redobradas para eliminar a doença, antes que se avolumem contingentes cada vez mais vulneráveis ao *M. tuberculosis*.

De qualquer forma, ante os conhecimentos da relativa precariedade do mecanismo imunitário da tuberculose, que não consegue impedir as reativações endógenas, as reinfecções exógenas, e permitindo até que o bacilo conviva em simbiose com o organismo, urge, com os recursos das técnicas moleculares, e a decifração do genoma do *M. tuberculosis*, criar com auxílio da engenharia genética vacinas mais poderosas capazes de proteger o ser humano contra as deficiências imunitárias apontadas, erigindo-se uma eficiente arma profilática contra a tuberculose.

Vacinas antituberculose – novas vacinas

O único procedimento para criar imunidade antituberculosa nos organismos não infectados e elevá-la nos já infectados é a vacinação. Por enquanto, conta-se apenas com a BCG. Com a engenharia genética, há grandes perspectivas de construir vacinas mais poderosas, como BCG recombinante e vacinas DNA.

Vacina BCG

O BCG deriva de uma cepa do *Mycobacterium bovis*, que no laboratório do Instituto Pasteur, sofreu mutacionismo, reduzindo sua virulência e mantendo propriedades imunizantes. Entre as alterações do DNA, indentificaram-se a deleção do gene mpb 64 e da proteína ESAT 6, que não existem no genoma do BCG⁽¹²¹⁾. Por sua vez, as cepas de BCG, mantidas em cultura por dezenas de anos em laboratórios dos diversos países, sofreram mutações, variando o poder imunizante e sensibilizante à tuberculina^(153,154). Só

em 1960⁽⁸³⁾, esses inconvenientes foram reduzidos em parte, adotando-se o sistema de sementes (seed lot) conservando o BCG, liofilizado, fazendo-se a reconstituição de acordo com as necessidades de consumo⁽¹⁵⁵⁾. Mesmo assim, praticamente não há duas cepas de BCG que sejam inteiramente idênticas geneticamente. As seqüências repetidas no DNA, (DR- direct repeat) que são em torno de 16, sofreram várias deleções, como por exemplo, a cepa trazida para o Brasil que perdeu a DR16⁽¹⁶¹⁾. Todas perderam a DR1, que se encontra sempre no mesmo locus do DNA do *M. tuberculosis*, fazendo supor a existência nesse local de gene ou genes ligados á virulência⁽¹⁶²⁾. Muitas outras mutações registram-se conforme as diversas cepas^(84,85,86). As variações genéticas das cepas espalhadas nos países, explicam as diferenças de mobilização do sistema celular imunitário, portanto do poder de proteção e da hipersensibilidade que cada qual desencadeia^(83,87,88,89,90,91,192).

As diferenças dos epitopos do *M.tuberculosis* são várias. Por exemplo, a inserção seqüencial IS 6110, característica do bacilo, está substituída no DNA do BCG pela IS 987 que difere daquela por dois aminoácidos^(156,170).

De qualquer forma, está comprovado que o BCG é o maior indutor de imunidade mediada por células⁽¹⁵⁷⁾. É muito potente a mobilização no hospedeiro das células CD4, CD8, Th1, Th2, macrófagos e células monocitárias em geral do retículo endotelial e a indução de elaboração de citocinas como IL1,IL2,IL4,IL12, interferon gama e fator de necrose tumoral alfa^(83,157,159,160). Também são ativadas as células B na produção de anticorpos e receptores, embora não tenham função no mecanismo imunitário da tuberculose^(83,157,159,160,161,162).

O BCG produz estado imunitário protetor contra a tuberculose por 10 a 15 anos, porque se mantém vivo dentro dos fagolisosomas dos macrófagos, onde não é destruído como sucede com o *Mycobacterium tuberculosis*⁽¹⁸⁰⁾.

O BCG revela o mesmo poder de proteção contra a tuberculose, em indivíduos geneticamente susceptíveis ao *M.tuberculosis*, por serem fenotipos HLA DR ou por possuírem genes Bcg-s. Isso se verificou em crianças de comunidade asiática susceptível geneticamente, residente na Inglaterra⁽¹⁸¹⁾.

Entretanto quando o BCG foi submetido a 11 clássicos estudos prospectivos controlados, os índices de proteção antituberculose foram contrastantes. Cinco estudos constataram altos índices de proteção, de 80% para cima: adolescentes de Londres, índios

canadenses, índios norte-americanos, jovens de Haiti e crianças de Chicago. Três tiveram resultados medíocres, entre 31% e 34%: jovens de Porto Rico, população de Mandanapalle Índia, e mineiros da África do Sul. Outros três com resultados nulos: adolescentes e crianças da Georgia e de Alabama USA e população de Chingleput, Índia⁽¹⁵⁷⁾. Publicaram-se análises exaustivas desses estudos. Constatou-se que, onde os índices de infecção por micobactérias atípicas não tuberculosas são baixos, insignificantes, a proteção antituberculosa do BCG é alta, ao passo que, onde a prevalência por essas infecções é elevada, os resultados são medíocres ou nulos.

Pesquisas^(157,163) em animais infectados com *M. avium*, ou *M. kansasii* ou ainda *M. fortuitum* mostraram que estas desenvolvem certo grau de resistência ao *M. tuberculosis*. Quando esses animais são então infectados com *M. tuberculosis*, o BCG tem sua margem de proteção diminuída, porque o nível de proteção que ele confere continua o mesmo que nos animais não infectados por aquelas micobactérias⁽¹⁶³⁾. Por isso, os fracos resultados da vacinação BCG nas regiões geográficas com alta prevalência de infecção por micobactérias atípicas, não devem ser debitados à vacina, mas a fatores imuno-epidemiológicos que diminuem o nível de sua ação^(163,164,165,166). Há vários fatos intrigantes na interlação imunitária nas diversas espécies de micobactérias, determinando ações aparentemente paradoxais do BCG. Assim, por exemplo, este tem o mesmo poder mobilizador do sistema celular imunitário tanto nos indivíduos das áreas com baixa ou nenhuma infecção de micobactérias atípicas, como nos que vivem em áreas geográficas com alta prevalência dessas micobactérias. Isso foi comprovado em estudo comparativo de mobilização dessas células nos vacinados com BCG, em indivíduos de Chingleput, Índia com alta prevalência de micobactérias atípicas e do bacilo Sul-Índia, e de Londres, onde é negligenciável a frequência dessas micobactérias⁽¹⁷⁷⁾. Outro fato é que em áreas de alta prevalência de micobactérias atípicas, o BCG não obstante produzir resultados nulos quanto a proteção antituberculosa, exerce proteção significativa contra a lepra, como sucede em Malawi^(167,168). Por outro lado, o BCG exerce proteção significativa contra micobactérias atípicas. Isso foi bem comprovado na Suécia onde um programa de vacinação BCG diminuiu significativamente a incidência de manifestações

clínicas em crianças infectadas com o *Mycobacterium malmoe*⁽¹⁶⁹⁾.

A maior distribuição das micobactérias atípicas é nas áreas geográficas de baixa latitude, sendo bem menor nas altas latitudes. Naquelas é mais séria a carga da tuberculose. É pois, paradoxal que a vacinação BCG produza menos proteção onde há mais tuberculose e atinja as maiores taxas de proteção nas altas latitudes, onde é baixa a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

O maior impacto do BCG sobre a epidemiologia da tuberculose, é por diminuir significativamente o risco das manifestações graves hematogênicas da primo-infecção, como a meningoencefalite e a granuloma⁽¹⁷⁾. Todas as investigações nesse campo, nos mais diversos países, concordam com esses fatos^(171,172,173). Para o cômputo geral da proteção antituberculosa, do BCG, a Escola de Saúde Pública de Harvard, procedeu meta-análise de 1264 estudos cuja metodologia foi considerada correta. A média da proteção antituberculosa em relação ao risco relativo foi 0.49. (efeito protetor 51%). A média em relação à razão de risco (odd ratio) foi 0.50. (efeito protetor - 50%). Nos estudos que têm registros de óbitos por tuberculose, a proteção em média foi de 71%. Conclui-se, no geral, que o BCG reduz o risco de tuberculose ativa em 50%, nas populações onde é empregado⁽¹⁷⁴⁾.

Há evidência de que existem cepas do *M. tuberculosis* mais resistentes à imunidade conferida pelo BCG. Com técnicas moleculares constatou-se que em populações onde não se aplicou o BCG sistematicamente, como a Holanda, são muitas as cepas do bacilo de Koch com fenotipos diferentes; ao contrário, nos países com grande cobertura de vacina, são poucas as diversidades de fenotipos da micobactéria. Na região de Beiging, China e na Tunísia, com grande cobertura de BCG, há pouquíssimas cepas de fenótipos diferentes. Isso sugere que se processou seleção natural de cepas mais resistentes que, apesar da vacinação, se impuseram epidemiologicamente^(175,176). Conviria averiguar se fato semelhante vem ocorrendo no Brasil, com cobertura vacínica de 70% da infância em 1980 e depois praticamente 100% em muitos Estados.

A proteção do BCG é limitada pelas diferenças no mecanismo imunológico da tuberculose. É por isso que sua proteção contra as manifestações graves da primo-infecção é mais de 80% superior que nas formas pulmonares. Conclusões nessa linha foram

extraídas da literatura existente manipuladas pela Escola de Epidemiologia e Medicina Tropical de Londres⁽¹⁷³⁾. A forma pulmonar, geralmente mais tardia na história da evolução da infecção tuberculosa, surge mais frequentemente pelo esvaimento da imunidade ou, o que parece mais provável, pela intervenção de peculiaridades desfavoráveis dos mecanismos fisiológicos, como são a exacerbação endógena e reinfecção exógena em organismos já infectados, com estados imunológicos diferentes⁽¹⁷³⁾. Deve-se incluir nesse complexo jogo, o papel desfavorável da exacerbação da hipersensibilidade no correr da infecção tuberculosa^(157,173).

Há consenso de que o maior poder protetor do BCG é exercido quando introduzido em organismos ainda não infectados por micobactérias. Ele não possui condições biológicas de elevar qualitativa e quantitativamente o mecanismo imunitário nos já infectados com *M.tuberculosis*, para extinguir a infecção latente (tuberculose latente), prevenir as reativações endógenas e de proteger contra as reinfecções exógenas⁽¹⁵⁷⁾.

Só vacinas com poder imunológico ampliado para agir positivamente sobre esse complexo quadro poderão exercer impacto significativo na epidemiologia da tuberculose. Duas linhas de engenharia genética, com as investigações mais avançadas, são o BCG recombinante e vacinas DNA⁽¹⁸⁸⁾.

BCG recombinante

A imunidade antituberculosa para manter-se necessita que o agente infeccioso ou o BCG permaneçam presentes estimulando o complexo celular imunitário. No caso da infecção pelo *M. tuberculosis*, havendo esterilização das lesões, a imunidade se esvai completamente. Na vacinação BCG, a imunidade só permanece enquanto o germes-vacina, continua vivo no hospedeiro. E isso ocorre porque ele continua vivo dentro dos fagolisosomas dos macrófagos. É por isso, que o BCG morto tem fraquíssimo poder imunizante. O BCG para manter-se vivo no hospedeiro necessita de um adjuvante que é por ele próprio elaborado^(182,183,184,185,186). Há evidência de que uma proteína dimérica de 46 kDa seja elaborada em quantidades diversas, conforme as cepas, variando assim a potência protetora. Portanto é imprescindível contar com BCG vivo e aumentar seu poder protetor. O caminho é inserir no seu DNA

epitopos do *Mycobacterium tuberculosis* e/ou de outras micobactérias. Vários têm sido usados e, com a decifração de genoma do bacilo de Koch, o leque de opções crescerá. Citando apenas os mais estudados, esclareça-se que a técnica de inserir um desses elementos, é complexa, porque nem todas as unidades de BCG os aceitam facilmente através a carapaça cerolípídica e sua inserção do DNA. A operação se faz usando como vetor um plasmídeo e micobacteriofago^(186,189).

O antígeno Ag 85, extraído do *M. tuberculosis*, e seus componentes 85A e 85B são bons mobilizadores das células T^(190,191,196). ESAT-6 é uma proteína kDa 6, extraído do DNA do *M. tuberculosis* e ausente no genoma do BCG. Essa proteína é um dos maiores mobilizadores das células especializadas do sistema imunitário da tuberculose. Pela sua alta capacitação de recrutar as células Th1 e Th2, está sendo aproveitada para prova de infecção pelo *M. tuberculosis* com a vantagem de que as respostas são negativas nos vacinados com BCG. Considerando que a tuberculina - PPD não distingue vacinados e infectados, há boas perspectivas de que ESAT6 se constitua em boa prova para identificação dos infectados com o *M. tuberculosis*. Essa proteína, pelo seu alto poder recrutador de células imunitárias, é elemento imprescindível para o BCG recombinante^(31,187,192,193,194,195). São também investigados, para elevar o poder protetor do BCG recombinante, filtrados de proteínas de choque térmico, como a proteína de 65kDa a lipoproteína A (OspA), todas extraídas do *M. tuberculosis*^(153,197,198,199,200).

Outro ângulo para a fabricação do BCG recombinante é a inserção de epitopos, antígenos dos *M. microti* e *M. vaccae*. O *Mycobacterium microti* foi aplicado também no clássico estudo prospectivo controlado da Inglaterra, produzindo alto grau de proteção antituberculose igual ao conferido pelo BCG^(201,202). Entretanto, essa micobactéria não é usada como vacina por provocar extensas lesões necróticas no local de administração. O *Mycobacterium vaccae* elabora epitopos, proteínas antigênicas, como 19kDa, 45kDa e Ag85, bons mobilizadores das células imunitárias. Há registros de que não desenvolve lesões necróticas e produz baixa hipersensibilidade, reduz a gravidade das lesões tuberculosas, inclusive as cavitárias, quando aplicado associado a quimioterapia ou isoladamente. Genes dessa micobactéria são de interesse para a construção do BCG recombinante^(83,203,204,205).

Paralelamente com a elevação do poder protetor antituberculose do BCG recombinante, estuda-se a inserção no seu genoma de proteínas antigênicas e genes de diversos agentes infecciosos, construindo-se uma vacina polivalente. A técnica já está bem definida⁽¹⁸⁶⁾. Genes do *Mycobacterium leprae*, cujo DNA está quase todo decodificado, estão sendo inseridos no BCG. Do mesmo modo estudam-se genes do *Mycobacterium W* (não se trata da cepa W do *M. tuberculosis* multidrogarresistente mencionado no item 4), que se revela com faculdade protetora contra a hanseníase. Assim, pretende-se aumentar o já conhecido poder protetor do BCG contra a lepra,^(83,167,186,206,207,208,209,210). É importante o fato de a proteína Nef do vírus HIV, ter sido inserida no DNA do BCG. Ratos imunizados com BCG - Nef tiveram intensa proliferação de células T a qual posteriormente repetiu-se com a introdução da proteína Nef isolada, constituindo a primeira demonstração de resposta específica contra um antígeno conduzido por BCG recombinante⁽²¹¹⁾. Outros agentes infecciosos estão na pauta das investigações para a construção de um BCG recombinante de ação polivalente.

Ângulo inteiramente diverso da linha das pesquisas citadas é o de capacitar o BCG, mesmo que se extinga sua faculdade de multiplicação dentro dos macrófagos, de continuar como fonte de antígenos indutores, mantendo a continuidade da mobilização do sistema celular de imunidade tuberculose. Isso é conseguido por técnica molecular genética, produzindo o chamado “BCG auxotrófico”, criado por mutacionismo com a eliminação do aminoácido leucina, de certo segmento do DNA, que assim impossibilita a produção de enzimas necessárias à sua reprodução. Desse modo o BCG auxotrófico tem sua vida prolongada sem a necessidade da multiplicação nos fagolisosomas dos macrófagos e mantém a continuidade da proteção antituberculosa^(157,158,199,212). Outra vantagem do BCG auxotrófico é de não sofrer disseminação generalizada nos vacinados infectados com o HIV e em outros casos de comprometimento da imunocompetência.

Há fundadas razões de manter a expectativa de próxima construção pela engenharia genética, de um BCG de poder ampliado qualitativa e quantitativamente imunizante contra o *M. tuberculosis*, exercendo significativo impacto na epidemiologia da tuberculose; as pesquisas estão na fase 2.

Vacinas DNA

Há mais de 100 vacinas DNA em estudos, diversas na fase 2. Com as vacinas DNA, consignaram-se intensas respostas imunológicas contra a tuberculose, superiores às conferidas com BCG recombinante.

Ao contrário do que se pensava, sua construção é relativamente simples. Genes responsáveis por antígenos bacterianos são inseridos em segmentos de bases nucleotídeas do DNA, por meio de plasmídeo como vetor^(213,214). Entretanto, há uma limitação, que é o desconhecimento de muitos epitopos e antígenos do *M. tuberculosis* e quais são os mais potentes para imunorespostas^(199,215). Todavia, algumas proteínas e antígenos bons indutores das células do sistema imunitário da tuberculose, inclusive já citados na construção do BCG recombinante, surgem como candidatos para a vacina DNA. Entre eles, destacam-se o antígeno Ag85 - 85A, 85B e 85C - antígeno PstS-1, proteínas de choque térmico hsp65 e 70 e ESAT-6^(213,216,217,218,219). Já está demonstrado que os antígenos estudados, candidatos à construção de vacina DNA contra a tuberculose, tem elevada capacidade de induzir altos níveis de imunorespostas, mobilizando todo o sistema celular, CD4 - CD8 TH1, TH2, macrófagos, células monocitárias em geral, com elaboração de citocinas mais atuantes, entre estas, o interferon gama e fator de necrose humoral alfa. Ratos que receberam vacina DNA preparada com antígenos do *M. tuberculosis*, demonstraram essa mobilização celular e adquiriram significativa proteção antituberculosa^(199,213,216). Com os epitopos acima citados e outros mais, há notícias de experiências em animais com vacinas DNA que sugerem a sua capacidade de impedir exarcebações de focos residuais de tuberculose latente⁽²²⁰⁾.

No estado atual, as vacinas DNA têm o inconveniente do pouco tempo de duração da imunidade. A vacina DNA não é uma célula viva, como o BCG que permanece como fonte constante de indução do mecanismo imunitário celular. Espera-se conseguir o prolongamento de sua ação por meio de adjuvantes, dos quais os mais investigados são os elementos DNT, KKK, cpgs, polyA. Outro procedimento é de incluir a vacina em microesferas⁽²²¹⁾. Muitas pesquisas estão em curso para a obtenção de vacinas terapêuticas DNA, cuja atuação poderá ser isolada ou associada à quimioterapia. Nessas vacinas, inseriram-se certos

carboidratos, glioxilatos, lipídios, interleucinas IL4, IL12 ou proteínas de choque térmico de 65kDa associados ou não a drogas quimioterápicas⁽²²²⁾. Animais tuberculizados que receberam a vacina DNA desenvolveram lesões menos graves. As principais vantagens das vacinas DNA são de impedir reativações endógenas nos organismo com infecção tuberculosa latente e de melhor proteger contra as reinfecções exógenas. Outras vantagens são que não desencadeiam sensibilidade à tuberculina, não necessitam de rede de frio para conservação, sendo prática sua estocagem.

No total, passam de 110 as vacinas antituberculosas em estudos e muitas estão na fase 2.

Novas perspectivas para o controle da tuberculose

São grandes as expectativas de obtenção de vacinas antituberculosas com poder de proteção não só contra a primo-infecção como também contra todas as fases tisiogênicas dos infectados. Força é reconhecer que no estado atual o armamento profilático antituberculose é relativamente pobre. Grande esperança está sendo depositada na estratégia DOTS recomendada com ênfase pela Organização Mundial de Saúde e nas declarações da STOP-TB-INICIATIVE. Isso porque a estratégia DOTS exerce função profilática, dado que o tratamento diretamente supervisionado, negativa rapidamente os pacientes bacilíferos, cortando o elo da transmissão da doença, impede o aparecimento da resistência, atinge altos índices de cura, baixas taxas de abandono e poucas são as recaídas. Todavia, a estratégia DOTS está sendo difundida com muita dificuldade. Segundo a OMS, no ano de 2000, dos 211 países membros, apenas 127 (56,4%) aplicavam plenamente a estratégia DOTS, e somente 25% dos pacientes à recebiam. Nesse padrão, calcula-se que o DOTS só será totalmente adotado em 2003⁽²²³⁾. Para a aplicação da estratégia DOTS, há necessidade da eficiência técnico-administrativa dos programas nacionais de controle da tuberculose, dentro da rede de saúde pública, o que está sendo denominado DOTS-PLUS⁽²²⁴⁾. Aqui entre nós, essa problemática foi analisada e avaliada nessa linha⁽²²⁵⁾.

Contudo, a estratégia DOTS não soluciona os sérios problemas da tisiogênese com maior peso na epidemiologia da tuberculose, os quais decorrem da natureza do mecanismo imunitário: reinfecção

exógena, reativação endógena, esta dependente da infecção latente. Dois bilhões de pessoas, um terço da humanidade, estão infectados com o *Mycobacterium tuberculosis* e com este convivem em simbiose. Urge uma vacina com poder de exaltar o processo imunitário e/ou de alterar sua qualidade, para tornar o organismo hospedeiro capaz de destruir o germe, estancando o estado de latência e com proteção suficiente para se defender contra as novas agressões externas.

Na atualidade, já são boas as perspectivas de que, com a engenharia genética, se construam vacinas sintéticas com eficácia para proteger positivamente contra os citados complexos problemas tisiogênicos. As expectativas na atualidade são ainda melhores graças a decifração do genoma do *M. tuberculosis*.

Decifração do genoma do *mycobacterium tuberculosis*

A história da tuberculose têm três ápices. A descoberta do agente causal em 1822, o advento da quimioterapia nos anos 40 do século 20 e o término da decifração do genoma do *Mycobacterium tuberculosis* em 1998.

Com a decifração do genoma do *Mycobacterium tuberculosis* abrem-se, afinal, novas perspectivas jamais imaginadas sobre o conhecimento dos intrincados meandros da tisiogênese e de sua base imunitária. Do exposto nesta revisão, extrai-se a ilação de que não estão dominados com a necessária segurança, os mecanismos pelos quais células especializadas são mediadoras da imunidade da tuberculose. Nem se sabe com exatidão como os macrófagos destroem a micobactéria. As pesquisas (in vitro) e em “anima vili” empregando todos os elementos em jogo, foram de resultados precários permanecendo a incógnita do processo.

Com a decifração de genoma do *M. tuberculosis*, ingressamos na terceira mais importante fase da evolução da tuberculose.

Os responsáveis por essa histórica proeza da decifração do genoma do bacilo de Koch são, Cole ST e 41 associados, trabalho conjunto do Sanger Center, Instituto Pasteur, 6 outros centros e 100 laboratórios especializados⁽²²⁶⁾.

A análise preliminar pode ser sintetizada como segue:

- O genoma do *Mycobacterium tuberculosis* contém 4000 genes, dos quais 3924 decodificados;
- São 4.411.529 pares de bases;

- O DNA contém 67% de guanina e citosina e 34% de adenina e timina;

- Proteínas conhecidas com precisão (40%), com algum conhecimento 44% e desconhecidos (16%);

- 140 reguladores da transcrição e mais 52 reguladores complementares explicam a elevada capacidade dos genes se adaptarem às interferências exteriores;

- Sequências ricas em genes de biossíntese e de degradação de lipídios, revelam a complexidade da carapaça envolvente do germe, com ácido micólico, glicolípides, lipocarbohidratos. Mais de 250 genes fazem a biossíntese das várias classes de lipídios;

- A inserção sequencial **IS 6110**, as grandes sequências de bases repetidas, os elementos ricos em guanina e citosina da família PGRS são utilíssimos para a fenotipagem das cepas pelas técnicas moleculares;

A perspectiva é de que se gastarão ainda alguns anos para o completo conhecimento dos elementos citados e para o seu aproveitamento prático para o controle da tuberculose de forma efetiva.

A decifração do genoma do *Mycobacterium tuberculosis* é a maior culminância de toda a história da pesquisa da tuberculose, depois de 116 anos de sua descoberta, e abre as portas de sua estrutura biofísica e sua significação. É a revolução que modificará a abordagem da tuberculose. Novos horizontes terapêuticos, com a identificação de enzimas e suas funções específicas; novas combinações técnicas biofísicas, novos modelos de atuação de drogas, inibidores de proteínas, abrindo novos ângulos de ataque à célula micobacteriana; conhecimento exato das bases moleculares da resistência do germe às drogas, os métodos para sua rápida detecção e para evitá-la; as drogas imunobiológicas no campo da imunoterapia com longa meia vida, possibilitando uma única administração ou com alguns intervalos longos. Outrossim, abrem-se novos e inesperados campos para a imunoprofilaxia, com vacinas poderosas desencadeando proteção absoluta contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A decifração do genoma do *M. tuberculosis*, abre enorme leque de oportunidades inesperadas. Em síntese, enorme gama de oportunidades inesperadas.

Afinal, após mais de um século da descoberta do agente causal da tuberculose⁽²²⁷⁾ e da obtenção da tuberculina com a qual Koch imaginou ter descoberto um remédio para a cura da tuberculose⁽²²⁸⁾, que foi de resultados desastrosos, surgem esperanças

perspectivas para o seu efetivo combate, abrindo-se o caminho para a primavera de sua erradicação.

Referências bibliográficas:

1. Calmette A - L' infection bacillaire et la tuberculose chez l' homme et les animaux - Masson et. Cie. 4° ed. 1936.
2. Canetti G, Diehl K, Good et al.- Advances in tuberculosis research. 8 vol Ed. S. Karger, Basel N York. 1945-1950.
3. Rich AR - The pathogenesis of tuberculosis. Ed. Charles Thomas Illinois USA 2°. Ed. 1951.
4. Lopes JS, Rosemberg J. Estado atual, rumos e perspectivas da terapêutica biológica da tuberculose. Rev Paulista Tisiol, 3-5, 1937.
5. Rosemberg J – Contribuição ao estudo da tisiogenese . Premio Clemente Ferreira . Ass. Paulista de Medicina. Ed. J. do Brasil. Rio de Janeiro 1941.
6. Madelaine C. Etudes sur la tuberculose. Tese Paris. 1914.
7. Lurie MB – Resistance to tuberculosis, experimental studies in native and acquired defensive mechanisms. Harward Univ. Press. USA. 1964.
8. Yomans GP – Acquired immunity in tuberculosis J. Chronic Dis, 6: 606,1957.
9. Seibert FB – A theory of immunity in tuberculosis. Perspect. Biol. Med.,3:262, 1960.
10. Suter E - Multiplication of tubercle bacilli within mononuclear phagocytes in tissue cultures derived from normal animals and animals vaccinated with BCG. J. Exp. Med., 97:235,1953.
11. Mans GPY – Tuberculosis W.B. Saunders Co. Philadelphia 1979.
12. Crowl AJ, May MH- Preliminary demonstration of human tuberculoim munity in vitro. Inf. Immunity, 31: 453, 1981.
13. Crowl AJ, Douvas GS, May MH - Naturaleza celular y molecular de la inmunidad contra la tuberculosis en el hombre. Bol. Union.Int. Tuber. 58;75, 1982.
14. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – Inmunidad celular y resistencia a las infecciones. Informe Técnico 519-1973.
15. Mackanes GB - Delayed hypersensitivity and the mecanism of cellular resistance to infection. Progress Immunol., 413. Acad. Press. 1971.
16. Collins FM, Auclair LK - Effect of thymosin treatment on antituberlous immunity in immunosupressed mice. J. Reticuloendothelien Soc. 26: 143, 1979.

17. Rook GAW- Importancia para la Union Internacional contra la Tuberculosis de ciertos progressos recientes em nuestra comprension de la inmunidad antimicrobiana mediada por celulas. Bol Union Int. Tuber. 58:62,1982.
18. Zlotnik A, Yoshie O – Chemocines: A new classification. Review and their role im immunity. Immunity,12:121, 2000.
19. Schulger NW, Rom WN - The host immune response to tuberculosis, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 154: 679, 1998.
20. Boom WH - The role of T-ell subjects in Mycobacterium tuberculosis infection: Infect Agents Dis. 5:73, 1996.
21. Murray P.J - Defining The requirements for immunologicas control of mycobacterial infections. Trends Mycobiology, 7: 366, 1999.
22. Berman JSRL, Blumental H, Kornfeld JA et al.- Chemotactic activity of mycobacterial lipoarabinomanan for human blood T lymphocytes in vitro. J. Immunol. 156:3828, 1996.
23. Kurashima K, Mukaida N, Fusimura M et al.- Elevated chemocine levels in bronchoalveolar lavage fluid of tuberculosis patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155; 1474, 1997.
24. Delespesse GCE, Demeure LP, Yangy et al.- Maturation of naive human CD4 + T Linfocytes in to Th1, Th2 effectors. Int. Arch. Allergy Immunol. 113; 157, 1997.
25. Stenger SRJ, Mazzaccaro K, Uyenura – Differential effect of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. Science. 276: 1684, 1997.
26. Byrd TF- Tumor necrosis factor alfa promotes growth of virulent Mycobacterium tuberculosis in human monocytes: iron- mediated growth suppression is correlated with decreased release of TNFg from iron-treated infected monocytes. J. Clin. Invest. 99:2518, 1997.
27. Kindler VAP, Sappino GE, Grau PF et al.- The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomes during BCG infection. Cell. 56; 731, 1989.
28. Flesh L, Kaufmann SH - Mycobacterium growth inibition by interferon-gama- activated bone marrow macrophages and differential susceptisility among strain of Mycobacterium tuberculosis. J. Immunol. 138:4408, 1987.
29. Cooper AMDK, Dalton TA, Stewart JP et al.- Disseminated Tuberculosis in interferon gamma gene- disrupted mice. J. Exp. Med. 178:2243, 1993.
30. Sodhi AJ, Gong C, Silva D et al. - Clinical correlated of interferon gama production with tuberculosis. Clin. Infect. Dis. 25: 617, 1997.
31. Jaffe HAR, Buhal A, Mastrangeli KJ et al.- Organ Specific Cytokine therapy local activation of monuclear phogocytes by delivery of on aerosol of recombinant interferon gama to the human lung J. Clin. Invest. 88: 297, 1991.
32. Holand SME, Eisenstein DB, Kuhns ML et al - Tratmt of refractor, disseminadated mycobacterial infection with interferon gamma . N. Eng. J. Med. 330:1348, 1994.
33. Condos RWN, Rom WN, Schuger W et al .- Treatment of multidrog resistant pulmonary tuberculosis with, interferon gamma via aerosol. Lanect., 349:1513, 1997.
34. Dalton DK-Science.259:1739, 1993.
35. Murray PJ, Yong RA, Daley QQ. Blood. 91:2914, 1998.
36. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S et al.- Interferon – y- recpetor deficieny in an infant whit fatal bacille Calmette Guerin infection. N.Eng.J. Med. 335:1956, 1996.
37. Newport MJ, Huxley C, Huston S et al.- A mutation in the interferon-y-receptor gene and susceptibility, to mycobacterial infection. N. Eng.Med. 335:1941, 1996.
38. Kaufmann SH - Gama/delta and other unconventional T^hlymphocytes:what do they do? Proc.Natl.Acad.Sci. USA.93:2272, 1999.
39. Barnes PF, Grisso JS, Abrams H et al. - Gama Delta T linphocytes in human tuberculosis. J.Infect.Dis. 165:506, 1992.
40. Ueta CI, Tsuyuguchi H, Kawasumi H et al.-Increase of gama/delta T cells in hospital workers who are in close contact whit tuberculous patients. Infect. Immunity.62:5434, 1994.
41. Label CHJ, Hess J, Daugelat P et al - Contribution of alpha/beta and gama/delta T lymphocytes to immunity against Mycobacterium bovis bacellus Calmette Guerin: studies with cell rectors- deficient mutant mice. Eur.J. Immunol.25:838, 1995.
42. Schlesinger L, Hull S, Kaufmant et al.- Binding of the terminal mannosyl unit of lipoarabino manan from a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis to human macrophages. J. Immunol.152:4070, 1994.
43. Lalvani A, Pathan A, Durkan H et al.-Enhanned contact tracing spatial tracking of M. tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells, Lancet.357:2017, 2001.
44. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES- Prevention and tuberculosis among patiens infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations morbidity and mortality. Weekly Report.Recommendations and report.717:NºRR20, 1998.
45. Narita M, Ashkin D, Hollander ES et al.- Paradoxal worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in

- patients with AIDS. Am.J.Respir.Crit.Care Med.158:157, 1998.
46. Rich AR- Studies on the dissociation of hypersensitivity from immunity. Rev.Immunol.3:25, 1937.
47. Yuumans GP - Tuberculosis. Development of delayed tuberculin hypersensitivity in tuberculosis Ed.Senders. Philadelphia.1979.
48. Mackness GB - Artificial cellular immunity against tubercle bacile. Am.Rev.Tuber.69:690, 1954.
49. Metaxas MN, Metaxas M - Studies on the passive transfer of tuberculosis sensitivity. Immunopathology, First International Symposium. Basel. 1958. Ed.Graber, Miescher. Basel, 1959.
50. Sever JL - Passive transfer of resistance to tuberculosis through use of monocites. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103: 326, 1960.
51. Nowakowski MSP, Cham P, Steiners et al.- Different distribution of lung and blood subsets in pediatric AIDS or Tuberculosis. Ann. Clin. Lab. Sci. 22: 377,1992.
52. Hoheisel GBL, Tabak H, Teschler F et al.- Bronchoaveolar lavage cytology, and immunocytology in pulmonary tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 149: 460,1994.
53. Yu CT, Wang TJ, Huang HC et al. - Relation of bronchoalveolar lavage T Lymphocyte subpopulation to rate of regression of active tuberculosis. Thorax. 50: 869, 1995.
54. Schlesinger LS - Entry of *Mycobacterium tuberculosis* into mononuclear phagocytes. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 21: 71,1996.
55. Jackett PS, Aandrew PW, Aber VR et al.- Les macrophages alveolaires du cobaye tuent probablement *M. Tuberculosis*, H37Rv et H37Ra in vivo en produisant du peroxide d'hydrogene. Bull. Union. Int. Tuberc. 58: 223, 1983.
56. Walker L, Lowrie DB- Macrophages peritoneaux de souris tuent *Mycobacterium microti* par production de peroxyde d'hydrogene. Bull. Union Int. Tuberc. 58: 229,1983.
57. Gordon AH, Hart PD, Young R et al.- Nature, 286:79,1980.
58. Cham J, Xing Y, Magliozzo RS et al - Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. J.Exp. Med. 175: 1111,1992.
59. Mac Micking JDR, Nortj R, La. Course JS et al. Identification of nitric. oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.1997; 94: 5243.
60. Hoheisel GL, Zheng H, Tescheler L. et al. – Increased soluble CD14 levels in BAL fluid in pulmonary tuberculosis. Chest. 108: 1614,1995.
61. O'Brien L, Roberts B, Aandrew PW, et al. – In vitro interaction of macrophages and mechanism of anti – mycobacterial activity. Curr. Top. Microbiol. Immunol- 215: 97,1996.
62. Rhoades ER, Cooper AM, Orme JM. – Chemokine response in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immunity. 63: 3871,1995.
63. Nicholson S, Bonecine MGA, Silva RL. et al.- Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. J. Exp. Med. 183: 2293,1996.
64. Adams DO- The granulomatous inflammatory response. A review. AM. Pathol. 84: 161,1976.
65. Molleoy A, Kaplan G- Apoptosis but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing intracellular bacillus Calmette Guerin. J. Exp.Med. 180: 1499,1994.
66. Reed JC - Mini-review: cellular mechanism of diseases series. Bcl- 2 and the regulation of programmed cell death. J. Cell Biology. 124; 1,1994.
67. Korsmeyer SJ- Regulators of cell death Fig. 11: 101,1995.
68. Cree IA, Nurbhai S, Milne G et al. - Cell death in granulomata: The role of apoptosis. J. Clin. Pathol. 40: 1319,1987.
69. Klinger K, Kam-Meng W, Brandli O et al. – Effects of mycobacteria on regulation of apoptosis in mononuclear phagocytes. Infect. Immunity. 65: 5272,1997.
70. Vaux DL - Toward an understanding of the molecular mechanisms of physiological cell death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90: 786, 1993.
71. Raviglione ME, Snider DE, Kochil A- Global epidemiology of tuberculosis .Morbidity and mortality of a world wide epidemic. JAMA. 273: 220, 1995.
72. Dolin PJ, Raviglione MC, Koch A- Global tuberculosis incidence and mortality during 1990 – 2. 000. Bull. World Health Org. 731: 213,1994.
73. Orme IM- The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if ever meet one). J. Int. Union Tuberc. Lung Dis. 5: 589,2001.
74. Yuan Y, Crane DD, Simpson RM et al. – The 16kDa alpha cristalin (Acr) protein of *Mycobacterium tuberculosis* is required for growth in macrophages. Proc. Natl. Acad. Sci. USA: 95: 9578, 1998.
75. Waine LG - Dormance of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 13: 905,1994.

76. Waine LG, Lin KY- Glyoxilate metabolism and adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* to survival under anaerobic condition. *Infect. Immunity*. 34: 104,1982.
77. Waine LG, Hayes LG - An in vitro model for sequential study of shiftdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of non replicating persistence. *Infect. Immunity*. 64: 2062, 1996.
- 77A. Grange JM – The mystery of the mycobacterial “persistor”. *Tubercle Lung Dis*.73:299,1992.
78. Waine LG, Hayes LG- Nitrate reduction as a maker for hipoxic shiftdown of *Mycobacterium tubeculosis*. *Tubercle Lung Dis*. 79: 127,1998.
- 78A-Rist N.- Tese da Faculdade de Medicna da Universidade de Paris. 1938.
- 78B-Saens A, Canetti G.- *Presse Medical*; 27: 5,1939.
- 78C-Rosemberg J.- O poder patogênico e alergisante do bacilo de Koch morto e o atual conceito de virulencia do agente causal da tuberculose. *Rev. Bras. Tuberculose*. 7: 331,1941.
79. Paraf J- L’immunité au cour de la tuberculose. Étude experimental e et clinique Ed. Masson. Cie. Paris. 1936.
80. Gardner L. U.- The history of the R1 strain of tuberculosis bacillus. *Am. Rev. Tuberc*. 25: 577,1932.
81. Steenken W, Gardner LU- History of H37 strain of tubercle bacillus. *Am. Rev. Tuber*. 1946.
82. Schesinger LS- Macrophage phagocytosis of virulent but not attenuated strain of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by manose receptors in addition to complement receptors. *J. Immunol*. 150: 2920,1993.
- 82A-Prabhakar R, Venkatraman P, Vallishayee RS et al. – Virulence for guinea pigs of tubercle bacilli isolated from the sputum of participant in the BCG Trial. *Cingleput. District, South India. Tubercle*. 68: 3,1984.
- 82B-Thierry D, Brisson-Noel A., Frebault VV et al. – Caracterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence, IS 6110, and its application in diagnosis. *J. Clin. Microbios*. 28: 2668,1990.
- 82C-Goial M, Saunders NA, Yan Embdem JDA et al. – Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* isolates by spoligotyping and IS6110 restriction fragment length polymorphism: *J. Clin. Microbiol*. 35: 647,1997.
- 82D-Van Embdem JDR, Gorkom T, Kremer K et al. – Genetic variation and evolutionary origin of the Direct Repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. *J. Bacteriol*. 182: 2393,2000.
83. Fine PEM- Immunities in and to tuberculosis: implications for pathogenesis and vaccination, in tuberculosis, back to the future. Ed. J. Porter. N. York 2000.
84. Fomurong NG, Dale JW, Osborn TW- E et al. – Use of gene probes based on the insertion sequence IS 986 to differentiate between BCG vaccine strains. *J. Apl. Bacteriol*. 72: 126,1992.
85. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, - et al. – Comparative genomic of BCG vaccines by whole- genome DNA. *Microarray Science*. 1999; 284: 1520.
86. Aboud-Zel C, Smith J, Grange JM et al. – Subdivision of daughter strain of bacille Calmette-Guerin (BCG) according to secreted protein patterns. *J. Gen. Microbiol*. 132: 3047,1986.
87. Aston CW, Rom WN, Talbot AT et al. – Differential killing of *Mycobacterium bovis* (BCG) by normal human neutrophils, monocytes and alveolar macrophages; a role for defensins? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 151: A245,1995.
88. Molloy A, Roonlvorapomg PL, Kapzan G et al. – Apoptose but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guerin. *J. Exp. Med*. 180: 1499,1994.
89. Adams D - The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo: I- Sequential fine and histologic studies of the effect of bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Am. J. Pathol*. 76: 17,1974.
90. Dubos RE - Propecties and structures of tubercle bacilli concerned with their pathogenicity. *Symp. Soc. Gen. Microbiol*.5:103,1955.
91. Molloy A, Meyn PA, Smidt KD et al. – Recognition and destruction of bacillus Calmette- Guerin infected human monocytes. *J. Exp. Med*. 177: 1691,1993.
92. Kumararatne DS, Pithieas, Drysdale P et al. – Specific lysis of mycobacterial antigenbearing macrophages by class 2 MHC- restrited polyclonal T cell lines in healthy donors or patients whit tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol*. 80: 314,1990.
93. Valway SE, Sanchez MP, Shinnick TF et al.- An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Eng. J. Med*. 338: 693,1998.
94. Manca C, Tsenoval L, Barry CE et al.- *Mycobacterium tuberculosis* CDC 1551 induces a more vigorous host response in vivo and in vitro, but is not more virulent than others clinical isolates. *J. Immunol*. 162: 6740,1999.
95. Barnes P, Yang Z, Preston-Martin S et al.- Patterns of tuberculosis transmission in central Los Angeles. *JAMA*. 278: 1159,1997.

96. Zhang M, Gong J, Yang Z et al.- Enhanced capacity of a widespread strain of *Mycobacterium tuberculosis* to grow in human macrophages. *J. Inf. Dis.* 179: 1213,1999.
97. Collins D, Kawakami RP, Lisle G et al.- Mutation of principal factor causes loss of virulence in a strain of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92: 8036,1995.
- 97A- Middlebrook G, Cohn MN.- Some observation on the pathogenicity of isoniazid- resistant variants of tubercle bacilli. *Science.* 118: 297,1953.
- 97B- Long ER- The chemistry and chemotherapy of tuberculosis. Ed. W. Wilkins Co. Baltimore 1958.
98. Rieder HL. UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE ET LES MALADIES RESPIRATOIRES. Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse. 1 vol. 1999.
- 98A- Warburton ARE, Jenkins PA, Waight PA et al.- Drug resistance initial isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales. *Commun. Dis. Rep.* 3 R 175,1993.
- 98B- Frieden TR, Sterling T, Mendes AP et al.- The emergence of drug- resistant-tuberculosis in New York City. *N. Eng. J. Med.* 318: 521,1993.
- 98C- Moss AR, Alland D, Telza KE et al.- A city-wide outbreak of a multiple drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York City. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1: 115,1997.
- 98D- Mitchison DA, Nunn AJ- Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis *Am. Rev. Respir. Dis.* 133: 423,1986.
- 98E- Melo FAF, Neto JI, Seiscento M et al.- Tuberculose multirresistente. *J. Pneumologia.* 19; 73,1993.
99. Comstock CW.- Tuberculosis in Twins *Am. Rev. Respir. Dis.* 117: 621,1978.
100. Stead WW, Senner JW, Reddick WT et al. - Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis* . *N. Eng. J. Med.* 322: 422,1990.
101. Stead WW- Genetic and resistance to tuberculosis. *Ann. Int. Med.* 1992; 116: 938.
102. Stead WW, Lofgren JP, Senner JW et al. - Relative susceptibility of black American to tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139: 531.
103. Mays EE - Pulmonary diseases. In textbook of black- related diseases. Ed. Willians RA. N. YORK 1975.
104. Crowle AJ, Elkins N - Relative permissiveness of macrophages from black and white people for virulent tuberculosis bacilli. *Infect. Immunity.* 1990; 58: 632.
105. Rook GAW- The role of vitamin D in tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 770.
106. Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V et al.- Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *JAMA* .1996;275:425.
107. Mehra NK, Bovornkitti S - HLA and tuberculosis-a reapraisal. *J. All. Immunol.* 1986; 4: 149.
108. Xingpei X, Senbin L, Chaoyng W et al. - Study on the association of HLA with pulmonary tuberculosis. *Immunol. Invest.* 1986; 15: 327.
109. Arif AL, Goldstein RA, Afronti LF et al - HLA B15 and tuberculosis in North American black population. *Am. Respir. Dis.* 1979; 120: 1257.
110. Selby R, Barnard JM, Buehler SK- Tuberculosis associated with HLA- B8, Bf S in a Newfound land Community study. *Tissue Antigens* 1978; 11: 403.
111. Singh SPN, Mehra NK, Dingley HB et al.- HLA- A- B- C and DR antigen profile in pulmonary tuberculosis in North India. *Tissue Antigens.* 1983; 21: 380.
112. Khomenko AG, Litvinov VI, Cukanova VP et al.- Tuberculosis in patients with various HLA phenotypes. *Tubercle.* 1990; 71: 187.
113. Hawkins BR, Higgins DA, Chan SL et al. - HLA typing in the Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council study of factors associated with breakdown of active tuberculosis of inactive pulmonary lesions. *Am. Respir. Dis.* 1988; 130: 1616.
114. Belalamy R, Ruwend C, Corrach T et al - Variation in the NRAMP1 – Gene and Susceptibility to tuberculosis in west africans.*N.Eng.J.Med.*1998;338:640.
115. Vidal S, Tremblay ML, Govoniil G et al - The Ity/Lsh/Bcg locus. Natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by ddisruption of the NRAMP1. *J.Exp.Med.*1995;182:155.
116. Vidal S, Pinner E, Lepage P. et al - Natural resintece to intracelular infections. *Nramp1* encodes a membrane phosphoglycoprotein absent in macrophages from susceptible *Nramp1* mouse strains, *J. immunol.* 1996;157:3559.
- 116A– Vidal S, Malo D, Vogan K et al.- Natural resistance to infection with intracelular parasites: isolation of a candidate for Bcg-r.*Cell.*1993;73:469.
117. Liu J, Fujiwara M, Buu N et al - Identification of polymorphisms and sequece variants in the human homologue of the mouse natural resistance - associated macrophage protein gene. *Am J. Human. Genetic.* 1995;56:845.

118. North RJ, Medina E - WHO IMPORTANT IS Nrampl in tuberculosis? Trends microbiol. 1998;6:441.
119. Bellamy R, Ruwende C, Corbah T et al - Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in west Africa. N.Eng.J.Med.1998;338:640.
120. NEWPORT, Levin M, Shaw MA et al .- Evidence for exclusion of a mutation in rmap1 as the cause of familial disseminated atypical mycobacterial infection in Maltese kindred. J.Med.Gent.1995;32:904.
121. Harboe M, Oetinger T, Wiker HG et al - Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in mycobacterium tuberculosis and virulent mycobacterium bovis and for its absence in mycobacterium bovis BCG. Immunity. 1996;64:16.
122. Bretscher PA - A strategy to improve the efficacy of vaccination against tuberculosis and leprosy, Immunol. Today.1992;13:342.
123. Kindler V, Sappino AP, Grau GE et al - The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. Cell 1989;56:731.
124. Jaccottet PS, Bothamely GH, Batra HV et al. - Specificity of antibodies to immunodominant mycobacterial antigens in pulmonary tuberculosis. J.Clin.Microbiol. 1988;26:2318.
125. Kaufmann SHE - CD8.T - lymphocytes in intracellular microbial infections. Immunol Today, 1988;9:168.
126. Kaufmann SHE - Immunity to intracellular bacteria. An. Rev. Immunol. 1993;11:129.
127. Chan JY, Xing Y, Maglioso RS et al.- Killing of virulent M. tuberculosis by reactive Nitrogen intermediate produced by activated murine macrophages. J. Exp. Med.1992;175:1111.
128. Scanga CA, Mohan VP, Joseph H et al - Reactivation of latent tuberculosis variations of the Cornell murine model. Infect. immunity. 1999;67:4531.
129. Stead WW - Pathogenesis of the first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man; infection or exogenous reinfection? Am. Rev. Respiratory.1967;95:729.
130. Flynn JL, Scanga CA, Tanaka KE et al .- Effects of aminoguanidine of latent murine tuberculosis. J. Immunol. 1998;160:1796.
131. Orme JM - A mouse model of the reemergence of latent tuberculosis in the elderly. Am. Rev. Respir. Dis. 1998;137:716.
132. Stead WW - Genetic and resistance to tuberculosis An. Int. Med. 1992;116:937.
133. Clak GA, Kelley MA, Grange JM et al.- The evolution of Mycobacterial disease in human populations, Current Antropol. 1987; 28:45.
134. Bates JH, Stead WW – The history of tuberculosis as a global epidemic Med.Clin.North Amer.1993;77:1205.
135. Sjogren I, Sutherland I – Studies of tuberculosis in man relation to infection in cattle tubercle. 1974;56:113.
136. Davies RPO, Tocque K, Bellis MH et al - Historical declines in tuberculosis in England and Wales: improving social conditions or natural selection. Int.J.Tuberc.Lung Dis. 1999;3:1051.
137. Webb GB - Tuberculosis.Ed. C. Medicine N.York.1936.
138. Livingstone D - Missionary travels and researches in south Africa. Ward Lock. 1857.
139. Hirsch A – Hand book of Geographical and Historical Pathology. Vol.III New Sydenham Society. 1886.
140. Cummins SL - Primitive tuberculosis J. Bale. Med. Publishers. 1939;14:22.
141. McCaulay D - In Budd W. On the nature and propagation of phthisis. Lancet.1967;2:45.
142. Tuberculosis in the Egyptian army. Brit J. Tuberc.1908;2:35.
143. Wilkinson E - Notes on the prevalence of tuberculosis in India. Proc. Royal Soc.Med. 1914;8:195.
144. Brown P, Cathal F, Gajdusek DC - Mycobacteria sensitivity patterns among remote population groups in Papua, New Guinea and in the herbives, Solomon and Caroline Island.Am. J. Trop.Med. Hyg. 1981;30:1085.
145. Ferguson RG - Studies in tuberculosis, Toronto. Univ. Tor. Press.1955.
146. Neves JS - A outra historia da Companhia de Jesus 1 Vol. Vitoria.Es.Santo.1984.
147. Osler W - The principles and practice of medicine. 1Vol. Ed.Appleton.1892.
148. Karasch MC - A vida dos escravos no Rio de Janeiro. 1808-1850.1 Vol.Comp. das Letras. 2000.
149. Borel A – Pneumonie et Tuberculose ches les troupes noire. Ann. Inst. Pasteur . 1920;34:105.
150. Kiple KF- Another dimension to the black diaspora. Diet, disease and racism 1Vol. Cambridge Univ.Press. 1981.
151. McCarthy FP- The influence of race in the prevalence of tuberculosis. Boston Med.Surg.J. 1912;166:207.
152. O'Brien SJ - Ghetto legacy. Mol.Evolution. 1991;1:209.
153. Osborn TW- Changes in BCG strain. Tubercle. 1983;64:1.

154. Comstock GW- Identification of an effective vaccine against tuberculosis Am. Rev. Respir.Dis. 1988;138:479.
155. WHO EXPERT COMMITTEE ON TUBERCULOSIS, Eighth Report, Technical Report Series 290, 1964.
156. Hermans PWM, Soolingen D, Dale JW et al - Insertion element IS 986 from Mycobacterium tuberculosis. A useful tool diagnosis and epidemiology of tuberculosis, J.Clin. Microbiol. 1990;28:2051.
157. Bloom BR, Fine PEM - The BCG experience: Implications for future vaccines against tuberculosis. Pathogenesis, protection and control. Ed.B.R.Bloom Am,Soc. Microbiol USA 1994.
158. Orme IM - Prospects for new vaccines against tuberculosis. Trends Microbiol.1995;3:401.
159. Orme IM- Progress in the development of new vaccines against tuberculosis .Int J.Tuberc.Lung.Dis. 1997;95:100.
160. Poulet S, Cole ST- Characterization of the polymorphic GC rich repetitive sequence (PGRS) present in Mycobacterium tuberculosis. Arch. Microbiol. 1995;163:87.
161. Behr MA, Wilson MA, Gill WP et al.- Comparative genome of BCG vaccine by whole- DNA microarray. Science. 1999;284:1520.
162. Mahiras GG, Sabo PJ, Hickey MJ et al - Molecular analysis of genetic difference between Mycobacterium bovis BCG and virulent Mycobacterium bovis. J.Bacteriol. 1996;178:1274.
163. Palmer CE, Long MW - Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. Am. Rev Respir.Dis.1996;94:553.
164. Constock GW, Livesay VT, Woolper SF et al.- Evaluation of BCG vaccination among Porto Rico children, Am, J.Pub.Health, 1974;64:283.
165. Dam HC, Hitze KL – Vaccination com BCG de recém nascidos y latentes. WHO U. IT tuberc. WHO/TB/76.104.
166. Clemens JD, Chuang JHJ, Feinstein N - The BCG controversy. a methodological and statistical reappraisal. Jama.1983;249:2362.
167. Ponnighaus JM, Fine PEM, Sterne JAC et al.- Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. Lancet. 1992;339:636.
168. KARONGA PREVENTION TRIAL GROUP - Randomised controlled trial of single BCG repeated BCG or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet.1996;348:17.
169. Romanus V - Tuberculosis in bacillus Calmette Guerin immunized en children sweden. A ten year evaluation following the cessation of general vaccination in new born in 1945. Bull. Union. Tuberc.Mal.Respir.1990;65:31.
170. Hermans PWM, Van Solongen D, Bik EM et al. - Insertion element IS 987 from Mycobacterium bovis BCG is located in a hot- spot integration region for insertion elements in Mycobacterium tuberculosis complex strains. Infect. Immunity. 1991;59:2695.
171. Lugosi L – Resultado de analisis de la eficacia de la vacunacion sistematica com BCG de 1950 a 1983 em el control de la tuberculosis. Bull. Int. Union. Tuberc. Mal. Respir.1987;62:10.
172. 2º INFORME TÉCNICO SOBRE VACINAÇÃO E REVACINAÇÃO BCG. CNPS. Brasilia 1994
173. Rodrigues LA, Diwan VK, Waeller JB – Protective effect against tuberculosis meningites and millary tuberculosis A meta-analysis of the published literature. Int. J. Epidemiol. 1993;22:1154.
174. Colditz GA, Brewer TF, Berrey CS et al - Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta analysis of the published literature. JAMA; 1994;271:699.
175. Cohn DL, O'Brien RJ - The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 1998;2:16.
176. Solingen VD, Qianl HAAS et al.- Predominant genotype of Mycobacterium tuberculosis in countries of Eest Asia J.Clin.Microbiol.1995;33:3234.
177. Cheng SH, Walker KB, Lowrie DB et al. - Monocytes antibacterial activity before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination in Chingleput, India, and London, United Kingdom.Infect Immunity.1993;61:4501.
178. Parronchi P, Macchia D, Piccin P et al - Allergen and bacterial antigen-specific T Cell clones established from atopic donors show indifferent profile of cytokine production. Proc. Natl.Acad. Sci.USA. 1991;88:45.
179. Salgame P, Abrams J, Clayberger C et al.- Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones.Science.1991;254:279.
180. McDonough KA, Kress Y, Bloom BR - Pathogenesis of tuberculosis interaction of Mycobacterium tuberculosis with macrophages Infect. Immunity. 1993;27:63.
181. Rodrigues LC, Gill N, Smith PG et al - BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnig origin against tuberculosis in England. J. Epidemiol. Comm.Health.1991;45:78.
182. Crowle AJ- Immunization against tuberculosis what kind of vaccine? Infect. Immunity.1988;56:69.

183. Rook G- Progress in the immunology of the micobacteriosis. Clin.Exp.Immunol.1986;132:3047. lipoprotein: New use, of BCG for recombinant vaccines . Nature 1991; 351: 456.
184. Fine PEM, Rodrigues LC - Modern vaccines. Mycobacterial diseases. Lancet. 1990; 335: 1016. 198. Lugosi L, Jacob's WR, Bloon BR. Genetic transformation of BCG. Tubercle. 1989; 70: 159.
185. ADVISORY COUNCIL FOR THE ELIMINATION OF TUBERCULOSIS (ACET). Development of new vaccines for tuberculosis. MMWR. 1998; 47: 1. 199. Orme IM - Progress in the development of new vaccines against Tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1997; 1: 95.
186. Bloom BR, Jacob WR - New strategies for Leprosy and Tuberculosis and for development of bacillus Callmette-Guerin into a multivaccine vehicle. An. N. York Acad. Sci. Dep. Microbiology and Immunology. A. Einstein College Medicine. 1990. 200. Collins FA - Antituberculosis immunity: new solutions to an old problem. Rev. Inf. Dis. 1991; 13: 940.
187. Aldovani A, Young RA - Humoral and cell mediated immune responses to live recombinant BCG - HIV vaccines. Nature. 1991; 551: 479. 201. Hart PD, Sutherland I, Thomas J - The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to the induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines. Tubercle. 1967; 48: 201.
188. Orme IM - Prospects for new vaccines against tuberculosis, Trends Microbiol. 1995; 3: 401. 202. Hart PD, Sutherland I - BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Brit. Med. J. 1977; 22: 293.
189. Cirillo JD, Stover C, Bloom BR et al - Bacterial vaccine vectors and Callmette-Guerin. Clin. Infect. Dis. 1995; 20: 1001. 203. Brown CA, Brown IN, Swinburne S - The effect of oral Mycobacterium vaccae on subsequent responses to BCG sensitization. Tubercle. 1985; 66: 251.
190. Van Vooren JP, Drowart A, Bruyn J et al - Humoral responses against the 85 A and 85 B antigens of Mycobacterium bovis BCG in patients with leprosy and tuberculosis . J. Clin. Microbiol. 1992; 30: 1608. 204. Onyebujoh P, Rook GAW - Mycobacterium vaccae immunotherapy. Lancet. 1991; 338: 1554.
191. Huygen K, Content J, Denis O et al - Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccines . Nat. Med. 1996; 2: 893. 205. Stanford JL, Rook GAW, Bahr GM et al - Mycobacterium vaccae in immunoprophylaxis and immunotherapy of leprosy and tuberculosis . Vaccines . 1990; 8: 525.
192. Fine PEM- Variations in protection by BCG: Implications of and for heterologous immunity. Lancet. 1995; 346: 1339. 206. Phillip WJ, Poulet S, Eiglmeier K et al - An integrated map of the genome of the tubercle bacillus, Mycobacterium leprae. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93: 3122.
193. Harboe MH, Oettinger T, Wiker HG et al - Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG. Infect. Immunity 1996; 64: 16. 207. Yong DB, Cole ST - Leprosy, tuberculosis and new genetic. J. Bacteriol. 1993; 175: 1.
194. Arend SM, Ottenhoff M, Andersen P et al - Uncommon presentations of tuberculosis : The potencial value of a novel diagnostic assay based on the Mycobacterium tuberculosis – specific antigens ESAT-6 and CFP- 10. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2001: 5: 680. 208. Fine PEM - BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. Brit. Med. J. 1988; 44: 691.
195. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al - Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen- specific T cells. Lancet. 2001; 357: 2017. 209. Sharma P, Misra RS, Kar K et al - Mycobacterium W vaccine, a useful adjuvant to multidrug therapy in multibacillary leprosy. Lepr.Rev. 2000; 71: 79.
196. Launois P, De Leys R, Niang M et al - T- cell epitopes mapping of the major secreted mycobacterial antigen 85 in tuberculosis and leprosy. Infect. Immunity. 1994; 62: 3679. 210. Reddy PP, Amin AG, Khaswkar OS - et al – Molecular definition of unique species status of Mycobacterium W: a candidate leprosy vaccines strain. Int. J. Lepr. 1994; 62: 229.
197. Stover CK, Bansal GP, Hanson MS et al - Prospective immunity elicited by recombinant bacille Callmette- Guerin (BCG) expressing on their surface protein A (OspA) 211. Winter N, Lagranderie J, Rauzier J et al - Expression of heterologous genes in Mycobacterium bovis BCG induction of cellular response against HIV-1 Nef protein. Gene: 1991 109: 47.
212. Bange FC, Brown AM, Jacob WR - Leucine auxotrophy restrict growth of Mycobacterium bovis BCG in macrophages. Infect. Immunity 1996; 64: 1794.
213. Huyguen K - DNA vaccines: application to tuberculosis . Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1998; 2: 971.

214. Wolff JA, Malone RW, Williams P et al - Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990;247:1465.
215. Andersen P - Effective vaccination of mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection with a soluble mixture of secreted Mycobacterial proteins. *Infect. Immunity* 1994; 62: 2536.
216. Huygen K, Content J, Denis O et al - Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. *Nat. Med.* 1996; 2: 893.
217. Ulmer JB, Liu MA, Montgomery DL et al - Expression and immunogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85 by DNA vaccination. *Vaccine*.1997;15:792.
218. Tacson RE, Colston MJ, Ragno S. et al - Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. *Nat. Med.*1996;2:893.
219. Bonato VLD, Lima WMF, Tacson RE et al - Identification and characterization of protective T cells in hsp 65 DNA vaccinated and *Mycobacterium tuberculosis* infected mice infect immunity.1998;66:169.
220. Enserink M - Driving a stake into resurgent TB. *Science*. 2001;293:234.
221. Silva CP - Desenvolvimento de novas vacinas para a tuberculose. III Forum Estadual de Combate à tuberculose. 19.22 nov.2001 João Pessoa Paraíba.
222. Bishai W - Lipid Lunch, for persistent pathogen. *Nature* 2000;406:683.
223. WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO Report 2001- Global tuberculosis Control. Geneva 2001.
224. Farmer PE, Kim JY - Community – bases approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis. Introducing DOTS-PLUS, *Brit. Med. J.* 1998;317:67.
225. Teixeira GM – DOTS - Uma estratégia renovada. *Bol. Pneum. Sanit.*1998;6:3.
226. Cole ST, Brosch. R, Parkhill J et al - Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence.*Nature*. 1998;393:537.
227. Koch R – Die aetiologie der Tuberculose. *Berliner Klin. Wochenschrift.*- 1822;19:221.
228. Koch R - Weitere mittheilungen uber ein heilmittel gegen Tuberculose. *Deutsch. Med. Wochenschrift.* 1890;16:1029.

CARTA A UM PACIENTE PORTADOR DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

Fernando Augusto Fiuza de Melo

Certo dia, recebi, de uma enfermeira responsável pelo Programa de Tuberculose de uma capital do país, solicitação sobre como deveria explicar o que era a tuberculose multirresistente (TBMR) a um portador desta doença. Objetivando melhor orientá-la, respondi-lhe sob a forma de uma Carta ao Paciente, sugerindo-lhe que a lesse juntamente com o doente e que, numa linguagem mais acessível a ele, explicasse cada informação ali contida.

Colegas do Serviço, ao lerem esta Carta, consideraram que ela poderia servir de roteiro para orientações sobre TBMR. Assim, em meu consultório, passei a ter sempre cópias dela para serem fornecidas a pacientes de escolaridade diferenciada. Reproduzo-a, a seguir, na esperança de que possa ser útil a quem trabalha com tal tipo de paciente:

"Meu caro portador de Tuberculose Multirresistente

A tuberculose é uma doença provocada por um germe - o Bacilo Tuberculoso, também conhecido como Bacilo de Koch, nome do cientista que o descobriu em 1882, o alemão Robert Koch.

A tuberculose atinge principalmente os pulmões, mas pode ocorrer em várias outras partes do organismo.

A tuberculose multirresistente (TBMR), sua atual doença, é uma forma provocada por um grupo de bacilos que são resistentes às drogas mais comuns, mais baratas, mais potentes e menos agressivas para o organismo. Portanto, o tratamento é mais difícil e exige uma série de cuidados especiais como veremos em seguida. Ainda assim, possível de ser tratada e curada.

Você pode ter adquirido esta forma de tuberculose porque:

1ª) você não fez o tratamento correto em seu adoecimento anterior, interrompendo total ou

parcialmente a tomada das drogas que são distribuídas gratuitamente, seja por falta de uma adequada orientação, por desleixo de sua parte ou ainda porque os remédios usados lhes causaram reações indesejáveis. Assim, sua atual doença está sendo provocada por um grupo de bacilos resistentes às drogas que você usou antes e não foram eliminados; portanto, aquelas drogas não servem mais para seu tratamento;

2ª) mesmo usando corretamente os remédios indicados para o tratamento da tuberculose, você não ficou curado. Isso acontece principalmente em pessoas que convivem com parentes ou amigos que já são portadores de tuberculose multirresistente, pessoas que se relacionam direta ou indiretamente com doentes de tuberculose, como os profissionais de saúde, funcionários e visitantes frequentes de presídios e carceragem.

Avalie, de forma bem clara e sincera, como você adquiriu a sua doença e informe às pessoas que lhes prestam assistência. Com isso, você ajuda muito o seu tratamento e permite que se tomem medidas para evitar que outras pessoas, inclusive seus parentes mais próximos, venham adoecer como você.

Para sua doença já existe tratamento. É preciso que você saiba algumas importantes informações:

1º) O esquema de drogas proposto para seu tratamento foi testado e proposto pelas autoridades sanitárias brasileiras. Embora constitua um avanço como alternativa para tratamento de pacientes com formas multirresistentes, tem um menor rendimento que o tratamento usual. Quando usado de maneira regular e completa, sem provocar efeitos indesejáveis, pela experiência do nosso e de outros Serviços, consegue curar cerca de 60 a 70% dos pacientes.

2º) É um tratamento muito caro e longo, mais de 50 vezes o custo do esquema inicial e se estendendo por 18 meses. As drogas que lhe serão fornecidas gratuitamente, devem ser usadas sem falhas. Colabore

para o sucesso do tratamento, obedecendo às orientações da equipe que lhe prestará assistência. Evite irregularidades na tomada dos remédios e, principalmente, não interrompa o tratamento. Este, é um dos motivos para propormos que seu tratamento seja acompanhado diretamente no Serviço ou numa unidade de saúde próxima à sua residência. Tenha paciência e seja persistente, pois seu prêmio será a cura do seu mal.

3º) Se porventura aconteça algum imprevisto que o impeça de retornar no dia marcado para sua consulta, entre em contato com o Serviço e envie um parente com seu cartão para receber remédios e orientações.

4º) Se você sentir alguma reação com o uso das drogas, entre em contato com o Serviço e solicite orientações. Tente antecipar sua consulta de retorno. Se estas reações forem fortes, suspenda o uso das drogas até nova orientação do seu médico.

5º) Em alguns casos, quando as lesões são limitadas ou restritas, a cirurgia pode ser um procedimento médico muito importante e fundamental no processo de cura.

6º) Como a doença pode reaparecer em um número reduzido de pessoas, em caso de cura, você será orientado para retornar periodicamente ao Serviço por um prazo de dois anos. Se a doença voltar, você será retratado.

7º) Por fim, é preciso que fique bem claro que você pode apresentar, além da infecção por bacilos multirresistentes, lesões pulmonares mais ou menos

sintomas como tosse, expectoração, falta de ar ao realizar maiores esforços, limitando sua capacidade de trabalho ou afazeres da vida. Neste caso, você deve continuar o acompanhamento no Serviço ou na unidade de saúde do seu bairro ou cidade.

A tuberculose é uma doença contagiosa que se transmite do doente para as pessoas com quem ele convive, seus familiares e pessoas com quem mora, por partículas eliminadas pela tosse, espirros ou quando conversa, através do ar. No seu caso, o grande problema é a possibilidade de transmitir bacilos já resistentes, sendo maior enquanto seu escarro for positivo. Assim você deve tomar os seguintes cuidados e providências:

1º) Se possível durma em um compartimento isolado e arejado, evite o contato direto com as pessoas, especialmente as crianças e os idosos.

2º) Sempre que tossir, cubra a boca com um lenço ou um pano, pois isso diminui a formação de partículas contagiantes.

3º) Encaminhe para o Serviço ou unidade de saúde do seu bairro todas as pessoas com quem mora e com quem mantém contatos próximos, para que elas possam ser examinadas e controladas.

Espero, sinceramente, que esta Carta seja útil para você conhecer a sua doença, que lhe sirva de orientação, que o ajude a curar e que colabore para que outras pessoas não venham a adoecer. Exija do Serviço e das pessoas que o atendem uma boa e prestimosa atenção. Este é seu direito de cidadania."

extensas e que o tratamento pode curar a infecção, porém as lesões podem continuar provocando

ERRATA

Vol. 8 nº 2 – jul/dez 2000:

Página 69

item 4 - “Perfil respiratório dos trabalhadores da Indústria Naval do Rio de Janeiro, visando à necessidade de avaliação para benefício previdenciário”. Houve omissão dos nomes dos autores que são:

Alves LCC, Castro HA, Lemle A.

Página 72

item 1 – “Uso do Sistema de Informação e Agravos de Notificação (SINAN) na avaliação do Programa de Controle da Tuberculose do Município de Duque de

Caxias”. Em autores leia-se: Macieira AL, Alves LCC.

item 2 – “Perfil respiratório dos trabalhadores da Indústria Naval do Rio de Janeiro, visando à necessidade de avaliação para benefício previdenciário”. Houve omissão dos nomes dos autores que são:

Alves LCC, Castro HA, Lemle A.

item 3 – “Avaliação da Dispneia e da Incapacidade”.

Houve omissão do nome do autor que é:
Luiz Carlos Corrêa Alves.