
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA



XI MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA
ESPECIALIZAÇÃO EM PROMOÇÃO E PROTECÇÃO DA SAÚDE

SUCESSO TERAPÊUTICO NO CONTROLO DA TUBERCULOSE EM PORTUGAL.

DETERMINANTES DO RESULTADO DO TRATAMENTO E A SUA CAPACIDADE PREDITIVA.

INÊS PINTO MENDES

Orientador: Professor Doutor Teodoro Briz
Co-orientador: Professora Doutora Carla Nunes

LISBOA, 28 DE JULHO DE 2010

TRABALHO DE PROJECTO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE PÚBLICA, NA ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA, AO ABRIGO DO ARTº 23º DO DECRETO-LEI Nº 74/2006, DE 24 DE MARÇO, PUBLICADO NO D.R. Nº 60, SÉRIE I-A DE 2006-03-24.

AGRADECIMENTOS

Com um sincero prazer, e não apenas porque cabe a este espaço fazê-lo, agradeço aos meus orientadores neste projecto – Professor Doutor Teodoro Briz e Professora Doutora Carla Nunes -, que mais do que orientarem um projecto académico, acompanharam, contribuíram e participaram num processo de crescimento pessoal.

À Direcção-Geral da Saúde, na pessoa do Dr. Fonseca Antunes, agradeço a disponibilização dos dados do SVIG-TB, matéria-prima deste estudo.

À Dra. Isabel Andrade e aos seus colegas do Centro de Documentação e Informação da Escola Nacional de Saúde Pública, pelo apoio prestado e total disponibilidade.

Muito daquilo que somos é um reflexo daquilo que vivemos e sentimos. Aquilo que sou e que me permitiu chegar aqui é o resultado da minha educação, das minhas vivências e da forma como senti aquilo que vivi e que me deram a viver.

Este processo de construção, de mais um objectivo, só foi possível pela educação que recebi e pela estabilidade que me foi permitida, não podendo por isso, e acima de tudo, deixar de agradecer ao João, aos meus pais e ao meu irmão. Quero agradecer a compreensão pelas ausências, mesmo quando estava presente, a motivação e a confiança. Ao João, também pelos momentos de silêncio, mas principalmente de conforto.

E ao Paulo, pelo tempo que não tinha e que me dedicou, como sempre.

O dia-a-dia repleto de ausência de tempo e, muitas vezes, disposição, não poderia ter sido superado sem a contínua, interessada e interessante presença das minhas colegas, amigas, neste caminho de construção.

Também às minhas revisoras oficiosas por se terem interessado em partilhar esta fase comigo, por estarem sempre atentas aos momentos mais confiantes e aos mais desgastados.

RESUMO

Enquadramento/objectivos: Apesar do elevado nível de comprometimento em estratégias eficazes para o controlo da tuberculose, em todo o mundo, esta constitui ainda um sério problema de Saúde Pública, com uma estimativa global de 9,4 milhões de casos novos em 2008 e 1,8 milhões de mortes/ano. O reduzido conhecimento das barreiras e facilitadores para o sucesso terapêutico constitui um importante obstáculo na procura de soluções eficazes de melhoramento da qualidade dos programas de controlo da tuberculose.

Este estudo procura contribuir para a identificação atempada de doentes com perfis preditivos de insucesso terapêutico, através da identificação inicial de potenciais determinantes do resultado, com base num modelo epidemiológico e estatístico.

Métodos: Foi desenvolvido um estudo de caso-controlo para a população de casos notificados ao Programa Nacional de Controlo da Tuberculose (n=24491), entre 2000-2007. Os factores preditivos de insucesso terapêutico foram identificados na análise bivariada e multivariada, com um nível de significância de 5%; a regressão logística foi utilizada para estimar a *odds ratio* de insucesso terapêutico, em comparação com o sucesso terapêutico, para diversos factores identificados na literatura, e para os quais os dados se encontravam disponíveis.

Resultados: A dependência alcoólica (OR=2,889), o país de origem (OR=3,910), a situação sem-abrigo (OR=3.919), a co-infecção pelo VIH (OR=5,173), a interrupção (OR=60.615) ou falha terapêutica no tratamento anterior (OR=67.345) e a duração do tratamento inferior a 165 dias (OR=1930,133) foram identificados como factores preditivos de insucesso terapêutico. A duração do tratamento inferior a 165 dias provou ser o mais importante determinante do resultado terapêutico.

Conclusões: Os resultados sugerem que um doente imigrante, em situação de sem-abrigo, dependente alcoólico, com tratamentos anteriores para a tuberculose e co-infectado pelo VIH apresenta uma elevada probabilidade de insucesso terapêutico. Assim, deverão ser definidas estratégias específicas, centradas no doente por forma a impedir este resultado.

A base de dados (SVIG-TB), provou ser uma ferramenta de qualidade para a investigação sobre diversos aspectos do controlo da tuberculose.

Palavras-chave: controlo da tuberculose, tratamento da tuberculose, resultado terapêutico, determinantes do resultado terapêutico.

ABSTRACT

Background/Objective: Despite the high commitment in good strategies for tuberculosis control worldwide, this is still a serious Public Health problem, with global estimates of 9,4million new cases in 2008 and 1,8million deaths/year. The poor understanding of the barriers and facilitators to treatment success is a major obstacle to find effective solutions to improve the quality of tuberculosis programs.

This study tries to contribute to the timely identification of patients with predictive profiles of unsuccessful treatment outcomes, through the initial identification of characteristics probably affecting treatment outcome, found on the basis of an epidemiological and statistical model.

Methods: A case-control study was conducted for the population of cases notified to the National Program for Tuberculosis Control (n=24 491), between 2000-2007.

Predictive factors for unsuccessful outcome were assessed in a bivariate and multivariate analysis, using a significance level of 5%; a logistic regression was used to estimate the odds-ratio of unsuccessful, as compared to successful outcome, for several factors identified in the literature and to which data was available.

Results: Alcohol abuse (OR=2,889), patient's foreign origin (OR=3,910), homelessness (OR=3,919), HIV co-infection (OR=5,173), interruption (OR=60,615) or unsuccessful outcome in the previous treatment (OR=67,345) and treatment duration below 165 days (OR=1930,133) were identified as predictive of unsuccessful outcomes. A low treatment duration proved to be the most powerful factor affecting treatment outcome.

Conclusions: Results suggest that a foreign-born patient, alcohol abuser, who has had a previous treatment for tuberculosis and is co-infected with HIV is very likely to have an unsuccessful outcome. Therefore, specific, patient-centered strategies should be taken to prevent an unsuccessful outcome. The database (SVIG-TB), has proved to be a quality tool on research of various aspects of tuberculosis control.

Keywords: Tuberculosis control, tuberculosis treatment, treatment outcome, outcome determinants.

ÍNDICE

Lista de Siglas	1
1. Enquadramento, relevância do tema e pertinência da investigação	2
1.1 Introdução e justificação do tema	2
1.2 Enquadramento teórico	5
1.2.1 A tuberculose – <i>também</i> um problema de Saúde Pública	5
1.2.1.1 Tuberculose multi e extensivamente resistente	10
1.2.1.2 Tuberculose e a epidemia do VIH	14
1.2.1.3 Terapêutica farmacológica no tratamento da tuberculose	16
1.2.1.4 Paradoxo: recursos aplicados versus resultados, no controlo da tuberculose	19
1.2.2 O Controlo da tuberculose no Mundo e em Portugal	24
1.2.3 O papel do sucesso terapêutico no controlo da tuberculose: factores determinantes do resultado terapêutico	31
1.3 Pertinência da investigação	41
1.4 Finalidade e objectivos do estudo	42
2. Métodos e Meios	43
2.1 Fontes de dados e sua qualidade	43
2.2 Tipo de estudo	45
2.3 Definição da unidade de observação e população em estudo	46
2.4 Selecção e operacionalização das variáveis	47
2.5 Plano de análise dos dados	53
2.6 Limitações e enviesamentos previsíveis	58
3. Apresentação comentada dos resultados	59
3.1 Caracterização da população – dimensão, distribuição geográfica e evolução	59
3.2 Caracterização da população segundo o resultado terapêutico	66
3.3 Associação entre resultado terapêutico e as variáveis explicativas	71
3.4 Modelação do resultado terapêutico, com base nas variáveis explicativas	77
4. Discussão dos resultados	81
5. Conclusões, recomendações e potenciais estudos futuros	84
6. Bibliografia	88
7. Anexos	94

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	18
Regime terapêutico <i>standard</i> recomendado pela OMS para casos novos de tuberculose.	
Tabela 2	18
Regime terapêutico <i>standard</i> recomendado pela OMS para casos de tuberculose com tratamentos anteriores.	
Tabela 3	32
Definições da OMS das categorias de resultado terapêutico.	
Tabela 4	35
Percentagem de casos de cura, em Portugal, conforme os grupos de risco considerados (avaliações em 2007, 2008 e 2009).	
Tabela 5	50
Variáveis explicativas seleccionadas ou construídas a partir de variáveis do SVIG-TB.	
Tabela 6	51
Variáveis recodificadas a partir de variáveis da tabela 5.	
Tabela 7	51
Definição operacional da variável <i>Resultado terapêutico</i> .	
Tabela 8	52
Definição operacional da variável recodificada <i>resultado terapêutico</i> .	
Tabela 9	56
Variáveis explicativas incluídas no modelo inicial de regressão logística.	
Tabela 10	59
Taxas de notificação e taxas de incidência notificada (/ 100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental, por ano de diagnóstico.	
Tabela 11	71
Distribuição das frequências de resultado terapêutico por variável explicativa.	
Tabela 12	73
Caracterização das relações significativas entre cada um dos factores de risco e o resultado terapêutico (teste de independência do qui-quadrado e intensidade da associação – <i>odds ratio</i> e seu intervalo de confiança).	
Tabela 13	74
Comparação das medianas das variáveis idade e duração do tratamento nos dois grupos de resultado terapêutico (teste de Mann-Whitney).	
Figura 14	77
Testes de ajustamento ao modelo.	
Tabela 15	78
Determinantes do insucesso terapêutico, nas coortes de casos de tuberculose pulmonar diagnosticados entre 2000 e 2007, em Portugal Continental.	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	9
“Um modelo epidemiológico da tuberculose, de acordo com a patogénese”.	
Figura 2	10
Taxas de incidência de tuberculose estimadas, dados de 2008.	
Figura 3	12
Proporção de tuberculose multirresistente nos casos de re-tratamento, 1994-2009.	
Figura 4	13
Peso médio da tuberculose multirresistente nos casos novos de tuberculose e nos casos de re-tratamento.	
Figura 5	15
Casos novos e re-tratamentos, notificados entre 2003 e 2008, para os quais foi efectuado o teste do VIH.	
Figura 6	15
Prevalência estimada de infecção pelo VIH nos casos novos de tuberculose, dados de 2008.	
Figura 7	22
Proporção de casos de doentes estrangeiros relativamente à totalidade dos casos, por país da região Europa.	
Figura 8	29
Taxas de incidência notificada de tuberculose em Portugal (10-5 habitantes): evolução de 1990 a 2009.	
Figura 9	33
Taxas de sucesso terapêutico nos casos de tuberculose pulmonar, confirmados laboratorialmente, sem tratamentos anteriores para a tuberculose, 2007.	
Figura 10	34
Distribuição percentual dos resultados terapêuticos dos casos novos de tuberculose pulmonar confirmados por cultura, entre 2001 e 2007, em Portugal.	
Figura 11	47
Factores de risco de insucesso terapêutico identificados na literatura nacional e internacional e variáveis seleccionadas ou construídas a partir de variáveis do SVIG-TB, como aproximação aos factores de risco identificados na literatura.	
Figura 12	60
Taxas de notificação e taxas de incidência notificada (/ 100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: evolução de 2000 a 2007.	
Figura 13	61
Taxas de incidência notificada de tuberculose pulmonar por ano de diagnóstico, por género: evolução de 2000 a 2007.	
Figura 14	61
Taxas de incidência notificadas de tuberculose pulmonar, por ano de diagnóstico, por grupo etário: evolução de 2000 a 2007.	
Figura 15	63
Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição geográfica em 2000, 2002, 2006 e 2007. Os distritos de incidência elevada (>50) são representados a vermelho, os distritos de incidência intermédia são representados a laranja (20-50) e os distritos de incidência baixa (<20) são representados a amarelo.	

Figura 16	65
Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição geográfica, em 2000, 2002, 2006 e 2007. Os concelhos de incidência elevada (>50) são representados a vermelho, os concelhos de incidência intermédia são representados a laranja (20-50) e os concelhos de incidência baixa (<20) são representados a amarelo.	
Figura 17	66
Proporção de casos por resultado terapêutico e proporção das subcategorias do resultado <i>insucesso terapêutico</i> .	
Figura 18	67
Proporção de casos de insucesso terapêutico, sucesso terapêutico e morte, por género.	
Figura 19	67
Proporção de casos do género feminino e masculino por resultado terapêutico.	
Figura 20	68
Proporção de casos por resultado terapêutico em cada um dos grupos etários.	
Figura 21	69
Proporção de casos cujo país de origem é Portugal e de casos de doentes estrangeiros, por resultado terapêutico.	
Figura 22	70
Taxas de Insucesso terapêutico, para os anos 2000, 2005, 2006 e 2007: distribuição geográfica por distrito	

LISTA DE ANEXOS

Anexo I

Formulários 1 e 2, mod. 145.10/DGS 2000 e mod. 145.11/DGS 2000, respectivamente (Portugal. MS. DGS, 2004).

Anexo II

Codificações das variáveis e descrição do tipo de variável.

Anexo III

Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição por distrito, entre 2000 e 2007.

Anexo IV

Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar, por distrito, por ano de diagnóstico.

Anexo V

Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição por concelho, entre 2000 e 2007.

Anexo VI

Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar, por concelho, por ano de diagnóstico.

Anexo VII

Taxas de insucesso terapêutico, entre 2000 e 2007: distribuição por distrito.

Anexo VIII

Taxas de insucesso terapêutico de tuberculose pulmonar, por distrito, por ano de diagnóstico.

Anexo IX

Resultados da análise de associações entre cada uma das variáveis explicativas e o resultado terapêutico (teste de independência do qui-quadrado).

Anexo X

Medidas de tendência central (mediana e média) e de dispersão (mínimo, máximo e desvio padrão), por resultado terapêutico, e comparação das respectivas medianas (Mann-Whitney).

Anexo XI

Variáveis explicativas incluídas no modelo completo de regressão logística, e valor do *odds ratio* calculado para cada uma das variáveis estatisticamente significativas (a cinzento são identificadas as variáveis não estatisticamente significativas).

LISTA DE SIGLAS

BCG	Bacilo <i>Calmette-Guérin</i>
CAT	Centro de atendimento permanente
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDP	Centro de Diagnóstico Pneumológico
DDO	Doenças de Declaração Obrigatória
DGS	Direcção-Geral da Saúde
DOTS	<i>Directly observed therapy, short-course</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EURO-TB	Rede Europeia de vigilância da tuberculose
IC	Intervalo de confiança
INE	Instituto Nacional de Estatística
IUATLD	<i>International Union against Tuberculosis and Lung Diseases</i>
MDR-TB	<i>Multidrug resistant tuberculosis</i> (tuberculose multirresistente)
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPSS	Observatório Português dos Sistemas de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PNT	Programa Nacional de Controlo da Tuberculose
PPD	<i>Purified protein derivative</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i> (anos de vida ajustados pela qualidade)
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SVIG-TB	Sistema de vigilância intrínseco ao Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose
TOD	Toma observada directamente
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
XDR-TB	<i>Extensive drug resistant tuberculosis</i> (tuberculose extensivamente resistente)

1. ENQUADRAMENTO, RELEVÂNCIA DO TEMA E PERTINÊNCIA DA INVESTIGAÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICAÇÃO DO TEMA

Na sua época, Pasteur admitiu a máxima “um germe infeccioso, um sintoma, um tratamento” (Cardoso, 2008); nenhuma outra patologia infecciosa a viria contrapor de forma tão evidente como a tuberculose. Desde que Robert Koch identificou o seu agente etiológico, no século XIX, muito se tem conhecido sobre a tuberculose. Parece mesmo paradoxal que se conheça de forma tão detalhada a etiologia, patogénese e epidemiologia desta doença e que ainda não se tenha atingido um estado satisfatório de controlo a nível global, ou mesmo nacional. As características marcadamente sociais da tuberculose tornam-na uma doença bio-psico-social, a qual seria descrita de forma redutora, se se recorresse unicamente aos mecanismos biológicos que a caracterizam, e impossível de controlar por intervenções puramente clínicas.

Mais de 2 mil milhões de pessoas, cerca de um terço da população mundial, está infectada com o bacilo da tuberculose e 1 em cada 10 pessoas infectadas desenvolverá tuberculose activa durante a sua vida (WHO, 2009b).

Não obstante todos os esforços e recursos aplicados com o objectivo a longo prazo de eliminar a tuberculose, estes não têm sido suficientes para reduzir o enorme impacte económico e social que a tuberculose provoca. A tuberculose continua a matar 1,8 milhões de pessoas por ano em todo o mundo (WHO, 2009b), afectando dramaticamente a população dos jovens adultos e dos mais desfavorecidos. Escoval (2007) refere que “sendo inegável que o nível de saúde das populações é um dos factores que condicionam a produtividade, o crescimento e a prosperidade económica dos estados, não é menos verdade que o nível de saúde das populações é também fortemente influenciado por múltiplos factores de ordem económica e social.”

A queda das fronteiras geográficas dos países, a emergência de estirpes microbianas resistentes aos antibióticos antituberculosos, a confluência com a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (VIH) e o contexto social e económico, colocam desafios imensuráveis às tentativas de controlo da tuberculose. Esta doença contagiosa, que se transmite pessoa a pessoa, e em que um doente com tuberculose activa infecta, em média, 10 a 15 pessoas por ano (WHO, 2009b), exige uma perspectiva global da saúde.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) têm desenvolvido inúmeras estratégias sustentadas, concertadas e mundialmente implementadas para que os Objectivos de Desenvolvimento do Milénio (*Millennium Development Goals*) de parar e reverter a incidência de todas as formas de tuberculose sejam atingidos em 2015, bem como o objectivo a longo prazo de eliminar a tuberculose em 2050.

Para controlar a tuberculose é necessário que sejam aplicados regimes eficazes de tratamento, mas é fundamental que exista uma estratégia mais complexa, que cure tantos casos quanto possível, que previna a aquisição de resistência aos antibióticos e reduza a transmissão da infecção. O sucesso no tratamento de um caso de tuberculose é fundamental; só a cura dos casos de tuberculose permite o corte da cadeia de transmissão, a redução da taxa de transmissão, da morbilidade e da mortalidade por tuberculose.

Dado o impacte epidemiológico da taxa de sucesso terapêutico, a OMS definiu como objectivos, a serem atingidos em 2000, uma taxa de sucesso terapêutico de 85%, a par de uma taxa de detecção de 70%. Estes objectivos não foram ainda alcançados a nível global. O acesso universal ao tratamento individual dos doentes é um factor fundamental na gestão dos casos de tuberculose e nos cuidados de saúde prestados aos doentes. Cada caso não curado ou não detectado, e logo não tratado, representa uma significativa ameaça para a Saúde Pública pela contínua transmissão do bacilo da tuberculose para a comunidade.

Em Portugal, a taxa de sucesso terapêutico ultrapassa, desde 2005, os 85%. No entanto, Portugal contribuiu ainda, em 2009, com 2 565 casos novos de tuberculose (PORTUGAL. MS. DGS, 2010).

A avaliação dos resultados terapêuticos dos programas de controlo da tuberculose permite a monitorização da capacidade destes programas de assegurar o tratamento completo dos doentes e a adequação de actividades de controlo, de acordo com os grupos de alto risco definidos em termos de capacidade de alcançar o sucesso terapêutico. Afigura-se, assim, como essencial que sejam compreendidos os obstáculos à obtenção de sucesso terapêutico no tratamento da tuberculose, por forma a reduzir a taxa de prevalência, incidência e mortalidade por tuberculose.

Procurou-se neste estudo desenvolver um modelo epidemiológico e estatístico que contribua para o conhecimento dos determinantes do resultado terapêutico, como forma de produzir informação

prognóstica objectiva que poderá guiar a aplicação apropriada de actividades individualizadas de seguimento do tratamento.

Neste relatório de projecto, procura-se, num primeiro capítulo de enquadramento, contextualizar a temática da tuberculose, focando o seu tratamento, os factores de risco que condicionam as suas características epidemiológicas, passando por uma descrição sintética das estratégias desenvolvidas para que se caminhe no sentido do seu controlo global. É também contextualizada a problemática do resultado terapêutico e dos seus potenciais determinantes. São ainda apresentados, neste capítulo, a finalidade e objectivos do estudo bem como a exposição da pertinência da investigação.

Num segundo capítulo, são detalhados os métodos e meios aplicados e utilizados para a concretização dos objectivos definidos.

O capítulo dos resultados procura caracterizar a população de doentes com tuberculose pulmonar, numa perspectiva demográfica, pretendendo descrever epidemiologicamente a população. A caracterização da população por resultado terapêutico toma uma parte significativa do capítulo, no qual são descritas as potenciais diferenças populacionais encontradas em cada um dos grupos de resultado terapêutico. São apresentados, de forma sistemática, os resultados das análises de associações desenvolvidas, com o objectivo de procurar identificar determinantes do resultado terapêutico.

Os resultados obtidos da aplicação das metodologias descritas são discutidos em capítulo próprio, no qual se procura analisar a validade dos mesmos face aos pressupostos e limitações do estudo. As conclusões do estudo e propostas de estudos futuros são apresentadas como princípio, no percurso da procura de melhor conhecimento dos determinantes do resultado terapêutico, que permitam o melhoramento da qualidade do Programa Nacional de Controlo da Tuberculose (PNT).

1.2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1.2.1 A TUBERCULOSE – TAMBÉM UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Mais de um século decorrido após a identificação do mais importante factor de risco da tuberculose – o *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch) – por Robert Koch, esta apresenta-se ainda como um enorme desafio para a Saúde Pública, com uma estimativa global, em 2008, de cerca de 9,4 milhões de casos incidentes e de cerca de 11,1 milhões de casos prevalentes (WHO, 2009a). O *M. tuberculosis* é o agente etiológico necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento da tuberculose (Rieder, 2001).

O *M. tuberculosis* é uma micobactéria aeróbia com uma morfologia bacilar, com cerca de 0,5µm por 3µm. As micobactérias pertencem à família *Mycobacteriaceae*; das espécies patogénicas pertencentes ao complexo *M. tuberculosis*, o agente mais frequente e importante de doença humana é o próprio *M. tuberculosis*. O complexo engloba também o *M. bovis*, o bacilo da tuberculose bovina, actualmente causa de uma diminuta parcela dos casos de tuberculose nos países em desenvolvimento; o *M. africanum*, isolado numa pequena parte dos casos de tuberculose na África Ocidental e Central; e duas espécies muito pouco comuns, o *M. microti* e o *M. leprae*.

A transmissão da tuberculose de uma pessoa infectada para outros hospedeiros humanos é efectuada unicamente pela disseminação aérea de partículas infecciosas (Hornick, 2008). O *M. tuberculosis* infecta o hospedeiro pela inalação de núcleos de gotículas contendo pequenas partículas infecciosas transformadas em aerossóis e disseminadas pela tosse, espirro ou fala de um doente com tuberculose pulmonar activa. Pode haver até 3 000 núcleos infecciosos por episódio de tosse (Braunwald *et al.*, 2002). As partículas menores, contendo *M. tuberculosis*, podem permanecer suspensas no ar durante várias horas e penetrar directamente nas vias respiratórias terminais, ao serem inaladas.

A probabilidade de um doente com tuberculose infectar outro indivíduo é determinada pela intimidade e duração do contacto, pela concentração de partículas infecciosas presentes nos pulmões e pela sua capacidade de os expelir para o ar ambiente (grau de infecciosidade do caso), bem como pelo comportamento do doente infectado, o que afecta a concentração de partículas infecciosas libertadas, pela susceptibilidade do hospedeiro exposto e pelo ambiente compartilhado no contacto (Hornick, 2008; Braunwald *et al.*, 2002).

O ambiente no qual a transmissão ocorre, pela concentração de partículas no ar, é um forte determinante da taxa de transmissão (Hornick, 2008). Por este motivo, a aglomeração de pessoas em locais pouco ventilados, devido ao aumento da intensidade de contacto com um caso, é um dos factores mais importantes de transmissão do bacilo da tuberculose (Braunwald *et al.*, 2002). O CDC refere que são infectados pelo bacilo da tuberculose cerca de 21-23% dos indivíduos em contacto próximo com doentes infectados (Hornick, 2008).

Os doentes com tuberculose pulmonar, cujos microorganismos são tão numerosos que são detectáveis ao microscópio (baciloscopia positiva), são os casos mais infecciosos. Um estudo conduzido na Finlândia, citado por Hornick (2008), sugere mesmo que a probabilidade de um contacto desenvolver tuberculose activa aumenta com o número de microorganismos presentes na baciloscopia positiva do doente hospedeiro.

Contudo, M. A Behr e colegas, citados por Lönnroth e colegas (2010), alertam para o facto do risco de transmissão de casos com baciloscopia negativa não ser desprezível, não devendo ser ignorado, defendendo ser fundamental detectar todos os tipos de tuberculose para reduzir a taxa de transmissão.

Segundo Rieder (2001), “a taxa de transmissão do bacilo da tuberculose para a comunidade está dependente do número de fontes de infecção numa sociedade; o número de transmissões bem sucedidas a partir de casos infecciosos para indivíduos susceptíveis durante um dado período de tempo (geralmente um ano) determina o risco de infecção na comunidade durante esse período”.

Estima-se que nos países de elevada prevalência até 20 contactos serão geralmente infectados por cada caso de tuberculose com baciloscopia positiva, antes da sua detecção (Braunwald *et al.*, 2002).

Da análise do ciclo de transmissão da tuberculose constata-se que o risco de aquisição da infecção por *M. tuberculosis* é fundamentalmente determinado por factores exógenos. Pelo que, para o efectivo controlo da tuberculose, deverão ser delineadas estratégias que incidam sobre a redução da transmissão a partir de cada caso bacilífero. Para tal, terá que ser diminuída a duração da infecciosidade dos casos, pela detecção e tratamento precoces. Rieder (2001) refere que, logo que uma intervenção efectiva é aplicada, a duração da infecciosidade é reduzida, a transmissão diminuída e a relação entre prevalência e incidência perturbada.

Não se encontram definidos tempos ideais para os períodos decorridos até ao diagnóstico e tratamento dos casos. No entanto, Storla e colegas (2008), mencionam que vários estudos têm demonstrado que demoras prolongadas são habituais, e relacionam-se com o reduzido conhecimento da doença pela população, com o estigma, o acesso dificultado aos serviços de saúde, a ocorrência de diagnósticos falhados e a inexistência de meios de diagnóstico efectivos.

Retomando o ciclo de doença da tuberculose, após transmissão dos bacilos, e se estes não forem debelados e eliminados imediatamente, três fenómenos poderão ocorrer: desenvolvimento de infecção activa; infecção latente que persiste ao longo da vida no hospedeiro; ou doença, que se desenvolve vários meses ou anos após a exposição (reactivação da tuberculose) (Hornick, 2008).

O bacilo de Koch, após penetração nas vias respiratórias por inalação, é fagocitado pelos macrófagos e, por meio de uma resposta de hipersensibilidade, são formados pequenos nódulos – granulomas tuberculóides -, característicos da tuberculose, e responsáveis pela designação atribuída a esta patologia. O processo de doença geralmente pára nesta fase. No entanto, muitas vezes, a bactéria permanece viva no interior dos fagossomas dos macrófagos. São os mecanismos de resistência aos processos oxidativos, de inibição da fusão fagossoma-lisossoma e de inibição da difusão das enzimas lisossómicas que podem explicar a sobrevivência do *M. tuberculosis* dentro dos macrófagos. Por vezes, as lesões tuberculosas progridem para liquefacção e cavitação; a partir destas cavidades as bactérias podem disseminar-se para novos focos de infecção no organismo humano. Esta disseminação do bacilo da tuberculose pode ser designada por reactivação da tuberculose, quando ocorre após um período de aparente inactividade fisiopatológica, por vezes durando anos.

A resposta imunológica mediada por células que ocorre nas pessoas infectadas, pelo facto do *M. tuberculosis* ser fagocitado pelos macrófagos, constitui a base do teste cutâneo da tuberculina (intradermoreacção de *Mantoux*). Neste teste, um derivado purificado de uma proteína (*purified protein derivative* – PPD) do *M. tuberculosis* é injectado por via subcutânea. Se o indivíduo tiver sido exposto ao bacilo da tuberculose, as células T reagem às proteínas injectadas, ocorrendo uma reacção de hipersensibilidade retardada, em 48 horas, surgindo, se positivo, induração e vermelhidão no local de injeção. O teste de *Mantoux* é utilizado há décadas como meio complementar de diagnóstico da tuberculose, tendo, no entanto, a sua utilidade, importância e significado variado ao longo dos anos, paralelamente à evolução do conhecimento sobre os mecanismos imunológicos associados à tuberculose. Este teste dá, muitas vezes, resultados falsos positivos em situações, por exemplo, de vacinação pela BCG (Bacilo *Calmette-Guérin*), de infecção

anterior por outro bacilo do mesmo grupo, ou de doença anterior pelo *M. tuberculosis*, sem que haja doença activa.

Ao contrário do risco de adquirir infecção pelo *M. tuberculosis*, o risco de desenvolver doença depende amplamente de factores endógenos, como a sensibilidade inata do indivíduo à doença e o nível de funcionamento da imunidade celular. Das pessoas infectadas, não imunodeprimidas, 90% desenvolvem mecanismos de controlo da infecção e da extensão da reacção imunopatológica, não chegando a desenvolver doença activa (Luís, 2000).

A idade é um importante determinante do risco de doença após infecção. Entre as pessoas infectadas, a incidência é mais elevada no final da adolescência e no início da idade adulta. B. J. Marais e colegas, citados por Donald, Marais e Barry (2010), referem que o risco de doença, após infecção primária, é maior entre as crianças até aos 4 anos e diminui lentamente até aos 5-10 anos, verificando-se na adolescência um rápido aumento do risco, com um segundo pico observado entre os 20 e os 30 anos.

Hornick (2008), por sua vez, refere que os hospedeiros *naïve* que se encontram imunodeprimidos, ou pertencentes a grupos etários extremos, com menos de 5 anos ou com idade superior a 65 anos, apresentam uma maior probabilidade de serem infectados quando se encontram em contacto próximo com um doente que emite partículas infectadas.

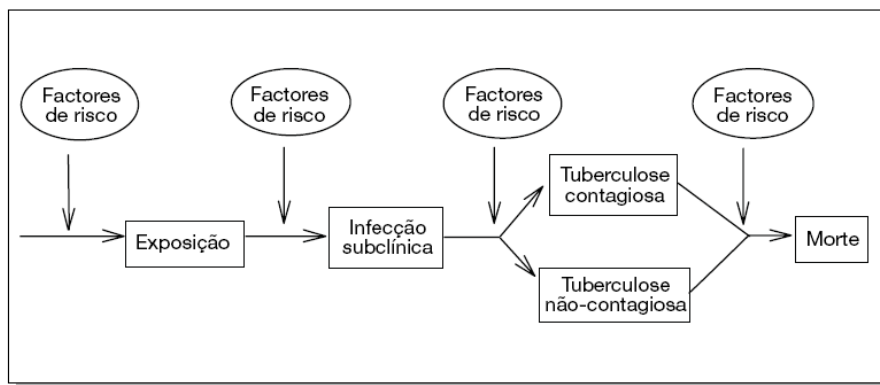
A doença clínica, que pode desenvolver-se após a infecção é classificada como tuberculose primária; esta é mais comum entre as crianças até aos 4 anos de idade (Donald ; Marais ; Barry, 2010). Quando a infecção é adquirida mais tarde durante a vida, a probabilidade do sistema imunológico a conter é maior, pelo menos, temporariamente. De um modo geral, estima-se que 10% das pessoas infectadas venha a desenvolver tuberculose activa (tuberculose secundária), normalmente no primeiro ou segundo ano após infecção, sendo que a re-infecção de um indivíduo previamente infectado pode favorecer o desenvolvimento de doença (Braunwald *et al.*, 2002).

A tuberculose pode apresentar-se sob diversas apresentações clínicas. A tuberculose pulmonar é a forma mais frequente de doença, ocorre em cerca de 80% dos casos de tuberculose-doença. A tuberculose extra-pulmonar afecta outros órgãos para além dos pulmões, mais frequentemente, a pleura, os nódulos linfáticos, os ossos, as articulações, o tracto genito-urinário, o sistema nervoso e o abdómen. No entanto, virtualmente, qualquer órgão pode ser afectado, podendo mesmo tornar-se disseminada por todo o organismo. À excepção dos casos que apresentam também tuberculose

pulmonar, os doentes com tuberculose extra-pulmonar são praticamente não-infecciosos. Os sintomas de tuberculose são bastante inespecíficos incluindo, geralmente, febre, fadiga, perda de peso e tosse produtiva persistente.

O modelo apresentado abaixo, adaptado de Rieder (2001), apresenta de forma clara e compreensiva as várias etapas descritas, que podem ocorrer desde a exposição ao agente etiológico da tuberculose, até à potencial morte do doente.

Figura 1 – “Um modelo epidemiológico da tuberculose, de acordo com a patogénese”.



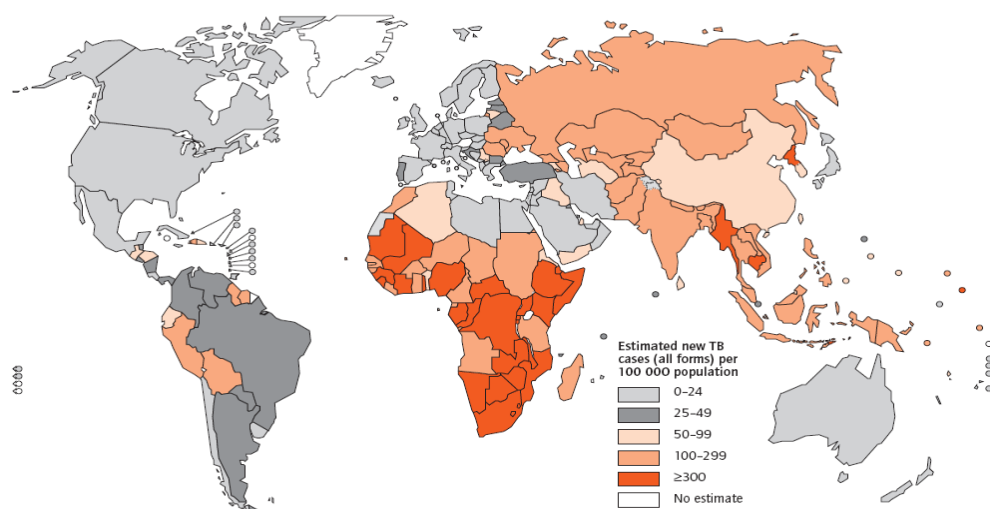
Fonte: Adaptado de *Bases Epidemiológicas do Controlo da Tuberculose*, Rieder (2001).

São vários os factores de risco, alguns já aqui referidos, que condicionam cada uma das fases do ciclo de doença da tuberculose - exposição, infecção e doença – é, naturalmente, sobre cada um destes que as intervenções de controlo da tuberculose deverão actuar. A tuberculose é uma doença multifactorial, bio-psico-social, que reclama, para que os objectivos de controlo satisfatório sejam cumpridos, uma abordagem holística e global.

Estima-se que em 2008, tenham ocorrido cerca de 9,4 milhões (8.9 – 9.9 milhões) de casos de tuberculose em todo o Mundo (WHO, 2009a), correspondendo a uma taxa de incidência global de 139 casos / 100 000 habitantes. Em 2008, os 5 países com maior número de casos incidentes foram a Índia (1,6 - 2,4 milhões de casos), a China (1,0 - 1,6 milhões), a África do Sul (0,38 - 0,57 milhões) a Nigéria (0,37 - 0,55 milhões) e a Indonésia (0,34 - 0,52 milhões) (WHO, 2009a).

Estima-se que tenham ocorrido no Mundo, em 2008, 1,3 milhões (1,1 - 1,7 milhões) de mortes em casos incidentes de tuberculose não co-infectados pelo VIH, o que equivale a uma taxa de mortalidade de 20/100 000; e, ainda, que 0,5 milhões de mortes tenham ocorrido entre casos incidentes seropositivos para o VIH (WHO, 2009a)

Figura 2 - Taxas de incidência de tuberculose estimadas, dados de 2008.



Fonte: Adaptado de *Global Tuberculosis Control: A short update to the 2009 report*, WHO (2009a).

Cerca de 85% de todos os casos de tuberculose no Mundo ocorreu na Ásia (55%) e no Continente Africano (30%), sendo que apenas 5% ocorreu na região Europa (WHO, 2009a). Esta é uma região de baixa incidência, com uma taxa de notificação, em 2008, de 16,7/100 000 habitantes. Da região Europa, 21 países apresentam já em 2008 taxas inferiores a 20/100 000. Contudo, a Roménia (115.1), a Lituânia (66.8), Letónia (47.1), a Estónia (33.1), a Bulgária (41.2), Portugal (28.2) e a Polónia (21.2) (ECDC/WHO, 2010) apresentam ainda taxas de incidência superiores ao limite para serem considerados países de baixa incidência. Portugal apresentava, em 2009, uma taxa estimada de incidência de tuberculose de 24 casos/100 000 habitantes (Portugal. MS. DGS, 2010).

A elevada prevalência de casos de tuberculose multirresistente, o rápido crescimento da epidemia de VIH-SIDA, a necessidade de reorganizar os serviços de saúde fomentando um maior envolvimento dos cuidados de saúde primários, o ainda reduzido envolvimento político e financeiro, e a reduzida advocacia, comunicação e mobilização social, são identificados, pela OMS, como algumas das mais significativas restrições para o controlo da tuberculose.

1.2.1.1 TUBERCULOSE MULTI E EXTENSIVAMENTE RESISTENTE

Aos casos de tuberculose nos quais os bacilos de *M. tuberculosis* isolados exibem simultaneamente resistência, pelo menos, à isoniazida e à rifampicina, atribui-se a designação de casos de tuberculose multirresistente (MDR-TB), que podem resultar da infecção primária com bactérias resistentes – resistência primária -, ou do desenvolvimento de resistência no curso do tratamento – resistência

secundária ou adquirida. Nestes casos, o resultado do tratamento está significativamente comprometido, uma vez que o tratamento com os dois mais potentes fármacos de primeira linha não será efectivo (Hornick, 2008).

A resistência aos antibióticos antituberculosos de primeira linha – isoniazida e rifampicina - pode ocorrer espontaneamente nas bactérias. Tem sido demonstrado que na resistência à isoniazida estão envolvidos, pelo menos, dois mecanismos: a deleção do gene *KatG*, que codifica para a catalase, ou a mutação no gene *inhA*, envolvido na síntese do ácido micólico; a probabilidade estimada de ocorrência de resistência espontânea à isoniazida é de 10^{-6} . Quanto à resistência à rifampicina, esta pode resultar de mutações no gene *ropB*, que codifica para a subunidade β da RNA polimerase, sendo a probabilidade da sua ocorrência espontânea de 10^{-8} . A ocorrência destas mutações é um fenómeno improvável, sendo que a probabilidade de um mesmo organismo ser simultaneamente resistente à isoniazida e à rifampicina corresponde ao produto da probabilidade de ocorrência de cada uma das mutações, ou seja, 10^{-14} (Hornick, 2008).

A tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB) é uma forma de tuberculose causada por bactérias resistentes à isoniazida e à rifampicina (MDR-TB), mas simultaneamente a qualquer fluoroquinolona e a qualquer antibiótico antituberculoso injectável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capremicina) (WHO, 2010a).

Apesar da elevada efectividade habitual dos fármacos antituberculosos disponíveis, a multirresistência e a tuberculose extensivamente resistente colocam elevados desafios ao tratamento dos casos. Estas formas de tuberculose não respondem aos regimes *standard* de combinação de fármacos, podendo o seu tratamento prolongar-se até 2 anos, com regimes constituídos por fármacos menos potentes, com maiores e mais graves efeitos secundários, e mais dispendiosos (com um custo cerca de 50 a 200 vezes superior, relativamente ao custo do tratamento de um doente sem resistência aos fármacos antituberculosos).

Para que a multirresistência e a tuberculose extensivamente resistente não ameacem a tentativa de controlo da tuberculose a nível global, é necessário avaliar e agir sobre as causas do desenvolvimento destes fenómenos.

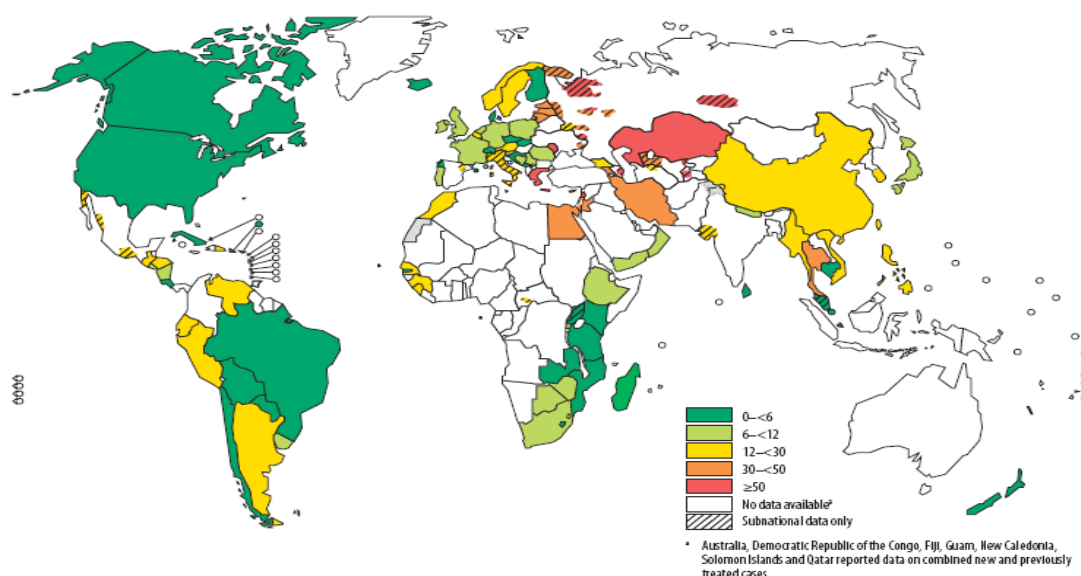
“Fortunately we can prevent the emergence of drug resistance in virtually all cases if we take enough trouble to ensure that the best drug combinations are prescribed and that the patient takes them as directed.”

Sir John Crofton (WHO, 2010a)

O *Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance*, constituído pela OMS, pela IUATLD e por diversos parceiros, tem como objectivo estimar os níveis de resistência aos fármacos antituberculosos ao longo do tempo, desenvolver planos para a prevenir e combater, e avaliar o progresso destes mesmos planos. Com base nos dados recolhidos nos vários países, foi estimado que em 2008 o número global de casos de tuberculose multirresistente (primária e adquirida) teria sido de 390 000 – 510 000, destes, 94 000 casos (83 000 – 110 000 casos) são de resistência ou adquirida. Foi igualmente estimado que, entre todos os casos incidentes de tuberculose a nível global, 3,6% (3,0 - 4,4) fossem de tuberculose multirresistente (WHO, 2010a). A capacidade laboratorial para detectar a tuberculose multirresistente é um dos maiores constrangimentos ao controlo desta forma de tuberculose. Mais de metade dos países de alta prevalência de tuberculose multirresistente não tem meios laboratoriais para a diagnosticar.

Dos resultados disponibilizados pelos países (46 países) que reportaram dados de estudos de vigilância ou de estudos representativos para a detecção de casos de tuberculose extensivamente resistente, estima-se que estes representem 5,4% de todos os casos de tuberculose multirresistente. A morte de cerca de 150 000 doentes (53 000 – 270 000¹) foi, em 2008, associada à tuberculose multirresistente. Sabe-se ainda que 27 países, 15 na região Europa, representam 85% de todos os casos de tuberculose multirresistente (WHO, 2009a).

Figura 3 - Proporção de tuberculose multirresistente nos casos de re-tratamento, 1994-2009.



Fonte: Adaptado de *Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB)*, WHO (2010a)

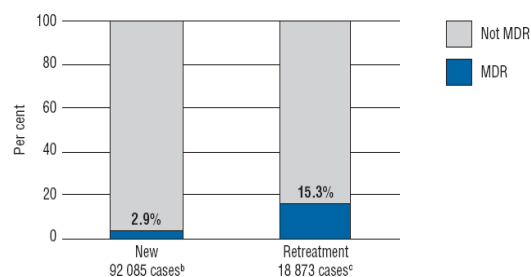
¹ A dimensão do intervalo de confiança da taxa de mortalidade é demonstrativa da incerteza associada ao valor estimado para esta taxa.

A inadequada gestão dos doentes com tuberculose é a causa mais frequente de resistência aos fármacos antituberculosos. A IUATLD (2010) refere mesmo que a resistência aos fármacos antituberculosos é um problema gerado pelo Homem, por programas nacionais de controlo da tuberculose fracamente geridos e organizados.

Em Portugal, estima-se que, em 2008, a multirresistência tenha sido detectada em cerca de 1,3% (0,8 – 2,0) de todos os casos incidentes de tuberculose e em cerca de 6,2% (3,3 - 11,4) de todos os casos de re-tratamentos, num total de 45 casos de tuberculose multirresistente (WHO, 2010a).

Na figura abaixo, adaptada do documento da OMS - *Treatment of Tuberculosis Guidelines* – apresenta-se o peso médio de casos de tuberculose multirresistente em casos novos de tuberculose e em casos de re-tratamento (dados resultantes de questionários de resistência a fármacos, recolhidos, para os casos novos de tuberculose, em 105 países, e, para os casos de re-tratamentos, em 94 países, entre 1994 e 2007) (WHO, 2010b).

Figura 4 - Peso médio da tuberculose multirresistente nos casos novos de tuberculose e nos casos de re-tratamento.



Fonte: Adaptado de *Treatment of Tuberculosis Guidelines*, WHO (2010b)

Relativamente a um caso novo de tuberculose, a probabilidade de um doente que recebeu um ou mais tratamentos anteriores para a tuberculose (re-tratamento) desenvolver multirresistência é cerca de 5 vezes superior, sendo esta probabilidade ainda maior se o resultado do tratamento anterior tiver sido de falha terapêutica (WHO, 2010a; WHO, 2010b). É, assim, fortemente recomendado que o regime de tratamento destes doentes seja seleccionado com base em testes de sensibilidade aos fármacos.

Para além da associação do desenvolvimento de tuberculose multirresistente à existência de tratamentos anteriores, tem sido também avaliada, com base nos dados disponíveis de alguns países,

a associação entre o desenvolvimento de tuberculose multirresistente e a co-infecção pelo VIH. Devido ao número limitado de dados, não é ainda possível estabelecer uma associação global com esta variável, apesar de em alguns países da Europa de Leste esta associação se verificar. No entanto, há diversas explicações para que esta se venha a observar a nível global. A elevada prevalência de doentes infectados pelo VIH pertencentes a populações socialmente vulneráveis, incluindo toxicod dependentes, com problemas sócio-comportamentais e de dificuldade de acesso aos serviços de saúde traduz alguns dos factores que poderão estar associados a uma elevada prevalência de tuberculose multirresistente entre os doentes co-infectados pelo VIH. Também a vulnerabilidade ao desenvolvimento de resistências aos fármacos, como resultado da reduzida adesão às terapêuticas prescritas, bem como a elevada frequência de hospitalizações nestes doentes e o contacto próximo, frequente e prolongado com doentes infectados com estirpes resistentes aos antituberculosos, poderão explicar esta associação.

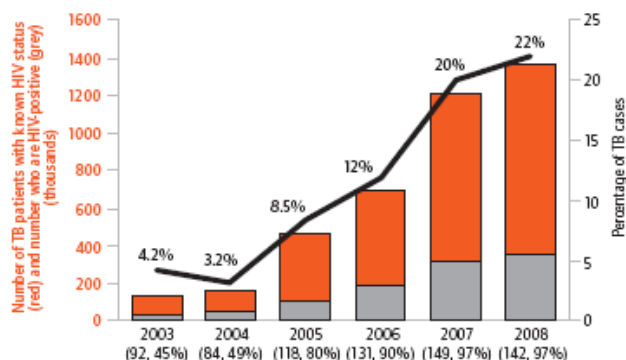
1.2.1.2 TUBERCULOSE E A EPIDEMIA DO VIH

A epidemia do VIH-SIDA tem alterado drasticamente o percurso epidemiológico da tuberculose, perturbando o balanço entre o bacilo de Koch e o hospedeiro humano, comprometendo os mecanismos de defesa imunológica (Rocha *et al.*, 2003). Os doentes infectados pelo VIH, uma vez infectados pelo *M. tuberculosis*, têm uma maior probabilidade de, eles próprios, desenvolverem tuberculose-doença e de se tornarem agentes transmissores de infecção (IUATLD, 2010). O aumento do número de casos infecciosos na comunidade aumenta consideravelmente o risco de transmissão da tuberculose.

Em áreas de elevada prevalência de tuberculose latente, esta doença constitui uma das mais importantes infecções oportunistas dos doentes infectados pelo VIH, apresentando uma probabilidade 20 a 40 vezes superior de desenvolver tuberculose activa em comparação com as pessoas não-infectadas a viver no mesmo país (WHO, 2009b).

Verifica-se, na figura abaixo, entre 2003 e 2009, um aumento progressivo da percentagem de casos de tuberculose testados para o VIH e, de entre estes, um aumento da percentagem de casos com resultado positivo para o teste do VIH, com um aumento muito ligeiro observado entre 2007 e 2008, face ao aumento verificado nos anos anteriores. Em Portugal, em 2008, o resultado do teste para o VIH estava disponível em mais de 75% dos casos de tuberculose notificados (WHO, 2009a).

Figura 5 – Casos novos e re-tratamentos, notificados entre 2003 e 2008, para os quais foi efectuado o teste do VIH.



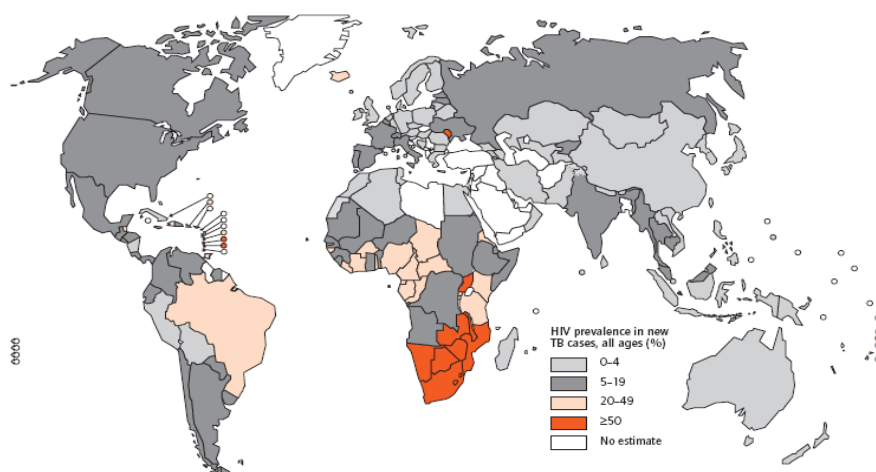
Fonte: Adaptado do *Global Tuberculosis Control - A Short Update to the 2009 Report*, WHO (2009a).

No gráfico, as barras, representam o número de casos notificados (casos novos e re-tratamentos) para os quais o resultado do teste foi registado, a cinzento, nas barras, estão representados os casos de tuberculose com resultado positivo para o teste do VIH. A linha representa as percentagens de casos para os quais o resultado do teste foi registado. Os números sob cada coluna representam o número de países que reportaram dados e a percentagem total estimada dos casos com resultado positivo para o teste de VIH contabilizados, nesses mesmos países (WHO, 2009a).

Dos 9,4 milhões de casos incidentes de tuberculose em 2008, a nível global, estima-se que cerca de 1,2 – 1,6 milhões (13–16%) são seropositivos para o VIH; 78% destes casos concentram-se em África e 13% no Sudeste da Ásia (WHO, 2009a).

Portugal apresentava, em 2009, uma prevalência de 13% de infecção pelo VIH nos doentes com tuberculose, de todos os países da União Europeia que apresentam dados disponíveis, esta é a prevalência mais elevada (Portugal. MS. DGS, 2010).

Figura 6 - Prevalência estimada de infecção pelo VIH nos casos novos de tuberculose, dados de 2008.



Fonte: Adaptado do *Global Tuberculosis Control - A Short Update to the 2009 Report*, WHO (2009a).

A introdução do VIH na comunidade constitui, sem dúvida, um desafio aos objectivos dos serviços de saúde pública, em grupos populacionais em que ambas as doenças são prevalentes. A tuberculose não pode ser controlada se a transmissão da infecção pelo VIH não for prevenida.

A infecção pelo VIH estabelece-se como uma séria ameaça à eficiência e qualidade de um programa de controlo da tuberculose, pela frequência da ocorrência de doentes co-infectados não tratados com fármacos anti-retrovíricos e de casos de tuberculose não diagnosticada em doentes infectados pelo VIH. Um programa de controlo da tuberculose pode ficar sobrelotado de casos de tuberculose (novos, re-tratamentos e multirresistentes) como resultado da co-infecção pelo VIH, mesmo na presença de um programa de tratamento anti-retrovírico a funcionar eficazmente e com uma cobertura satisfatória (IUATLD, 2010).

A tuberculose extra-pulmonar ou a tuberculose pulmonar com baciloscopias positivas são as formas mais frequentes de tuberculose nos doentes co-infectados pelo VIH o que resulta, muitas vezes, em falhas no diagnóstico e por sua vez, atraso no corte da cadeia de transmissão e no início do tratamento dos doentes, provocando um aumento da morbidade e mortalidade (WHO, 2010b). A tuberculose é a maior causa de morte nos doentes co-infectados pelo VIH e a infecção pelo VIH, por sua vez, é o mais forte preditor de progressão de tuberculose latente para doença activa (Laserson ; Wells, 2007).

De acordo com a IUATLD (2010), deverão ser tratados prioritariamente os casos com elevada probabilidade de cura, reduzindo a probabilidade de ocorrência de novos casos resistentes, e ser prevenidos e tratados adequadamente os casos que ocorram em grupos populacionais cujas prevalências de multirresistência e de infecção pelo VIH sejam já elevadas. Neste sentido, a OMS recomenda o criterioso controlo do desenvolvimento de resistência aos fármacos antituberculosos através da tentativa de identificação precoce dos mesmos, prevenção da sua transmissão e tratamento adequado dos casos.

1.2.1.3 TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

A IUATLD prevê que, se o diagnóstico de tuberculose for feito precocemente, e se o doente não estiver gravemente doente, quer devido à tuberculose ou a qualquer outra co-morbidade, é possível curar virtualmente qualquer doente com tuberculose (IUATLD, 2010).

Existe um número reduzido de fármacos efectivos no tratamento da tuberculose, sendo os mais importantes: a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida, o etambutol e a estreptomicina. Para que o tratamento efectivo dos doentes com tuberculose seja conseguido, é fundamental que as recomendações estabelecidas sejam seguidas em todos os países.

Alguns dos requisitos para um tratamento efectivo da tuberculose são: a prescrição de uma combinação inicial de, pelo menos, 4 fármacos antituberculosos, prescritos na dose correcta, tomados regularmente pelo doente e por um período de tempo adequado, para prevenir a reactivação da doença após o término do tratamento e, como referido, o desenvolvimento de resistência aos fármacos (IUATLD, 2010).

Tem sido avaliada como altamente efectiva a combinação isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Os dados do CDC para os Estados Unidos da América indicam que cerca de 95% dos doentes tratados com este regime recebem, pelo menos, dois fármacos para os quais são, com um elevado grau de certeza, sensíveis. É também referido, que os doentes tratados com esta combinação, e que não cheguem a completar o tratamento, apresentam uma maior probabilidade de cura do que os doentes tratados com uma associação de um menor número de fármacos no início do tratamento (Hornick, 2008).

A OMS editou, em 2010, uma série de recomendações para o tratamento da tuberculose, a serem seguidas e adaptadas em todos os países, com a finalidade de alcançar os objectivos de controlo da tuberculose estabelecidos, e que mais à frente serão expostos.

A OMS recomenda vários regimes de tratamento com base na probabilidade dos doentes desenvolverem resistência aos fármacos antituberculosos. Nas tabelas abaixo, adaptadas do documento *Treatment Guidelines for Tuberculosis*, são descritos os vários regimes recomendados para cada um dos grupos de doentes descritos:

Tabela 1 - Regime terapêutico *standard* recomendado pela OMS para casos novos de tuberculose.

Regime terapêutico <i>standard</i> para casos novos de tuberculose		
Fase intensiva	Fase de continuação	Comentários
2 meses HRZE ²	4 meses de HR ³	
2 meses HRZE ²	4 meses de HRE ⁴	Aplicado apenas a países com elevada prevalência de resistência à isoniazida, em casos novos de tuberculose, e em países em que os testes de sensibilidade em casos novos de tuberculose não sejam efectuados antes da fase de continuação ser iniciada.

Idealmente, a toma dos fármacos antituberculosos no tratamento destes doentes deve ser diária, na fase intensiva do tratamento, considerando-se ser aceitável a toma 3 vezes por semana se for garantido que todas as tomas sejam directamente observadas e que o doente não esteja co-infectado pelo VIH, ou que não resida num local de elevada prevalência de infecção pelo VIH. A toma na fase de continuação deverá ser também diária, sendo aceitável que esta seja efectuada 3 vezes por semana, de acordo com as condições acima citadas para a fase intensiva.

Fonte: Adaptado de *Treatment Guidelines for Tuberculosis*, WHO (2010b).

Como referido anteriormente, os fármacos de primeira linha são inefectivos em doentes com tuberculose multirresistente, sendo crítica a detecção precoce destes casos para que regimes de tratamento efectivos possam ser iniciados. É recomendado, desta forma, que todos os doentes com tratamentos anteriores para a tuberculose efectuem culturas e testes de sensibilidade no início do tratamento, com o objectivo de identificar as resistências aos fármacos o mais precocemente possível. Estes testes deverão ser realizados também em situações de falha terapêutica a regimes de tratamento anteriores. É igualmente recomendado que seja efectuada uma cultura e teste de sensibilidade se os doentes permanecerem com baciloscopia positiva no final do terceiro mês de tratamento (WHO, 2010b).

Tabela 2 - Regime terapêutico *standard* recomendado pela OMS para casos de tuberculose com tratamentos anteriores.

Regime <i>standard</i> para casos de tuberculose com tratamentos anteriores
Devem ser colhidas amostras para testes de sensibilidade (pelo menos, para a isoniazida e para a rifampicina) e para cultura antes, ou no início do tratamento, por forma a definir o regime de tratamento mais adequado.
Se os testes de sensibilidade não puderem ser efectuados por rotina, um tratamento empírico deverá ser iniciado de acordo com o seguinte: <ul style="list-style-type: none">- os doentes que tenham falhado o primeiro tratamento, ou outros grupos de doentes com elevada probabilidade de multirresistência, devem iniciar o tratamento com o regime empírico para os casos de multirresistência;- os doentes com tuberculose que estejam a falhar ou a recair do seu primeiro tratamento devem receber o regime de re-tratamento seguinte: 2HRZES⁵/1HRZE²/5HRE⁴ se os dados nacionais para os doentes que falham ou recaem do primeiro tratamento demonstrarem baixos ou médios níveis de multirresistência, ou se tais dados não estiverem disponíveis.
Em locais em que os resultados dos testes de sensibilidade não estão disponíveis por rotina, os regimes empíricos deverão manter-se ao longo de todo o tratamento.

Fonte: Adaptado de *Treatment Guidelines for Tuberculosis*, WHO (2010b).

² HRZE – Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol.

³ HR – Isoniazida, Rifampicina.

⁴ HRE – Isoniazida, Rifampicina, Etambutol.

⁵ HRZES - Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, Estreptomicina.

O referido documento da OMS introduz também recomendações para o tratamento da tuberculose em doentes co-infectados pelo VIH, no que se refere à duração do tratamento, ao papel dos regimes intermitentes, à realização de testes de sensibilidade e aos regimes de tratamentos com anti-retrovíricos.

Os regimes terapêuticos recomendados pela OMS têm demonstrado ser muito efectivos para prevenir e tratar a tuberculose. No entanto, apesar da efectividade comprovada dos regimes recomendados, à excepção das situações de multi e extrema resistência aos antituberculosos, os protocolos de tratamento são longos na sua duração, requerem um esquema complexo de toma e podem causar efeitos secundários que persistem, muitas vezes, depois dos sintomas de tuberculose terem desaparecido. O cumprimento rigoroso dos regimes terapêuticos prescritos constitui, desta forma, um desafio adicional para os programas de controlo da tuberculose; uma fraca adesão à terapêutica antituberculosa constitui uma barreira ao seu controlo global.

A adesão à terapêutica é essencial para assegurar um resultado terapêutico de sucesso, prevenir o desenvolvimento de resistências aos antituberculosos quer ao nível individual, quer ao nível da comunidade, e reduzir o risco de morbilidade (continuidade da transmissão) e mortalidade. Cerca de 25% dos doentes com tuberculose activa não cumprem os 6 meses de tratamento, sendo possível identificar alguns factores de risco associados à não adesão à terapêutica. A título de exemplo, refere-se que, segundo Hornick (2008), nos doentes sem-abrigo e nos doentes toxicodependentes, a percentagem de não adesão à terapêutica atinge os 90%.

1.2.1.4 PARADOXO: RECURSOS APLICADOS VERSUS RESULTADOS, NO CONTROLO DA TUBERCULOSE

Acreditava-se até aos anos 80-90 que a tuberculose não mais justificava o estatuto de prioridade, pelo menos no Mundo economicamente desenvolvido; mas após uma tendência decrescente, a tuberculose re-emergiu como uma importante causa de morbilidade e mortalidade. À excepção do VIH-SIDA, nenhuma outra doença transmissível é responsável pela perda de mais anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) (WHO, 2007); a tuberculose é, adicionalmente, uma das maiores causas de mortalidade global no adulto provocada por um único agente infeccioso (WHO citada por Ditah *et al.*, 2008). De acordo com Das e Horton (2010) “há mais casos de tuberculose hoje do que em qualquer outra altura”. Na base da mudança na epidemiologia da tuberculose estão a

tuberculose multirresistente e a confluência com a epidemia do VIH, transformando a tuberculose numa crise global de saúde pública (Rocha *et al.*, 2003).

Verificaram-se, globalmente, em 2009, 9 milhões de casos incidentes e cerca de 2 milhões de pessoas morreram (WHO, 2009a) devido a esta patologia infecciosa para a qual estão disponíveis há anos terapias farmacológicas potentes, mas que não têm sido suficientes para erradicar o que há muito é considerado uma doença social.

C. Hanson, K. Floyd e D. Weil, citados por Lönnroth e colegas (2010), referem que os custos directos e indirectos da tuberculose, bem como as consequências sociais, são muitas vezes catastróficos para o doente, para a família e para a comunidade em geral (Lönnroth *et al.*, 2010).

Como doença associada à pobreza, a tuberculose é uma das prioridades dos Objectivos de Desenvolvimento do Milénio (*Millennium Development Goals*), nos quais o objectivo 6, meta 8, expõe que a incidência de todas as formas de tuberculose deve estar a decair em 2015 (United Nations, 2008) tendo sido definidos dois indicadores para este objectivo – a taxa de prevalência e a taxa de mortalidade e a proporção de casos detectados e tratados com sucesso de acordo com a estratégia DOTS – *directly observed therapy, short-course* (estratégia internacional para o controlo da tuberculose).

Se, por um lado, a tuberculose afecta o desenvolvimento económico e social das comunidades, abrandando ou mesmo impedindo qualquer progresso socioeconómico, pelo seu efeito na saúde dos indivíduos e das famílias (IUATLD, 2010), por outro, é o reduzido desenvolvimento económico que abrandando o impacte dos esforços para controlar a tuberculose.

K. Lönnroth, citada por Lönnroth e colegas (2010), refere que a maioria dos factores de risco da tuberculose está associada às condições sociais. As pessoas pertencentes a grupos socioeconómicos mais baixos apresentam uma maior probabilidade de contacto com pessoas com tuberculose activa, uma maior probabilidade de viver em condições de habitação e trabalho desadequadas (por exemplo: sobrelotação, sem-abrigo), maior insegurança no que se refere a condições de higiene e alimentação, menores níveis de literacia e literacia em saúde e, especificamente, de conhecimentos sobre a doença e comportamentos saudáveis e seguros, e menor acesso aos cuidados de saúde, sejam eles de menor ou maior qualidade. Todos estes factores contribuem com o ambiente necessário para a disseminação da tuberculose.

Os mecanismos pelos quais a pobreza pode causar tuberculose não estão totalmente esclarecidos. No entanto, pensa-se que a subnutrição resultante da pobreza torne o sistema imunológico mais vulnerável a certos microorganismos, como o *M. tuberculosis*. Por outro lado, a desnutrição proteica está associada a alterações nas funções imunes mediadas pelas células T (Valente, 2000). Adicionalmente, a dificuldade no acesso aos serviços de saúde é também um factor explicativo para a associação da tuberculose à pobreza; o atraso no diagnóstico e tratamento da tuberculose aumenta o risco de mortalidade, morbidade grave e o desenvolvimento de tuberculose multirresistente (C. Mitnik e colegas citados por Valente, 2000).

Se a associação da tuberculose à pobreza parece mais relevante nos países em desenvolvimento, esta não pode, de todo, ser negligenciada nos países desenvolvidos, onde a actual instabilidade política e económica relança cada vez mais na ordem do dia o somar de problemas sociais e de pobreza.

Lönnroth e colegas (2010) citam diversos autores que demonstraram que o consumo de tabaco, a diabetes e o consumo excessivo de álcool constituem factores de risco individuais que podem duplicar ou triplicar o risco de desenvolvimento de tuberculose activa. Também patologias como a silicose, as doenças oncológicas e as doenças sistémicas crónicas, bem como os tratamentos imunossupressores, são factores de risco individuais para a tuberculose. No entanto, citando Rieder (2001) “a importância, em saúde pública, de qualquer factor de risco é determinada pela força da associação e da sua prevalência na população”.

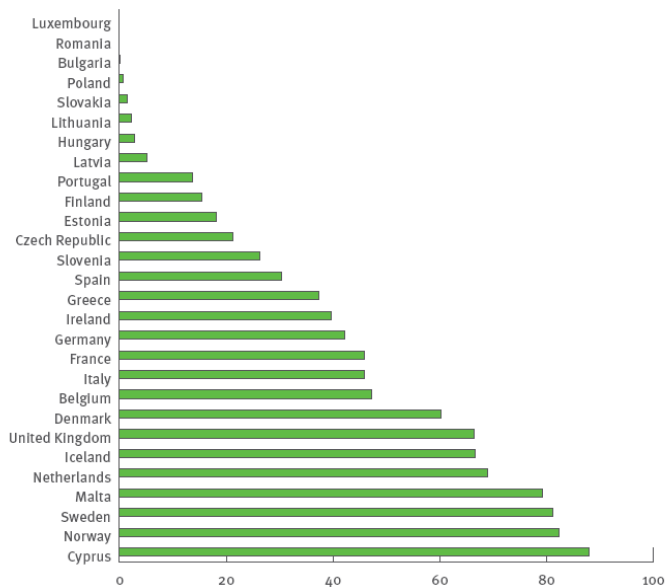
Verifica-se, na generalidade, uma maior prevalência da tuberculose nas áreas urbanas. Talvez a elevada densidade populacional, a menor qualidade de vida e a adopção de estilos de vida menos saudáveis, e a exposição ao fumo do tabaco explique esta característica epidemiológica (Lönnroth *et al.*, 2010).

Também a migração, a elevada presença de imigrantes nas áreas urbanas, pode perturbar a epidemiologia da tuberculose nos países desenvolvidos que, na maioria das vezes, vêm a sua população constituída por uma percentagem por vezes elevada de imigrantes de países onde a prevalência de tuberculose é bastante mais elevada. Na última metade do século XX e no início do século XXI, a migração em massa atingiu níveis sem precedentes, cerca de 200 milhões de pessoas são migrantes originários de países diferentes do país de destino, sendo que cerca de 70 milhões são pessoas que migram de países em desenvolvimento para um país desenvolvido (Blumberg *et al.*, 2010).

A migração humana tem tido um efeito dramático na disseminação da tuberculose ao longo da história. Os migrantes estão afectados pela tuberculose numa proporção grandemente superior à observada nos não-migrantes, devido ao acesso dificultado aos serviços de saúde, à elevada taxa de prevalência da doença no seu país de origem, à pobreza, à exclusão social e à falta de suporte social e familiar.

Na figura 7, pode-se observar a elevada proporção de casos de doentes estrangeiros verificada em alguns países da região Europa, relativamente à totalidade dos casos notificados. A França, Itália, Holanda, Espanha e Reino Unido são cinco países de baixa incidência de tuberculose nos quais a proporção de casos em doentes com origem noutros países é superior a 30%, sendo esta percentagem de cerca de 70% na Holanda.

Figura 7 – Proporção de casos de doentes estrangeiros relativamente à totalidade dos casos, por país da região Europa.



Fonte: Adaptado de *Tuberculosis surveillance in Europe 2008*, ECDC.WHO (2010).

De acordo com Blumberg e colegas (2010) a migração tem afectado significativamente a epidemiologia da tuberculose em países desenvolvidos, de baixa prevalência, da Europa, Estados Unidos e no Canadá, nos quais a maior parte dos casos ocorre em migrantes. Nestes países, também a maioria dos casos de tuberculose multirresistente é originária de pessoas nascidas fora do país.

A Assembleia Mundial da Saúde de 2008, recomendou ser necessário formular e implementar estratégias para melhorar a saúde dos migrantes, ser necessário garantir que estes tenham acesso aos serviços de saúde, à informação sobre a doença e sobre comportamentos promotores da saúde,

ser controlado o estigma e a marginalização, uma vez que estes constituem um factor relevante de desequilíbrio epidemiológico no país de destino.

Citando Blumberg e colegas (2010) “com a abertura total das fronteiras dos países, os problemas sociais, económicos, de saúde, só poderão ser abordados com sucesso pela adopção de uma visão e acção global”.

“Tuberculosis anywhere is tuberculosis everywhere”

(Blumberg *et al.*, 2010)

Em consequência da dependência da tuberculose dos factores sociais e económicos, as abordagens a adoptar para a controlar, não podem limitar-se à integração da Medicina e da Saúde Pública, são necessárias estratégias integradas, concertadas, uma resposta compreensiva e sustentada, medidas complementares que respondam à necessidade de controlar os factores de risco sociais e ambientais de desenvolvimento da tuberculose, sendo para tal necessário articular acções Nacionais entre os Ministérios da Saúde, das Finanças, da Educação, do Ambiente, da Segurança Social e do Trabalho, entre outros, em sincronia com acções globais.

Complementarmente à implementação de intervenções de Saúde Pública para combater os factores de risco específicos da tuberculose, é premente que sejam tomadas decisões políticas que promovam a redução da pobreza, a protecção social, a educação e o empoderamento dos doentes.

1.2.2 O CONTROLO DA TUBERCULOSE NO MUNDO E EM PORTUGAL

A IUATLD (2010) identifica algumas das características da tuberculose que fazem acreditar que é possível controlar de forma global e satisfatória esta epidemia, como sejam, o facto da mais poderosa fonte de infecção da tuberculose ser uma pessoa doente, que pode ser facilmente identificada; da taxa de transmissão do bacilo da tuberculose poder ser rapidamente reduzida, se os casos infecciosos forem identificados e efectivamente tratados, no mais curto espaço de tempo; da transmissão dos bacilos ser relativamente ineficiente; e das ferramentas básicas de detecção e tratamento dos casos de tuberculose estarem disponíveis e poderem ser aplicadas, mesmo em condições socioeconómicas difíceis.

Para que um controlo satisfatório da tuberculose seja conseguido globalmente, é, no entanto, necessário assegurar que são seguidas políticas adequadas, coordenados esforços, que exista empenhamento político e uma efectiva gestão clínica e de saúde pública.

A 44ª Assembleia Mundial da Saúde, em 1991, reconheceu a importância da tuberculose, até então negligenciada e, com a finalidade de reduzir em cerca de 10% por ano a incidência de tuberculose, na ausência de qualquer factor que alterasse o seu percurso epidemiológico, definiu dois objectivos globais para o seu controlo, a serem atingidos até ao ano 2000: 70% de taxa de detecção dos casos de tuberculose com baciloscopia positiva e 85% de taxa de sucesso terapêutico de todos os casos detectados.

A estratégia DOTS foi lançada pela OMS em 1994 no sentido de conduzir os programas nacionais no objectivo global de controlar satisfatoriamente aquela que, em 1993, foi declarada como uma emergência global. Apesar do papel instrumental dos programas nacionais de controlo da tuberculose, estes tinham uma capacidade restrita em países cujos serviços de saúde estavam sobrelotados de casos de tuberculose, o que impedia o controlo global desta epidemia.

Os cinco componentes da estratégia DOTS são: o compromisso político, com um maior e mais sustentado financiamento; a detecção bacteriológica dos casos, utilizando meios complementares de diagnóstico de qualidade assegurada; o tratamento uniformizado dos casos, sob supervisão; um sistema efectivo de fornecimento e gestão de medicamentos; e um sistema de monitorização e avaliação, e de determinação do impacte.

A estratégia DOTS foi largamente adoptada em todo o Mundo. Contudo, os resultados obtidos não faziam prever que os objectivos traçados fossem alcançados, pelo que a OMS constituiu, em 1998, o *Stop TB Partnership*, ao qual se seguiu o primeiro “Plano Global para Parar a Tuberculose” – *Global Plan to Stop TB 2001-2005* -, que definiu objectivos no sentido de expandir a estratégia DOTS, de responder aos desafios da co-infecção pelo VIH e da emergência da tuberculose multirresistente e de melhorar o desenvolvimento de novos e mais efectivos meios de diagnóstico, terapêuticos e vacinas.

Entre 1990 e 2004 a prevalência global da tuberculose decresceu de 296 para 229 casos por 100 000 habitantes. Em Julho de 2005, foram iniciados, no contexto do programa DOTS, mais de 36 projectos com o objectivo de gerir a tuberculose multirresistente aos antibióticos antituberculosos com mais de 100 000 doentes em mais de 27 países a serem tratados adequadamente para a tuberculose multirresistente (WHO citada por Laserson ; Wells, 2007).

Considerando o enorme impacte que a co-infecção pelo VIH apresenta na epidemiologia da tuberculose, a OMS, através do grupo de trabalho da tuberculose-infecção pelo VIH, do *Stop TB Partnership*, tem prestado apoio a cada país para desenhar e implementar actividades colaborativas de controlo da tuberculose e da infecção pelo VIH.

Apenas 25 países alcançaram, em 2006, os objectivos traçados na Assembleia Mundial da Saúde, em 1991: a taxa de detecção conquistada a nível mundial foi de 59% e, a taxa de sucesso terapêutico, de 84%, sendo preocupantes as baixas taxas de sucesso reportadas pelos países da África (72%) e da Europa (75%) (Laserson ; Wells, 2007).

A estratégia *STOP TB* foi lançada em 2006, esta baseia-se na estratégia DOTS e amplia os seus sucessos, incluindo como novos objectivos: o acesso universal a meios de diagnóstico de qualidade e ao tratamento centrado no doente; a redução do sofrimento humano e do impacte socioeconómico da tuberculose, a protecção das populações vulneráveis da tuberculose, da co-infecção tuberculose-VIH e da tuberculose multirresistente; o suporte ao desenvolvimento de novas ferramentas e ao seu uso atempado e adequado; e a protecção e promoção dos direitos humanos na prevenção, tratamento e controlo da tuberculose (WHO, 2009a).

A estratégia *STOP TB* serviu de base para o “Plano Global para Parar a Tuberculose” - *Global Plan to Stop Tuberculosis 2006-2015* -, que inclui recomendações especiais destinadas às multirresistências emergentes (Atun *et al.*, 2010; Briz *et al.*, 2009).

Com o Plano Global para Parar a Tuberculose 2006-2015, pretende-se atingir os seguintes objectivos globais para o controlo da tuberculose: parar e reverter a incidência de todas as formas de tuberculose em 2015, em linha com a meta 6c dos Objectivos de Desenvolvimento do Milénio; reduzir a taxa de prevalência e de mortalidade para metade em 2015, relativamente a 1990 (objectivos para 2015 do *STOP TB Partnership*), e contribuir para o objectivo de eliminar a tuberculose (< 1/1 000 000) como um problema de saúde pública, em 2050; detectar, pelo menos, 70% de todos os casos com baciloscopia positiva e tratar com sucesso, pelo menos, 85% de todos os casos com baciloscopia positiva (objectivos traçados em 1991).

Entre 1995 e 2008 foram tratados 43 milhões de doentes, 36 milhões foram curados e 6 milhões de mortes foram evitadas através dos programas DOTS (WHO, 2009a).

Segundo Frieden (2002), o controlo da tuberculose é um objectivo mais modesto do que a eliminação objectivada para 2050. Apesar da meta de parar o aumento da incidência da tuberculose ter já sido atingida em 2004 (valor máximo da taxa de prevalência - 143 casos/100 000 habitantes), “o mais importante objectivo a longo prazo de eliminar a tuberculose em 2050 não será atingido com as estratégias e instrumentos presentes” (Lönnroth *et al.*, 2010).

Globalmente, a diferença entre as taxas de prevalência e de mortalidade em 2008, e os níveis de doença nos países Africanos, tornam improvável que estas taxas sejam reduzidas para metade no Mundo, como um todo (WHO, 2009a); as taxas de prevalência e de mortalidade globais, estimadas por 100 000 habitantes, decresceram de 296, em 1990, para 210, em 2007, e de 29, em 1990 para 26, em 2007, respectivamente (Yesudian ; Raviglione, 2009). Atun e colegas (2010) referem que “o Mundo não está ainda em condições de ver a taxa de mortalidade da tuberculose ser reduzida para metade em 2015 devido a limitações dos sistemas de saúde – ao nível dos recursos humanos da saúde, do financiamento, do fornecimento de medicamentos, dos sistemas de informação e da governança”. No entanto, e de acordo com a OMS, a taxa de prevalência e de mortalidade da tuberculose será reduzida para metade, em 2015, em 8 das 9 sub-regiões da OMS; a excepção será o conjunto dos países de África, mesmo aqueles com baixa prevalência de infecção pelo VIH (WHO, 2009a).

Das e Horton (2010) referem que a redução da taxa de prevalência e de mortalidade da tuberculose não deve ser subestimada. No entanto, “o controlo da tuberculose tem de ser repensado, as iniciativas globais de saúde estão a falhar no objectivo de alcançar o sucesso que podem alcançar.”

No que se refere aos indicadores de resultado da estratégia DOTS – taxa de detecção e taxa de sucesso terapêutico -, o primeiro sofreu um significativo aumento, para 61%, em 2008 (WHO, 2009a), contudo, ainda inferior ao objectivo estabelecido de 70%; quanto à taxa de sucesso terapêutico, esta superou o objectivo de 85%, pela primeira vez, em 2007, com um valor de 86%. As mais baixas taxas de sucesso terapêutico encontram-se na região Europa; na União Europeia, esta não vai além dos 80% (WHO, 2009a), apenas Portugal, a Islândia e a Eslováquia atingiram esta meta (Portugal. MS. DGS, 2010), indicando que os objectivos estabelecidos pela OMS para 2000 não foram ainda alcançados.

Das e Horton (2010) realçam ainda que, para que seja conseguido um controlo satisfatório global, “é necessário que a detecção dos casos seja mais rápida, que seja dada maior importância à prevenção a montante e que sejam combatidos os mais amplos determinantes sociais e económicos da tuberculose”.

Em Março de 2007 e dada a diversidade de padrões epidemiológicos existentes nos países da União Europeia, o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) com a estreita colaboração da Comissão Europeia, da rede *EURO TB*, dos Estados Membros da União Europeia e dos países do Espaço Económico Europeu e da EFTA (Islândia, Liechtenstein, Noruega e Suíça), bem como da OMS, foi desenvolvido o *Framework Action Plan to fight tuberculosis in the European Union*. Procura-se com este plano de acção: aumentar a consciência política e pública para o facto da tuberculose ser um problema de Saúde Pública na União Europeia; prestar ajuda e fortalecer os esforços dos Estados Membros da União Europeia para controlar a tuberculose, em linha com a situação epidemiológica e os desafios nacionais; e contribuir para o controlo da tuberculose na União Europeia, com especial atenção aos países de onde são originários os casos importados (Fernandez de la Hoz ; Manissero, 2008).

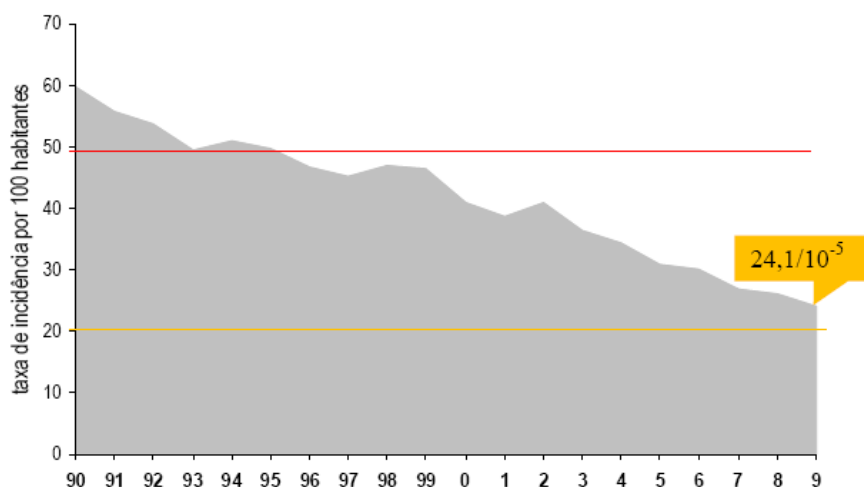
Apesar dos resultados alcançados, da aproximação dos valores das taxas de detecção e de sucesso terapêutico aos objectivos definidos, do aumento no financiamento dos países em que a tuberculose tem um peso muito elevado, do financiamento das actividades de cooperação no controlo da tuberculose e da infecção pelo VIH, das iniciativas definidas para controlar a emergência das multiresistências, das parcerias público-privadas, do investimento no desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e meios de diagnóstico e das iniciativas nacionais para o controlo da tuberculose, esta persiste como um enorme desafio à Saúde Pública mundial e tornando-se ainda mais exigente devido à confluência da emergência de estirpes resistentes aos fármacos e da infecção pelo VIH (Yesudian ; Raviglione, 2009).

Sem dúvida que o controlo global da tuberculose é dependente das políticas nacionais determinadas para que o fim global seja atingido. Um programa de controlo da tuberculose deverá, assim, ser: 1) nacional, com especial foco em áreas mais populosas; 2) permanente, assegurando que os casos que continuamente vão surgindo sejam rapidamente identificados e se tornem não infecciosos; 3) adaptado, às realidades de cada comunidade, tendo em conta as características da população; 4) considerar a acessibilidade e conveniência dos serviços de saúde aos doentes; 5) considerar as atitudes dos profissionais de saúde; 6) integrado nos serviços de saúde gerais da comunidade; 7) em colaboração com o programa nacional de controlo da SIDA, particularmente em locais com elevada prevalência de infecção pelo VIH (IUATLD, 2010).

No início da década de 50, Portugal constituiu aquele que viria a ser o PNT, tendo sido, desde logo, observados resultados do Programa na taxa de incidência notificada. A adesão à estratégia DOTS em 1994 implicou uma alteração ao PNT. Este, por definição, é integrado, permanente e gratuito constituído por uma rede funcional que integra a Comissão Nacional de Luta contra a Tuberculose, a Direcção-Geral da Saúde (DGS), as Autoridades Regionais de Saúde, os centros de diagnóstico pneumológico (CDPs), os centros de saúde, os hospitais e os laboratórios, com acções coordenadas de prevenção, diagnóstico e tratamento dos casos e avaliação do programa (Portugal. MS. DGS, 2004). O PNT encontra-se, natural e necessariamente, integrado na estrutura sanitária do País.

No que se refere aos indicadores de efeito do PNT, Portugal apresenta uma diminuição consistente desde 2002 nas taxas de notificação, com um decréscimo médio anual de 7,3%, como se ilustra na figura 8. Apesar desta evolução, favorável, mas lenta, para o limite dos 20 casos incidentes / 100 000 habitantes, em 2009, foram ainda diagnosticados 2565 casos novos de tuberculose, o que corresponde a uma taxa de incidência de 24,1 casos/100 000 habitantes, mantendo Portugal entre os países de incidência intermédia.

Figura 8 - Taxas de incidência notificada de tuberculose em Portugal (10^5 habitantes): evolução de 1990 a 2009.



Fonte: Adaptado de *Ponto de situação epidemiológica e de desempenho*, Portugal. MS. DGS (2010).

A detecção e o tratamento com sucesso dos casos de tuberculose são fundamentais para que sejam atingidos os objectivos de controlo da tuberculose. “Portugal é um dos 7 países da União Europeia que superaram a taxa de detecção, com 91%, e um dos três únicos países que superaram a taxa de cura com 87%. O alcance conjugado dos dois objectivos alcançou-se e manteve-se desde 2005” (Portugal. MS. DGS, 2010). Este aumento da taxa de detecção, que representa um incremento da capacidade do programa para identificar os casos na comunidade, pode estar a provocar uma subvalorização do desempenho do Programa ao nível da velocidade de evolução da taxa de incidência de tuberculose em Portugal (Briz *et al.*, 2009).

O impacte de todo o esforço na melhoria da situação epidemiológica da tuberculose em Portugal e no Mundo pode ser gravemente comprometido pela emergência da tuberculose multirresistente a par da simultaneidade na comunidade da infecção pelo VIH, os imigrantes infectados e os grupos sociais desfavorecidos ou marginalizados (WHO e DGS citados por Briz *et al.*, 2009). Embora se tenha verificado um decréscimo para cerca de metade nos últimos 10 anos, Portugal apresenta ainda a maior prevalência de SIDA entre as pessoas com tuberculose, de toda a União Europeia. No que se refere à multirresistência, Portugal apresenta uma proporção de casos (1,7% do número total de casos de tuberculose em 2009) comparável à mediana da União Europeia (Portugal. MS. DGS, 2010).

Briz e colegas (2009) referem que “em princípio, e através do PNT, os recursos instrumentais suficientes para interromper a transmissão da infecção (reduzindo estrategicamente o número de casos infectantes) encontram-se disponíveis e acessíveis onde são necessários”.

Não obstante os resultados obtidos e que o Observatório Português dos Sistemas da Saúde (OPSS), no seu Relatório de Primavera (OPSS, 2009), atribui sem dúvida a um desempenho do Programa Nacional de Controlo da Tuberculose, “mesmo que esta evolução favorável possa ser parcialmente explicada pelo desenvolvimento social”, Portugal encontra-se ainda na situação menos favorável da Europa Ocidental, permanecendo, a tuberculose, endémica na população portuguesa. Citando Briz e colegas (2009), “os factores que mais perpetuam a doença na população estão sobretudo associados a contextos socioeconómicos, culturais e comportamentais favoráveis à transmissão do bacilo, à não-deteção precoce de novos casos nem de situações de doença latente e à não adesão à terapêutica, em grupos específicos da população”.

Também o reduzido papel desempenhado pela comunidade na busca de um melhor nível de controlo da tuberculose, possa estar a impedir que melhores e mais rápidos resultados sejam alcançados (Briz *et al*, 2009). Akugizibwe e Ramakant (2010) referem-se ao papel central da comunidade na implementação dos programas de controlo da tuberculose - é fundamental que os programas sejam desenhados para e com a participação da comunidade numa abordagem centrada no doente, para que seja incrementada a força e o âmbito dos esforços de implementação dos programas.

No sentido de combater o enorme desafio que a resistência aos antibióticos antituberculosos constitui para o desempenho do PNT, foi definida uma estratégia específica para o seu controlo e criado o Centro de Referência Nacional para a qualificação nos cuidados, a implementação de testes rápidos de diagnóstico, de medidas de controlo de infecção e de um sistema específico de vigilância epidemiológica e monitorização dos resultados.

Foram também definidas e divulgadas na actualização anual dos resultados do PNT, publicada pela DGS, sete medidas urgentes identificadas, a inserir no Plano de Acção Estratégico a Curto Prazo para 2010, na linha do desenvolvimento do Plano de Acção do PNT: 1) o plano nacional de recursos humanos para as actividades dedicadas à tuberculose, centrado nos centros de diagnóstico pneumológico, com particular urgência em Lisboa; 2) o arranque imediato do Centro Regional de Referência para a Multirresistência de Lisboa e Vale do Tejo; 3) a normalização do internamento hospitalar, suas indicações, condições de isolamento, critérios de alta; 4) a implementação de um sistema de vigilância molecular nos casos de tuberculose multirresistente; 5) o estabelecimento de posição oficial sobre a profilaxia com a isoniazida; 6) a expansão do acesso aos testes *Interferon Gamma Release Assay*; e 7) orientações sobre o uso de regimes terapêuticos para a tuberculose latente (Portugal. MS. DGS, 2010).

1.2.3 O PAPEL DO SUCESSO TERAPÊUTICO NO CONTROLO DA TUBERCULOSE: FACTORES DETERMINANTES DO RESULTADO TERAPÊUTICO

Uma das mais importantes prioridades dos programas de controlo da tuberculose é o tratamento efectivo dos casos activos de tuberculose. Só a concretização deste objectivo, a par da detecção do maior número de casos infecciosos, conseguirá reduzir a taxa de transmissão da tuberculose na comunidade e, conseqüentemente, a taxa de incidência da tuberculose; o tratamento com sucesso de um caso infeccioso, não representa unicamente um benefício individual, para o doente, mas para toda a comunidade.

A vigilância do resultado terapêutico, através de um processo uniformizado de medição, é um dos pilares dos programas de controlo e uma das formas de avaliar o seu impacte. A avaliação do resultado terapêutico nos casos novos de tuberculose pulmonar, com baciloscopia positiva, é um dos mais importantes indicadores de *performance* e qualidade dos programas nacionais de controlo da tuberculose. O resultado terapêutico noutros grupos de doentes – re-tratamentos, com tuberculose extrapulmonar ou com tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa – é também analisado mas, habitualmente, em *coortes* separadas.

A análise de *coortes*⁶ é uma ferramenta chave de gestão usada para avaliar a efectividade de um programa nacional de controlo da tuberculose, permitindo a identificação de problemas, para que sejam implementadas acções adequadas, de forma a melhorar a prestação do mesmo (WHO, 2010b).

Um grupo de trabalho da OMS e da IUATLD publicou, em 1998, recomendações, de forma a normalizar a vigilância do resultado terapêutico da tuberculose na Europa, definindo 6 categorias de resultado terapêutico: curado, tratamento completado, falha terapêutica, morte, interrupção do tratamento e transferência. Apresentam-se na tabela abaixo as definições da OMS para cada uma destas categorias, aplicadas a doentes com tuberculose pulmonar com baciloscopia ou cultura, positiva ou negativa, e ainda a doentes com tuberculose extra-pulmonar.

⁶ Uma *coorte* é um grupo de doentes diagnosticados e registados para iniciar tratamento durante um determinado espaço de tempo.

Tabela 3 - Definições da OMS das categorias de resultado terapêutico.

Resultado terapêutico	Definição
Curado	Doente com baciloscopia ou cultura positiva no início do tratamento e com resultado negativo no último mês do tratamento e, pelo menos, numa ocasião anterior.
Tratamento completado	Doente que completou o tratamento mas que não tem baciloscopia ou cultura negativa no último mês de tratamento nem em, pelo menos, uma ocasião anterior.
Falha terapêutica	Doente com baciloscopia ou cultura positiva após 5 meses, ou mais tarde, do início do tratamento. São também incluídos nesta definição, os doentes em que se detecta a infecção por uma estirpe multirresistente, em qualquer momento durante o tratamento, quer tenham baciloscopia positiva ou negativa.
Morte	Doente que morre por qualquer causa durante o tratamento.
Interrupção do tratamento	Doente cujo tratamento foi interrompido por 2 ou mais meses consecutivos.
Transferência	Doente que foi transferido para outra unidade de registo e notificação e cujo resultado terapêutico é desconhecido.
Sucesso terapêutico	Conjunto dos casos curados e dos casos com tratamento completado.

Fonte: Adaptado de *Treatment of tuberculosis: guidelines*, WHO (2010b).

Portugal adoptou, para a avaliação do resultado terapêutico, as categorias da OMS, com ligeiras adaptações: tratamento completado, falha terapêutica, morte, interrupção ou abandono, crónico, diagnóstico não sustentado e transferência. Após 12 meses do início do tratamento, para a generalidade dos casos, e 24 meses, para os casos de tuberculose multi e extensivamente resistente, é atribuído, a cada doente, uma das categorias de resultado terapêutico.

A OMS define a taxa de sucesso terapêutico como a percentagem de casos novos de tuberculose com baciloscopia ou cultura positiva, registados para tratamento, com resultado de “curado” ou “tratamento completado” (WHO, 2006).

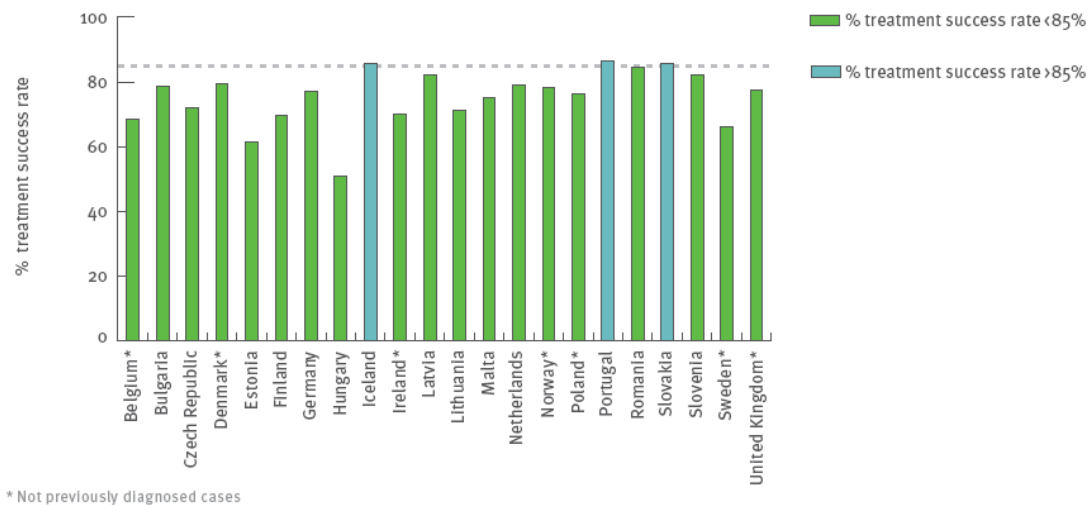
I. Smith, K. Styblo e C. Dye, citados por Manissero (2010), demonstraram, por diversos modelos epidemiológicos, corroborados por achados empíricos, particularmente no contexto Europeu, que o resultado conjunto de uma taxa de sucesso terapêutico de 85% e uma taxa de detecção de 70% conduzem a uma diminuição de 5-10% na taxa de incidência anual de tuberculose, na ausência de co-infecção pelo VIH.

Neste sentido, recorda-se, que a taxa de sucesso terapêutico é um dos critérios de resultado prioritário estabelecido pela OMS, como forma de avaliar o sucesso dos programas de controlo da tuberculose; foi definido o objectivo de 85% de taxa de sucesso terapêutico, a ser atingido no ano 2000.

Apesar de estarem disponíveis há mais de um século antibióticos antituberculosos eficazes, e da tuberculose poder ser curada por menos de € 20, durante 6 meses (PORTUGAL. MS. DGS, 2010), as taxas de sucesso terapêutico são ainda muito baixas em várias regiões do mundo, especialmente considerando que este objectivo ainda não foi atingido em países desenvolvidos, apesar do manancial de ferramentas disponíveis e de estratégias implementadas para controlar a doença.

No que se refere aos países da União Europeia/países da EFTA, e sobre a *coorte* de casos novos de 2007, com tuberculose pulmonar confirmada por cultura, apenas três países conseguiram taxas de sucesso terapêutico iguais ou superiores a 85% - Portugal (86,6%), a Eslováquia (85,5%) e a Islândia (85,7%) -, menos 4 países do que em 2006 (ECDC. WHO, 2010). No conjunto dos países que reportaram dados relativos ao resultado terapêutico, a taxa de sucesso terapêutico foi, em 2007, de 73,6%, para todos os casos de tuberculose confirmados laboratorialmente, e de 79,5%, para todos os casos de tuberculose confirmados laboratorialmente e sem tratamentos anteriores, não se tendo verificado uma melhoria significativa relativamente aos cinco anos anteriores (ECDC. WHO, 2010).

Figura 9 – Taxas de sucesso terapêutico nos casos de tuberculose pulmonar, confirmados laboratorialmente, sem tratamentos anteriores para a tuberculose, 2007.



* Not previously diagnosed cases

Fonte: Adaptado de *Tuberculosis surveillance in Europe 2008*, ECDC. WHO (2010).

Foi igualmente observado que, nos países da União Europeia e países da EFTA, as taxas de sucesso terapêutico são substancialmente mais baixas – 51,5%, em 2007 - entre os casos de tuberculose confirmados laboratorialmente com tratamentos anteriores para a tuberculose.

Vasankari e colegas (2007) referem que a categoria de resultado terapêutico “morte” tem sido uma das razões para os resultados pouco satisfatórios da taxa de sucesso terapêutico nos países

desenvolvidos, pelo facto dos casos serem classificados na categoria “morte” independentemente da relação causal da tuberculose com este resultado terapêutico.

No que se refere à evolução de Portugal, observa-se na figura abaixo, um aumento razoável da percentagem de casos de sucesso terapêutico entre 2001 e 2007, provavelmente resultante das estratégias do PNT.

Figura 10 - Distribuição percentual dos resultados terapêuticos dos casos novos de tuberculose pulmonar confirmados por cultura, entre 2001 e 2007, em Portugal.



Fonte: Adaptado de *Tuberculosis surveillance in Europe 2008*, ECDC. WHO (2010).

Citando Briz e colegas (2009), “o sucesso terapêutico é influenciado negativamente por vários factores de risco associados também com a ocorrência de doença, sobretudo os de natureza socioeconómica, cultural e comportamental”, como sejam os doentes imunocomprometidos, socialmente marginalizados ou os imigrantes de países de alta prevalência de tuberculose (Portugal. MS. DGS, 2010).

Utilizando como fonte de dados o sistema nacional de vigilância da tuberculose, a DGS divulgou as percentagem de casos com cura, avaliada aos 12 meses para todos os grupos de risco, à excepção dos grupos com tuberculose multi e extensivamente resistente, avaliados aos 24 meses após início do tratamento, em 2007, 2008 e 2009, para alguns factores de risco seleccionados – imigrantes, toxicodependentes, infectados pelo VIH, sem abrigo, tuberculose multirresistente e extensivamente resistente (Portugal. MS. DGS, 2010). A tabela 4 apresenta os resultados obtidos. Para os grupos de risco seleccionados, verifica-se uma menor percentagem de cura entre os doentes com tuberculose multi e extensivamente resistente realçando o facto deste ser um importante determinante do resultado terapêutico, como de resto tem sido observado em diversos estudos.

Tabela 4 - Percentagem de casos de cura, em Portugal, conforme os grupos de risco considerados (avaliações em 2007, 2008 e 2009).

Grupos de Risco	Cura avaliada em 2007	Cura avaliada em 2008	Cura avaliada em 2009
Sem risco	93%	91%	93%
Imigrantes	76%	84%	87%
Toxicodependentes	65%	70%	74%
Infectados VIH	63%	70%	74%
Sem abrigo	56%	69%	77%
MDR-TB	44%	56%	59%
XDR-TB	19%	41%	46%

Fonte: Adaptado de *Ponto de situação epidemiológica e de desempenho*, Portugal. MS. DGS (2010)

Corroborando os resultados acima apresentados, Faustini, Hall e Perucci (2005), citam dois estudos conduzidos em Itália e um na Suíça, que identificaram a imigração de países de elevada prevalência de tuberculose como factor que contribui para o insucesso terapêutico. Também Caylà e colegas (2009), num estudo desenvolvido em Espanha, verificaram existir associação entre o país de origem e a não adesão ao tratamento da tuberculose. Pelo contrário, Manissero (2010), não encontrou diferenças na proporção de casos de sucesso terapêutico entre os doentes nacionais (73,4%) e os doentes cujo país de origem era diferente do país de residência (75,5%).

Vasankari e colegas (2007) citam três estudos que verificaram existir associação entre a idade avançada (também Farah e colegas (2005) identificaram associação com este factor de risco), o alcoolismo, o género masculino e a imigração, e resultados terapêuticos desfavoráveis; também a reclusão, a toxicodependência e a situação de sem-abrigo, foram identificados como factores preditivos de insucesso terapêutico num estudo em Londres citado pelos mesmos autores.

No que se refere à infecção pelo VIH, Ferrara e colegas (2005) citam A.L. Kristi, que expõe que a re-activação da tuberculose, ou a falha terapêutica no tratamento da tuberculose estão mais frequentemente associadas aos doentes co-infectados pelo VIH, do que aos doentes sero-negativos para o VIH. Lienhardt e colegas (1998) observaram que a mortalidade durante o tratamento nos doentes co-infectados pelo VIH é cerca de 6 vezes superior quando comparada com os doentes seronegativos para o VIH. Os autores referem ainda que esta estimativa será provavelmente bastante conservadora, considerando que muitos daqueles doentes, por apresentarem uma maior probabilidade de desenvolver tuberculose pulmonar com baciloscopias negativas e tuberculose extra-pulmonar, não são detectados pelos programas de controlo da tuberculose.

Talvez o facto de se observar uma maior frequência de efeitos adversos aos fármacos antituberculosos nos doentes com VIH, das características da tuberculose nestes doentes poder dificultar e atrasar o diagnóstico e de se verificar uma maior proporção de não adesão à terapêutica nestes doentes, possa explicar a associação entre a co-infecção pelo VIH e os resultados terapêuticos desfavoráveis nos doentes com tuberculose (Rocha *et al.*, 2003).

Ai e colegas (2010) citam vários autores que identificam diversos factores de risco potencialmente relacionados com um resultado terapêutico de insucesso, como sejam, a idade avançada, o género masculino, o baixo rendimento económico, o acesso limitado ou inexistente a meios de transporte, a distância da residência aos serviços de saúde, a não adesão à terapêutica, o reduzido interesse na informação sobre a doença e os seus tratamentos, e a inexistência ou o reduzido suporte social, a multirresistência e a diabetes *mellitus* (Ai *et al.*, 2010).

Já um estudo de *coortes* prospectivo desenvolvido por Okanurak, Kitayaporn, e Akarasewi (2008), na Área Metropolitana de Bangkok, destaca o efeito preditivo do género feminino, do emprego estável, do nível de conhecimentos sobre a tuberculose e seus tratamentos e da inexistência de efeitos adversos aos medicamentos antituberculosos, relativamente ao sucesso terapêutico.

Okanurak, Kitayaporn e Akarasewi (2008) constataram que os doentes com melhores situações de emprego apresentavam duas vezes maior probabilidade de sucesso terapêutico do que as pessoas que se encontravam desempregadas ou que recebiam salários diários, o que pode explicar-se pelo facto dos trabalhadores com salários mensais, ao contrário dos doentes sem rendimento fixo, ou desempregados, terem capacidade de pagar os custos regulares associados à deslocação para os serviços de saúde. Este facto pode contribuir para a interrupção do tratamento da tuberculose.

A não adesão ao tratamento para a tuberculose e, por conseguinte, a interrupção do tratamento, um dos resultados terapêuticos desfavoráveis ou de insucesso, pode contribuir para a disseminação continuada da tuberculose na comunidade e para a emergência de tuberculose multirresistente (M.A. Espinal e colegas e C.Y. Chyang e colegas, citados por Ai *et al.*, 2010). Frequentemente, por falta de conhecimento, os doentes interrompem os longos cursos de tratamento da tuberculose quando os efeitos adversos dos medicamentos persistem e os sintomas associados à doença se encontram já controlados. A toma directamente observada dos antibióticos antituberculosos, implementada pela estratégia DOTS, apesar de ter melhorado, não eliminou o problema da não adesão à terapêutica no tratamento da tuberculose (Rocha *et al.*, 2003).

Adicionalmente às características da doença e do seu tratamento, há uma panóplia de factores que estão associados à interrupção do tratamento da tuberculose que, em alguns grupos de risco, chega a atingir os 90% (Hornick, 2008).

A OMS identifica, no seu documento *Adherence to Long-Term Therapy* (WHO, 2003), alguns factores com potencial impacte na adesão à terapêutica: factores económicos e estruturais – situação de sem-abrigo (Pablos-Méndez *et al.*, 1997; R. Diel e S. Niemann citados por Faustini ; Hall ; Perucci, 2005), desemprego (Mishra *et al.*, 2005; E. Sumartojo, K. Brudney e J. Dobkin e X. Ferrer e colegas e R. Crespo e colegas citados por Pablos-Méndez *et al.*, 1997) e pobreza (Mishra *et al.*, 2005; Albuquerque *et al.*, 2007), escassez de redes de suporte social e circunstâncias de vida instáveis; factores relacionados com o doente - raça, género masculino (T.S. van der Werf e Chuah S.Y. citados por Mishra *et al.*, 2005; Lienhardt *et al.*, 1998) e idade avançada (T.S. van der Werf citado por Mishra *et al.*, 2005), menores conhecimentos acerca da tuberculose (M. Demissie e D. Kebede citados por Mishra *et al.*, 2005), crença na eficácia dos medicamentos, alteração do estado mental relacionado com o abuso de substâncias (Pablos-Méndez *et al.*, 1997; R. Diel e S. Niemann citados por Faustini ; Hall ; Perucci, 2005; Albuquerque *et al.*, 2001), depressão e stresse psicológico; a complexidade do regime terapêutico - número de comprimidos, efeitos secundários associados à sua toma; a relação entre o doente e o profissional de saúde (Farah, 2005); o padrão de cuidados - a organização dos serviços de saúde, incluindo, a disponibilidade de especialistas, grupos de doentes e flexibilidade de horário.

A representação mental que o doente tem dos profissionais de saúde e que estes têm do doente apresenta-se como um potencial determinante do resultado terapêutico. A falta de comunicação entre o doente e os profissionais de saúde (Farah, 2005), a identificação do doente com o médico e a equipa de saúde (Fox Wallace citado por Ribeiro *et al.*, 2000), bem como as atitudes dos profissionais de saúde (E. Johansson e colegas citados por Okanurak ; Kitayaporn ; Akarasewi, 2008) foram identificados como factores possivelmente associados a resultados terapêuticos de insucesso.

A estratégia DOTS poderá ter efeitos contraditórios no que se refere à relação estabelecida entre o doente e os profissionais de saúde. Frieden (2005) refere que o desenvolvimento de ligações pessoais no processo de tratamento de um doente com tuberculose, para além de demonstrar reconhecimento das responsabilidades da comunidade no tratamento com sucesso da tuberculose, demonstra o respeito pela dignidade dos doentes e fortalece as ligações da sociedade como um todo. Por outro lado, muitos doentes sentem a sua privacidade e dignidade ameaçadas quando se

vêm obrigados a cumprir tomas observadas de medicação (Storla ; Yimer ; Bjune, 2008) o que frequentemente condiciona a continuidade do tratamento.

E. Jaramillo, no seu relatório sobre o controlo da tuberculose, e Khan e colegas, citados por Fatiregun, Ojo e Bamgboye (2009), consideram a não adesão à terapêutica, entre outros resultados terapêuticos de insucesso, associada a lacunas na educação dos doentes relativamente ao tratamento da tuberculose. Santha (2002) cita dois estudos, conduzidos na Índia e no Malawi, nos quais se conclui que os doentes que completaram o tratamento da tuberculose apresentavam maior conhecimento sobre o tratamento, do que os doentes que interromperam o tratamento. Por seu lado, Greene (2004), cita dois estudos que constataam que a pobreza e a discriminação podem afectar a literacia e a educação e alterar a priorização das necessidades e a capacidade de adesão ao tratamento.

O conhecimento que os doentes possuem sobre a tuberculose e seus tratamentos e, de forma mais abrangente, a literacia em saúde dos doentes, influencia as suas atitudes e comportamentos. Para que se obtenha um resultado de sucesso terapêutico, é da maior importância que seja dada ao doente a possibilidade de participar activamente no seu processo de cura. Para tal, deverão ser discutidos com o doente os motivos que levaram à doença e o seu prognóstico, os tratamentos disponíveis, a posologia, duração do tratamento e modo de administração e os potenciais efeitos adversos dos fármacos antituberculosos, por forma a empoderar o doente no sentido de este contribuir para um resultado terapêutico de sucesso.

Para além dos autores já acima referidos, também Fatiregun, Ojo e Bamgboye (2009), observaram, num estudo prospectivo desenvolvido numa cidade da Nigéria, que os doentes do género masculino apresentavam um risco acrescido de um resultado terapêutico desfavorável, em comparação com os doentes do género feminino. Este achado é consistente com os resultados obtidos no estudo de Lienhardt e colegas, em 1998, no qual se observou que as mulheres tinham uma maior probabilidade de cura do que os doentes do género masculino. Também R. Diel e S. Niemann, citados por Fatiregun, Ojo e Bamgboye (2009), atribuem resultados terapêuticos desfavoráveis, como falha terapêutica, interrupção do tratamento e morte, aos doentes do género masculino. Okanurak, Kitayaporn e Akarasewi (2008) referem que a observação desta associação em vários estudos, pode reflectir o comportamento das mulheres relativamente à sua saúde.

Num estudo de caso-controlo desenvolvido por Ai e colegas (2010), numa Província da China, a iliteracia, a presença de co-morbilidades e a interrupção do tratamento, foram alguns dos factores de

risco associados à não cura na análise multivariada, tendo, a interrupção do tratamento e a presença de co-morbilidades, sido identificados como os mais importantes factores de risco neste estudo (Ai *et al.*, 2010).

No que se refere a co-morbilidades, a diabetes *mellitus*, para além de conferir aos doentes um risco relativo cerca de 5 vezes superior de desenvolver tuberculose pulmonar, induz uma maior susceptibilidade de apresentações mais agressivas de tuberculose. Este facto parece estar associado a uma maior dificuldade em alcançar concentrações adequadas dos fármacos antituberculosos nos tecidos, devido à hiperglicémia e a uma deficiência na absorção gastro-intestinal dos fármacos antituberculosos, características dos doentes diabéticos (Pablos-Méndez *et al.*, 1997).

M. A. Espinal e colegas e J. F. Broekmans e colegas, citados por Ferrara e colegas (2005), referem que a não adesão ao tratamento é um dos mais importantes determinantes para a re-activação da tuberculose e para o desenvolvimento de resistência aos fármacos antituberculosos (Manissero *et al.*, 2010).

Numa revisão sistemática de 26 estudos conduzidos na Europa, Faustini, Hall e Perucci (2005) verificaram uma associação inversa dos níveis de tuberculose multirresistente com o sucesso terapêutico e constataram que uma proporção >9% de tuberculose multirresistente representa uma importante e significativa redução nos resultados de sucesso. Os autores sugerem, no entanto, que tais resultados carecem de melhor confirmação.

Também as características dos serviços de saúde poderão estar relacionadas com o resultado terapêutico. O atraso no diagnóstico, a título de exemplo, pode estar associado a factores individuais do doente, como sejam o estigma, a pobreza, o desconhecimento da doença, mas também a características do sistema de saúde, como sejam a falta de meios de diagnóstico efectivos e de profissionais de saúde treinados para identificar a tuberculose, considerando a natureza inespecífica dos sintomas, a acessibilidade dos serviços de saúde, a sobrelotação dos serviços de saúde. O atraso no diagnóstico condiciona significativamente, não apenas o prognóstico da doença, mas também a taxa de transmissão da tuberculose na comunidade. Madebo e colegas, citados por Sorla, Yimer e Bjune (2008), sugerem que os casos se tornam mais contagiosos à medida que o atraso no diagnóstico aumenta e que os maiores atrasos estão associados a uma maior concentração de bacilos nas baciloscopias dos doentes. Estes autores referem que a maioria dos estudos em países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento notificaram um atraso no diagnóstico de cerca de 60 a 90 dias, o que contribuirá para os valores de taxas de sucesso terapêutico obtidos. Também a

associação entre o atraso no início do tratamento superior a 60 dias e os resultados de falha terapêutica e morte, no tratamento da tuberculose, foi identificada no estudo de caso-controlo de Albuquerque e colegas (2007). O atraso no início do tratamento permite a progressão da doença para estádios mais graves, nos quais se torna mais difícil atingir a cura da doença.

Com o objectivo de curar o maior número de doentes com tuberculose, e por forma a melhorar a *performance* dos programas de controlo, é necessário que sejam diagnosticados os problemas associados às baixas taxas de sucesso ou às elevadas taxas de insucesso terapêutico e que, paralelamente, sejam identificadas boas práticas que contribuam para bons resultados locais, regionais ou nacionais.

1.3 PERTINÊNCIA DA INVESTIGAÇÃO

Não obstante o contínuo investimento de recursos em estratégias coordenadas e sustentadas de controlo da tuberculose, ao nível global, regional, nacional e local, esta doença, de características marcadamente sociais, continua a constituir-se como um dos maiores desafios à Saúde Pública mundial, com 1,8 milhões de mortes estimadas por ano, em todo o mundo (WHO, 2009b).

O tratamento da tuberculose é uma das estratégias de saúde mais custo-efectivas, sendo que o tratamento efectivo e rápido do maior número de casos de tuberculose, garante o sucesso do seu controlo, através da redução da taxa de transmissão e da limitação da disseminação da doença.

Acredita-se que uma taxa de sucesso terapêutico de, pelo menos, 85% e uma taxa de detecção de, pelo menos, 70% conduza a uma redução anual de 5-10% da taxa de incidência da tuberculose no mundo, na ausência da co-infecção pelo VIH (Manissero *et al.*, 2010). O objectivo de atingir e manter níveis aceitáveis de sucesso terapêutico é, pelo seu potencial impacte epidemiológico, um dos pontos-chave das estratégias globais de controlo da tuberculose.

Neste sentido, para que seja conseguido um controlo efectivo da tuberculose na população, é fundamental garantir o tratamento efectivo do maior número de casos e, portanto, uma elevada taxa de sucesso terapêutico. Em Portugal, a taxa de sucesso terapêutico é superior a 85% desde 2005 com uma descida contínua da taxa de incidência. Apesar de se estar a aproximar do nível mais baixo, Portugal é ainda um país de incidência intermédia, e apresenta-se como um dos países com piores resultados epidemiológicos de controlo da tuberculose da Europa Ocidental, sendo necessários mais e melhores esforços.

O reduzido conhecimento e compreensão das barreiras e facilitadores do sucesso terapêutico é um obstáculo muito significativo para encontrar soluções efectivas para melhorar a qualidade dos programas de controlo da tuberculose. Segundo o OPSS (2009), “alguns determinantes de infecção e de doença na população também se comportam como ameaças ao efeito e ao impacte do PNT, quanto ao sucesso terapêutico”.

Evidencia-se, assim, a importância de identificar os determinantes do resultado terapêutico como forma de construção de conhecimento que permita a introdução de melhoramentos ao programa que conduzam a uma redução da taxa de insucesso terapêutico e, conseqüentemente, da mortalidade e morbidade por tuberculose e da emergência de estirpes resistentes aos antibióticos antituberculosos.

A capacidade de obtenção de casos de sucesso terapêutico do PNT, poderá ser melhorada aperfeiçoando a sua aptidão para antecipar o insucesso através da identificação dos melhores factores preditores de insucesso/sucesso terapêutico pelo contínuo estudo dos casos. A identificação e caracterização dos factores de risco identificados poderá permitir prever o perfil de risco de um doente a iniciar a terapêutica, conferindo aos profissionais de saúde a capacidade de intervir nos factores de risco modificáveis.

1.4 FINALIDADE E OBJECTIVOS DO ESTUDO

O presente estudo tem como finalidade contribuir para a identificação precoce de doentes, com tuberculose pulmonar, que evidenciam perfis preditivos de risco de um resultado terapêutico de insucesso, através da identificação exploratória de factores de risco individuais, potencialmente associados ao insucesso terapêutico.

O objectivo geral deste estudo é, assim, a identificação de factores preditivos de um resultado terapêutico de insucesso no tratamento da tuberculose pulmonar e o reconhecimento do contributo de cada um destes, e das suas interacções, para este resultado. Os objectivos específicos deste estudo são, então:

- Determinar, a título exploratório, a força e o sentido da associação entre cada um dos factores de risco seleccionados e o resultado terapêutico de insucesso (pela *odds ratio*), considerando um nível de significância de 5%;
- Identificar a associação dos vários factores de risco seleccionados com o insucesso terapêutico, num contexto multivariado, através de um modelo de regressão logística ajustado, e considerando um nível de significância de 5%.

A concretização dos objectivos deste estudo poderá contribuir para a configuração de uma árvore de decisão que permita aos profissionais de saúde, na sua prática clínica, sinalizar doentes que, pelo conjunto das suas características individuais, apresentem um risco acrescido de insucesso. Esta identificação precoce poderá possibilitar a selecção positiva dos doentes, antecipando a implementação de acções específicas de seguimento, como forma de aumentar a taxa de sucesso terapêutico, de reduzir o número de casos prevalentes e de resistência adquirida aos fármacos, por sua vez, reduzindo a taxa de transmissão da tuberculose.

2. MÉTODOS E MEIOS

2.1 FONTES DE DADOS E SUA QUALIDADE

Para a concretização dos objectivos definidos para este estudo foi utilizado como fonte de dados o SVIG-TB - sistema de vigilância da tuberculose.

O SVIG-TB é uma aplicação informática de monitorização do Programa Nacional de Controlo da Tuberculose. De acordo com a Circular Normativa Nº6/DT de 13/03/2001, da DGS, este é um sistema de informação intrínseco ao Programa Nacional de Controlo da Tuberculose com “uma componente de base clínica para registo e acompanhamento dos casos de Tuberculose enquadrada na estratégia DOTS para monitorização dos índices de frequência e dos resultados do tratamento” (Portugal. MS. DGS, 2001).

Todos os casos de tuberculose-doença, confirmados ou prováveis, e todos os casos de tuberculose-infecção, desde que sujeitos a tratamento quimioprofilático, detectados nos CDPs ou em outras estruturas em articulação com os CDPs, nomeadamente, outros Centros de Saúde, Hospitais, Prisões e Centros de Atendimento aos Toxicodependentes (CATs), têm de ser obrigatoriamente notificados para o sistema de informação da tuberculose. Esta notificação é efectuada através de um registo em suporte de papel, pela utilização dos formulários 1 e 2, respectivamente, mod. 145.10/DGS 2000 e mod. 145.11/DGS 2000)⁷, sendo que o Formulário 1 se destina à recolha da informação existente à data do registo e o formulário 2 se destina ao seguimento do caso até ao termo do tratamento (Portugal. MS. DGS, 2001).

Os dados recolhidos directamente pelos serviços clínicos prestadores de cuidados de saúde são registados informaticamente por transcrição da informação constante nos formulários referidos. Este passo fundamental na recolha dos dados, a par do preenchimento dos formulários de recolha, constitui uma importante fonte de erro e de potencial limitação da qualidade dos resultados obtidos neste estudo.

O SVIG-TB possui a potencialidade de permitir o cruzamento de dados com a informação do sistema de vigilância de base laboratorial e com o sistema de Doenças de Declaração Obrigatória (DDO), bem

⁷ Os formulários 1 e 2 constam do Anexo I a este documento.

como a exportação de dados individuais para o sistema de vigilância da Região Europeia da OMS (EURO-TB) (Portugal. MS. DGS, 2001).

Decorrente do carácter obrigatório da notificação dos casos de tuberculose para o sistema SVIG-TB, na qual se presume a recolha o mais completa possível dos dados referentes a cada caso de tuberculose detectado em Portugal, bem como da idoneidade dos profissionais que recolhem esta informação e o interesse individual e colectivo na sua recolha, esta base de dados constitui a ferramenta por excelência de trabalho na área da tuberculose em Portugal. Como tal, foi esta a principal fonte de informação utilizada neste trabalho.

Estima-se que em Portugal cerca de 10% de todos os casos de tuberculose não são detectados e, conseqüentemente, não são notificados ao SVIG-TB. Considera-se que esta subdetecção dos casos não tem impacte nos resultados obtidos neste estudo, presumindo-se que os casos não detectados também não são tratados, pelo que não contribuiriam para o problema em foco neste estudo - o insucesso terapêutico no tratamento da tuberculose pulmonar.

Apesar de não fazerem parte dos objectivos deste estudo, as taxas de incidência e prevalência da tuberculose pulmonar foram determinadas como forma de enquadrar e descrever a sua situação e evolução em Portugal Continental, tendo sido utilizados, como denominadores para este cálculo, os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) para a população média anual residente, por local de residência, sexo e grupo etário, para os anos de 2000 a 2007.

2.2 TIPO DE ESTUDO

Segundo Last (1998), um estudo caso-controlo “é um estudo que se inicia com a identificação das pessoas com a doença (ou outra variável de “resultado”) em causa e de um grupo de pessoas de controlo”. Pretendendo-se neste estudo observar casos de resultado terapêutico de *Insucesso* (casos) e de resultado terapêutico de *Sucesso* (controlos) (variável dependente ou resposta) e avaliar a sua relação com variáveis de exposição (variáveis independentes ou explicativas), considera-se que este configura tipicamente um estudo caso-controlo (Last, 1998).

Os estudos de caso-controlo são relativamente económicos, fáceis e rápidos de realizar e permitem a identificação simultânea de várias causas potenciais para a mesma variável de efeito; estes são ainda estudos de elevada eficiência estatística.

No que se refere ao método, o presente estudo é longitudinal, uma vez que o método de conduzir o estudo respeita a relação temporal dos fenómenos em foco - primeiro ocorre a exposição, e depois o efeito. Quanto à cronologia das observações, este é um estudo retrospectivo, sendo que “o investigador *olha para trás*” do efeito, neste caso, do resultado terapêutico, “para uma possível causa” (Beaglehole ; Bonita ; Kjellström, 2003), compara os casos e os controlos em função da presença de certo elemento no seu passado (Mausner ; Kramer, 2007). Citando Last (1998), um estudo retrospectivo é “delineado com a finalidade de testar hipóteses etiológicas em que interferências sobre a exposição a um factor ou factores putativamente causais se baseiam em dados respeitantes a características das pessoas em estudo e/ou acontecimentos ou experiências (exposições) do seu passado”.

Nos estudos caso-controlo, a associação entre a exposição e o resultado é medida pela *odds ratio* (OR), procurando-se avaliar se as diferenças entre os dois grupos – casos e controlos – quanto ao resultado, se faz acompanhar de diferenças na exposição.

No presente estudo observacional, procurar-se-á, através de uma metodologia de caso controlo, estudar potenciais causas para um resultado terapêutico de insucesso, através da utilização de uma fonte de informação (SVIG-TB), com dados que acompanham a história natural da doença para cada unidade de observação.

2.3 DEFINIÇÃO DA UNIDADE DE OBSERVAÇÃO E POPULAÇÃO EM ESTUDO

O SVIG-TB apresenta como unidade de observação o doente, sendo garantida a não duplicação de informação sobre o mesmo caso. No presente estudo, cada unidade de observação corresponde a um caso de tuberculose pulmonar detectado e notificado no âmbito do sistema SVIG-TB.

Para este estudo foram definidos como critérios de inclusão para seleccionar os casos de tuberculose os seguintes:

- Critério temporal – data de diagnóstico entre 2000 e 2007, inclusive;
- Critério geográfico – local de residência em Portugal Continental;
- Critério clínico – casos de tuberculose pulmonar.

O SVIG-TB foi formalmente implementado através da Circular Normativa acima referida, de 13/03/2003, apesar do início da recolha da informação nos formulários 1 e 2 ter ocorrido antes de 2001. O objectivo de assegurar a utilização do número total de casos detectados e notificados em cada um dos anos em estudo, bem como a presença de muitos dados incompletos nos casos com data de diagnóstico anterior a 2000 justificam apenas a inclusão de casos com data de diagnóstico posterior a 1 de Janeiro de 2000. Considerando a finalidade do estudo, apenas foram incluídas as *coortes* de casos diagnosticados até ao ano 2007.

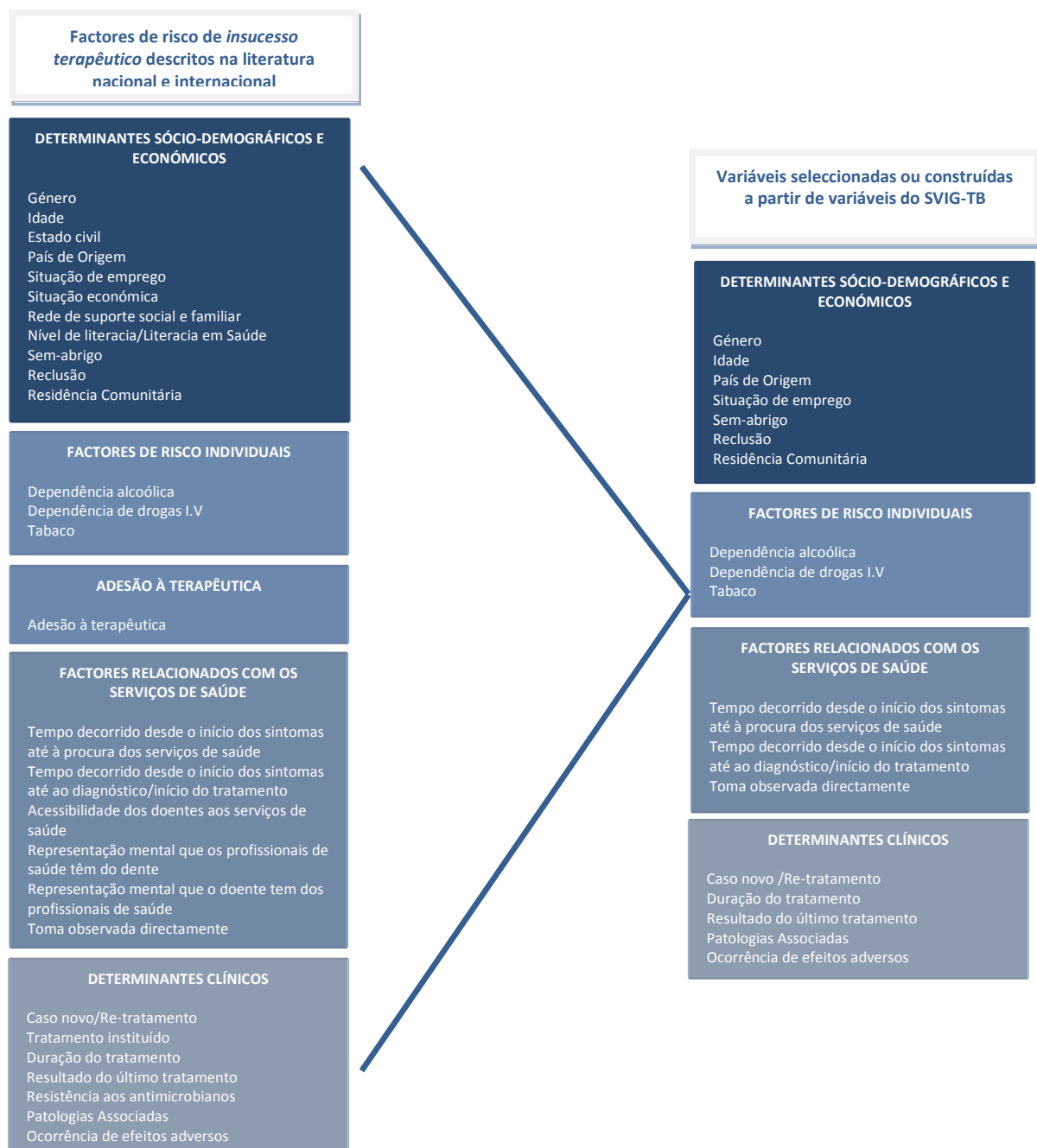
A tuberculose apresenta, como já referido, diferentes apresentações clínicas, entre elas a forma extra-pulmonar e pulmonar. Os casos de tuberculose extra-pulmonar, à excepção dos doentes que apresentam simultaneamente tuberculose pulmonar, são praticamente não infecciosos. São, portanto, os casos de tuberculose pulmonar que mais contribuem para a transmissão do bacilo da tuberculose e que maior impacte têm na taxa de transmissão da doença e maior relevância apresentam para a Saúde Pública. Adicionalmente, verifica-se que do total dos casos diagnosticados e notificados entre 2000 e 2007 ($n = 41\,448$), os casos de tuberculose pulmonar representam 59,9% de todos os casos. Tendo em conta estes factos e os objectivos delineados para este estudo, serão apenas incluídos na análise os casos de tuberculose pulmonar.

A limitação geográfica da população em estudo, efectuada ao nível do local de residência dos doentes, justifica-se pelo facto de algumas diferenças observadas em determinadas características individuais e da organização dos Serviços de Saúde nas Regiões Autónomas poderem introduzir um

nível de heterogeneidade passível de provocar ruído nos resultados obtidos e que, pela limitação de tempo no desenvolvimento deste estudo, não poderia ser devidamente valorizado. A somar a estes factos, as Regiões Autónomas são regiões de baixa incidência - < 20/100 000 habitantes (Portugal. MS. DGS, 2009); na população dos casos detectados e notificados entre 2000 e 2007, os casos com distrito de residência nas Regiões Autónomas representam apenas 1,1 % do total de casos.

2.4 SELECÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Figura 11 – Factores de risco de *insucesso terapêutico* identificados na literatura nacional e internacional e variáveis seleccionadas ou construídas a partir de variáveis do SVIG-TB, como aproximação aos factores de risco identificados na literatura.



A partir dos factores de risco de insucesso terapêutico descritos na literatura nacional e internacional procurou-se identificar no SVIG-TB variáveis que correspondessem a cada um destes factores de risco ou a aproximações aos mesmos. Alguns dos factores de risco identificados foram, no entanto, por falta de informação disponível e do período de tempo definido para o desenvolvimento deste projecto, excluídos da análise.

O formulário que serve de fonte aos dados recolhidos para alimentar o sistema de vigilância da tuberculose exclui algumas características sociodemográficas e económicas identificadas como potenciais determinantes de resultado, como sejam, o estado civil, a situação económica do doente ou a descrição da rede de suporte social e familiar. Como tal, estas variáveis não foram incluídas neste estudo. Não foi também possível incluir dados relativos ao nível de conhecimento geral, ou particular, sobre a tuberculose, tratamentos, efeitos secundários dos medicamentos antituberculosos, alimentação saudável, etc., que, de acordo com a literatura, se encontram potencialmente associados ao resultado terapêutico no tratamento da tuberculose.

A não adesão à terapêutica é um factor de risco identificado com bastante frequência na literatura e associado por diversos autores ao insucesso terapêutico. Este factor de risco não poderá ser estudado no âmbito deste projecto por se considerar não haver qualquer informação no sistema que permita uma aproximação a esta variável.

A acessibilidade dos doentes aos serviços de saúde, seja ela física, ou associada a factores culturais, sociais, entre outros, é um dos potenciais factores de risco do insucesso terapêutico. Esta informação, para além de ser de muito difícil quantificação, não se encontrava disponível ao nível individual.

No que se refere às representações mentais que os doentes têm dos profissionais de saúde e que os próprios profissionais de saúde têm dos doentes, e ambos da doença, esta seria, com certeza, uma temática que por si só daria lugar a um momento de investigação, por requerer uma exploração aprofundada da realidade portuguesa no que concerne à exploração do papel que o doente e os profissionais de saúde têm no contexto da Saúde em geral, e da tuberculose em particular, procurando discutir o impacte que este factor teria no resultado terapêutico do tratamento da tuberculose em Portugal.

Como referido em capítulos anteriores, o tratamento da tuberculose é, na generalidade dos casos, baseado em recomendações específicas da OMS adaptadas a cada país. Segundo Alves (2008), entre

os anos de 2000 e 2005, o regime composto pela associação Isoniazida, Pirazinamida, Rifampicina, Etambutol foi prescrito na fase inicial de tratamento de cerca de 67% de todos os casos de tuberculose, praticamente não se verificando variações entre os casos novos de tuberculose e os casos de re-tratamento (Alves, 2008). Considerando que os dados relativos aos esquemas de tratamento se encontravam dispersos na base de dados, requerendo um procedimento prévio demorado e exaustivo, foi opção da investigadora, pela limitação de tempo disponível, não incluir esta variável no estudo.

A resistência aos fármacos antituberculosos é um dos mais relevantes determinantes do resultado terapêutico, fundamentalmente, se as terapêuticas instituídas não forem seleccionadas de acordo com os resultados dos testes de sensibilidade individuais aos antibióticos antituberculosos. Os dados relativos a esta variável não foram recebidos pela investigadora em tempo útil de serem incluídos no estudo, podendo os resultados obtidos, por este facto, apresentar algumas limitações. No entanto, tendo em consideração o peso dos casos de resistência em Portugal, sabe-se que se verificaram, entre 2000 e 2007, por ano, uma média de 31 casos de tuberculose multirresistente nos casos novos de tuberculose, com um máximo de 47 casos em 2000 e 17 em 2006 e uma média de 8,5 casos de tuberculose extensivamente resistente (Portugal. MS. DGS, 2010).

Em consequência dos factos acima referidos, as tabelas 5 e 6 incluem as variáveis explicativas seleccionadas para análise neste estudo. Para mais fácil compreensão, incluem-se no Anexo II as codificações das variáveis e a descrição do tipo de variável, para cada uma das variáveis das tabelas 5 e 6.

Variáveis explicativas

Tabela 5 - Variáveis explicativas seleccionadas ou construídas a partir de variáveis do SVIG-TB ⁸.

	Variável	Definição operacional da variável
Factores sociodemográficos e económicos	Género	Variável que toma os valores masculino/feminino.
	Idade à data do diagnóstico ^(R)	Idade em anos. (Variável construída a partir da diferença entre o valor da variável “Data do início do tratamento ou do diagnóstico actual” ⁹ e o valor da variável “Data de nascimento”.)
	País de origem ^(R)	País de nascimento do doente.
	Situação de desemprego	Situação de desemprego nos últimos 24 meses – em situação de desemprego / sem situação de desemprego.
	Sem-abrigo	Variáveis que tomam os seguintes valores: presença do factor de risco / ausência do factor de risco.
	Reclusão	
	Residência comunitária	
Factores de risco individuais	Dependência alcoólica	Variáveis que tomam os seguintes valores: presença do factor de risco / ausência do factor de risco. A dependência alcoólica é baseada no score de CAGE. Considera-se dependência se o doente tem necessidade de ingerir álcool logo pela manhã ou se preencher pelo menos 2 dos seguintes 3 critérios: sentir a necessidade de deixar o consumo de álcool; sentir-se irritado por receber críticas relativas ao álcool; sentir sentimento de culpa por beber.
	Dependência de drogas I.V.	A dependência de drogas, endovenosas ou outras, exclui o consumo ocasional, subentendendo-se que haja fenómenos de tolerância e ou sintomas de privação.
	Tabaco	
Factores relacionados com os serviços de saúde	Demora para a procura dos serviços de saúde	Tempo em dias que decorre desde o início dos sintomas até à primeira consulta em qualquer serviço de saúde. (Variável construída a partir da diferença entre o valor da variável “Data da primeira consulta em qualquer serviço” ¹⁰ e o valor da variável “Data de início dos sintomas”.)
	Demora para o diagnóstico/início do tratamento	Tempo em dias que decorre desde o início dos sintomas até ao início do tratamento ou data do diagnóstico. (Variável construída a partir da diferença entre o valor da variável “Data de início do tratamento ou do diagnóstico actual” e o valor da variável “Data de início dos sintomas”.)
	TOD	A TOD é assinalada conforme foi programada na fase inicial do tratamento, independentemente do período por que se vier a prolongar. Considera-se TOD a administração supervisionada directamente por um profissional de saúde ou um membro da comunidade treinado e supervisionado para o efeito.
Factores clínicos	Tratamentos anteriores	Variável nominal que toma os valores – Caso novo / Re-tratamento. (Variável construída a partir da variável “Número de tratamentos anteriores”, considerando-se um caso novo um doente sem tratamentos anteriores e re-tratamento um doente com 1 ou mais tratamentos anteriores. Considera-se tratamento anterior a toma de 2 ou mais antibióticos antituberculosos por um período superior a um mês.)
	Duração do tratamento ^(R)	Duração do tratamento em dias. (Variável construída a partir da diferença entre o valor da variável “Data do termo do tratamento” ¹¹ e o valor da variável “Data do início do tratamento ou do diagnóstico actual”.)
	Resultado do último tratamento	Sem tratamento anterior ou classificação do resultado do último tratamento de acordo com as seguintes categorias: <u>Completo</u> – doente tratado anteriormente e declarado curado; <u>Interrompido ou abandonado</u> – doente que, em qualquer altura depois de registado, interrompeu o tratamento por 2 meses ou mais e regressa com critérios de doença; <u>Insucesso terapêutico</u> – doente que anteriormente tinha microscopia ou cultura positiva que permanece, ou se torna positivo, 5 meses ou mais após o início do tratamento (falha terapêutica); <u>Crónico</u> – doente que, após um re-tratamento completo, permanece com exames bacteriológicos positivos; <u>Desconhecido</u> – doente com tratamento anterior, cujo resultado é desconhecido.
	Patologias associadas ^(R)	Patologia associada (ex: Infecção VIH, Diabetes, Insuficiência renal crónica - diálise, ou qualquer outra patologia indicada como associada a um caso). Esta variável dá origem a tantas variáveis quantas as patologias indicadas como associadas a um caso, tomando, cada uma destas, os valores Sim/Não.
	Toxicidade relevante	A toxicidade aos fármacos é considerada relevante se implicar alteração do esquema terapêutico; variável binária – relevante / não relevante.

⁸ Algumas das definições operacionais das variáveis foram transcritas da Circular Normativa N°6/DT.

⁹ Data do início do tratamento ou do diagnóstico actual - refere-se à data de início do tratamento actual. Não sendo possível especificar precisamente o início do tratamento pode registar-se, como alternativa, a data do diagnóstico.

¹⁰ Data da primeira consulta em qualquer serviço – refere-se ao atendimento em qualquer serviço de saúde, público ou privado.

¹¹ Data do termo do tratamento - marca o momento em que o doente pára o tratamento no serviço responsável pela informação.

^(R) Variáveis recodificadas a partir das variáveis originais, de forma a simplificar a análise dos resultados estatísticos obtidos.

Tabela 6 - Variáveis recodificadas a partir de variáveis da tabela 5.

Variável recodificada	Definição operacional da variável
Idade à data do diagnóstico agrupada	Variável recodificada a partir da variável “Idade à data do diagnóstico” com agrupamento das idades de acordo com as classes definidas pela DGS: [0-4]anos; [5-14]anos; [15-24]anos; [25-34]anos; [35-44]anos; [45-54]anos; [55-64]anos; ≥65anos.
País de origem recodificado	Variável recodificada a partir da variável “País de Origem”. Todos os valores da variável diferentes de “Portugal” foram codificados com o valor “Outro que não Portugal”.
Duração do tratamento recodificada	Variável recodificada a partir da variável “Duração do tratamento” em três classes: <165 dias; [165 dias-195dias]; >195 dias.
Número de patologias associadas	Variável recodificada a partir da variável patologias associadas, pelo somatório do número de patologias presentes em cada caso.

a. Variável resposta

Tabela 7 - Definição operacional da variável *Resultado terapêutico*.

Variável	Definição operacional
Resultado terapêutico ^(R)	<p>O resultado do tratamento pode ser classificado nas seguintes categorias:</p> <p><u>Completado</u> – doente tratado anteriormente e declarado curado;</p> <p><u>Interrupção ou abandono</u> – doente que, em qualquer altura depois de registado, interrompeu o tratamento por 2 meses ou mais e regressa com critérios de doença;</p> <p><u>Insucesso terapêutico</u> – doente que anteriormente tinha microscopia ou cultura positiva que permanece, ou se torna positivo, 5 meses ou mais após o início do tratamento (falha terapêutica);</p> <p><u>Crónico</u> – doente que, após um re-tratamento completo, permanece com exames bacteriológicos positivos;</p> <p><u>Morte</u> – doente com tuberculose que faleceu, antes ou depois do início do tratamento, independentemente da causa de morte;</p> <p><u>Diagnóstico não sustentado</u> – doente já registado como tuberculose e que teve evolução que levou à decisão médica de suspensão do tratamento por discordância com o diagnóstico inicial. Só é possível em casos com cultura negativa, desconhecida ou não efectuada;</p> <p><u>Em tratamento</u> – doente que não apresenta nenhum dos restantes resultados terapêuticos.¹²</p>

A variável resposta – *Resultado terapêutico* – foi recodificada por forma a proceder à sua transformação numa variável binária de resultado: *Insucesso terapêutico* / *Sucesso terapêutico*.

A OMS define os casos de **Sucesso terapêutico** como a soma dos casos pertencentes à categoria “curados” aos casos pertencentes à categoria “tratamento completado” (WHO, 2010b). Nos formulários 1 e 2, referidos acima, e consequentemente no SVIG-TB, a categoria “curado” não existe. Considera-se, portanto, os casos de *sucesso terapêutico* todos os casos com *resultado terapêutico* notificado de “completado”.

¹² A categoria de caso “Em tratamento” não se apresenta disponível no Formulário 2, assim como não se apresenta, naturalmente, clarificada a sua definição. No entanto, este é um dos valores que a variável toma na matriz de dados resultante do SVIG-TB, assumindo-se como correspondente a todos os casos que não apresentem resposta para nenhum dos restantes valores da variável *resultado terapêutico*.

Considerando as categorias da OMS para o resultado terapêutico no tratamento da tuberculose e as categorias consideradas na Circular Normativa da DGS N.º6/DT, foram classificados como casos de *Insucesso terapêutico*¹³, para o efeito de aplicação neste estudo, todos os casos com resultado terapêutico notificado correspondendo às categorias de “Insucesso terapêutico” (falha terapêutica), “Interrupção ou Abandono” e “Crónico”.

Considerando a definição da categoria “Morte” da Circular Normativa N.º6/DT - doente com tuberculose que faleceu, antes ou depois do início do tratamento, independentemente da causa de morte (Portugal. MS. DGS, 2001) – estes casos (representando 6,1% de todos os casos), não foram incluídos na definição de *Insucesso terapêutico*, por não ser possível seleccionar os casos em que a causa de morte está associada à tuberculose.

No que se refere à categoria “Em tratamento”, não é possível, tendo em consideração a forma como os casos são notificados, distinguir se um caso que está em tratamento passados 12 ou 24 meses de tratamento, está nesta categoria porque foi opção clínica considerar um tratamento mais prolongado, por exemplo, para reduzir os efeitos adversos dos medicamentos ou, por outro lado, se o tratamento é mais prolongado por se manterem resultados de baciloscopia ou cultura positivas. Considerando estes dois exemplos, estes casos poderiam ser re-classificados como sucesso/insucesso terapêutico. Na falta de informação mais detalhada sobre estes casos, estes serão classificados numa categoria “Outros”.

Esta categoria incluirá igualmente os casos de “Diagnóstico não sustentado” e representa, na totalidade, 9,4% da população de casos com resultado terapêutico notificado.

De acordo com os valores que a variável original toma e os pressupostos acima referidos, foi considerado o agrupamento da variável original constante da tabela 8.

Tabela 8 - Definição operacional da variável recodificada resultado terapêutico.

Resultado terapêutico recodificado	Variável recodificada a partir da variável “Resultado do tratamento”, tomando os seguintes valores: <u>Insucesso terapêutico</u> – inclui os casos de “Insucesso terapêutico”(falha terapêutica), “Interrupção ou Abandono” e “Crónico”; <u>Sucesso terapêutico</u> – inclui os casos de tratamento “Completado”; <u>Morte</u> <u>Outros</u> – inclui os casos “Em tratamento” e “Diagnóstico não sustentado”.
---	--

¹³ As categorias insucesso terapêutico do resultado do último tratamento e do resultado terapêutico do tratamento actual serão, no âmbito deste estudo, designadas por falha terapêutica, tendo em consideração a definição da OMS e da DGS para esta categoria, e como forma de distinção do grupo de resultado terapêutico definido como caso - *Insucesso terapêutico*.

2.5 PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

Os dados do sistema de vigilância da tuberculose SVIG-TB foram disponibilizados pela DGS, no âmbito do presente trabalho académico, em formato Access®, disperso em diversos ficheiros requerendo, numa primeira etapa, a transformação dos ficheiros contendo informação das variáveis seleccionadas, numa matriz de dados, em ficheiro de dados de SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*). A construção deste ficheiro SPSS® foi efectuada pela exportação inicial de cada ficheiro em formato Access® para o SPSS® e pela criação de uma variável “código de identidade” com um valor único para cada caso e da integração por correspondência deste código dos vários ficheiros. Este passo foi efectuado com sucesso, sendo garantido que não ocorreu perda ou duplicação de casos ou dados.

Todas as análises estatísticas foram efectuadas com o software SPSS® versão 17.0, tendo sido utilizado para as inferências estatísticas um nível de significância de 5%. A análise estatística dos dados incluiu as seguintes etapas:

Verificação da qualidade da base de dados para a finalidade do estudo

- Validação operacional da base de dados¹⁴

Exploração inicial da base de dados

- Análise estatística descritiva da população seleccionada
- Análise estatística descritiva por resultado terapêutico
- Análise bivariada de associações
 - Determinação das medidas descritivas e das medidas de efeito (*odds ratio*), sempre que aplicável, para todas as variáveis medidas em escala nominal, ordinal e variáveis quantitativas.

Construção do modelo de regressão

- Análise de regressão logística múltipla

¹⁴ A análise das distribuições das variáveis *Demora para a procura dos serviços de saúde* e *Demora para o diagnóstico/início do tratamento* revelou algumas incongruências, que podem ter diversas explicações, entre as quais, erros de inserção de dados. Nos casos em que não foi possível corrigir os erros, estes foram assumidos como valores omissos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA DESCRITIVA

Para a análise estatística descritiva, e no caso das variáveis quantitativas, foram determinadas medidas de tendência central, como a média, a moda, a mediana, e medidas de dispersão, como o desvio padrão, mínimo-máximo¹⁵, e, para as variáveis qualitativas foi efectuada análise de frequências apresentada na forma de gráficos ou tabelas.

Foram também determinadas taxas de notificação e de incidência notificada de tuberculose pulmonar, incluindo nas taxas de notificação, os casos novos e os casos de re-tratamento de tuberculose pulmonar notificados, e nas taxas de incidência notificada, apenas os casos novos de tuberculose pulmonar notificados. Foram ainda determinadas as taxas de insucesso terapêutico, como a proporção de casos de tuberculose pulmonar com resultado terapêutico de insucesso, independentemente do resultado de baciloscopia ou cultura. As referidas taxas foram calculadas para Portugal Continental, por distrito e por concelho.

ANÁLISE DE ASSOCIAÇÕES

A análise de associações é fundamental para testar as possíveis associações dos potenciais factores de risco identificados na literatura nacional e internacional no contexto da realidade de Portugal. Esta análise torna-se especialmente relevante se considerarmos a disparidade de resultados de associação obtidos nos diferentes estudos analisados.

O teste de independência do qui-quadrado foi aplicado, sempre que cumpridos os critérios de aplicabilidade, para avaliar a existência de associação estatística entre as variáveis nominais e ordinais e o resultado terapêutico. Sempre que as condições de aplicabilidade do teste de independência do qui-quadrado não foram cumpridas, e no caso de tabelas de 2x2, foi aplicado o teste exacto de *Fisher*.

Para as variáveis para as quais foi concluído existir associação significativa, foi medida a força e o sentido da associação pela determinação da *odds ratio*. A *odds ratio*, ou razão das probabilidades, é dada pela razão entre a probabilidade de exposição aos factores de risco de insucesso nos casos e a probabilidade de exposição nos controlos.

¹⁵ Serão apresentados os resultados das medidas determinadas, de acordo com a pertinência dos mesmos para a finalidade do estudo.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para testar se, para os dois valores possíveis do resultado terapêutico, as variáveis explicativas quantitativas apresentavam medianas significativamente diferentes. Foram, assim, determinadas para cada variável quantitativa, a média e a mediana como medida de localização e o desvio-padrão, o mínimo e o máximo como medidas de dispersão, isoladamente no grupo dos casos e no grupo dos controlos.

A análise bivariada de associações constituiu-se como uma etapa da análise, como forma de exploração inicial das associações de cada uma das variáveis com o resultado terapêutico, independentemente do controlo da interferência das restantes variáveis.

ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA

A análise de regressão logística múltipla aplica-se a situações em que se pretende prever ou explicar resultados de uma dada variável binária resultado em função de diversas variáveis explicativas, sejam estas numéricas ou recodificadas em 1/0 (Aguiar, 2007).

Segundo Dawson e Trapp (2003) “uma das vantagens da regressão logística é que ela não exige quaisquer pressupostos acerca da distribuição dos valores das variáveis explicativas”.

Com o objectivo de identificar factores preditivos de *insucesso terapêutico*, foi feita a análise de regressão logística pelo método de selecção *Forward* baseado no teste de *Wald*. Segundo Maroco (2007) “este é um método de selecção *stepwise* em que a entrada de uma variável independente no modelo é feita em função da significância estatística “score”, e a remoção de uma variável do modelo é feita em função da significância estatística do teste de *Wald*”. Desta forma, o modelo inicial é saturado com a inclusão de todas as variáveis explicativas; nas várias etapas do modelo, as variáveis que apresentaram menor grau de explicação face à variável resultado são retiradas uma a uma, de acordo com a significância do teste de *Wald*.

Tendo em consideração que hipoteticamente todas as variáveis explicativas seleccionadas poderiam prever o resultado terapêutico, todas as variáveis contidas na tabela 9 foram inicialmente incluídas na análise de regressão logística, independentemente dos resultados obtidos na análise de associações prévia.

Tabela 9 - Variáveis explicativas incluídas no modelo inicial de regressão logística.

	Variáveis explicativas incluídas no modelo inicial de regressão logística
Factores sociodemográficos e económicos	Género
	Idade à data do diagnóstico agrupada
	País de origem recodificado
	Situação de desemprego
	Sem-abrigo
	Reclusão
	Residência comunitária
Factores de risco individuais	Dependência alcoólica
	Dependência de drogas I.V.
	Tabaco
Factores relacionados com os serviços de saúde	Demora para a procura dos serviços de saúde
	Demora para o diagnóstico/início do tratamento
	TOD
Factores clínicos	Caso novo / Re-tratamento
	Duração do tratamento recodificada
	Resultado do último tratamento
	Patologias associadas
	Número de patologias associadas
	Infecção VIH
Diabetes	
Insuficiência renal crónica - diálise	
	Toxicidade relevante

No que se refere às patologias associadas, a pergunta constante do formulário que, como já se referiu constitui a base da recolha de informação para a fonte de informação deste estudo, é uma pergunta semi-aberta, com 3 opções de patologias (*Infecção VIH; Diabetes e Insuficiência renal crónica – diálise*) e com uma quarta opção de resposta aberta.

Verificou-se que a frequência das restantes patologias associadas como concomitantes e indicadas na opção de resposta aberta era bastante reduzida. Este resultado talvez resulte do facto da pergunta ser aberta, e por isso serem consideradas uma imensidão de respostas possíveis, ou por a frequência de ocorrência destas patologias na população de doentes com tuberculose pulmonar ser de facto baixa.

Por este motivo, optou-se por apenas incluir no modelo inicial de regressão logística as variáveis *Infecção VIH, Diabetes e Insuficiência renal crónica – diálise*. Foi também incluída a variável *Número*

de patologias associadas, por se considerar que melhor descreve a acumulação de factores de risco associados às patologias concomitantes.

A variável *Toxicidade relevante* foi excluída do modelo inicial de regressão logística por apresentar um elevado número de dados ausentes (*missing values*) reduzindo significativamente a amostra utilizada e, conseqüentemente, a força estatística dos resultados.

Após selecção das variáveis a incluir no modelo, procedeu-se à validação dos pressupostos por intermédio da análise gráfica dos resíduos e ao diagnóstico dos casos influentes. Como forma de melhorar a significância e o ajustamento do método logístico foram excluídos os casos *outliers*.

A qualidade e ajustamento do modelo de regressão logística foram avaliados através da análise do valor do *pseudo-R² de Nagelkerke*, para o teste à qualidade do modelo, e dos resultados do teste de ajustamento de *Hosmer & Lemeshow*. Para testar a significância do modelo foi aplicado o teste do rácio das verosimilhanças.

As propriedades classificativas do modelo foram testadas pela percentagem de resultados classificados correctamente pelo modelo relativamente à percentagem de classificação proporcional por acaso. O modelo de regressão logística foi testado para diversos valores de *cut-off*. Este valor foi definido considerando o objectivo de não perder casos potencialmente preditivos de insucesso terapêutico. Atribuiu-se, assim, maior relevância ao facto de obter um modelo de elevada sensibilidade, com a possibilidade de ocorrência de alguns resultados falsos positivos.

A área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para medir a capacidade do modelo para discriminar os sujeitos com *insucesso terapêutico versus* os sujeitos com *sucesso terapêutico*. A área sob a curva varia entre 0 e 1; sendo que quanto mais próximo de 1 for o seu valor, maior é a capacidade do modelo para discriminar os casos de *insucesso terapêutico* dos casos de *sucesso terapêutico*. Se, por outro lado, o valor da área sob a curva ROC for de 0,5, este facto significa que a capacidade preditiva do modelo se iguala à de uma classificação aleatória.

O modelo logístico ajustado aplicado permitiu calcular a probabilidade do resultado *insucesso terapêutico* ocorrer como função exponencial das variáveis explicativas seleccionadas. A magnitude das associações entre as variáveis foi medida pelo cálculo das *odds ratio* ajustadas entre si (valor exponencial dos coeficientes de regressão), e os respectivos intervalos de confiança de 95%.

2.6 LIMITAÇÕES E ENVIESAMENTOS PREVISÍVEIS

Neste estudo pretendeu-se usar a população de doentes com tuberculose pulmonar em Portugal Continental (tendo em consideração a opção metodológica de limitação geográfica e temporal). Para tal, foi utilizada como fonte de informação o SVIG-TB que colige todos casos diagnosticados e notificados de tuberculose em Portugal. A notificação de um caso de tuberculose, após a sua detecção, ao sistema de informação da tuberculose é obrigatória, sendo a taxa de detecção média da tuberculose entre 2000 e 2007 de cerca de 90% (PORTUGAL.MS.DGS, 2010). Tem-se desta forma informação muito fidedigna e exaustiva que constitui uma aproximação à totalidade dos casos tratados em Portugal Continental, entre 2000 e 2007, não havendo nenhuma evidência de que a perda de casos associada à taxa de detecção condicione a validade deste estudo.

Cabe aqui referir algumas potenciais limitações aos resultados deste estudo relacionadas com a fonte de informação utilizada. Como referido anteriormente, os dados utilizados neste estudo foram recolhidos directamente nos serviços clínicos em formato de papel e posteriormente transcritos, pela mesma, ou por outra pessoa, para um suporte informático. Ora, deste processo poderão decorrer erros, nomeadamente, de compreensão das opções de resposta dos formulários 1 e 2, ou erros de transcrição da informação do suporte em papel para o suporte informático. Como exemplo de potencial fonte de erro refere-se a pergunta relativa à “Data da primeira consulta - qualquer serviço”, que pode originar diferentes interpretações e, conseqüentemente, a introdução de erro nos resultados.

Os resultados preliminares obtidos neste estudo referem-se a um conjunto de variáveis explicativas seleccionadas. A literatura nacional e internacional descreve outros potenciais factores de risco associados ao resultado terapêutico. A inclusão dessas outras variáveis explicativas na análise multivariada poderia modelar o resultado obtido de forma diferente.

3. APRESENTAÇÃO COMENTADA DOS RESULTADOS

3.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO – DIMENSÃO, DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E EVOLUÇÃO

A fonte de informação utilizada no estudo de caso-controlo descrito contém todos os casos de tuberculose pulmonar detectados e notificados no âmbito do sistema de vigilância da tuberculose, para as *coortes* de casos diagnosticados entre 2000 e 2007, com distrito de residência em Portugal Continental, num total de 24 491 casos. Destes, apenas 12,8% são de re-tratamentos, representando 87,2% a proporção de casos novos diagnosticados no período em estudo.

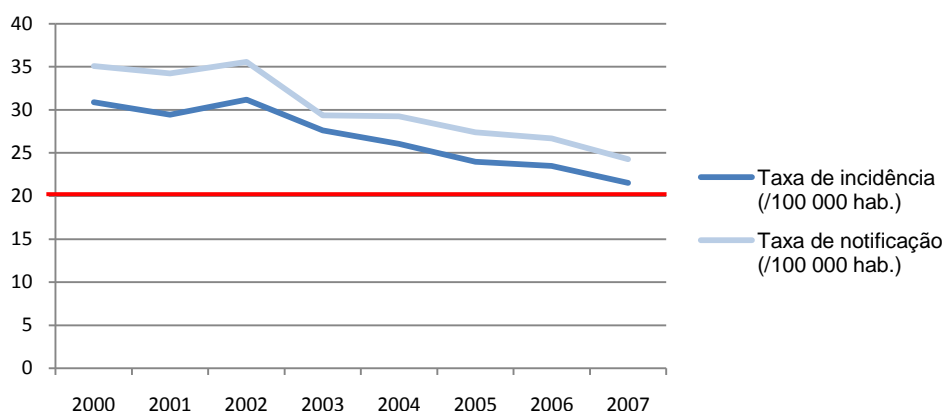
A taxa de incidência notificada de tuberculose pulmonar em Portugal Continental tem vindo a decrescer consistentemente. Na tabela 10 e na figura 12 apresentam-se os valores das taxas de notificação (total de casos novos e de re-tratamento de tuberculose pulmonar, por 100 000 habitantes) e das taxas de incidência notificada (apenas casos novos) (por 100 000 habitantes), por ano de diagnóstico, bem como a variação das mesmas entre 2000 e 2007, calculadas pela diferença entre os valores das taxas nestes anos. Verifica-se, entre 2000 e 2007, uma redução da taxa de notificação de cerca de 11 casos / 100 000 habitantes.

Tabela 10 - Taxas de notificação e taxas de incidência notificada (/ 100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental, por ano de diagnóstico.

Ano de diagnóstico	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Δ (2007-2000)
Taxa de incidência	30,9	29,4	31,2	27,6	26,1	23,97	23,5	21,5	-9,4
Taxa de notificação	35,1	34,2	35,6	29,4	29,3	27,4	26,7	24,3	-10,8

Em Portugal Continental, a taxa de incidência notificada de tuberculose pulmonar foi de 30,9 casos/100 000 habitantes, em 2000, e de 21,5 casos/100 000 habitantes, em 2007, verificando-se uma redução de cerca de 9 casos incidentes por 100 000 habitantes e um decréscimo médio anual de 4,9%. Observou-se, no entanto, em 2002, um pico na taxa de incidência com um valor de 31,2 casos /100 000 habitantes.

Figura 12 - Taxas de notificação e taxas de incidência notificada (/ 100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: evolução de 2000 a 2007.



Apesar do limite de 20 casos incidentes/100 000 habitantes (ilustrado no gráfico com uma linha a vermelho,) que define os países de baixa incidência, ser definido para a totalidade dos casos novos de tuberculose, incluindo todas as formas de tuberculose, observa-se no gráfico acima que, mesmo considerando apenas os casos de tuberculose pulmonar, a taxa de incidência notificada de Portugal Continental não atingia, em 2007, este limite, apresentando uma taxa de incidência de 21,5 casos incidentes/100 000 habitantes. Observa-se, no entanto, e como bem ilustrado pela figura 12, um decréscimo lento mas consistente da incidência e prevalência da tuberculose pulmonar em Portugal Continental, desde 2002.

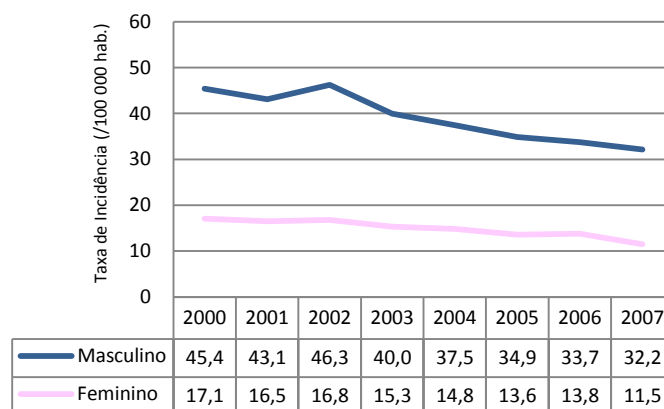
DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR NOTIFICADOS COM DATA DE DIAGNÓSTICO ENTRE OS ANOS 2000 E 2007

A. POR GÉNERO

No que se refere à distribuição por género, e em consonância com a literatura nacional e internacional, verifica-se que 71,7% de todos os casos são do género masculino e 28,3% do género feminino, com uma relação masculino/feminino de 2,5/1, para a média dos 8 anos. Segundo o ECDC (2010), a relação maculino/feminino observada reflecte a sobre-representação do género masculino nos grupos de risco para a tuberculose, como sejam, a título de exemplo, a situação de sem-abrigo, a reclusão e a infecção pelo VIH.

Em Portugal, verifica-se, no entanto, uma ligeira redução da relação masculino/feminino ao longo dos anos, o que traduz uma redução do nível de endemia, como se pode ler do gráfico abaixo, no qual se representa a evolução das taxas de incidência notificada de tuberculose pulmonar, entre 2000 e 2007, por género.

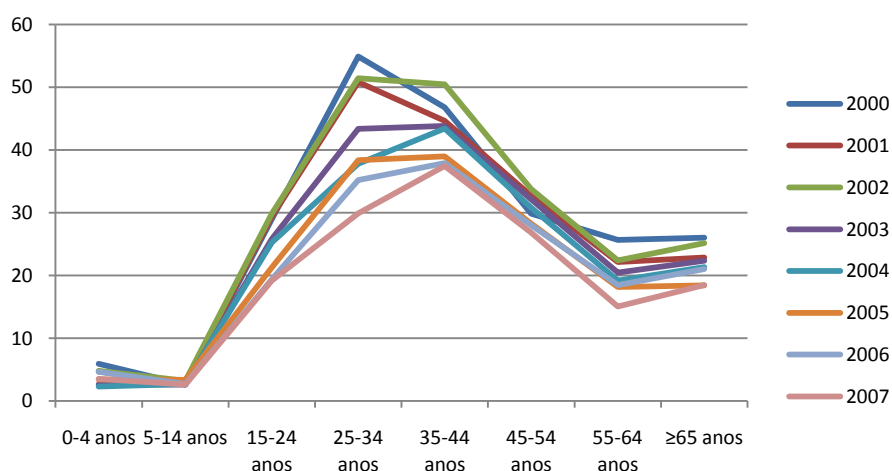
Figura 13 - Taxas de incidência notificada de tuberculose pulmonar por ano de diagnóstico, por género: evolução de 2000 a 2007.



B. POR GRUPO ETÁRIO

Segundo Rieder (2001), “um dos indicadores de progresso no controlo da epidemia da tuberculose é a mudança na estrutura etária das pessoas doentes”. Em sintonia com a literatura, na população estudada, verifica-se uma maior incidência notificada de casos de tuberculose pulmonar nos jovens adultos – entre os 25 e os 44 anos – sendo possível observar uma diminuição da taxa de incidência na generalidade dos grupos etários e uma ligeira deslocação do gráfico para a direita, ao longo dos anos, o que se traduz num aumento da idade mediana dos casos incidentes, de 37 anos em 2000, para 41 anos em 2007.

Figura 14 - Taxas de incidência notificadas de tuberculose pulmonar, por ano de diagnóstico, por grupo etário: evolução de 2000 a 2007.



Segundo o OPSS (2009), “esta é a melhor evidência de que o nível de endemia se está a reduzir de modo consistente - o aumento progressivo da idade mediana dos casos e, também, correspondentemente, a mudança do padrão de distribuição das incidências por grupos etários. Essa mudança significa menor ocorrência de infecções recentes em adultos jovens, enquanto aumenta o peso relativo dos casos resultantes de reactivação de infecções antigas, em idades acima dos 64 anos”.

C. PELO PAÍS DE ORIGEM

Relativamente à proporção de casos com origem noutros países (definidos pelo país de origem), verifica-se que 11,7% dos casos são de imigrantes. Destes, 30,9% são de Angola, 21,4% de Cabo Verde e 8,2% da Guiné-Bissau. A proporção de casos com origem noutros países, em Portugal, é das mais baixas da União Europeia que tem, no seu conjunto, uma proporção de 22,4% de casos de imigrantes (PORTUGAL. MS. DGS, 2010).

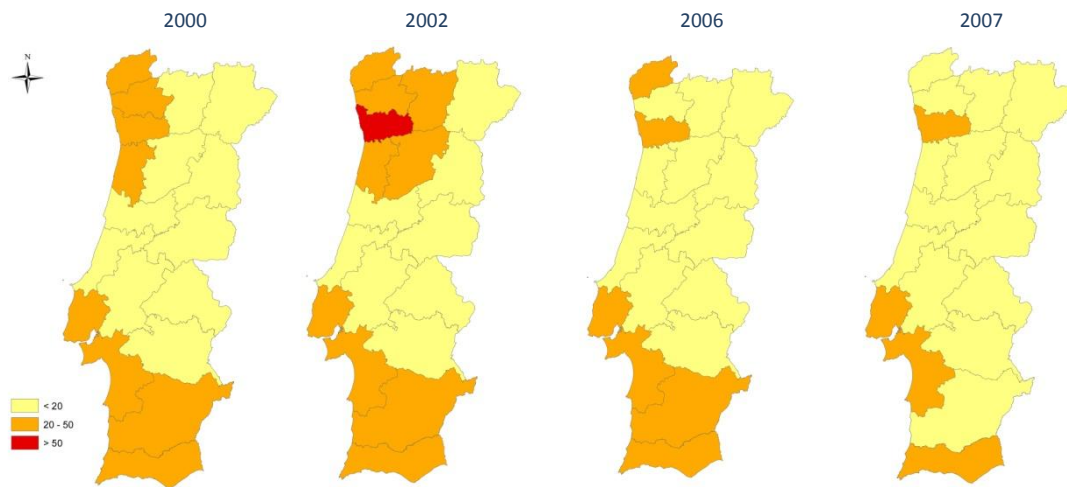
DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR NOTIFICADOS COM DATA DE DIAGNÓSTICO ENTRE OS ANOS 2000 E 2007 ESCALA ESPACIAL: DISTRITO

Como forma de representação gráfica da distribuição por distrito das taxas de incidência notificadas, apresentam-se no anexo III os mapas de Portugal Continental de 2000 a 2007, destacando-se, neste capítulo, os mapas correspondentes aos anos 2000, 2002, 2006 e 2007, seleccionados com o objectivo de melhor caracterizarem a evolução ocorrida entre estes anos. Adicionalmente, o anexo IV inclui, numa apresentação tabelar, as taxas de incidência notificada, por distrito, por ano.

Numa primeira leitura, evidencia-se a elevada heterogeneidade na distribuição geográfica da tuberculose pulmonar em Portugal Continental, sendo esta ainda mais evidente, como se poderá verificar mais à frente, quando se analisa a distribuição geográfica por concelho.

Em 2000, em Portugal Continental, 8 distritos apresentavam uma incidência intermédia de tuberculose pulmonar – Viana do Castelo, Braga, Aveiro, Lisboa, Faro, Setúbal, Beja e Porto – com taxas de incidência notificada superiores a 20 casos/100 000 habitantes. Destes, 5 distritos apresentavam incidências superiores à taxa de incidência média de Portugal Continental – 30,9 casos incidentes por 100 000 habitantes: o Porto (47.4), Beja (43.7), Setúbal (42), Faro (41,5) e Lisboa (35).

Figura 15 - Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição geográfica em 2000, 2002, 2006 e 2007. Os distritos de incidência elevada (>50) são representados a vermelho, os distritos de incidência intermédia são representados a laranja (20-50) e os distritos de incidência baixa (<20) são representados a amarelo.¹⁶



Em 2002, apesar das estratégias implementadas pelo PNT, observou-se ainda um retrocesso nos resultados, em consonância com o pico observado neste ano na taxa de incidência notificada média de Portugal Continental, com o distrito do Porto a apresentar uma taxa de incidência superior a 50 casos por 100 000 habitantes e dois distritos a verem o seu estatuto de baixa incidência a ser alterado para incidência intermédia – Vila Real (23/100 000) e Viseu (21,4/100 000).

Observa-se, no entanto, a partir de 2002 uma redução dos distritos com taxas de incidência elevadas. Os distritos que apresentaram maior diminuição da taxa de incidência, muito influenciado pelas intervenções efectuadas no âmbito do Programa Nacional de Controlo da Tuberculose, foram os distritos de Beja, com uma diminuição entre 2000 e 2007 de cerca de 28 casos por 100 000 habitantes, Setúbal, com cerca de 18 casos por 100 000 habitantes e do Porto com uma redução de cerca de 15 casos por 100 000 habitantes.

No entanto, em 2007, o Porto, com 32,5 casos/100 000, Faro, com 30,5 casos/100 000, Lisboa, com 26,3 casos/100 000, e Setúbal, com 23,6 casos/100 000, apresentavam ainda taxas de incidência notificada que os classificavam como distritos de incidência intermédia. Todos os restantes distritos do Continente apresentavam já, neste ano, incidências baixas.

¹⁶ As classes utilizadas para a representação das taxas de incidência notificadas baseiam-se na classificação adoptada pela DGS.

Destaca-se, contudo, o potencial impacte que a taxa de detecção, diferenciada em cada um dos distritos, possa ter nas respectivas taxas de incidência.

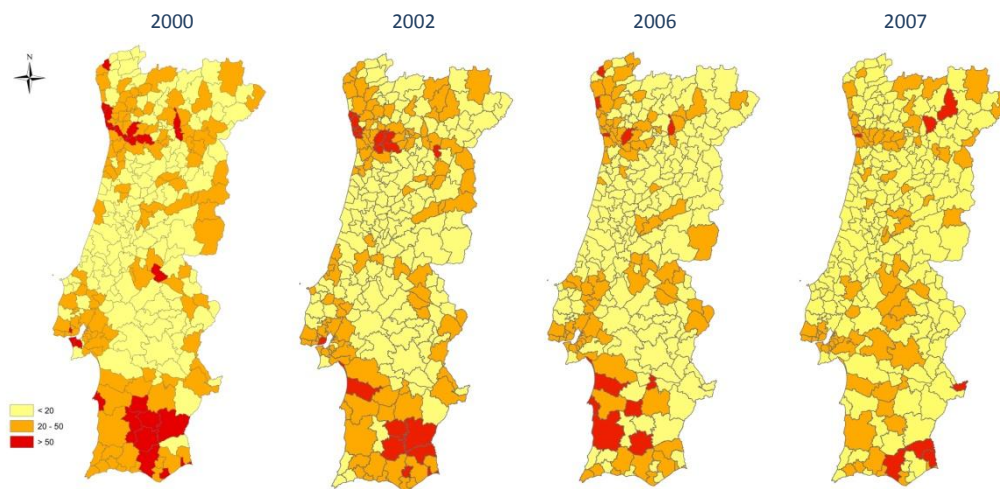
É nos distritos de mais elevada incidência que se acumulam também maiores prevalências dos mais importantes factores de risco para a tuberculose. Segundo Couceiro (2008) “destaca-se a elevada concentração de factores de risco para a tuberculose pulmonar em concelhos do Grande Porto, Grande Lisboa e Península de Setúbal”. A título de exemplo, e confirmando os resultados observados pela autora, verifica-se, na *coorte* dos casos de tuberculose pulmonar diagnosticados entre 2000 e 2007, que, de todos os casos co-infectados pelo VIH, 27,6% estavam localizados no distrito do Porto, 25,4% no distrito de Lisboa e 9,5% no distrito de Setúbal. Observa-se igualmente que 57,9% dos casos ocorridos em doentes com origem noutra país que não Portugal, residem no distrito de Lisboa, 16,1% no distrito de Setúbal, 8,4% no distrito de Faro e 5,5% no distrito do Porto. Para que sejam atingidos os objectivos nacionais de controlo da tuberculose, será necessário intervir nos factores de risco para a doença, alguns aqui referidos, com estratégias adaptadas às diferenças geográficas observadas.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR
NOTIFICADOS COM DATA DE DIAGNÓSTICO ENTRE OS ANOS 2000 E 2007
ESCALA ESPACIAL: CONCELHO

No que se refere à distribuição geográfica das taxas de incidência notificada dos casos de tuberculose pulmonar em Portugal Continental, por concelho de residência, realça-se, uma vez mais, o facto dos mapas correspondentes aos anos não incluídos neste capítulo terem sido remetidos para o anexo V, bem como a apresentação das taxas de incidência por concelho na forma tabelar (anexo VI).

A análise da distribuição epidemiológica da tuberculose pulmonar por concelho evidencia melhor as variações locais já referidas, com largas extensões de baixa incidência, logo desde o ano 2000, sobretudo na Região Centro e Alto Alentejo. Observa-se um alargamento destas extensões de baixa incidência ao longo dos anos em estudo.

Figura 16 - Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição geográfica, em 2000, 2002, 2006 e 2007. Os concelhos de incidência elevada (>50) são representados a vermelho, os concelhos de incidência intermédia são representados a laranja (20-50) e os concelhos de incidência baixa (<20) são representados a amarelo.¹⁶



Observa-se, na representação das taxas de incidência, uma concentração de casos incidentes nos concelhos do Grande Porto, da Grande Lisboa, no Algarve e no Baixo Alentejo.

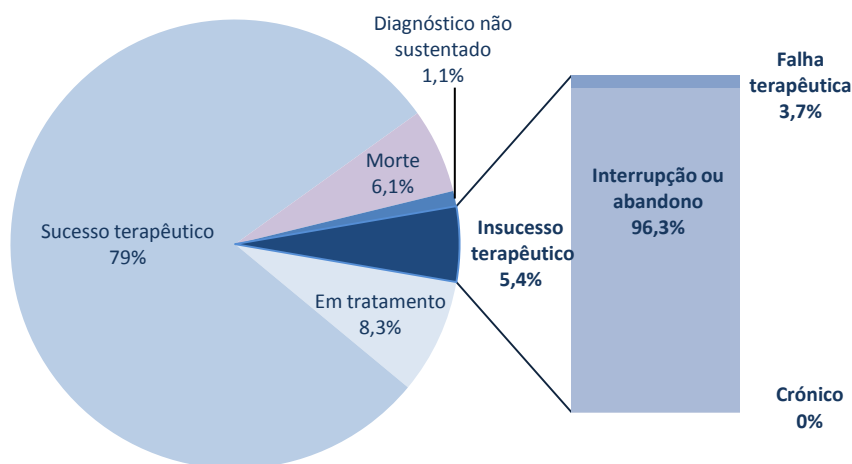
Não obstante o facto de já não se verificar, em 2007, a presença de distritos com incidência elevada, quando se analisa a situação epidemiológica do país ao nível do concelho, verifica-se a existência de 5 concelhos com incidências superiores a 50 casos por 100 000 habitantes – Mirandela, Alijó, Loulé, Barrancos, Porto, Castro Marim e Alcoutim. O facto aqui observado destaca a necessidade das características sociodemográficas de cada concelho, bem como a acessibilidade aos serviços do PNT serem analisadas, por forma a reduzir as heterogeneidades geográficas e permitir que Portugal, no seu todo, atinja o estatuto de país de baixa incidência de tuberculose.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO SEGUNDO O RESULTADO TERAPÊUTICO

A taxa de sucesso terapêutico é um dos indicadores de resultado utilizados para medir o desempenho dos programas de controlo da tuberculose. De acordo com os objectivos deste estudo, foi calculada a taxa de *insucesso terapêutico*, definida como a proporção dos casos de insucesso relativamente a todos os casos detectados e notificados que iniciaram tratamento.

Apresenta-se na figura abaixo a distribuição da proporção média, nos anos de 2000 a 2007, de cada um dos resultados terapêuticos notificados. Verifica-se que 79% de todos os casos são de *sucesso terapêutico* (tratamento completado) e que os casos de *insucesso terapêutico* representam 5,4% de todos os casos cujo resultado terapêutico foi reportado ou que se mantêm em tratamento. Observa-se igualmente que 6,1% de todos os casos resultaram em morte; realça-se o facto da causa da morte não ser especificada, desconhecendo-se se esta está relacionada com a tuberculose.

Figura 17 - Proporção de casos por resultado terapêutico e proporção das subcategorias do resultado *insucesso terapêutico*.



Relativamente aos casos de *insucesso terapêutico*, 96,3% destes são devidos à interrupção ou abandono do tratamento e apenas 3,7% são devidos a situações em que o doente, que anteriormente tinha microscopia ou cultura positiva, permanece, ou se torna positivo, 5 meses ou mais após o início do tratamento (falha terapêutica). Apenas 11 casos, do total da população, apresentaram critérios para serem considerados crónicos, não tendo este valor representatividade.

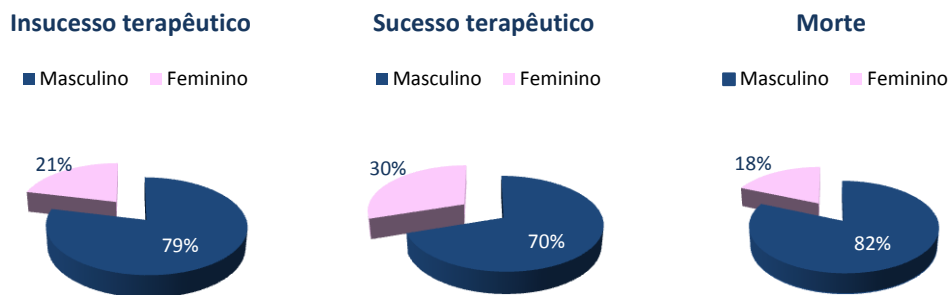
Apresenta-se seguidamente uma caracterização sociodemográfica sumária das categorias de resultado terapêutico – sucesso terapêutico, morte - e, de uma forma mais aprofundada, a categoria

insucesso terapêutico. As categorias diagnóstico não sustentado e em tratamento não foram exploradas, tendo em consideração a finalidade deste estudo.

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS POR RESULTADO TERAPÊUTICO INSUCESSO/SUCESSO/MORTE

A. POR GÊNERO

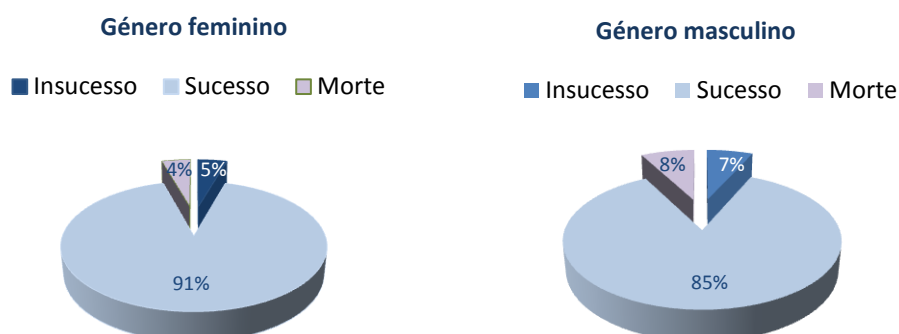
Figura 18 - Proporção de casos de insucesso terapêutico, sucesso terapêutico e morte, por género.



No que se refere à distribuição por género, verifica-se uma proporção cerca de 10% superior de doentes do género masculino nos casos de insucesso, relativamente à mesma proporção nos casos de sucesso terapêutico. Realça-se aqui o facto já referido da proporção masculino/feminino na população em estudo ser de aproximadamente 2,5/1.

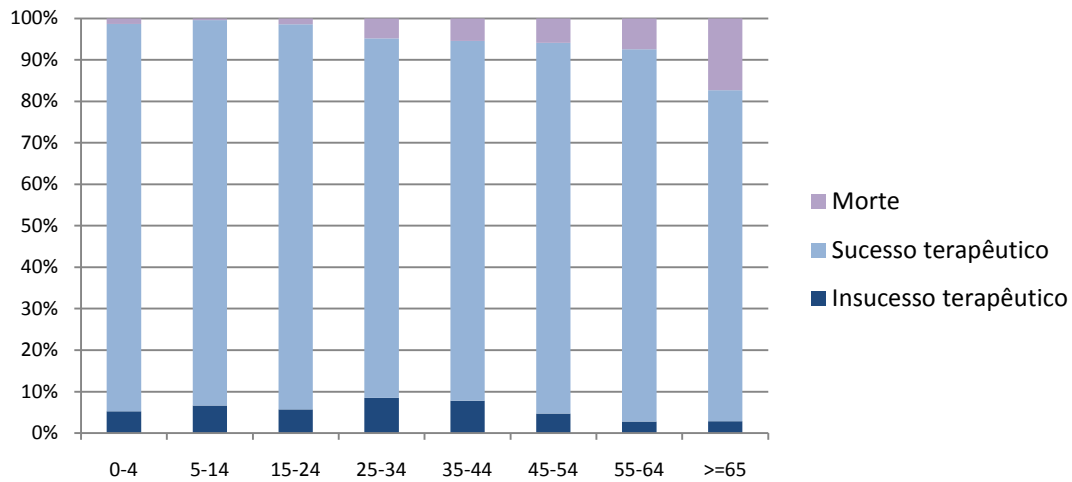
Quando se avalia a proporção de cada um destes resultados terapêuticos por género, observa-se uma maior proporção de resultados de sucesso terapêutico no género feminino, em comparação com a proporção verificada no género masculino, bem como uma maior proporção de casos de insucesso terapêutico no género masculino, como de resto se encontra descrito na literatura internacional (Diel e colegas citados por Fatiregun ; Ojo ; Bamgboye, 2009).

Figura 19 - Proporção de casos do género feminino e masculino por resultado terapêutico.



B. POR GRUPO ETÁRIO

Figura 20 - Proporção de casos por resultado terapêutico em cada um dos grupos etários.

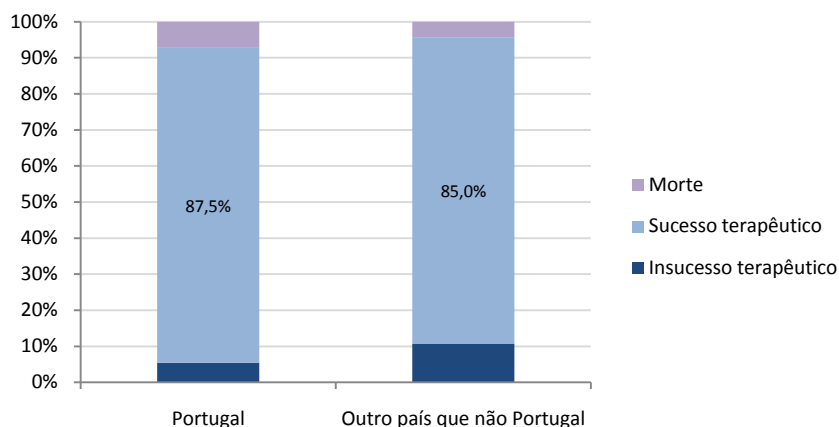


Na distribuição por grupos etários, e por leitura da figura acima, observa-se uma maior proporção de casos de insucesso terapêutico nos grupos etários dos 25 aos 44 anos e uma maior proporção de casos de sucesso terapêutico nos grupos etários dos 0 aos 24 anos. No que se refere ao resultado morte, verifica-se um aumento da proporção destes casos com o aumento da idade, consistente com os resultados de Manissero (2010), que refere que a proporção de casos de morte aumenta com o aumento da idade e que a maior proporção de casos de morte ocorre no grupo etário com mais de 64 anos de idade.

Os resultados apresentados para a distribuição dos resultados terapêuticos por grupo etário encontram-se em consonância com os factos descritos na literatura, que associam os resultados terapêuticos desfavoráveis a uma maior idade (Ai *et al.*, 2010; três estudos citados por Vasankari *et al.*, 2007; Storla ; Yimer ; Bjune, 2008; Farah *et al.*, 2005 e T.S. van der Werf citado por Mishra *et al.*, 2005).

C. PELO PAÍS DE ORIGEM

Figura 21 - Proporção de casos cujo país de origem é Portugal e de casos de doentes estrangeiros, por resultado terapêutico.



Analisando a figura acima, observa-se uma menor, ainda que com uma diferença ligeira, proporção de casos de morte nos doentes estrangeiros, relativamente aos doentes cujo país de origem é Portugal. Contrariamente, verifica-se uma maior proporção de casos de insucesso terapêutico nos doentes em que Portugal não é o seu país de origem. Em consonância com os resultados de Manissero (2010), verificam-se proporções semelhantes, de casos de sucesso terapêutico, quando se compara o país de origem dos doentes. Será de realçar, nestes resultados, o impacto que a distribuição da população nacional e da população dos doentes com origem em países que não Portugal, por grupo etário, possa ter na proporção de casos com resultado terapêutico de morte.

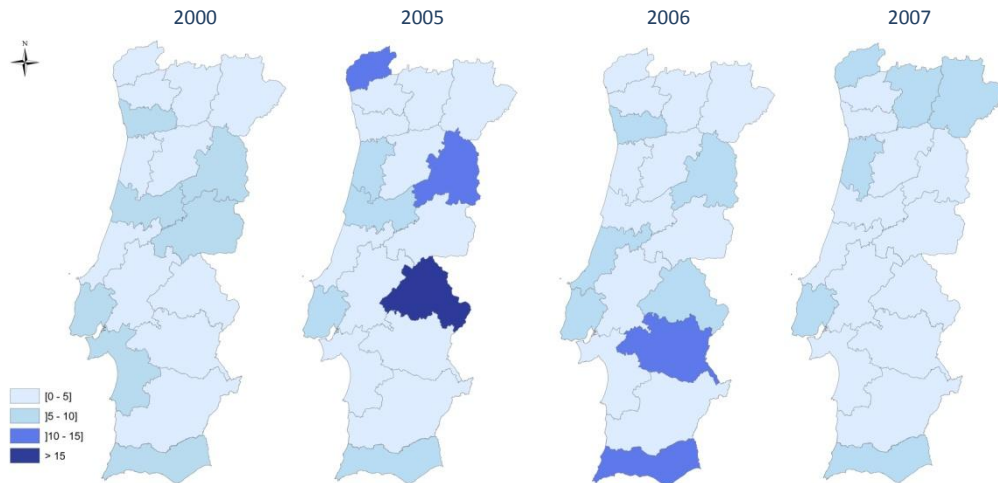
INSUCESSO TERAPÊUTICO: DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA TAXA DE INSUCESSO TERAPÊUTICO

Focando agora a análise nos casos de insucesso terapêutico, e calculando a respectiva taxa para Portugal Continental, observa-se que esta tem vindo a diminuir consistentemente desde 2001, com uma proporção máxima de 8,4% de casos de insucesso terapêutico em 2001 e um mínimo, em 2007, de 4,4%. A diminuição da taxa de insucesso terapêutico apresenta naturalmente uma evolução oposta à evolução da taxa de sucesso terapêutico, já discutida em capítulos anteriores.

A distribuição da taxa de insucesso terapêutico por distrito, entre 2000 e 2007, é apresentada nos mapas abaixo. Destacam-se aqui os mapas dos anos 2000, 2005, 2006 e 2007, constando, uma vez

mais, a totalidade dos mapas, do anexo VII, e a apresentação tabelar das taxas de insucesso, por distrito, no anexo VIII a este documento.

Figura 22 - Taxas de Insucesso terapêutico, para os anos 2000, 2005, 2006 e 2007: distribuição geográfica por distrito.¹⁷



Como já referido, Portugal atingiu o objectivo da OMS (85%) para a taxa de sucesso terapêutico em 2005, mantendo taxas médias nacionais acima deste objectivo desde então. Analisando aqui o insucesso, em oposição ao sucesso terapêutico, observamos uma elevada heterogeneidade da taxa de insucesso em Portugal Continental, quando decompomos ao nível do distrito.

Adicionalmente à heterogeneidade observada, verificam-se consistentemente taxas elevadas de insucesso no distrito de Faro com taxas de insucesso terapêutico entre 10 e 15% nos anos de 2001 a 2003 e de 2006.

Observa-se uma melhoria das taxas de insucesso terapêutico em 2007, nos vários distritos, em consonância com a taxa média para Portugal Continental, destacando-se ainda os distritos de Lisboa, Faro, Aveiro, Vila Real, Bragança e Viana do Castelo, com taxas de insucesso terapêutico superiores a 5%.

A identificação e compreensão dos factores com efeito sobre o resultado terapêutico contribuirão para a redução da heterogeneidade no país na obtenção de elevadas proporções de cura dos doentes e, conseqüentemente de redução da morbilidade e mortalidade por tuberculose.

¹⁷ Para a representação gráfica das taxas de insucesso por distrito, foram definidas 4 classes de igual amplitude, partindo-se do valor 15% como aproximação ao objectivo definido pela OMS para a taxa de sucesso terapêutico (85%).

3.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE RESULTADO TERAPÊUTICO E AS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS

DESCRIÇÃO ESTATÍSTICA DOS FACTORES DE RISCO POR RESULTADO TERAPÊUTICO (INSUCESSO E SUCESSO TERAPÊUTICO) – ANÁLISE BIVARIADA

Apresenta-se, na tabela abaixo, a distribuição do resultado terapêutico em função dos factores de risco, variável a variável, sem controlo dos demais factores. Tendo em consideração os pressupostos já definidos, consideram-se a partir deste ponto, para análise, apenas as categorias de resultado terapêutico insucesso e sucesso (casos e controlos).

Tabela 11 – Distribuição das frequências de resultado terapêutico por variável explicativa.

Variável	Categorias da variável	Insucesso terapêutico n=1338		Sucesso terapêutico n=19 347		Totais n=20 685	
Género	Masculino	1 054	(78,8%)	13 522	(69,9%)	14 606	(70,6%)
	Feminino	254	(21,2%)	5 825	(30,1%)	6 079	(29,4%)
Idade agrupada	0-4anos	8	(0,6%)	142	(0,7%)	150	(0,7%)
	5-14 anos	15	(1,1%)	209	(1,1%)	224	(1,1%)
	15-24 anos	141	(10,6%)	2 300	(12,0%)	2 441	(11,9%)
	25-34 anos	449	(33,7%)	4 583	(23,8%)	5 032	(24,5%)
	35-44 anos	410	(30,8%)	4 578	(23,8%)	4 988	(24,3%)
	45-54 anos	161	(12,1%)	3 059	(15,9%)	3 220	(15,7%)
	55-64 anos	54	(4,1%)	1 759	(9,1%)	1 813	(8,8%)
	≥65 anos	94	(7,1%)	2 599	(13,5%)	2 693	(13,1%)
País de Origem	Outro que não Portugal	266	(19,9%)	2 098	(10,9%)	2 364	(11,5%)
	Portugal	1071	(80,1%)	17 208	(89,1%)	18 279	(88,5%)
Desemprego	Em situação de desemprego	424	(31,7%)	2 579	(13,3%)	3 003	(14,5%)
	S/ situação de desemprego	914	(68,3%)	16 768	(86,7%)	17 682	(85,5%)
Sem-abrigo	Presença do factor de risco	93	(8,4%)	279	(1,6%)	372	(2%)
	Ausência do factor de risco	1 020	(91,6%)	17 082	(98,4%)	18 102	(98%)
Reclusão	Presença do factor de risco	44	(4,0%)	288	(1,7%)	332	(1,8%)
	Ausência do factor de risco	1 067	(96,0%)	17 088	(98,3%)	18 155	(98,2%)
Residência comunitária	Presença do factor de risco	123	(11,1%)	562	(3,2%)	685	(3,7%)
	Ausência do factor de risco	990	(88,9%)	16 743	(96,8%)	17 733	(96,3%)
Dependência alcoólica	Presença do factor de risco	391	(35,4%)	3 146	(18,2%)	3 537	(19,2%)
	Ausência do factor de risco	714	(64,6%)	14 146	(81,8%)	14 860	(80,8%)
Dependência de drogas I.V.	Presença do factor de risco	293	(26,9%)	1 492	(8,7)	1 785	(9,8%)
	Ausência do factor de risco	797	(73,1%)	15 603	(91,3%)	16 400	(90,2%)
Tabaco	Presença do factor de risco	422	(36,0%)	1 683	(9,6%)	2 105	(11,3%)
	Ausência do factor de risco	749	(64,0%)	15 770	(90,4%)	16 519	(88,7%)
TOD	Não programada	254	(21,5%)	4 899	(28,0%)	5 153	(27,6%)
	Programada	929	(78,5%)	12 588	(72,0%)	13 517	(72,4%)
Tratamentos anteriores	Re-tratamento	314	(23,5%)	2 157	(11,1%)	2 471	(11,9%)
	Caso novo	1 024	(76,5%)	17 190	(88,9%)	18 214	(88,1%)
Duração tratamento	>195 dias	662	(49,5%)	14 443	(74,6%)	15 105	(73%)
	<165 dias	571	(42,7%)	633	(3,3%)	1 204	(5,8%)
	165-195 dias	105	(7,8%)	4 271	(22,1%)	4 376	(21,2%)
Resultado do último tratamento	Sem tratamento anterior	1 024	(76,6%)	17 190	(88,9%)	18 214	(88,1%)
	Tratamento completado	103	(7,7%)	1 235	(6,4%)	1 338	(6,5%)
	Interrupção/Abandono	13	(0,97%)	80	(0,4%)	93	(0,5%)
	Insucesso terapêutico	142	(10,6%)	327	(1,7%)	469	(2,2%)

	Crônico	55 (4,1%)	508 (2,6%)	563 (2,7%)		
Variável	Categorias da variável	Insucesso terapêutico n=1338	Sucesso terapêutico n=19 347	Totais n=20 685		
Infecção VIH	Sim	422 (31,5%)	1 972 (10,2%)	2 394 (11,6%)		
	Não	916 (68,5%)	17 375 (89,8%)	18 291 (88,4%)		
Diabetes	Sim	23 (1,7%)	917 (4,7%)	940 (4,5%)		
	Não	1 315 (98,3%)	18 430 (95,3%)	19 745 (95,5%)		
Insuficiência renal crônica	Sim	5 (0,4%)	128 (0,7%)	133 (0,6%)		
	Não	1 333 (99,6%)	19 217 (99,3%)	20 550 (99,4%)		
Doença Hepática	Sim	53 (1,0%)	374 (1,9%)	427 (2%)		
	Não	1 285 (96,0%)	18 973 (98,1%)	20 258 (98%)		
Silicose	Sim	6 (0,4%)	107 (0,6%)	113 (0,5%)		
	Não	1 332 (99,6%)	19 240 (99,4%)	20572 (99,5%)		
Sarcoidose	Sim	1 (0,1%)	7 (0%)	8 (≈0%)		
	Não	1 337 (99,9%)	19 340 (100%)	20 677 (≈100%)		
Outra doença do interstício	Sim	0 (0%)	10 (1%)	10 (≈0%)		
	Não	1338 (100%)	19 337 (99,9%)	20 675 (≈100%)		
Neoplasia do pulmão	Sim	4 (0,3%)	45 (0,2%)	49 (0,2%)		
	Não	1334 (99,7%)	19 302 (99,8%)	20 636 (98%)		
Neoplasia outros órgãos	Sim	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Não	1 338 (100%)	19 347 (100%)	20 685 (100%)		
Linfoma	Sim	0 (0%)	16 (0,1%)	16 (≈0%)		
	Não	1338 (100%)	19 331 (99,9%)	20 669 (≈100%)		
DPOC	Sim	4 (0,3%)	175 (0,9%)	179 (≈0%)		
	Não	1 334 (99,7%)	19 172 (99,1%)	20 506 (≈100%)		
Outra	Sim	60 (4,5%)	1 030 (5,3%)	1 090 (5,3%)		
	Não	1 278 (95,5%)	18 317 (94,7%)	19 595 (94,7%)		
Número de patologias associadas	0	818 (61,1%)	15 025 (77,6%)	15 843 (76,6%)		
	1	466 (34,8%)	3 884 (20,1%)	4 350 (21%)		
	2	50 (3,7%)	415 (2,1%)	465 (2,2%)		
	3/4	4 (0,3%)	23 (0,1%)	27 (0,1%)		
Toxicidade	Toxicidade relevante	93 (10,7%)	1 003 (6,1%)	1 096 (6,3%)		
	S/ toxicidade relevante	773 (89,3%)	15 414 (93,9%)	16 187 (93,7%)		

DESCRIÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES ENTRE O RESULTADO TERAPÊUTICO E CADA UMA DAS VARIÁVEIS EXPLICATIVAS – ANÁLISE BIVARIADA

Tabela 12 – Caracterização das relações significativas entre cada um dos factores de risco e o resultado terapêutico (teste de independência do qui-quadrado e intensidade da associação – odds ratio e seu intervalo de confiança).¹⁸

Variável	Categorias da variável	p value	Odds Ratio (OR)	Odds Ratio IC (95%)
Factores sociodemográficos e económicos				
Género (Feminino – Referência)	Masculino	0,000	1,599	(1,397; 1,829)
Idade agrupada (≥65 anos – Referência)	5-14 anos	0,015	0,504	(0,287; 0,885)
	15-24 anos	0,000	0,590	(0,452; 0,770)
	25-34 anos	0,000	0,369	(0,294; 0,463)
	35-44 anos	0,000	0,404	(0,321; 0,508)
	45-54 anos	0,004	0,687	(0,530; 0,891)
País de Origem (Portugal – Referência)	Outro que não Portugal	0,000	2,037	(1,768; 2,347)
Desemprego (S/situação desemprego – Referência)	Em situação de desemprego	0,000	3,016	(2,669; 3,409)
Sem-abrigo	Presença do factor de risco	0,000	5,582	(4,378; 7,118)
Reclusão	Presença do factor de risco	0,000	2,447	(1,771; 3,380)
Residência comunitária (Ausência factor risco – Referência)	Presença do factor de risco	0,000	3,701	(3,014; 4,545)
Factores de risco individuais				
Dependência alcoólica	Presença do factor de risco	0,000	2,462	(2,164; 2,802)
Dependência de drogas I.V.	Presença do factor de risco	0,000	3,845	(3,329; 4,440)
Tabaco (Ausência factor risco – Referência)	Presença do factor de risco	0,000	5,279	(4,638; 6,009)
Factores relacionados com os Serviços de Saúde				
TOD (Programada – Referência)	Não programada	0,000	0,703	(0,609; 0,810)
Factores clínicos				
Tratamentos anteriores (Caso novo – Referência)	Re-tratamento	0,000	2,444	(2,137; 2,795)
Duração tratamento (165-195 dias - Referência)	>195 dias	0,000	1,864	(1,513; 2,297)
	<165 dias	0,000	36,692	(29,322; 45,915)
Resultado últ. tratamento (Sem tratamento anterior - Referência)	Tratamento completado	0,002	1,400	(1,134; 1,728)
	Interrupção/Abandono	0,001	2,728	(1,513; 4,919)
	Falha terapêutica	0,000	7,290	(5,928; 8,965)
	Crónico	0,000	1,818	(1,366; 2,418)
Infecção VIH	Sim	0,000	4,059	(3,584; 4,597)
Diabetes	Sim	0,000	0,352	(0,232; 0,534)
Número de patologias Associadas (Sem patologia associada – Referência)	1	0,000	2,204	(1,956; 2,483)
	2	0,000	2,213	(1,637; 2,992)
Toxicidade (S/ toxicidade relevante – Referência)	Toxicidade relevante	0,000	1,849	(1,477; 2,314)

¹⁸ No anexo IX é apresentada uma tabela mais completa onde se apresentam todas as relações analisadas.

Tabela 13 - Comparação das medianas das variáveis idade e duração do tratamento nos dois grupos de resultado terapêutico (teste de *Mann-Whitney*).¹⁹

Variável	Insucesso terapêutico	Sucesso terapêutico	<i>p value</i>
	Mediana	Mediana	
Idade	35 anos	40 anos	0,000
Duração do tratamento	193,50 dias	265 dias	0,000

Na análise bivariada, todos os factores testados, à excepção dos grupos etários dos 0 aos 4 anos e dos 55 aos 64 anos, da insuficiência renal crónica e das demoras para a procura dos serviços de saúde e para o diagnóstico/início do tratamento, apresentaram associação estatisticamente significativa com o insucesso terapêutico.

No que se refere aos factores sociodemográficos e económicos, aqueles que apresentaram associações estatísticas fortes com o insucesso terapêutico foram a situação de desemprego (OR=3,016; IC 95%: 2,669-3,409), a situação de sem-abrigo (OR=5,582; IC 95%: 4,378-7,118) e a habitação em residência comunitária (OR=3,701; IC 95%: 3,014-4,545). A situação de desemprego é apresentada por diversos autores como um dos potenciais determinantes do insucesso terapêutico. Retira-se dos resultados apresentados que os doentes em situação de desemprego apresentam um risco cerca de 3 vezes superior de terem um resultado de insucesso no tratamento da tuberculose, quando comparados com os doentes empregados. Resultados similares foram obtidos por Okanurak, Kitayaporn e Akarasewi (2008); estes investigadores observaram existir associação entre a situação de desemprego e a menor capacidade económica dos doentes para suportar os custos associados, por exemplo, às deslocações aos serviços de saúde.

Observa-se também que os doentes sem-abrigo apresentam uma probabilidade cerca de 5,6 vezes superior de insucesso terapêutico, corroborando este resultado os resultados de Pablos-Méndez (1997) que concluiu que a situação de sem-abrigo é um factor preditivo para a não adesão à terapêutica no tratamento da tuberculose. Também um estudo conduzido na cidade de Hamburgo, citado por Faustini, Hall e Perucci (2005) verificou a associação entre a situação de sem-abrigo e a interrupção do tratamento.

Ainda considerando os factores sociodemográficos e económicos, verifica-se existir uma probabilidade cerca de 2,5 vezes superior de insucesso terapêutico entre os doentes que se encontram em situação de reclusão. A confluência de outros factores de risco, como sejam a

¹⁹ No anexo X é apresentada uma tabela mais completa, onde se apresentam as medidas de tendência central e de dispersão, para todas as variáveis quantitativas para as quais foi aplicado o teste de *Mann-Whitney* para comparação das medianas entre os dois grupos de resultado terapêutico.

infecção pelo VIH, o consumo de drogas I.V., o acesso dificultado a cuidados de saúde de qualidade e a informação sobre a doença, poderão justificar a associação observada. A associação entre a não adesão ao tratamento e a situação de residência em instituições confinadas foi observada por Caylà e colegas (2009).

Os resultados revelam que a idade se apresenta como um factor protector quando se utiliza o grupo etário dos doentes com idade superior a 65 anos como grupo etário de referência. Estes resultados vão ao encontro dos resultados obtidos por Farah e colaboradores (2005), num estudo de *coortes* na Noruega, que identificaram a idade avançada, a par da resistência aos antimicrobianos, como factor de risco significativo para o insucesso terapêutico. Também Ai e colegas (2010) encontraram uma associação estatisticamente significativa entre a idade superior a 60 anos e uma menor probabilidade de cura.

A dependência de drogas I.V. (OR=3,845; IC 95%: 3,329-4,440) e o consumo de tabaco (OR=5,279; IC 95%: 4,638-6,009) foram identificados como factores de risco individuais com uma forte associação com o resultado terapêutico. Um estudo de *coortes* na província de Tomsk, na Rússia, identificou o abuso de substâncias como um factor fortemente associado com a falha terapêutica, mantendo-se esta associação na análise multivariada ajustada (Gelmanova *et al.*, 2007). Também dois estudos conduzidos em Espanha e um estudo, já referido, conduzido na cidade de Hamburgo, citados por Faustini, Hall e Perucci (2005), identificaram a associação entre a dependência de drogas I.V. e a interrupção do tratamento. O consumo de drogas I.V. foi ainda identificado como factor preditivo de não adesão à terapêutica no estudo de *coortes* retrospectivo conduzido em Nova Iorque (Pablos-Méndez *et al.*, 1997).

Contrariamente ao expectável, a toma observada directamente não programada apresenta-se como um factor protector do insucesso terapêutico. Considerando a toma directamente observada como uma estratégia de acompanhamento do tratamento dos doentes, procurando reduzir a probabilidade de interrupção ou abandono da terapêutica, o resultado da análise da associação bivariada deste factor seria teoricamente não previsto. No entanto, este resultado poderá ser explicado pelos comportamentos e atitudes de alguns doentes que vêem a sua dignidade e privacidade abalada quando lhes é requerido o acompanhamento directo das tomas de medicação (Storla ; Yimer ; Bjune, 2008). Este resultado pode ainda ser justificado pelo facto dos profissionais de saúde programarem a toma observada directamente para os doentes que, à partida, apresentam factores de pior prognóstico e, opostamente, decidem muitas vezes não a programar para os doentes com factores de melhor prognóstico.

Relativamente aos factores clínicos, a duração do tratamento destaca-se, entre todos os factores, como aquele que apresenta maior magnitude de associação na análise bivariada, com uma *odds ratio* de cerca de 37 quando a duração do tratamento é inferior a 165 dias. Verifica-se uma associação bastante inferior do resultado terapêutico com tratamentos superiores a 195 dias, reforçando o impacto que a interrupção muito precoce do tratamento tem no sucesso terapêutico.

Os doentes com tratamentos anteriores para a tuberculose apresentam um risco cerca de 2,4 vezes superior de insucesso terapêutico. Estes resultados são confirmados pelos resultados de outros estudos, que demonstraram haver associação entre a existência de tratamentos anteriores e o resultado terapêutico do novo tratamento (Santha *et al.*, 2002). Estes resultados foram também observados por Albuquerque e colegas (2001 e 2007) em dois estudos de caso-controlo em Recife, no Brasil e por Caylà e colegas (2009) num estudo de *coortes* prospectivo em Espanha. Sendo a probabilidade de desenvolver multirresistência cerca de 5 vezes superior nos doentes com tratamentos anteriores (WHO, 2010a; WHO, 2010b), a probabilidade de insucesso terapêutico nestes doentes poderá parcialmente ser explicada por esta condição. Na análise bivariada deste estudo, verifica-se um aumento significativo da probabilidade de insucesso terapêutico, quando o resultado do tratamento anterior é de falha terapêutica (OR=7,290; IC 95%: 5,928-8,965).

Os resultados demonstram ainda existir uma associação forte entre a infecção pelo VIH e o insucesso terapêutico (OR=4,059; IC 95%: 3,584-4,597). Também a infecção pelo VIH foi identificada como um factor de risco para o insucesso terapêutico pelos estudos de Albuquerque e colegas (2001 e 2007), tendo-se mantido esta associação na análise multivariada. Este factor foi igualmente identificado no estudo conduzido na cidade de Hamburgo, e nos dois estudos conduzidos em Espanha citados por Faustini, Hall e Perucci (2005).

A existência de mais do que uma patologia associada (OR=2,213; IC 95%: 1,637-2,992) e a presença de toxicidade relevante (OR=1,849; IC 95%: 1,477-2,314) parecem estar associadas ao insucesso terapêutico, na análise bivariada. Analogamente, Ai e colegas (2010) encontraram associações fortes entre a presença de co-morbilidades e a ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos e a não cura dos doentes, tendo a presença de co-morbilidades sido identificada, na população deste estudo, como um dos mais relevantes factores preditivos de não cura. A associação entre a presença de efeitos adversos e a não adesão à terapêutica no tratamento da tuberculose foi também identificada por Okanurak e colegas (2008).

Na comparação das medianas das variáveis idade e duração do tratamento, enquanto variáveis quantitativas contínuas, não agrupadas, nos dois grupos de resultado terapêutico, observam-se, como já verificado, diferenças significativas entre as medianas do grupo dos casos – insucesso terapêutico – e do grupo dos controlos – sucesso terapêutico. Nota-se uma maior idade mediana no grupo dos controlos - 40 anos -, em comparação com a mediana no grupo dos casos – 35 anos. Verifica-se igualmente uma maior duração mediana do tratamento no grupo dos controlos - 265 dias -, também em comparação com a mediana do grupo dos casos – 193,5, em consonância com os resultados da análise das variáveis agrupadas.

3.4 MODELAÇÃO DO RESULTADO TERAPÊUTICO, COM BASE NAS VARÁVEIS EXPLICATIVAS

Tabela 14 - Testes de ajustamento ao modelo.

Teste do rácio das verosimilhanças (<i>p-value</i>)	Pseudo R ² de Nagelkerke	Teste de Hosmer e Lemeshow (<i>p-value</i>)	% casos classificados correctamente (<i>cut-off</i> 0,20)
0,000	0,733	0,841	97,7

No modelo final construído para a análise multivariada ajustada foram incluídos 11 765 casos. Na análise dos resultados dos testes ao modelo conclui-se que este possui capacidade de prever a possibilidade de insucesso a partir das variáveis explicativas incluídas, uma vez que o *p-value* obtido (0,000) para o teste do rácio das verosimilhanças revela que o modelo ajustado é significativo. Por outro lado, o modelo apresenta uma qualidade adequada - pseudo-R2 de Nagelkerke = 0,733 - e os valores estimados pelo modelo são próximos dos valores observados, isto é, o modelo ajusta-se aos dados - a hipótese nula do teste de Hosmer & Lemeshow de não ajustamento do modelo aos dados não é rejeitada: $X^2_{HL} = 4,178$, *p value*=0,841. O modelo construído apresenta ainda uma óptima capacidade preditiva, com uma sensibilidade de 85,7% e uma especificidade de 98%.

Adicionalmente aos testes efectuados, a área sob a curva ROC – *c* = 0,990 – demonstra que o modelo ajustado apresenta uma capacidade discriminante excelente.

Tabela 15 - Determinantes do *insucesso terapêutico*, nas *coortes* de casos de tuberculose pulmonar diagnosticados entre 2000 e 2007, em Portugal Continental.²⁰

Variável	Categorias da variável	p value	Odds Ratio	Odds Ratio IC (95%)
Factores sociodemográficos e económicos				
Idade *		0,000	0,978	(0,966; 0,990)
País de Origem (Portugal – Referência)	Outro que não Portugal	0,000	3,910	(2,443; 6,260)
Sem-abrigo (Ausência factor de risco – Referência)	Presença do factor de risco	0,002	3,919	(1,651; 9,302)
Factores de risco individuais				
Dependência alcoólica	Presença do factor de risco	0,000	2,889	(1,869; 4,468)
Tabaco (Ausência factor risco – Referência)	Presença do factor de risco	0,000	2,913	(1,710; 4,962)
Factores relacionados com os Serviços de Saúde				
TOD (Programada – Referência)	Não programada	0,044	1,610	(1,014; 2,557)
Factores clínicos				
Duração tratamento (165-195 dias - Referência)	<165 dias	0,000	1930,133	(418,621; 8899,247)
Resultado últ. tratamento (Sem tratamento anterior - Referência)	Tratamento completado	0,000	5,818	(2,698; 12,546)
	Interrupção/Abandono	0,000	60,615	(8,427; 435,982)
	Falha terapêutica	0,000	67,345	(27,655; 163,996)
Infecção VIH (Sem patologia associada – Referência)	Crónico	0,000	12,054	(4,290; 33,870)
	Sim	0,000	5,173	(2,863; 9,349)

* A variável idade foi incluída no modelo enquanto variável quantitativa contínua.

Após ajustamento para todas as variáveis, torna-se ainda mais evidente a associação entre os tratamentos com duração inferior a 165 dias e o resultado de insucesso terapêutico, com uma *odds ratio* de muito elevada dimensão – 1930,133.

No que se refere aos restantes factores, verifica-se uma elevada força de associação entre os resultados de tratamentos anteriores e o resultado terapêutico, demonstrando existir uma probabilidade cerca de 60 vezes superior de um doente cujo resultado terapêutico anterior é de interrupção/abandono (OR=60,615; IC 95%: 8,427-435,982) ou de falha terapêutica (OR=67,345; IC 95%: 27,655-163,996) apresentar um resultado terapêutico de insucesso no novo tratamento da tuberculose. Em oposição aos resultados obtidos na análise bivariada, não parece existir associação entre a existência de resultados anteriores *per si* e o resultado terapêutico.

²⁰ Os resultados completos obtidos na análise multivariada constam do anexo XI a este documento, aqui serão apenas apresentadas as associações estatisticamente significativas.

A manutenção de anteriores padrões de atitudes, comportamentos, condições sociais e económicas pode fundamentar a elevada probabilidade dos doentes com interrupção ou falha terapêutica em tratamentos anteriores terem resultados de insucesso no tratamento actual da tuberculose.

No que se refere aos factores sociodemográficos e económicos, e ainda que com pouca expressividade, a idade como variável quantitativa contínua, com valores em crescendo, apresenta-se como factor protector do insucesso terapêutico. De acordo com os resultados obtidos, a probabilidade de insucesso terapêutico decresce cerca de 2% por cada ano de idade.

O país de origem (OR=3,910; IC 95%: 2,443-6,260), a dependência alcoólica (OR=2,889; IC 95%: 1,869-4,468) e a infecção pelo VIH (OR=5,173; IC 95%: 2,863-9,349) apresentam maior força de associação com o resultado terapêutico de insucesso na análise ajustada, comparativamente com os resultados da análise não ajustada para as restantes variáveis.

A procura de uma melhoria das condições económicas, de melhores oportunidades de emprego, a fuga a problemas crónicos de subdesenvolvimento, a queda dos regimes comunistas na Europa de Leste, a fuga a situações de violação dos Direitos Humanos, à guerra e a conflitos étnicos, leva a que um grande número de indivíduos migre para o nosso país (e outros). Motivado por barreiras linguísticas, culturais, pela falta de recursos económicos, pela quebra de laços familiares, a população imigrante vive maioritariamente à margem da sociedade do país de acolhimento, em isolamento. Estes factores, entre outros, tornam a população imigrante particularmente vulnerável, constituindo este facto, não só um factor de risco de doença, mas também um importante determinante do resultado terapêutico. A associação entre o país de origem e a interrupção ou abandono do tratamento foi também observada por dois estudos conduzidos em Itália e um estudo na Suíça, citados por Faustini, Hall e Perucci (2005).

A associação entre a dependência alcoólica e a interrupção ou abandono do tratamento, sendo a não adesão ao tratamento uma das principais causas de resistência aos antibióticos antituberculosos nos doentes com hábitos de consumo de álcool foi identificada por diversos autores (ECDC; M.C. Raviglione, D.E. Snider e A. Kochi; J.P. Taylor, D. Bergmire-Seat e L. Suarez citados por Albuquerque *et al.*, 2001). Esta associação foi também observada no estudo de caso-controlo de Albuquerque e colegas (2001) e no estudo de Santha e colegas (2002) desenvolvido no Sul da Índia. Considerando os elevados padrões de consumo de álcool em Portugal, sobretudo em determinadas regiões do país, este determinante poderá ter um impacte significativo no resultado terapêutico, com potenciais heterogeneidades geográficas.

Já a situação de sem-abrigo (OR=3,919; IC 95%: 1,651-9,302) e o consumo de tabaco (OR=2,913; IC 95%: 1,710-4,962) vêm a sua força de associação reduzida na análise ajustada. O consumo de tabaco foi identificado como factor de risco individual num estudo de *coortes* no Sul da Índia, confirmando a associação significativa deste factor com a falha terapêutica, mesmo entre os doentes sem tuberculose multirresistente (Santha *et al.*, 2002).

Por outro lado, a toma observada directamente, não programada, que surge como factor protector do insucesso na análise bivariada, é identificada como um factor independente, preditor de insucesso terapêutico (OR=1,610; IC 95%: 1,014-2,557) na análise ajustada para os restantes factores. Este resultado confirma a teoria apresentada para justificar os resultados da análise bivariada, quando os resultados são ajustados para a influência das restantes variáveis.

Na análise multivariada, verifica-se que o género, a situação de desemprego, a reclusão, a residência comunitária, o consumo de drogas I.V. e a existência de tratamentos anteriores *per si* não apresentam associação com o resultado terapêutico, nem capacidade de o predizer.

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Este capítulo completa as apreciações de validade e de interpretação dos resultados já feitas no capítulo de métodos e ao longo da apresentação dos resultados.

Desconhece-se a proporção exacta do total de casos de tuberculose pulmonar, ocorrida em Portugal Continental, que é detectada e tratada pelo PNT. No entanto, e tendo em conta a taxa de detecção estimada, considera-se que o conjunto de unidades de observação utilizado neste estudo, que corresponde aos casos de tuberculose pulmonar detectados e notificados ao SVIG-TB, tem uma elevada representatividade, no que respeita à totalidade dos casos de tuberculose pulmonar ocorridos em Portugal Continental. Realça-se ainda que o estudo se refere ao tratamentos dos casos, que se pressupõe que não aconteça nos doentes não detectados e não-notificados.

A fonte de informação utilizada apresenta, como discutido em capítulos anteriores, algumas limitações relacionadas com a definição operacional de algumas variáveis. Destaca-se aqui a variável *tabaco*, cuja ausência de definição operacional faz incluir num mesmo valor da variável, todos os doentes que referiram ser consumidores de tabaco, independentemente do nível de consumo. Adicionalmente, sendo esta variável resultante de uma pergunta aberta relativa aos factores de risco presentes (vide Anexo I), antecipa-se que este factor de risco possa não ser identificado para todos os doentes fumadores. Desta forma, afigura-se relevante destacar o potencial viés de subvalorização devido a este facto, nos resultados, a par da enorme imprecisão do valor “fumador”.

Realça-se igualmente o possível efeito associado aos factores *demora para a procura dos serviços de saúde e demora para o diagnóstico/início do tratamento*. Pela constatação dos valores extremos que estas variáveis tomam, é pertinente pôr em causa a qualidade das definições operacionais ou do preenchimento das *data de início dos sintomas/data da primeira consulta em qualquer serviço/data de início do tratamento ou do diagnóstico actual*, que dão origem às ditas variáveis, e que estarão a ter grande impacto na conclusividade relativa a estes factores.

Por outro lado, a variável toma observada directamente apresenta os valores programada/não programada. A definição operacional desta variável está relacionada com a decisão do profissional de saúde de implementar, ou não, uma estratégia de seguimento do tratamento dos doentes, não sendo, no entanto, possível concluir se esta estratégia foi de facto implementada, e com que

qualidade. Também esta definição poderá resultar em incorrectas interpretações dos resultados obtidos já que esta estratégia poderá ser diferenciadamente programada para os doentes que, de acordo com a interpretação do profissional de saúde, terão maior risco de não adesão à terapêutica, e, só por isso, uma maior probabilidade de insucesso terapêutico.

Vários estudos identificaram o género como um factor preditivo do resultado terapêutico, quer identificando o género feminino como factor preditivo de sucesso (Lienhardt *et al.*, 1998; Okanurak ; Ktayaporn ; Akarasewi, 2008), quer identificando o género masculino como factor preditivo de interrupção da terapêutica (Santha *et al.*, 2002). Não obstante, e tendo o género sido identificado como factor de risco também na análise não ajustada deste estudo, este não foi identificado como factor de risco independente na análise multivariada.

Foi identificada uma enorme interacção entre os diversos factores de risco considerados na literatura nacional e internacional, uns incluídos na análise, outros não. Assim, não se pode valorizar o impacte individual que cada um dos não incluídos terá nos resultados terapêuticos. Entre os não incluídos, destaca-se a resistência aos antituberculosos. Esta resistência é apresentada por diversos autores como um dos mais relevantes determinantes do resultado terapêutico. A exclusão da resistência, como factor de risco do insucesso terapêutico neste estudo, poderá limitar os resultados obtidos, não sendo, no entanto, possível estimar o efeito desta limitação.

As definições adoptadas pela OMS, assim como pela DGS, para o resultado terapêutico, apresentam-se como medidas de resultado e de processo. A interrupção ou abandono do tratamento é uma medida de processo, não sendo possível determinar, com os dados disponíveis, se o doente que interrompeu o tratamento apresenta um resultado de cura, convertendo-o então num caso de sucesso terapêutico. Sendo esta definição transversalmente utilizada nos estudos já desenvolvidos, deveria poder ser considerada também na presente investigação.

Também a limitação associada à componente retrospectiva deste estudo deverá aqui ser referida, no sentido em que limita a informação disponível àquela que fora recolhida no passado, com outros critérios que não os desta investigação, não sendo possível a sua confirmação ou a recolha de dados adicionais.

Quanto à validade externa, verifica-se que os resultados obtidos no presente estudo foram igualmente observados em outros, desenvolvidos em populações de países que, pelas suas características demográficas e sociais, ou pela aparente semelhança no que se refere às

características epidemiológicas da tuberculose, se assemelham a Portugal. Também estudos realizados em países cujas semelhanças populacionais não se encontram identificadas, explicitados ao longo do capítulo da apresentação comentada dos resultados, observaram resultados semelhantes aos obtidos no presente estudo.

Assim, num estudo prospectivo em doentes com tuberculose diagnosticados entre 2006 e 2007 por clínicos pertencentes à Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica, o país de origem (outro que não Espanha), a residência em instituições confinadas, a existência de tratamentos anteriores para a tuberculose e o consumo de drogas I.V. foram identificados como factores associados à não adesão à terapêutica (Caylà *et al.*, 2009).

Já estudos prospectivos desenvolvidos pela Associação Italiana de Pneumologistas Hospitalares, citados por Faustini, Hall e Perucci (2005), demonstraram igualmente a associação entre o país de origem e a interrupção do tratamento. Esta associação foi também verificada num estudo realizado na Suíça em doentes diagnosticados em 1996 (Faustini ; Hall ; Perucci, 2005).

Um estudo desenvolvido em Espanha, em várias comunidades autónomas, citado pelos mesmos autores, identificou o consumo de drogas I.V. e a co-infecção pelo VIH como factores de risco para o insucesso terapêutico. Já um estudo na Alemanha, citado também por Faustini, Hall e Perucci (2005), identificou as situações de sem-abrigo, de consumo de drogas e de dependência alcoólica, como factores associados à interrupção do tratamento numa população de doentes residentes na cidade de Hamburgo.

Não obstante as limitações já apontadas, o SVIG-TB, enquanto fonte de informação utilizada neste estudo, demonstrou apresentar suficiente qualidade para aplicação em investigação sobre diversos aspectos do controlo da tuberculose.

5. CONCLUSÕES, RECOMENDAÇÕES E POTENCIAIS ESTUDOS FUTUROS

A análise da distribuição dos doentes com tuberculose pulmonar diagnosticados entre 2000 e 2007 em Portugal Continental, evidencia a elevada proporção de casos incidentes no conjunto dos casos de tuberculose pulmonar notificados (87,2%, sendo que apenas 12,8% são casos de re-tratamento), o que é uma indicação indirecta de sucesso terapêutico. Esta análise também revela uma elevada representatividade do género masculino na totalidade dos casos (71,7%), o que evidencia o estado de endemia da tuberculose no país; também a significativa proporção de doentes jovens-adultos, pertencentes aos grupos etários dos 25 aos 44 anos (cerca de 50%) observada, traduz este estado de endemia e reforça a pertinência da investigação.

Por sua vez, a análise dos resultados terapêuticos mostra que cerca de 79% dos doentes apresentou um resultado terapêutico de sucesso. Realça-se o facto do cálculo da taxa de sucesso terapêutico, no âmbito deste estudo, ter sido efectuada considerando a totalidade dos doentes pulmonares, independentemente dos resultados de cultura ou baciloscopia. Aproximadamente 5,4% de todos os doentes apresentaram resultado terapêutico de insucesso, sendo que 96,3% destes ocorreram por interrupção ou abandono da terapêutica.

Na análise exploratória dos determinantes do resultado terapêutico desenvolvida com base nos pressupostos e limitações já apresentados, identificam-se, com bastante segurança, como determinantes com capacidade preditiva: a dependência alcoólica (OR=2,889; IC: 1,869-4,468), o país de origem (OR=3,910; IC: 2,443-6,260), a situação de sem-abrigo (OR=3,919; IC: 1,651-9,302), a co-infecção pelo VIH (OR=5,173; IC: 2,863-9,349), um resultado de interrupção no tratamento anterior da tuberculose (OR=60,615; IC: 8,427-435,982), falha terapêutica no tratamento anterior da tuberculose (OR=67,345; IC: 27,655-163,996) e a duração do tratamento inferior a 165 dias (OR=1930,133; IC: 418,621-8899,247).

Considerando os resultados obtidos neste estudo, um doente imigrante, que viva em situações de habitação muito precárias, com padrões de dependência alcoólica, com experiência de resultados desfavoráveis a tratamentos anteriores para a tuberculose e co-infectado pelo VIH, apresenta uma acumulação de factores de risco que lhe confere uma elevadíssima probabilidade de insucesso

terapêutico. Estes factores de natureza biológica, clínica e social, uma vez identificados no início do tratamento, têm um elevado valor prognóstico quanto ao resultado do tratamento e proporcionam um fundamento quantitativo para que haja convicção nas decisões de acompanhamentos diferenciados.

Os determinantes identificados na análise ajustada para o efeito dos restantes factores, evidenciam o enorme impacto que o contexto social tem sobre o controlo da tuberculose conseguido. E por isso realçam a necessidade de definir e implementar acções integradas que englobem outros sectores, que não apenas o da saúde, por forma a melhorar o resultado terapêutico, através da influência sobre os preditores modificáveis.

Na população deste estudo, cerca de 11% dos doentes com origem em outros países tiveram um resultado terapêutico de insucesso, em comparação com 5,9% dos doentes portugueses. Refere-se ainda que uma grande proporção dos doentes imigrantes tem origem em países de elevada prevalência de tuberculose. Conclui-se, assim, como necessária a instituição de estratégias especiais dirigidas a este grupo, em coordenação com as políticas de integração dos imigrantes, por forma a garantir a acessibilidade à informação sobre a doença e sobre os comportamentos promotores da saúde, bem como a acessibilidade a cuidados de saúde de qualidade.

A elevada taxa de interrupção ou abandono da terapêutica, como motivo mais representativo de insucesso terapêutico, bem como a identificação da capacidade preditiva de um resultado de interrupção num tratamento anterior no resultado do tratamento actual, realçam a necessidade de reforçar as intervenções de educação da saúde focando a doença e os seus tratamentos, como forma de aumentar a compreensão dos doentes sobre a sua doença, sintomas, efeitos secundários dos medicamentos e a importância do correcto cumprimento da terapêutica. O impacto sobre a adesão à terapêutica que a relação que os profissionais de saúde estabelecem com os doentes tem e, por sua vez, a confiança que os doentes precisam de estabelecer com os profissionais de saúde, precisam de ser melhor conhecidos no contexto da psicologia da saúde, para que se modifiquem os comportamentos e as atitudes como maior efeito no resultado terapêutico.

Sugere-se ainda que sejam promovidas acções adequadas a situações especiais, como sejam a dependência alcoólica e outras, devendo ser focadas, não apenas no determinante próximo, mas nos problemas que lhe estão associados, devendo ser integradas em programas holísticos que se dirijam aos vários comportamentos prognósticos de interrupção ou abandono, passando pela prestação de suporte familiar e social.

Será ainda fundamental reforçar a interligação dos Programas Nacionais de Controlo da Tuberculose e de Controlo da SIDA, como meio de neutralizar os diversos factores de risco associados aos doentes co-infectados pelo VIH.

A falha terapêutica parece encontrar-se grandemente associada às características clínicas do doente e à terapêutica instituída; sendo este resultado pouco representativo na população estudada, propõe-se como estudo futuro, a análise independente dos determinantes do resultado terapêutico nos grupos de doentes com falha terapêutica, procurando analisar potenciais diferenças nos determinantes deste resultado, em comparação com os determinantes do resultado interrupção ou abandono da terapêutica.

Será igualmente pertinente a análise, em separado e comparada, dos determinantes do resultado terapêutico no grupo dos casos novos de tuberculose, e no grupo dos doentes com tratamentos anteriores para a tuberculose, dada a força da associação dos resultados de tratamentos anteriores para a tuberculose observada na população que se estudou, que incluiu indistintamente casos novos e de re-tratamento.

Como já referido, considera-se também relevante a análise posterior dos determinantes da interrupção da terapêutica considerando a inclusão de outros factores identificados na literatura e cuja informação não se encontrava disponível para inclusão no presente estudo.

Com os estudos propostos, é expectável que se alcance um nível de conhecimento que conduza à definição de um modelo prognóstico de risco, passível de classificar os doentes por perfis de risco de insucesso terapêutico. Esta informação permitirá ao profissional de saúde, com base nas características iniciais do doente, enquadrá-lo desde logo em perfis baixos, médios ou elevados de risco de insucesso e, assim, aplicar fundamentada, discriminada e otimizada os recursos que potenciem a probabilidade de sucesso terapêutico da tuberculose.

No contexto social e económico no qual a problemática da tuberculose e do seu controlo se insere, é premente, a racionalização dos recursos, sem que nunca seja esquecido o objectivo da melhoria da saúde das comunidades. Como tal, a seleção positiva dos doentes com tuberculose, no sentido de dirigir acções “feitas à medida” das necessidades impostas pelos determinantes do resultado, constitui-se como uma medida de racionalização e de procura da melhoria dos resultados do PNT e, globalmente, do controlo da tuberculose.

“

Porque o prazer da saúde não consiste em ouvir, como no caso das doces harmonias e suaves vozes, nem tão-pouco ver, como no das figuras formosas e bem proporcionadas, mas sente-se, pelo contrário, com todos os sentidos humanos, tanto exteriores como interiores, e ainda na fantasia; e quando se não tem, não só se deseja com apetite sensitivo, mas também com a própria vontade governada pela razão. De sorte que é uma deleitação honesta, muito embora com a continuação da posse costume ser subestimada.

“

Leão Hebreu, citado por Cardoso (2008)

BIBLIOGRAFIA

AGUIAR, P. – Guia prático Climepsi de estatística em investigação epidemiológica : SPSS. 1ª edição. Lisboa : Climepsi Editores, 2007. ISBN 978-972-796-281-5.

AI, X. *et al.* - Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province, China : a case control study. [Em linha]. *BMC Public Health*. 10 (2010) doi: 10.1186/1471-2458-10-112. [Consult. 22 Mar. 2010]. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/112>.

AKUGIZIBWE, P. ; RAMAKANT, B. - Challenges for community role in tuberculosis response. *Lancet*. 375 : 9731 (2010) 2059-61.

ALBUQUERQUE, M. *et al.* – Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. [Em linha]. *Cadernos de Saúde Pública*. 23 : 7 (2007) 1573-1582. [Consult. 14 Mar. 2010]. Disponível em <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v23n7/08.pdf>.

ALBUQUERQUE, M. *et al.* - Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. [Em linha]. *PanAmerican Journal of Public Health*. 9 : 6 (2001) 368-375. [Consult. 14 Mar. 2010]. Disponível em <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v9n6/5380.pdf>.

ALVES, J. – Controlo da tuberculose em Portugal : papel da terapêutica, recomendações e práticas. Lisboa: ENSP/UNL, 2008. Tese de Mestrado em Saúde Pública.

ATUN, R. *et al.* - Health-system strengthening and tuberculosis control. *Lancet*. 375 : 9732 (2010) 2169-2178.

BEAGLEHOLE, R. ; BONITA, R. ; KJELLSTRÖM, T. – Epidemiologia básica. 1ª edição. Lisboa : Escola Nacional de Saúde Pública, 2003. ISBN 972-98811-2-X.

BLUMBERG, H.M. *et al.* - Tuberculosis on the move. *Lancet*. 375 : 9732 (2010) 2127-2129.

BRAUNWALD, E. *et al.* - Harrison medicina interna. 15ª ed. Rio de Janeiro : McGraw Hill, 2002.

BRIZ, T. *et al.* - O controlo da tuberculose em Portugal : uma apreciação crítica epidemiológica global. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 27 : 1 (2009) 19-54.

CARDOSO, A. – A abertura de novos mundos : a via médica. In SAKELARIDES, C.; ALVES, M.V. – Lisboa, Saúde e Inovação. Lisboa: Gradiva, 2008. ISBN 978-989-95960-0-9.

COUCEIRO, M. L. – Lugar e risco : para uma geografia da tuberculose pulmonar. Lisboa : ENSP. UNL, 2008. Tese de Mestrado em Saúde Pública.

DAS, P. ; HORTON, R. – Tuberculosis : time to accelerate progress. *Lancet*. 375 : 9728 (2010) 1755-1757.

DAWSON, B. ; TRAPP, R. – Bioestatística básica e clínica. 3ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2003. ISBN 85-86804-32.0.

DITAH, I.C. *et al.* - Monitoring tuberculosis treatment outcome : analysis of national surveillance data from a clinical perspective. *Thorax*. 63 (2008) 440-446.

DONALD, P.R. ; MARAIS, B.J. ; BARRY, C.E. - Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet*. 375 : 9729 (2010) 1852-1854.

ECDC. WHO - Tuberculosis surveillance in Europe 2008, Stockholm : European Centre for Disease Control. World Health Organization, 2010. [Em linha]. [Consult. 26 May 2010]. Disponível em http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/78856/E93600.pdf.

ESCOVAL, A. - Prefácio I. In Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares/Associação Portuguesa para o Desenvolvimento Hospitalar - O Futuro da Saúde em Portugal. Lisboa: Companhia das Ideias, 2007. Depósito legal 253574/07.

FARAH, M.G. *et al.* - Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. [Em linha]. *BMC Public Health*. 5 : 14 (2005). [Consult. 22 Mar. 2010]. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/5/14>.

FATIREGUN, A.A. ; OJO, A.S. ; BAMGBOYE, A.E. - Treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients at treatment centers in Ibadan, Nigeria. [Em linha]. *Annals of African Medicine*. 8 : 2 (2009) 100-104. [Consult. 14 Mar. 2010]. Disponível em <http://www.annalsafrmed.org/article.asp?issn=1596-3519;year=2009;volume=8;issue=2;spage=100;epage=104;aulast=Fatiregun>.

FAUSTINI, A. ; HALL, A.J. ; PERUCCI, C.A. - Tuberculosis treatment outcomes in Europe : a systematic review. [Em linha]. *European Respiratory Journal*. 26 : 3 (2005) 503–510. [Consult. 14 Mar. 2010]. Disponível em <http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/26/3/503>.

FERNANDEZ DE LA HOZ, F. ; MANISSERO, D. (on behalf of the Tuberculosis Disease Programme) - A framework action plan to fight tuberculosis in the European Union. [Em linha]. *Euro Surveillance*. 13 : 12 (2008) 1. [Consult. 24 Jan. 2010]. Disponível em <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8074>.

FERRARA, G. *et al.* - Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 9 : 5 (2005) 507–513.

FRIEDEN, T. - Can tuberculosis be controlled? [Em linha]. *International Journal of Epidemiology* 31 : 5 (2002) 894-899. [Consult. 17 Feb. 2010]. Disponível em <http://ije.oxfordjournals.org/cgi/reprint/31/5/894>.

FRIEDEN, T. - Tuberculosis control : critical lessons learnt (editorial). [Em linha]. *Indian Journal of Medical Research*. 121 (2005) 140-142. [Consult. 24 Feb. 2010]. Disponível em: <http://www.icmr.nic.in/ijmr/2005/March/Editorial2.pdf>.

GELMANOVA, I.Y. *et al.* - Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation : non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. [Em linha]. *Bulletin of the World Health Organization*. 85 : 9 (2007) 703-711; A-C. [Consult. 17 Feb. 2010]. Disponível em <http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v85n9/a16v85n9.pdf>.

GREENE, J.A. - An ethnography of nonadherence : culture, poverty, and tuberculosis in urban Bolivia. *Culture, Medicine and Psychiatry*. 28 (2004) 401-425.

HORNICK, D.B. – Tuberculosis. In WALLACE, R.B. - Maxey-Rosenau-Last public health and preventive medicine. 15th edition. New York : McGraw Hill, 2008. 248-257. ISBN 978-0-07-144198-8.

IUATLD - Management of tuberculosis : a guide to the essentials of good practice. 6th edition. Paris : International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://www.theunion.org/component/option,com_guide/Itemid,79/.

LASERSON, K.F. ; WELS, C.D. - Reaching the targets for tuberculosis control : the impact of HIV. [Em linha]. *Bulletin of the World Health Organization*. 85 : 5 (2007) 377-386. [Consult. 21 Feb. 2010]. Disponível em <http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v85n5/a16v85n5.pdf>.

LAST, J.M. – Um dicionário de epidemiologia. 2^a edição. Lisboa : Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde, 1988. ISBN 972-675-038-5.

LÖNNROTH, K. *et al.* - Tuberculosis control and elimination 2010-50 : cure, care, and social development. *Lancet*. 375 : 9728 (2010) 1814-1829.

LUÍS, A.S. – Relações imunopatogénicas entre o mycobacterium tuberculosis e o hospedeiro humano. In PINA, J. – A tuberculose na viragem do milénio. Lisboa : Lidel, 2000. Dep. Legal nº 137842/99.

MANISSERO, D. *et al.* - Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area : efforts needed towards optimal case management and control. [Em linha]. *Eurosurveillance*. 15 : 11 (2010) 1-9. [Consult. 21 Mar. 2010]. Disponível em <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19514>.

MAROCO, J. – Análise estatística com utilização do SPSS. 3^a edição. Lisboa : Edições Sílabo, 2007.

MAUSNER, J. ; KRAMER, S. – Introdução à epidemiologia. 4^a edição. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2007. ISBN 978-972-31-0518-6.

MISHRA, P. *et al.* - Socio-economic status and adherence to tuberculosis treatment : a case-control study in a district of Nepal. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 9 : 10 (2005) 1134-1139.

OKANURAK, K. ; KITAYAPORN, D. ; AKARASEWI, P. - Factors contributing to treatment success among tuberculosis patients : a prospective cohort study in Bangkok. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 12 : 10 (2008) 1160-1165.

OPSS – Relatório de Primavera 2009 : 10/30 anos : razões para continuar. Lisboa : Observatório Português dos Sistemas de Saúde, 2009. [Em linha]. [Consult. 7 Feb. 2010]. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/D863D907-370B-4A3E-9A21-1C94DBA77D33/0/RPrimavera2009OPSS.pdf>.

PABLOS-MÉNDEZ, A. *et al.* - Nonadherence in tuberculosis treatment : predictors and consequences in New York City. *The American Journal of Medicine*. 102 : 2 (1997) 164-170.

PORTUGAL. MS. DGS - Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB) : substituição da aplicação informática e suporte do registo clínico dos casos. Lisboa : Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2001 (Circular Normativa; 6/DT de 13/03/2001).

PORTUGAL. MS. DGS – Comissão Nacional de Luta Contra a Tuberculose : Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Lisboa : Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2004.

PORTUGAL. MS. DGS - Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose : situação epidemiológica da tuberculose e resultados em Dezembro de 2008. Lisboa : Direcção Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2009. [Em linha]. [Consult. 12 Feb. 2010]. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/OCBC6341-117B-4BE2-A75D-221F972F8D7F/0/i010745.pdf>.

PORTUGAL. MS. DGS - Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose : ponto de situação epidemiológica e de desempenho. Lisboa : Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2010. [Em linha]. [Consult. 23 May 2010]. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i012626.pdf>.

RIBEIRO, S.A. *et al.* - Estudo caso-controlado de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. [Em linha]. *Jornal de Pneumologia*. 26 : 6 (2000) 291-296. [Consult. 24 Feb. 2010]. Disponível em http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/2000_26_6_2_portugues.pdf.

RIEDER, H. L. - Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose 1999. Lisboa : Direcção-Geral da Saúde, 2001.

ROCHA, M. *et al.* - The role of adherence in tuberculosis HIV-positive patients treated in ambulatory regimen. [Em linha]. *European Respiratory Journal*. 21 (2003) 785–788. [Consult. 17 Feb. 2010]. Disponível em <http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/21/5/785>.

SANTHA, T. *et al.* - Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India. [Em linha]. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 6 : 9 (2002) 780-788.

SEVIM, T. *et al.* – Treatment outcome of relapse and defaulter pulmonary tuberculosis patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 6 : 4 (2002) 320-325.

STORLA, D. G. ; YIMER, S. ; BJUNE, G.A. - A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. [Em linha]. *BMC Public Health*. 8 (2008) doi:10.1186/1471-2458-8-15. [Consult. 21 Feb. 2010]. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-8-15.pdf>.

UNITED NATIONS - Official list of Millennium Development Gals indicators. New York : United Nations, 2008. [Em linha]. [Consult. 25 Apr. 2010]. Disponível em <http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Attach/Indicators/OfficialList2008.pdf>.

VALENTE, M.J. – Tuberculose: Doença da Pobreza e do Subdesenvolvimento. In PINA, J. – A tuberculose na viragem do milénio. Lisboa: Lidel, 2000. Dep. Legal nº 137842/99.

VASANKARI, T. *et al.* - Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland : a cohort study. [Em linha]. *BMC Public Health*. 7 (2007) doi:10.1186/1471-2458-7-291. [Consult. 14 Mar. 2010]. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/291>.

WHO - Adherence to long-term therapies : evidence for action. Geneva : World Health Organization, 2003. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.

WHO – The STOP TB Strategy : building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva : World Health Organization, 2006. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf.

WHO - Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva : World Health Organization, 2007. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/en/index.html.

WHO – Global Tuberculosis Control : a short update to the 2009 report. Geneva : World Health Organization, 2009a. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598866_eng.pdf

WHO - Tuberculosis facts : 2009 update. Geneva : World Health Organization, 2009b. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://www.who.int/tb/publications/2009/factsheet_tb_2009update_dec09.pdf.

WHO - Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 Global Report on Surveillance and Response. Geneva : World Health Organization, 2010a. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf.

WHO - Treatment of tuberculosis guidelines. 4th edition. Geneva : World Health Organization, 2010b. [Em linha]. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf.

YESUDIAN, H.M. ; RAVIGLIONE, M.C. - World Tuberculosis Day 2009 : partnership for TB care. [Em linha]. *Indian Journal of Medical Research*. 129 (2009) 215-218. [Consult. 8 Feb. 2010]. Disponível em <http://www.icmr.nic.in/ijmr/2009/march/editorial.pdf>.

ANEXOS

ANEXO I – Formulários 1 e 2, mod. 145.10/DGS 2000 e mod. 145.11/DGS 2000, respectivamente (Portugal. MS. DGS, 2004).

Programa Nacional de Tuberculose
PNT
DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE
Ministério da Saúde
REGISTO DE CASO DE TUBERCULOSE

1 Código da Unidade de Saúde

Processo na U Saúde

Código de Utilizador

Transferido, já registado, de outra U Saúde

Cole a vinhetta da U de Saúde

Formulário 1 Registo de um caso de Tuberculose, confirmado ou provável, caso novo ou retratamento

2 Identificação Nome

Sexo M F Data Nascimento

País Origin Desc Cidadania Desc Entrada no País

Residência C. P. Concelho Freguesia

3 Profissão

Desempregado (No âmbito do INE)

Especifique a Instituição de Saúde (se for profissional no SNS)

ÁREA DE ACTIVIDADE: Serviço Nat. Saúde (SNS) Residência Comunitária Estabelecimento Prisional
Outras Unidades de Saúde Outras Desconhecido

Profissão / Ocupação (Nos últimos 24 meses)

4 Detecção

Estado Vital à data do Registo: Vivo Falecido

MDC DETECÇÃO: Nascido Pouco-Sintomas Nascido Outras Grupos Diagnóstico Pós-mortem Desconhecido
Número de Contatos Nascido Univ. 15-19 anos Outra Mão de Detecção

Início dos Sintomas Desc. Retorno dos sintomas

1.º Consultar qualquer serviço Desc. Número de contactos seleccionados para rastreio

5 Patologias Associadas

Infeção VIH Diabetes Insuf. Renal Crónica - Diálise Outras

6 Factores de Risco

	SIM	NÃO	DESCONHECIDO
DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEPENDÊNCIA DE DROGAS IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEPENDÊNCIA DE OUTRAS DROGAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RECLUSÃO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SEM ABRIGO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RESIDÊNCIA COMUNITÁRIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUTRO FACTOR DE RISCO ACTUAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7 BCG

1.ª Inoculação Tem Não Tem Desc.

Última Inoculação Tem Não Tem Desc.

Cobertura vacinal Tem Não Tem Desc.

8 Prova de Mantoux Actual

Tem Não tem Desc. Resultado

9 Apresentação clínica

TB DOENÇA LOCALIZAÇÃO	PRINCIPAL		SECUNDÁRIA		Radiografia do Tórax	
	PRINCIPAL	SECUNDÁRIA	PRINCIPAL	SECUNDÁRIA		
PLAQUEMANTURACIÇÃO/CLAVICULA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NORMAL <input type="checkbox"/> CAVITICA <input type="checkbox"/> NÃO CAVITICA <input type="checkbox"/> DESCONHECIDO <input type="checkbox"/>	
PLEURAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
LINFÁTICA EXTRATORÁXICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
LINFÁTICA INTRATORÁXICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
VERTICAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OSTEOPOLIARITIS ESPINAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
TE OENÇA LOCALIZAÇÃO	PRINCIPAL		SECUNDÁRIA			
MENINGITE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
TE OENÇA LOCALIZAÇÃO	PRINCIPAL		SECUNDÁRIA			
TE OENÇA NÃO MENINGITE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QUÍMICO / URINÁRIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
PERITONEAL / DIGESTIVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
PROSTÁTICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OUTRA LOCALIZAÇÃO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

10 Exames

	MICROSCÓPIA INICIAL	CULTURA INICIAL	EXAME ANATOMO PATOLÓGICO
Produto Biológico			
Data de colheita			
Resultado	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desc. <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desc. <input type="checkbox"/>	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Desc. <input type="checkbox"/>

11 Tratamento

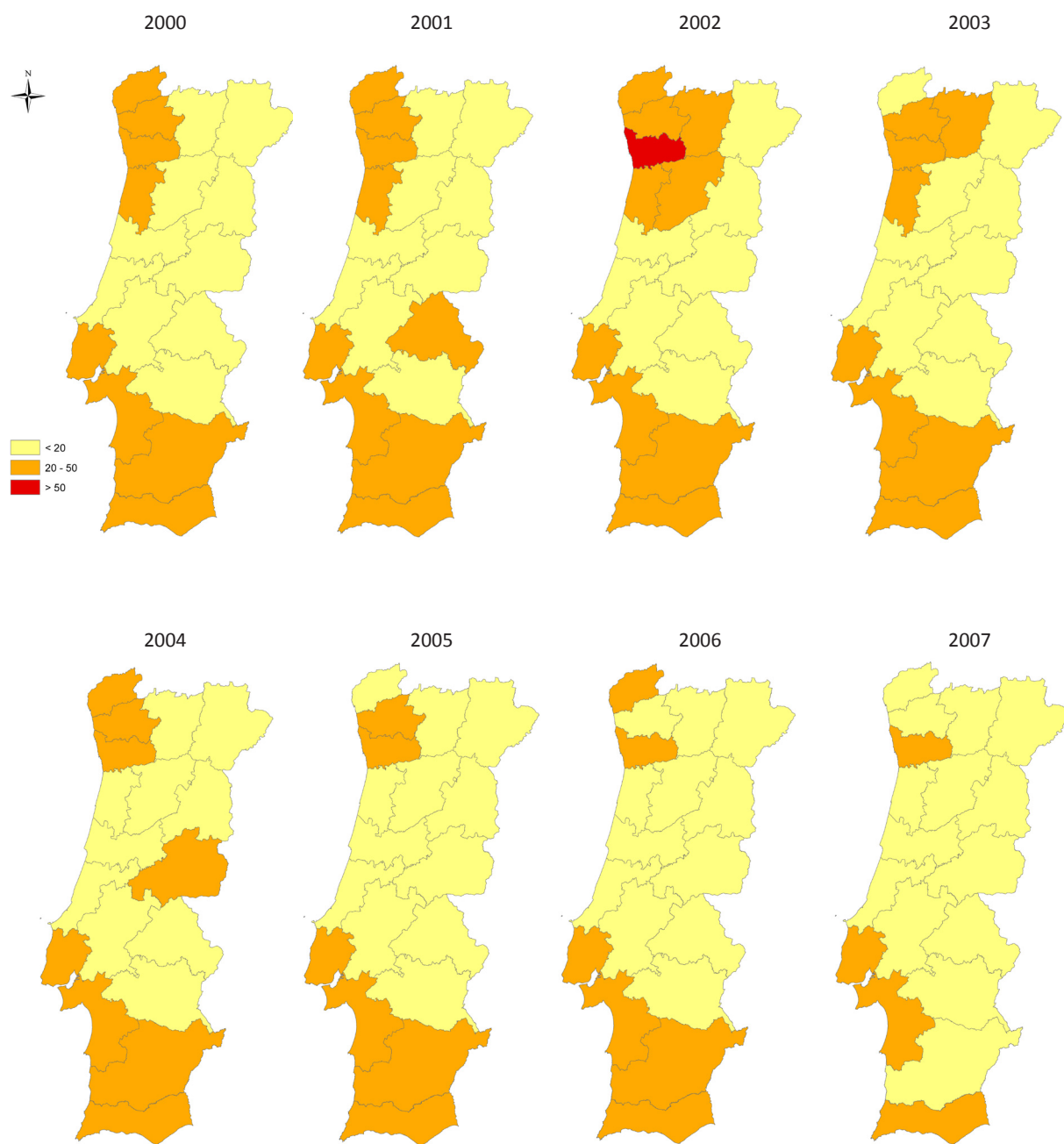
Número de Tratamentos Anteriores	TRATAMENTO ANTERIOR		DATA DE INÍCIO DO TRATAMENTO (OU DO DIAGNÓSTICO ACTUAL)		TRATAMENTO ACTUAL ANTIBIÓTICO-RESISTENTE INICIAL	
	RESULTADO DO ÚLTIMO TRATAMENTO	COMPLETADO	ANO DO ÚLTIMO TRATAMENTO	ANO DO ÚLTIMO TRATAMENTO	ANTIBIÓTICO-RESISTENTE INICIAL	
	Completado <input type="checkbox"/>				H <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> Capr <input type="checkbox"/> Claf <input type="checkbox"/>	
	Interrupção ou abandono <input type="checkbox"/>				R <input type="checkbox"/> Taz <input type="checkbox"/> Eto <input type="checkbox"/> PAS <input type="checkbox"/>	
	Insucesso Terapêutico <input type="checkbox"/>				Z <input type="checkbox"/> Kan <input type="checkbox"/> Cyp <input type="checkbox"/> Rif <input type="checkbox"/>	
	Evolução para Caso Órbita <input type="checkbox"/>				E <input type="checkbox"/> Azit <input type="checkbox"/> Oflo <input type="checkbox"/> Claf <input type="checkbox"/>	
	Resultado Desconhecido <input type="checkbox"/>				TONA OBS. DIRECTAMENTE (TDR) SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> DESCO <input type="checkbox"/>	

Mod. 145.11 / DGS 2000

ANEXO II – Codificações das variáveis e descrição do tipo de variável.

	Variável	Códigos da variável	Tipo de variável
Factores sociodemográficos e económicos	Género	1- Masculino 0- Feminino	Nominal
	Idade à data do diagnóstico		Quantitativa contínua
	Idade à data do diagnóstico agrupada	[0-4]anos [5-14]anos [15-24]anos [25-34]anos [35-44]anos [45-54]anos [55-64]anos ≥65anos	Ordinal
	País de origem recodificado	1- Outro que não Portugal 0- Portugal	Nominal
	Situação de desemprego	1- Em situação de desemprego 0- Sem situação de desemprego	Nominal
	Sem-abrigo	1- Presença do factor de risco 0- Ausência do factor de risco	Nominal
	Reclusão		
	Residência comunitária		
Factores de risco individuais	Dependência alcoólica	1- Presença do factor de risco 0- Ausência do factor de risco	Nominal
	Dependência de drogas I.V.		
	Tabaco		
Factores relacionados com os serviços de saúde	Demora para a procura dos serviços de saúde		Quantitativa contínua
	Demora para o diagnóstico/início do tratamento		Quantitativa contínua
	TOD	1- Programada 0- Não programada	Nominal
Factores clínicos	Tratamentos anteriores	1- Re-tratamento 0- Caso novo	Nominal
	Duração do tratamento		Quantitativa contínua
	Duração do tratamento recodificada	1- >195 dias 2- > 165 dias 0- 165-195 dias	Nominal
	Resultado do último tratamento	0- Sem tratamentos anteriores 1- Tratamento completado 2- Interrupção/Abandono 3- Insucesso terapêutico 4- Crónico	Nominal
	Número de patologias associadas		Quantitativa discreta
	Infecção VIH	1- Sim 0- Não	Nominal
	Diabetes	1- Sim 0- Não	Nominal
	Insuficiência renal crónica	1- Sim 0- Não	Nominal
	Toxicidade relevante	1- Toxicidade relevante 0- Sem toxicidade relevante	Nominal

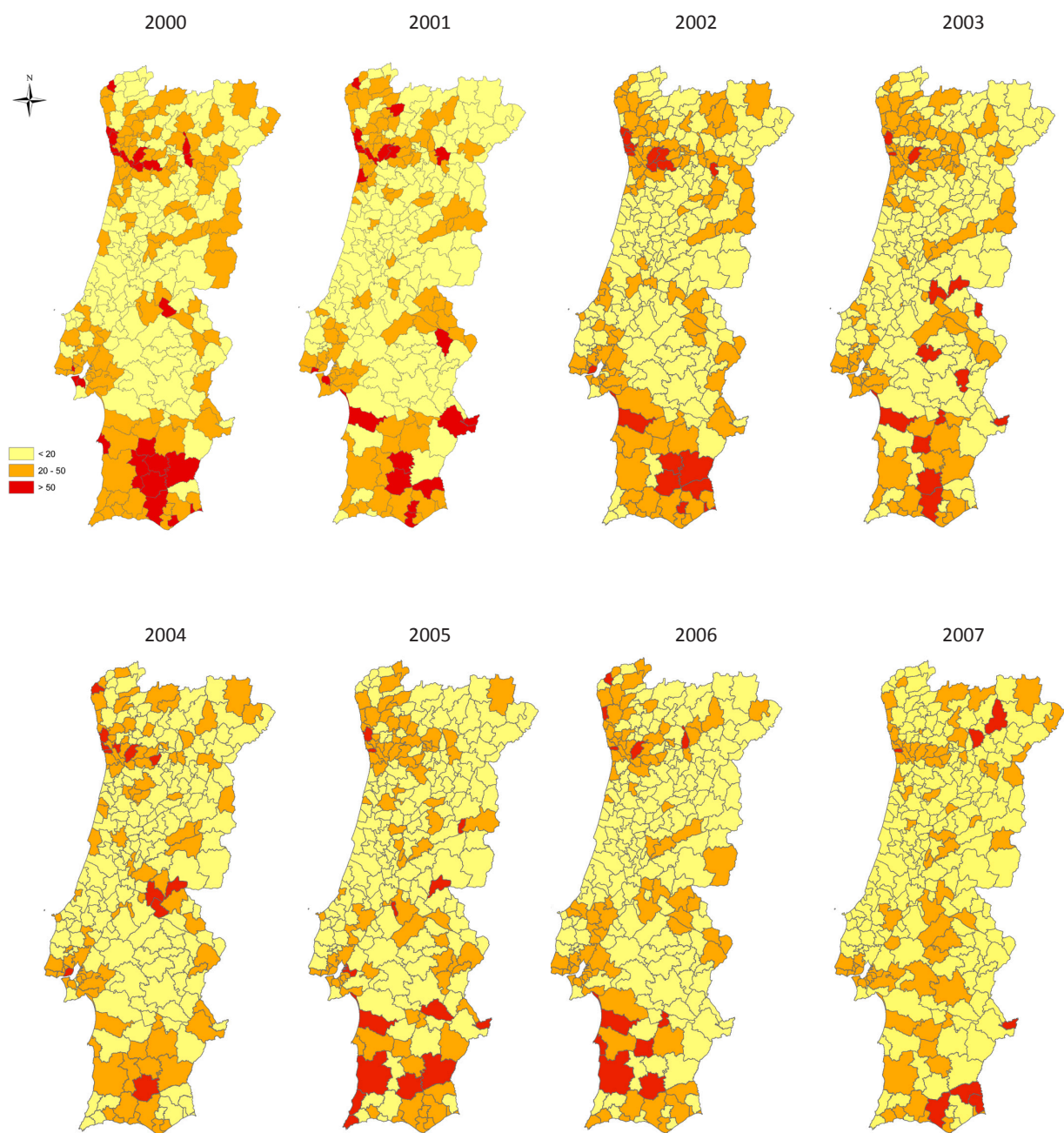
ANEXO III - Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição por distrito, entre 2000 e 2007.



ANEXO IV - Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar, por distrito, por ano de diagnóstico.

	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		Variação
	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	
Continente	3019	30,87	2898	29,42	3096	31,19	2759	27,61	2616	26,05	2417	23,97	2377	23,51	2178	21,51	-9,36
AVEIRO	201	28,55	164	23,08	150	20,92	153	21,17	124	17,06	117	16,02	106	14,46	116	15,80	-12,75
BEJA	69	43,70	53	33,64	56	35,59	47	30,00	36	23,05	51	32,85	41	26,57	24	15,68	-28,02
BRAGA	209	25,46	204	24,59	203	24,23	200	23,67	185	21,73	196	22,89	167	19,42	120	13,92	-11,54
BRAGANÇA	25	16,95	15	10,21	20	13,64	18	12,32	23	15,81	14	9,69	20	13,95	25	17,60	0,65
CASTELO BRANCO	41	19,93	33	16,08	40	19,53	37	18,14	47	23,12	36	17,82	31	15,45	20	10,05	-9,88
COIMBRA	62	14,23	41	9,38	55	12,57	56	12,79	59	13,48	52	11,90	49	11,24	37	8,52	-5,71
ÉVORA	10	5,88	13	7,63	18	10,53	16	9,36	19	11,10	28	16,39	8	4,69	21	12,37	6,49
FARO	159	41,47	147	37,60	134	33,64	144	35,52	121	29,41	106	25,43	102	24,20	130	30,49	-10,98
GUARDA	31	17,42	23	12,95	30	16,91	19	10,75	23	13,06	23	13,14	17	9,78	18	10,45	-6,97
LEIRIA	48	10,55	40	8,70	78	16,79	60	12,79	58	12,26	52	10,93	46	9,62	50	10,43	-0,12
LISBOA	747	34,96	782	36,31	867	39,90	752	34,33	734	33,31	613	27,67	646	29,04	587	26,29	-8,67
PORTALEGRE	18	14,45	27	21,80	20	16,22	23	18,79	21	17,26	20	16,59	19	15,89	16	13,54	-0,91
PORTO	835	47,44	786	44,31	895	50,11	756	42,08	723	40,06	688	37,96	649	35,70	592	32,51	-14,93
SANTARÉM	57	12,53	55	12,03	63	13,71	57	12,35	56	12,08	64	13,77	79	16,97	83	17,81	5,28
SETÚBAL	330	41,99	350	43,94	279	34,52	261	31,86	224	27,02	226	26,98	239	28,26	201	23,55	-18,44
VIANA DO CASTELO	62	25,07	62	24,96	53	21,21	50	19,92	61	24,21	41	16,25	71	28,17	41	16,29	-8,79
VILA REAL	39	17,59	36	16,27	51	23,03	48	21,66	37	16,73	33	14,99	36	16,44	42	19,32	1,73
VISEU	76	19,47	67	17,12	84	21,36	62	15,72	65	16,45	57	14,42	51	12,92	55	13,96	-5,51

ANEXO V - Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar em Portugal Continental: distribuição por concelho, entre 2000 e 2007.



ANEXO VI - Taxas de incidência notificada (/100 000 habitantes) de tuberculose pulmonar, por concelho, por ano de diagnóstico.

	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)	Casos novos	Taxa Incidência (/100 000 hab)
Continente	3019	30,87	2898	29,42	3096	31,19	2759	27,61	2616	26,05	2417	23,97	2377	23,51	2178	21,51
Abrantes	9	21,18	5	11,87	7	16,72	6	14,44	6	14,52	9	21,93	10	24,57	18	44,61
Águeda	9	18,63	3	6,14	7	14,24	13	26,29	7	14,09	13	26,06	7	14,02	4	8,02
Aguiar da Beira	1	16,18	1	16,13	1	16,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	15,97	0	0,00
Alandroal	2	31,03	0	0,00	2	31,29	1	15,78	0	0,00	1	16,10	0	0,00	0	0,00
Albergaria-a-Velha	6	24,70	2	8,13	3	12,04	5	19,82	3	11,77	1	3,89	2	7,72	7	26,82
Albufeira	7	22,98	10	31,46	9	27,26	12	35,07	15	42,52	14	38,53	4	10,74	16	41,91
Alcácer do Sal	2	14,32	2	14,39	4	28,90	0	0,00	1	7,34	0	0,00	3	22,47	2	15,16
Alcanena	1	6,84	5	34,10	2	13,64	1	6,80	0	0,00	2	13,58	3	20,41	2	13,61
Alcobaça	5	9,13	8	14,77	11	20,13	7	12,73	4	7,24	3	5,41	5	8,99	5	8,99
Alcochete	5	39,13	4	30,27	5	36,29	5	34,85	5	33,41	13	83,60	5	30,88	4	23,79
Alcoutim	0	0,00	2	55,19	2	56,24	0	0,00	0	0,00	1	29,88	1	30,56	2	62,77
Alenquer	4	10,26	8	20,09	8	19,56	5	11,92	4	9,32	7	15,96	4	8,93	2	4,38
Alfândega da Fé	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Alijó	3	21,07	2	14,19	2	14,23	1	7,14	4	28,69	4	28,94	3	21,86	7	51,49
Aljezur	2	38,96	2	38,61	0	0,00	2	37,86	0	0,00	3	56,22	0	0,00	1	18,74
Aljustrel	13	125,30	3	29,25	4	39,36	8	79,70	3	30,18	2	20,35	7	72,09	2	20,89
Almada	90	55,77	77	47,36	72	43,95	72	43,68	58	35,07	44	26,54	66	39,76	46	27,69
Almeida	2	23,96	1	12,14	2	24,75	2	25,23	2	25,69	1	13,17	0	0,00	0	0,00
Almeirim	2	9,10	1	4,52	1	4,48	1	4,46	2	8,84	2	8,82	3	13,18	2	8,76
Almodôvar	5	62,67	5	63,16	6	76,48	5	64,55	5	65,36	6	79,62	4	53,75	0	0,00
Alpiarça	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	12,16	0	0,00	0	0,00
Alter do Chão	0	0,00	1	26,15	1	26,53	1	26,91	0	0,00	0	0,00	1	28,15	0	0,00
Alvaiázere	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	12,33	1	12,48	0	0,00	1	12,78

Alvito	1	38,10	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	36,91	0	0,00	0	0,00
Amadora	90	51,05	65	36,85	79	44,72	68	38,49	79	44,83	82	46,73	77	44,12	73	42,10
Amarante	8	13,58	13	21,87	14	23,30	7	11,54	7	11,47	14	22,83	15	24,40	11	17,88
Amares	2	10,95	2	10,80	2	10,63	1	5,25	4	20,74	4	20,54	3	15,28	3	15,19
Anadia	8	25,75	3	9,58	2	6,35	4	12,65	3	9,47	2	6,31	2	6,32	4	12,67
Ansião	1	7,38	1	7,36	3	22,00	3	21,97	0	0,00	1	7,32	2	14,67	1	7,36
Arcos de Valdevez	2	8,15	5	20,43	4	16,29	3	12,20	4	16,24	6	24,42	11	44,96	2	8,19
Arganil	4	29,69	1	7,44	2	14,96	0	0,00	1	7,58	2	15,28	1	7,71	4	31,25
Armamar	1	13,43	0	0,00	0	0,00	2	27,19	2	27,33	0	0,00	0	0,00	2	27,96
Arouca	8	33,39	2	8,34	5	20,81	6	24,96	4	16,65	3	12,53	5	20,94	2	8,41
Arraiolos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Arronches	1	30,09	1	30,27	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	30,76	0	0,00
Arruda dos Vinhos	2	19,55	0	0,00	3	28,17	1	9,17	2	17,84	0	0,00	0	0,00	1	8,29
Aveiro	17	23,47	7	9,59	12	16,36	16	21,76	12	16,30	13	17,65	9	12,24	13	17,72
Avis	1	19,63	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	20,13
Azambuja	5	23,97	10	47,60	7	33,04	5	23,44	7	32,55	7	32,37	10	45,98	3	13,76
Baião	11	49,75	5	22,73	8	36,58	5	23,02	6	27,82	2	9,36	4	18,91	8	38,26
Barcelos	19	15,75	20	16,44	28	22,86	26	21,10	20	16,15	37	29,78	26	20,89	24	19,28
Barrancos	0	0,00	1	53,19	0	0,00	1	54,32	0	0,00	1	55,37	0	0,00	1	57,80
Barreiro	15	18,90	39	49,37	19	24,03	18	22,77	15	18,99	24	30,46	21	26,71	16	20,44
Batalha	2	13,55	0	0,00	1	6,57	1	6,50	1	6,43	1	6,38	0	0,00	0	0,00
Beja	12	34,26	9	25,68	11	31,40	8	22,87	7	20,02	6	17,20	9	25,88	5	14,45
Belmonte	2	26,70	2	26,62	2	26,34	1	13,14	2	26,10	6	77,83	1	12,95	0	0,00
Benavente	5	21,61	0	0,00	5	20,37	5	19,87	2	7,74	0	0,00	6	22,14	4	14,43
Bombarral	2	15,01	0	0,00	2	14,80	4	29,35	1	7,29	1	7,25	1	7,22	1	7,22
Borba	0	0,00	1	13,18	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	26,61	0	0,00	0	0,00
Boticas	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	49,05	1	16,58	1	16,85	0	0,00
Braga	43	26,55	43	26,16	37	22,18	52	30,78	24	14,05	41	23,76	38	21,85	28	15,99
Bragança	9	26,22	5	14,49	7	20,23	4	11,53	12	34,51	9	25,93	6	17,33	9	26,10
Cabeceiras de Basto	2	11,35	2	11,29	3	16,89	1	5,62	0	0,00	0	0,00	1	5,64	1	5,65

Cadaval	3	21,51	5	35,56	3	21,19	0	0,00	2	13,90	1	6,92	0	0,00	0	0,00
Caldas da Rainha	10	20,47	5	10,10	7	13,95	11	21,63	5	9,73	4	7,71	13	24,87	9	17,11
Caminha	6	35,63	4	23,62	6	35,38	2	11,81	9	53,17	3	17,78	2	11,88	2	11,95
Campo Maior	0	0,00	2	24,24	2	24,07	0	0,00	1	11,96	0	0,00	2	23,98	0	0,00
Cantanhede	2	5,35	3	7,97	4	10,52	4	10,43	0	0,00	1	2,58	2	5,15	6	15,41
Carrazeda de Ansiães	1	13,12	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	13,85	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Carregal do Sal	1	9,72	0	0,00	2	19,23	2	19,07	0	0,00	1	9,43	1	9,40	1	9,40
Cartaxo	5	21,39	2	8,47	6	25,04	3	12,39	2	8,17	3	12,17	5	20,13	5	19,98
Cascais	56	32,87	71	41,02	57	32,37	52	29,05	57	31,41	41	22,33	43	23,21	52	27,82
Castanheira de Pêra	1	27,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	29,59	0	0,00	1	30,77
Castelo Branco	7	12,72	9	16,31	4	7,25	9	16,34	8	14,54	9	16,42	9	16,49	4	7,37
Castelo de Paiva	13	75,78	2	11,67	10	58,36	3	17,52	4	23,41	2	11,76	5	29,47	2	11,86
Castelo de Vide	1	26,34	1	26,46	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	26,68	0	0,00
Castro Daire	7	41,66	0	0,00	3	17,84	0	0,00	2	11,87	5	29,82	2	11,95	1	6,02
Castro Marim	3	46,66	2	31,06	3	46,42	0	0,00	1	15,40	1	15,43	1	15,40	4	61,57
Castro Verde	4	53,84	4	53,44	4	52,78	2	26,16	2	25,97	3	38,76	0	0,00	2	25,69
Celorico da Beira	1	11,42	0	0,00	2	22,82	0	0,00	0	0,00	1	11,46	1	11,52	0	0,00
Celorico de Basto	7	34,50	4	19,77	3	14,83	7	34,65	5	24,84	7	34,92	2	10,01	1	5,03
Chamusca	0	0,00	1	8,73	0	0,00	1	8,79	2	17,68	1	8,90	1	8,96	0	0,00
Chaves	8	18,61	6	13,84	12	27,49	7	15,91	6	13,58	4	9,03	4	9,03	10	22,63
Cinfães	13	58,61	11	49,95	12	54,99	8	37,08	7	32,84	6	28,49	8	38,51	9	43,92
Coimbra	28	19,14	20	13,67	25	17,22	24	16,69	29	20,36	20	14,20	27	19,41	14	10,20
Condeixa-a-Nova	1	6,62	1	6,49	2	12,68	3	18,62	2	12,15	3	17,90	0	0,00	1	5,74
Constância	1	26,06	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	26,34	2	52,67	0	0,00	0	0,00
Coruche	0	0,00	1	4,70	3	14,27	3	14,40	2	9,70	1	4,91	1	4,95	2	10,05
Covilhã	18	33,45	11	20,43	24	44,62	14	26,09	18	33,64	10	18,79	12	22,66	9	17,13
Crato	2	46,77	2	47,53	1	24,07	2	49,16	0	0,00	1	25,58	1	26,08	1	26,55
Cuba	0	0,00	2	41,09	2	41,31	3	62,54	2	41,88	1	21,02	3	63,45	1	21,25
Elvas	1	4,36	4	17,51	8	35,07	8	35,18	7	30,85	9	39,77	6	26,69	3	13,47

Entroncamento	3	16,52	0	0,00	2	10,46	6	30,64	4	19,94	2	9,77	4	19,14	5	23,44
Espinho	12	36,15	12	36,39	11	33,77	11	34,19	9	28,39	11	35,25	10	32,63	4	13,30
Esposende	11	33,47	10	29,99	4	11,81	7	20,43	16	46,21	7	20,05	19	54,06	8	22,63
Estarreja	4	14,39	8	28,61	6	21,37	5	17,71	4	14,14	1	3,53	2	7,06	4	14,13
Estremoz	1	6,52	1	6,53	1	6,57	0	0,00	1	6,64	4	26,78	2	13,50	0	0,00
Évora	4	7,22	4	7,20	8	14,38	5	8,99	6	10,79	5	9,01	2	3,61	12	21,77
Fafe	10	19,20	12	22,82	11	20,76	14	26,29	10	18,68	18	33,52	9	16,73	6	11,17
Faro	28	49,51	31	54,16	22	38,14	24	41,34	20	34,30	14	23,91	15	25,57	21	35,75
Felgueiras	13	22,88	10	17,40	7	12,08	12	20,59	8	13,66	10	17,01	8	13,58	10	16,96
Ferreira do Alentejo	3	33,89	3	34,26	3	34,55	4	46,57	0	0,00	1	11,86	0	0,00	2	24,24
Ferreira do Zêzere	0	0,00	0	0,00	2	21,24	1	10,67	1	10,70	1	10,79	0	0,00	0	0,00
Figueira da Foz	13	20,95	9	14,45	8	12,77	6	9,53	14	22,17	9	14,22	5	7,89	4	6,33
Figueira de Castelo Rodrigo	0	0,00	0	0,00	2	28,60	0	0,00	1	14,53	0	0,00	1	14,87	2	30,13
Figueiró dos Vinhos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	42,37	1	14,26	0	0,00	0	0,00
Fornos de Algodres	0	0,00	1	18,04	2	36,33	0	0,00	0	0,00	1	18,53	0	0,00	0	0,00
Freixo de Espada à Cinta	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	25,69
Fronteira	0	0,00	0	0,00	1	28,22	0	0,00	0	0,00	1	29,82	0	0,00	0	0,00
Fundão	6	19,31	5	16,04	6	19,20	6	19,16	7	22,37	5	16,01	3	9,62	3	9,66
Gavião	5	103,78	0	0,00	0	0,00	1	22,06	5	112,28	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Góis	1	20,76	0	0,00	0	0,00	1	21,45	0	0,00	0	0,00	1	22,23	0	0,00
Golegã	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	17,67	2	35,53	0	0,00	1	17,89	1	17,96
Gondomar	104	64,17	84	51,18	82	49,40	78	46,51	74	43,73	79	46,30	66	38,40	54	31,23
Gouveia	5	31,31	2	12,58	2	12,58	1	6,32	2	12,66	2	12,74	1	6,40	0	0,00
Grândola	7	48,13	12	82,17	10	68,48	11	75,64	3	20,76	11	76,77	9	63,32	7	49,68
Guarda	5	11,58	9	20,64	7	15,97	7	15,92	4	9,06	4	9,04	5	11,30	6	13,58
Guimarães	59	37,41	51	32,05	56	34,96	36	22,34	48	29,65	40	24,66	29	17,84	26	15,99
Idanha-a-Nova	3	25,89	1	8,77	0	0,00	1	9,02	1	9,15	0	0,00	3	28,41	0	0,00
Ílhavo	17	46,41	12	32,27	7	18,48	8	20,74	11	28,03	10	25,12	10	24,78	5	12,25
Lagoa	4	20,08	3	14,58	6	28,15	5	22,72	10	44,13	4	17,19	10	41,96	2	8,20

Lagos	8	32,51	6	23,81	4	15,48	3	11,32	0	0,00	1	3,63	6	21,41	6	21,05
Lamego	7	25,12	7	25,29	11	40,01	6	22,00	4	14,79	1	3,73	4	15,10	3	11,46
Leiria	12	10,21	11	9,20	21	17,30	17	13,80	15	12,03	14	11,12	6	4,72	17	13,29
Lisboa	271	47,67	262	46,87	333	60,57	270	50,00	266	50,24	213	40,98	195	38,25	180	36,02
Loulé	36	62,82	26	44,20	26	43,30	38	62,04	26	41,74	21	33,26	22	34,43	34	52,47
Loures	60	30,25	72	36,14	71	35,58	74	37,05	79	39,65	44	22,15	62	31,38	67	34,10
Lourinhã	3	12,91	2	8,50	1	4,19	1	4,12	3	12,19	1	4,02	3	11,93	2	7,88
Lousã	0	0,00	2	12,70	3	18,46	3	17,91	1	5,80	6	33,80	2	10,95	2	10,65
Lousada	6	13,59	10	22,35	11	24,25	8	17,46	6	12,95	13	27,82	6	12,73	5	10,54
Mação	3	35,75	1	12,17	3	37,14	5	63,35	4	51,53	0	0,00	3	40,44	2	27,57
Macedo de Cavaleiros	0	0,00	3	17,38	1	5,79	1	5,80	1	5,81	0	0,00	2	11,75	0	0,00
Mafra	7	13,05	4	7,22	6	10,43	7	11,71	12	19,35	6	9,34	7	10,53	5	7,28
Maia	44	37,16	43	35,40	67	53,82	46	36,12	32	24,57	42	31,57	41	30,21	39	28,21
Mangualde	5	24,12	5	24,04	3	14,33	4	19,02	4	18,91	5	23,58	3	14,12	0	0,00
Manteigas	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	26,93
Marco de Canaveses	24	46,35	30	57,39	39	73,68	25	46,74	20	37,06	26	47,84	24	43,85	24	43,60
Marinha Grande	4	11,17	5	13,50	10	26,72	9	23,84	4	10,52	3	7,84	2	5,20	2	5,19
Marvão	0	0,00	1	25,56	0	0,00	2	52,69	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Matosinhos	96	58,20	88	52,94	101	60,46	83	49,45	86	51,05	75	44,42	75	44,35	63	37,25
Mealhada	5	24,45	5	24,09	1	4,76	4	18,80	2	9,30	2	9,21	3	13,69	5	22,63
Meda	2	32,25	1	16,32	0	0,00	0	0,00	1	16,67	0	0,00	0	0,00	2	34,55
Melgaço	1	10,10	1	10,14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	20,63	4	41,76	0	0,00
Mértola	6	70,22	1	11,87	6	72,52	4	49,24	2	25,01	4	51,12	1	13,01	1	13,31
Mesão Frio	0	0,00	1	20,72	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	21,83	0	0,00	0	0,00
Mira	0	0,00	0	0,00	1	7,74	1	7,68	2	15,21	0	0,00	2	15,10	0	0,00
Miranda do Corvo	2	15,48	2	15,32	0	0,00	2	15,01	1	7,46	1	7,41	0	0,00	1	7,31
Miranda do Douro	2	25,07	0	0,00	1	12,69	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	27,04
Mirandela	7	27,42	4	15,61	7	27,22	9	34,93	6	23,27	4	15,55	9	35,05	13	50,86
Mogadouro	0	0,00	1	9,05	0	0,00	1	9,18	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Moimenta da Beira	1	9,10	0	0,00	0	0,00	5	45,33	2	18,09	1	9,05	1	9,07	2	18,21

Moita	23	34,07	19	27,91	25	36,31	25	35,92	23	32,75	22	31,14	19	26,75	28	39,23
Monção	1	5,06	2	10,15	1	5,05	1	5,04	4	20,16	2	10,08	2	10,13	1	5,09
Monchique	3	44,32	0	0,00	3	45,00	0	0,00	0	0,00	1	15,77	1	16,01	0	0,00
Mondim de Basto	0	0,00	0	0,00	1	11,77	2	23,58	1	11,81	0	0,00	3	35,74	0	0,00
Monforte	1	29,98	2	60,42	0	0,00	1	30,65	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Montalegre	3	23,62	0	0,00	0	0,00	3	24,42	3	24,69	1	8,36	1	8,48	3	25,84
Montemor-o-Novo	0	0,00	2	10,96	2	10,86	1	5,41	2	10,79	2	10,78	3	16,18	4	21,63
Montemor-o-Velho	2	7,94	0	0,00	2	7,95	4	15,92	3	11,96	1	4,00	1	4,01	0	0,00
Montijo	8	20,41	16	40,44	7	17,53	7	17,41	9	22,24	12	29,49	10	24,42	9	21,84
Mora	1	17,59	1	17,80	0	0,00	3	54,30	0	0,00	1	18,46	0	0,00	2	37,77
Mortágua	1	9,75	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	9,68	1	9,73	0	0,00
Moura	8	49,32	9	55,35	5	30,52	1	6,09	6	36,56	3	18,31	2	12,27	2	12,32
Mourão	1	31,92	0	0,00	1	30,74	0	0,00	1	29,87	1	29,77	0	0,00	0	0,00
Murça	0	0,00	1	15,10	2	30,30	3	45,82	1	15,44	1	15,60	2	31,68	1	16,08
Murtosa	2	21,44	2	21,31	4	42,26	2	20,85	1	10,36	1	10,28	0	0,00	1	10,15
Nazaré	2	13,25	0	0,00	7	46,58	1	6,67	3	20,13	3	20,26	2	13,60	0	0,00
Nelas	3	21,27	2	14,14	6	41,99	3	20,85	1	6,89	1	6,85	6	40,96	3	20,38
Nisa	0	0,00	3	35,99	2	24,18	1	12,23	2	24,85	1	12,61	2	25,50	0	0,00
Óbidos	2	18,39	3	27,46	1	9,09	2	18,00	0	0,00	2	17,79	4	35,40	2	17,65
Odemira	8	31,28	11	42,91	12	46,68	6	23,35	6	23,31	18	70,16	14	54,63	6	23,52
Odivelas	45	33,76	38	28,16	49	35,47	62	43,91	34	23,61	32	21,84	43	28,88	35	23,12
Oeiras	67	41,32	85	51,92	73	44,12	65	38,90	53	31,46	66	38,90	62	36,33	42	24,49
Oleiros	0	0,00	1	15,34	1	15,60	0	0,00	1	16,10	1	16,41	0	0,00	1	17,03
Olhão	22	55,52	12	29,81	11	26,86	14	33,67	11	26,02	11	25,69	7	16,15	8	18,25
Oliveira de Azeméis	18	25,76	23	32,72	21	29,69	13	18,29	10	14,04	9	12,62	11	15,41	13	18,23
Oliveira de Frades	0	0,00	3	28,56	0	0,00	0	0,00	4	37,75	3	28,25	1	9,40	1	9,41
Oliveira do Bairro	2	9,61	4	18,89	2	9,27	3	13,63	0	0,00	2	8,82	0	0,00	0	0,00
Oliveira do Hospital	3	13,63	0	0,00	4	18,19	3	13,67	3	13,70	0	0,00	2	9,18	3	13,82
Ourém	4	8,68	8	17,04	11	23,01	0	0,00	1	2,03	7	14,07	5	9,96	6	11,86
Ourique	4	65,96	2	33,22	1	16,77	1	16,92	2	34,23	1	17,35	0	0,00	1	18,01

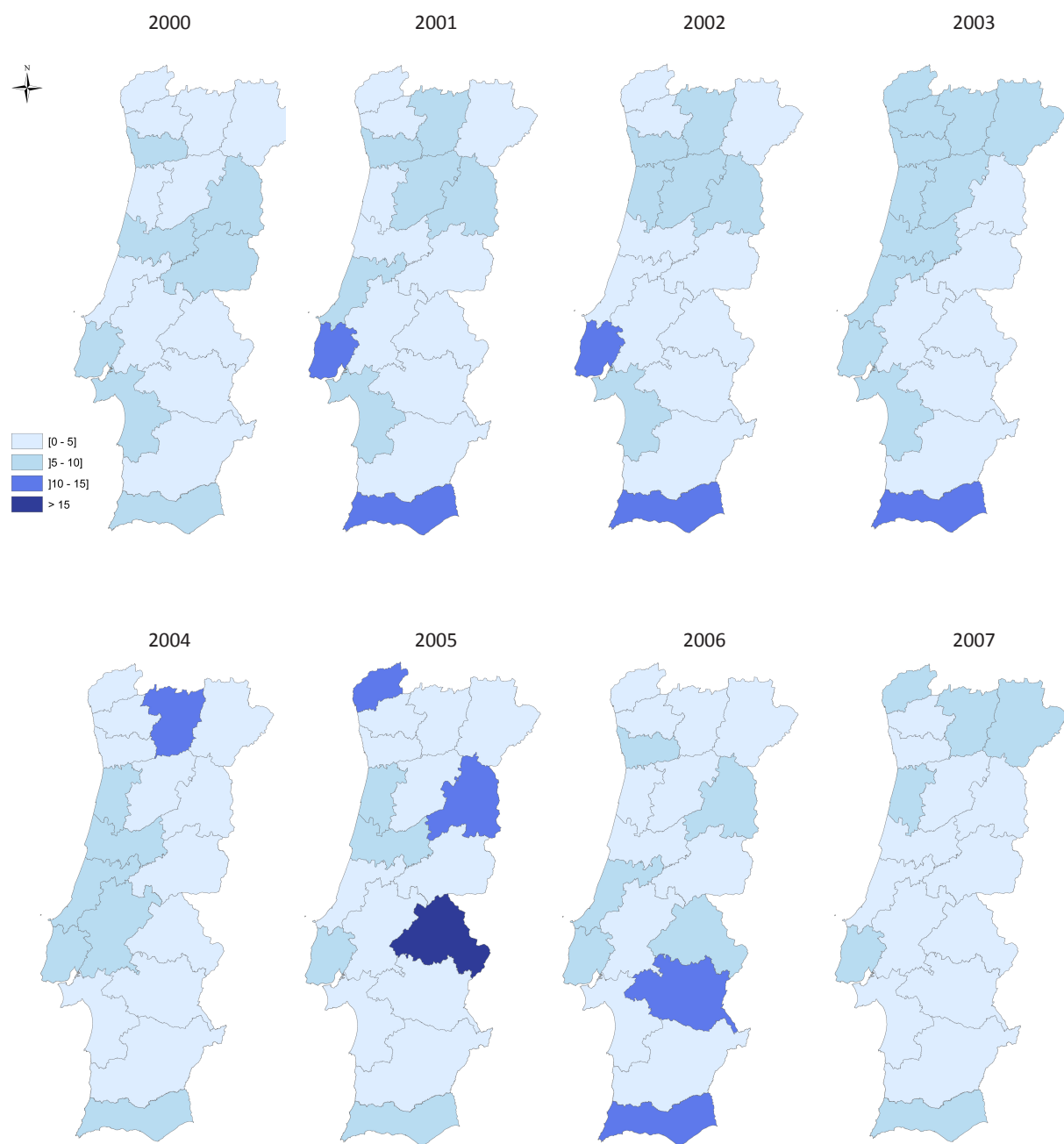
Ovar	20	36,70	31	56,29	10	17,95	19	33,75	10	17,63	11	19,25	13	22,60	18	31,18
Paços de Ferreira	14	26,78	18	33,93	8	14,90	7	12,89	11	20,07	4	7,24	6	10,77	9	16,08
Palmela	18	33,82	24	44,09	15	26,91	17	29,82	14	24,05	7	11,78	8	13,20	17	27,53
Pampilhosa da Serra	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	20,63	0	0,00	1	21,57	1	22,03	2	45,29
Paredes	37	44,92	36	43,24	27	32,12	34	40,10	28	32,78	29	33,72	24	27,73	20	23,04
Paredes de Coura	0	0,00	1	10,56	0	0,00	0	0,00	1	10,63	0	0,00	0	0,00	2	21,47
Pedrógão Grande	0	0,00	1	22,99	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	23,75	0	0,00	1	24,32
Penacova	3	18,18	0	0,00	1	5,98	1	5,96	1	5,93	4	23,66	2	11,84	0	0,00
Penafiel	56	78,78	50	70,12	53	74,03	46	64,02	45	62,42	34	47,12	46	63,77	32	44,45
Penalva do Castelo	1	11,21	2	22,51	2	22,58	1	11,36	2	22,81	1	11,48	0	0,00	1	11,67
Penamacor	2	30,20	1	15,40	0	0,00	1	16,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	34,58
Penedono	1	29,26	1	29,30	2	58,74	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	30,10
Penela	0	0,00	1	15,39	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	15,78	0	0,00
Peniche	4	14,64	4	14,55	9	32,45	1	3,58	13	46,16	6	21,17	5	17,55	3	10,49
Peso da Régua	1	5,33	2	10,81	8	43,63	4	21,99	1	5,56	5	28,19	2	11,43	2	11,59
Pinhel	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	18,97	2	19,16	2	19,38	1	9,82	0	0,00
Pombal	1	1,81	1	1,78	3	5,25	3	5,17	6	10,24	10	16,93	4	6,73	5	8,37
Ponte da Barca	2	15,69	3	23,42	2	15,49	6	46,27	6	46,06	0	0,00	1	7,67	2	15,34
Ponte de Lima	8	18,24	12	27,28	12	27,12	9	20,25	6	13,45	2	4,48	17	38,06	8	17,93
Ponte de Sor	1	5,63	4	22,55	2	11,27	5	28,29	1	5,68	6	34,35	2	11,53	7	40,69
Portalegre	4	15,72	6	23,65	3	11,92	2	8,02	5	20,20	1	4,07	3	12,32	4	16,65
Portel	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	14,13	5	70,45	0	0,00	1	14,07
Portimão	12	27,61	17	38,32	14	30,84	15	32,36	21	44,50	11	22,95	8	16,46	15	30,41
Porto	150	57,39	148	57,76	195	77,73	174	71,02	177	74,07	130	55,68	127	55,75	130	58,61
Porto de Mós	2	8,35	1	4,15	3	12,32	1	4,07	2	8,07	0	0,00	2	7,99	2	7,97
Póvoa de Lanhoso	7	31,14	6	26,41	3	13,00	5	21,34	4	16,91	1	4,18	1	4,16	0	0,00
Póvoa de Varzim	32	51,12	24	37,83	46	71,65	31	47,76	27	41,25	27	40,98	23	34,73	29	43,63
Proença-a-Nova	1	10,49	0	0,00	1	10,63	0	0,00	2	21,58	1	10,91	1	11,03	0	0,00
Redondo	0	0,00	1	14,05	1	14,15	4	56,98	0	0,00	2	28,92	1	14,65	0	0,00

Reguengos de Monsaraz	0	0,00	1	8,95	0	0,00	1	8,81	2	17,45	1	8,70	0	0,00	0	0,00
Resende	2	16,30	3	24,56	4	32,93	4	33,16	7	58,44	5	42,06	3	25,48	5	42,80
Ribeira de Pena	0	0,00	0	0,00	3	41,24	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	28,10
Rio Maior	3	14,19	2	9,40	1	4,67	0	0,00	4	18,50	3	13,82	5	22,96	4	18,34
Sabrosa	4	57,43	3	43,15	2	28,90	2	29,07	1	14,63	0	0,00	4	59,60	1	15,06
Sabugal	6	40,81	5	34,21	4	27,52	3	20,86	2	14,06	3	21,42	1	7,26	2	14,78
Salvaterra de Magos	0	0,00	4	19,69	3	14,62	2	9,65	4	19,13	4	18,98	4	18,81	5	23,37
Santa Comba Dão	0	0,00	2	16,19	2	16,17	1	8,05	1	8,07	1	8,08	1	8,09	2	16,25
Santa Maria da Feira	43	32,07	33	24,24	36	26,01	29	20,64	34	23,89	29	20,16	17	11,70	25	17,08
Santa Marta de Penaguião	0	0,00	1	11,81	2	23,59	1	11,85	2	23,81	2	24,04	3	36,35	1	12,24
Santarém	11	17,26	11	17,23	12	18,76	8	12,50	8	12,48	14	21,83	17	26,54	16	25,05
Santiago do Cacém	9	29,57	6	19,73	7	23,03	3	9,90	3	9,93	7	23,28	10	33,42	5	16,84
Santo Tirso	27	37,75	21	29,29	22	30,65	11	15,33	14	19,55	11	15,42	20	28,20	11	15,62
São Brás de Alportel	3	31,04	6	59,67	7	66,99	0	0,00	2	17,85	4	34,63	1	8,42	1	8,18
São João da Madeira	9	43,22	6	28,49	9	42,33	6	28,03	1	4,64	3	13,86	2	9,21	3	13,80
São João da Pesqueira	2	23,27	6	70,33	2	23,63	1	11,88	0	0,00	2	24,18	1	12,19	0	0,00
São Pedro do Sul	2	10,62	2	10,60	3	15,76	3	15,69	5	26,02	3	15,56	2	10,38	0	0,00
Sardoal	0	0,00	1	24,46	0	0,00	1	24,86	1	25,05	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Sátão	1	7,70	0	0,00	2	15,14	2	14,99	1	7,45	0	0,00	0	0,00	1	7,38
Seia	4	14,36	2	7,21	2	7,21	3	10,85	4	14,51	6	21,85	5	18,33	5	18,46
Seixal	102	68,13	80	52,01	59	37,42	40	24,79	39	23,68	34	20,26	36	21,10	36	20,76
Sernancelhe	0	0,00	1	16,24	0	0,00	1	16,22	1	16,26	0	0,00	1	16,38	1	16,50
Serpa	3	18,31	1	6,12	1	6,13	2	12,36	0	0,00	4	25,08	1	6,33	0	0,00
Sertã	2	12,08	2	12,16	2	12,20	3	18,43	4	24,68	2	12,44	1	6,26	1	6,31
Sesimbra	2	5,45	11	28,77	7	17,45	11	26,14	8	18,16	6	13,02	4	8,31	5	9,95
Setúbal	42	36,90	55	47,65	45	38,44	46	38,75	42	34,97	43	35,42	41	33,45	24	19,42
Sever do Vouga	2	15,34	2	15,38	0	0,00	1	7,71	3	23,18	0	0,00	5	39,00	1	7,85
Silves	10	30,45	16	48,13	9	26,60	13	37,79	8	22,92	5	14,16	12	33,68	8	22,26

Sines	7	52,84	5	37,40	4	29,70	6	44,34	4	29,38	3	21,99	7	51,19	2	14,62
Sintra	87	23,97	116	30,89	133	34,32	99	24,81	97	23,69	79	18,84	100	23,34	89	20,34
Sobral de Monte Agraço	3	33,63	0	0,00	1	10,70	2	20,93	2	20,43	1	10,01	0	0,00	0	0,00
Soure	1	4,83	1	4,84	2	9,67	3	14,50	2	9,66	2	9,67	2	9,67	0	0,00
Sousel	1	17,66	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	18,17	0	0,00	0	0,00
Tábua	2	16,03	1	8,03	1	8,02	0	0,00	0	0,00	1	8,04	0	0,00	0	0,00
Tabuaço	4	59,28	2	29,95	2	30,13	0	0,00	3	46,15	1	15,53	2	31,45	0	0,00
Tarouca	4	48,48	1	12,18	1	12,15	2	24,18	1	12,04	0	0,00	1	11,97	1	11,96
Tavira	9	37,00	6	24,52	9	36,39	9	36,04	5	19,92	6	23,76	7	27,69	5	19,68
Terras de Bouro	0	0,00	2	24,35	1	12,30	0	0,00	1	12,57	2	25,46	0	0,00	0	0,00
Tomar	4	9,28	5	11,61	3	6,96	8	18,58	4	9,31	3	7,01	6	14,09	7	16,55
Tondela	2	6,50	3	9,73	6	19,41	5	16,13	3	9,67	6	19,33	4	12,94	1	3,24
Torre de Moncorvo	4	40,68	2	20,62	1	10,41	2	21,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Torres Novas	6	16,22	8	21,61	2	5,39	4	10,78	4	10,77	7	18,81	4	10,76	4	10,78
Torres Vedras	15	20,66	11	15,02	5	6,75	9	12,03	6	7,95	2	2,63	9	11,73	11	14,25
Trancoso	3	27,91	1	9,32	3	28,01	0	0,00	2	18,80	2	18,87	0	0,00	0	0,00
Trofa	11	29,69	6	15,96	6	15,72	3	7,75	12	30,64	11	27,76	11	27,48	7	17,35
Vagos	3	13,87	4	18,11	1	4,45	2	8,73	5	21,55	3	12,78	2	8,43	3	12,53
Vale de Cambra	3	12,23	3	12,20	3	12,17	3	12,13	1	4,04	1	4,04	1	4,07	2	8,17
Valença	2	14,27	3	21,34	4	28,30	3	21,12	2	14,00	2	13,97	4	27,93	2	13,98
Valongo	41	48,41	33	38,31	38	43,19	42	46,86	54	59,16	42	45,25	24	25,44	31	32,39
Valpaços	3	15,46	4	20,78	7	36,45	3	15,62	3	15,66	0	0,00	2	10,58	3	16,02
Vendas Novas	0	0,00	1	8,68	1	8,53	0	0,00	1	8,36	1	8,28	0	0,00	1	8,18
Viana do Alentejo	0	0,00	1	18,17	1	17,96	0	0,00	1	17,73	0	0,00	0	0,00	1	17,52
Viana do Castelo	29	33,15	25	28,31	20	22,43	24	26,68	25	27,58	23	25,26	25	27,40	22	24,07
Vidigueira	2	33,02	2	33,10	1	16,58	2	33,16	1	16,61	0	0,00	0	0,00	1	16,89
Vieira do Minho	4	27,38	8	54,95	2	13,77	2	13,79	2	13,82	0	0,00	3	21,00	0	0,00
Vila de Rei	0	0,00	1	30,36	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	31,65	0	0,00
Vila do Bispo	2	38,54	0	0,00	0	0,00	1	18,73	0	0,00	3	55,53	2	36,88	0	0,00
Vila do Conde	39	53,12	48	64,68	56	74,81	38	50,35	40	52,64	45	58,88	28	36,46	36	46,72

Vila Flor	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	12,92	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Vila Franca de Xira	29	23,65	33	26,35	38	29,70	32	24,50	31	23,27	31	22,85	31	22,48	25	17,85
Vila Nova da Barquinha	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	12,84	2	25,39	2	25,12	1	12,42	0	0,00
Vila Nova de Cerveira	11	125,51	6	68,35	4	45,50	2	22,67	4	45,39	1	11,38	5	57,13	0	0,00
Vila Nova de Famalicão	30	23,82	31	24,33	37	28,69	29	22,24	35	26,58	23	17,32	21	15,71	15	11,17
Vila Nova de Foz Côa	2	23,83	0	0,00	3	35,97	1	12,05	3	36,37	1	12,26	1	12,34	0	0,00
Vila Nova de Gaia	122	42,85	119	41,18	115	39,21	106	35,65	76	25,26	94	30,89	101	32,85	73	23,54
Vila Nova de Paiva	0	0,00	0	0,00	1	16,11	1	15,91	0	0,00	1	15,75	0	0,00	0	0,00
Vila Nova de Poiares	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	13,55	0	0,00	0	0,00
Vila Pouca de Aguiar	4	26,84	3	20,17	2	13,34	3	19,92	2	13,25	2	13,25	2	13,30	1	6,70
Vila Real	13	26,35	13	26,13	10	19,98	19	37,78	10	19,80	12	23,78	9	17,85	11	21,87
Vila Real de Santo António	10	57,39	8	45,09	9	50,22	8	44,33	2	11,01	6	32,90	5	27,26	7	37,95
Vila Velha de Ródão	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	51,95	4	105,21	2	53,94	0	0,00	0	0,00
Vila Verde	10	21,74	9	19,36	12	25,46	14	29,36	12	24,94	11	22,68	13	26,63	3	6,12
Vila Viçosa	1	11,51	0	0,00	1	11,43	1	11,41	4	45,74	3	34,40	0	0,00	0	0,00
Vimioso	0	0,00	0	0,00	1	19,33	0	0,00	2	39,18	1	19,74	2	40,20	0	0,00
Vinhais	2	18,87	0	0,00	2	19,41	1	9,83	0	0,00	0	0,00	1	10,28	0	0,00
Viseu	17	18,45	12	12,84	18	19,00	10	10,43	12	12,40	13	13,32	8	8,15	17	17,24
Vizela	5	22,42	4	17,73	4	17,47	6	25,88	4	17,00	5	21,00	2	8,31	5	20,60
Vouzela	1	8,48	4	33,93	2	16,93	1	8,47	3	25,41	0	0,00	1	8,51	3	25,59

ANEXO VII - Taxas de insucesso terapêutico, entre 2000 e 2007: distribuição por distrito.



ANEXO VIII - Taxas de insucesso terapêutico de tuberculose pulmonar, por distrito, por ano de diagnóstico.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
	Taxa de Insucesso terapêutico	Taxa de Insucesso terapêutico	Taxa de Insucesso terapêutico	Taxa de Insucesso terapêutico	Taxa de Insucesso terapêutico	Taxa de Insucesso terapêutico	Taxa de Insucesso terapêutico	Taxa de Insucesso terapêutico	Varição
Continente	6,5	8,4	7,2	6,9	5,9	5,8	5,2	4,4	-2,1
AVEIRO	3,5	4,8	7,6	8,5	6,8	5,2	4,8	7	3,5
BEJA	4,7	2,2	0	0	0	0	2,8	0	-4,7
BRAGA	3,7	4,5	3	6,2	3,4	4,8	2,4	1,6	-2,1
BRAGANÇA	0	0	4,3	5,6	4,3	0	0	5,6	-7,5
CASTELO BRANCO	7,5	0	2,3	0	0	0	0	0	-7,5
COIMBRA	6,7	2,3	3,5	9,1	9,3	6,4	2,4	0	-6,7
ÉVORA	0	0	0	0	0	3,8	12,5	0	0
FARO	9,7	13,9	11,9	14,3	8,5	9,4	11,5	8,2	-1,5
GUARDA	6,9	9,1	6,3	0	0	15	5,9	0	-6,9
LEIRIA	1,7	7,1	2,6	6,5	7,3	1,9	6,7	2,6	0,9
LISBOA	8,5	10,9	10,2	8,4	9	8,4	7,1	7,3	-1,2
PORTALEGRE	0	0	0	4,3	0	22,2	5,9	0	0
PORTO	7,5	8,9	7	5,6	4,5	4,7	5,7	2,9	-4,6
SANTARÉM	3,4	3,6	1,8	1,9	5,4	1,6	1,5	0	-3,4
SETÚBAL	7,3	9,1	7,2	5,7	2,6	4,1	2,6	1,9	-5,4
VIANA DO CASTELO	0	4,5	1,9	6,7	4,5	11,3	2,9	6,5	6,5
VILA REAL	2,6	5,4	7,5	6,1	11,9	2,9	0	7,1	4,5
VISEU	0	7,6	6,1	7,2	3,1	0	3,8	4	4

ANEXO IX – Resultados da análise de associações entre cada uma das variáveis explicativas e o resultado terapêutico (teste de independência do qui-quadrado).

Variável	Categorias da variável	χ^2	<i>p value</i>	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>Odds Ratio IC (95%)</i>	
Género	Masculino	47,443	0,000	1,599	1,397	1,829
	Feminino*					
Idade agrupada	0-4anos	1,395	0,238			
	5-14 anos	5,909	0,015	0,504	0,287	0,885
	15-24 anos	15,316	0,000	0,590	0,452	0,770
	25-34 anos	79,215	0,000	0,369	0,294	0,463
	35-44 anos	63,794	0,000	0,404	0,321	0,508
	45-54 anos	8,097	0,004	0,687	0,530	0,891
	55-64 anos ≥65 anos*	0,894	0,344			
País de Origem	Outro que não Portugal Portugal*	100,508	0,000	2,037	1,768	2,347
Desemprego	Em situação de desemprego S/ situação de desemprego*	339,883	0,000	3,016	2,669	3,409
Sem-abrigo	Presença do factor de risco Ausência do factor de risco*	241,439	0,000	5,582	4,378	7,118
Reclusão	Presença do factor de risco Ausência do factor de risco*	31,402	0,000	2,447	1,771	3,380
Residência comunitária	Presença do factor de risco Ausência do factor de risco*	177,839	0,000	3,701	3,014	4,545
Dependência alcoólica	Presença do factor de risco Ausência do factor de risco*	197,658	0,000	2,462	2,164	2,802
Dependência de drogas I.V.	Presença do factor de risco Ausência do factor de risco*	381,439	0,000	3,845	3,329	4,440
Tabaco	Presença do factor de risco Ausência do factor de risco*	762,592	0,000	5,279	4,638	6,009
TOD	Não programada Programada*	23,748	0,000	0,703	0,609	0,810
Tratamentos anteriores	Re-tratamento Caso novo*	180,546	0,000	2,444	2,137	2,795
Duração tratamento	>195 dias	35,284	0,000	1,864	1,513	2,297
	<165 dias	1797,892	0,000	36,692	29,322	45,915
	165-195 dias*					
Resultado últ. tratamento	Sem tratamento anterior*					
	Tratamento completado	9,890	0,002	1,400	1,134	1,728
	Interrupção/Abandono	12,091	0,001	2,728	1,513	4,919
	Falha terapêutica Crónico	474,987 17,341	0,000 0,000	7,290 1,818	5,928 1,366	8,965 2,418
Infecção VIH	Sim Não*	557,224	0,000	4,059	3,584	4,597
Diabetes	Sim Não*	26,325	0,000	0,352	0,232	0,534
Insuficiência renal crónica	Sim Não*	1,624	0,203			
Doença Hepática	Sim Não*	25,459	0,000	2,092	1,561	2,805
Silicose	Sim Não*	0,252	0,616			
Sarcoidose	Sim Não*		0,414 ¹			
Outra doença do interstício	Sim Não*		1,0 ¹			

Variável	Categorias da variável	χ^2	<i>p value</i>	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>Odds Ratio IC (95%)</i>	
Neoplasia do pulmão	Sim		0,557 ¹			
	Não*					
Linfoma	Sim		0,620 ¹			
	Não*					
DPOC	Sim	5,350	0,021	0,328	0,122	0,886
	Não*					
Outra	Sim	1,767	0,184			
	Não*					
Número de patologias associadas	0*					
	1	176,522	0,000	2,204	1,956	2,483
	2	28,007	0,000	2,213	1,637	2,992
	3/4		0,049 ¹			
Toxicidade	Toxicidade relevante	29,684	0,000	1,849	1,477	2,314
	S/ toxicidade relevante*					

* Classe ou valor de referência.

¹ Teste exacto de Fisher.

ANEXO X – Medidas de tendência central (mediana e média) e de dispersão (mínimo, máximo e desvio padrão), por resultado terapêutico, e comparação das respectivas medianas (Mann-Whitney).

Variável	Insucesso terapêutico					Sucesso terapêutico					p value
	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	
Idade	1	89	35 anos	37,87 anos	14,253 anos	0	105	40 anos	42,25 anos	17,341 anos	0,000
Demora para a procura dos serviços de saúde	-361	1 347	30 dias	46,95 dias	84,762 dias	-1 544	2 623	30 dias	48,48 dias	86,609 dias	0,314
Demora para o diagnóstico/início do tratamento	-301	4 426	55 dias	100,64 dias	211,738 dias	-648	3 774	59 dias	85,24 dias	117,568 dias	0,026
Duração do tratamento	1	1 904	193,50 dias	249,96 dias	207,592 dias	1	2 279	265 dias	274,25 dias	113,291 dias	0,000

ANEXO XI – Variáveis explicativas incluídas no modelo completo de regressão logística, e valor do *odds ratio* calculado para cada uma das variáveis estatisticamente significativas (a cinzento são identificadas as variáveis não estatisticamente significativas).

Variável	Categorias da variável	p value	Odds Ratio	Odds Ratio IC (95%)
Factores sociodemográficos e económicos				
Género (Feminino – Referência)	Masculino			
Idade		,000	0,978	(0,966; 0,990)
País de Origem (Portugal – Referência)	Outro que não Portugal	,000	3,910	(2,443; 6,260)
Desemprego (S/situação desemprego – Referência)	Em situação de desemprego			
Sem-abrigo	Presença do factor de risco	,002	3,919	(1,651; 9,302)
Reclusão	Presença do factor de risco			
Residência comunitária (Ausência factor risco – Referência)	Presença do factor de risco			
Factores de risco individuais				
Dependência alcoólica	Presença do factor de risco	,000	2,889	(1,869; 4,468)
Dependência de drogas I.V.	Presença do factor de risco			
Tabaco (Ausência factor risco – Referência)	Presença do factor de risco	,000	2,913	(1,710; 4,962)
Factores relacionados com os Serviços de Saúde				
TOD (Programada – Referência)	Não programada	,044	1,610	(1,014; 2,557)
Factores clínicos				
Tratamentos anteriores (Caso novo – Referência)	Re-tratamento			
Duração tratamento (165-195 dias - Referência)	>195 dias	,815	1,201	(,259; 5,573)
	<165 dias	,000	1930,133	(418,621; 8899,247)
Resultado últ. tratamento (Sem tratamento anterior - Referência)	Tratamento completado	,000	5,818	(2,698; 12,546)
	Interrupção ou abandono	,000	60,615	(8,427; 435,982)
	Falha terapêutica	,000	67,345	(27,655; 163,996)
	Crónico	,000	12,054	(4,290; 33,870)
Infecção VIH	Sim	,000	5,173	(2,863; 9,349)
Diabetes	Sim			
Insuficiência renal crónica	Sim			
Número de patologias associadas (Sem patologia associada – Referência)	1			
	2			