

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X
ISSN 1806-4272 – online

BEPA 73

Volume 7 Número 73 janeiro/2010

Nesta edição

- Evolução dos casos de coinfeção tuberculose/HIV com cultura positiva após alta do tratamento de tuberculose
Evolution of co-infection tuberculosis/HIV cases with positive culture after treatment outcome of tuberculosis 4
- Mortalidade por diabetes mellitus no estado de São Paulo com ênfase nos anos de 2005-2007
Mortality due to diabetes mellitus in the state of São Paulo with emphasis in the years 2005-2007 11
- Descrição e utilização de alvos moleculares para identificação de Leishmania por PCR.
New molecular targets for PCR identification of Leishmania 21
- Mudança no esquema de tratamento da tuberculose
Changes in tuberculosis treatment scheme 28
- Instruções aos Autores
Autor's Instructions 33

Expediente

Editor Geral

Clelia Maria Sarmento Souza Aranda

Editores Associados

Affonso Viviane Junior – Suceu/SP
Ana Freitas Ribeiro – CVE/CCD/SES-SP
Fernando Fiuza – Instituto Clemente Ferreira/CCD/SES-SP
Lilian Nunes Schiavon – CD/CCD/SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond – ILSL/CCD/SES-SP
Maria Clara Gianna – CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid – CVS/CCD/SES-SP
Marta Lopes Salomão – IAL/CCD/SES-SP
Neide Yume Takaoka – Instituto Pasteur/CCD/SES-SP

Comitê Editorial

Adriana Bugno – IAL/CCD/SES-SP
Artur Kalichmam – CRT/AIDS/CCD/SES-SP
Cristiano Corrêa de Azevedo Marques – Instituto Butantan/SES-SP
Dalma da Silveira – CVS/CCD/SES-SP
Gerusa Figueiredo – CCD/SES-SP
José da Silva Guedes – Instituto Butantan/SES-SP
Maria Bernadete de Paula Eduardo – CVE/CCD/SES-SP
Maria de Fátima Costa Pires – PPG/CCD/SES-SP
Telma Regina Carvalhanas – CVE/CCD/SES-SP
Vera Camargo-Neves – CCD/SES-SP
Virgínia Luna – Suceu/SES-SP

Consultores Científicos

Albert Figueiras – Espanha
Alexandre Silva – CDC Atlanta
Eliseu Alves Waldman – FSP/USP-SP
Exedito José de Albuquerque Luna – USP
Carlos M. C. Branco Fortaleza – FM/Unesp/Botucatu- SP
Gonzalo Vecina Neto – FSP/USP
José Cássio de Moraes – FCM-SC/SP
Gustavo Romero – UnB/CNPQ
Hiro Goto – IMT/SP
José da Rocha Carvalho – Fiocruz-RJ
Luiz Jacintho da Silva – FM/Unicamp
Maria Mercia Barradas – Abec
Myrna Sabino – IAL/CCD/SES-SP
Paulo Roberto Teixeira – OMS
Ricardo Ishak – CNPQ/UF Pará
Roberto Focaccia – IER/SES-SP
Vilma Pinheiro Gawyszewsk – CVE/CCD/SES-SP

Coordenação Editorial

Cecília S. S. Abdalla
Cláudia Malinverni
Letícia Maria de Campos
Sylia Rehder

Centro de Produção e

Divulgação Científica – CCD/SES-SP

Projeto gráfico/editoração eletrônica

Marcos Rosado – Centro de Produção e Divulgação Científica – CCD/SES-SP
Zilda M Souza – Nive/CVE/CCD/SES-SP



Av. Dr Arnaldo, 351
1º andar – sala 135
CEP: 01246-000 – Cerqueira César
São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3066-8823/8824/8825
E-mail: bepa@saude.sp.gov.br
<http://ccd.saude.sp.gov.br>

Os artigos publicados são de responsabilidade dos autores. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Para republicação de qualquer material, solicitar autorização dos editores.

Evolução dos casos de coinfeção tuberculose/HIV com cultura positiva após alta do tratamento de tuberculose

Evolution of co-infection tuberculosis/HIV cases with positive culture after treatment outcome of tuberculosis

Camila de Fátima Costa^I; Nilton José Fernandes Cavalcante^{II}

^IInstituto de Infectologia Emílio Ribas. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

^{II}Área de Infectologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi verificar a evolução de pacientes que tiveram alta por cura do tratamento contra a tuberculose (TB) quanto à ocorrência de recidiva, no período entre 2002 e 2003. O método envolveu estudo transversal retrospectivo, com os seguintes critérios de inclusão: casos de TB com cultura positiva, HIV positivo, >18 anos, curados do tratamento da TB e com seguimento ambulatorial em um serviço de referência para HIV/Aids, em São Paulo (SP), Brasil. Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, forma clínica, internação, tipo de caso, esquema de tratamento TB e mudança de esquema, hepatotoxicidade, resistência, alcoolismo, tabagismo, usuário de drogas, HAART, CD4, carga viral e classificação da imunodeficiência. Para detecção das recidivas, os pacientes foram seguidos por 6,5 anos após a cura pelo sistema de informação TB-Web do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Para avaliar a significância estatística dos resultados foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram estudados 39 pacientes. Ocorreram sete recidivas (17,9%). Na análise univariada a não utilização de HAART [RR=0,11 (IC95%:0,011-0,88); p = 0,05] mostrou-se associada à recidiva. Os resultados sugerem que deva ser incentivado para pacientes coinfectados com M. tuberculosis e HIV o uso de HAART para redução da ocorrência de recidiva.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose. Recidiva. Infecção por HIV.

ABSTRACT

The objective of this paper was verifying the evolution of patients who obtained treatment discharge due to cure from Tuberculosis (TB), regarding the occurrence of recidivation, during the period comprised between 2002 and 2003. The method involved a transversal retrospective study, with the following inclusion criteria: TB cases with positive cultures, HIV positives, >18 years old, discharged from TB treatment and with outpatient clinic follow up, in a reference service for HIV/Aids attention in São Paulo (SP), Brazil. The following variables were evaluated: age, sex, clinical presentation, hospitalization, case type, TB treatment program and eventual changes in the program, hepatotoxicity, drug resistance, alcoholism, smoking, use of drugs, HAART, CD4, viral load, and immunodeficiency classification. In order to detect recurrence patients were subjected to 6,5 years follow up, after cure, by the information system TB-Web, from the Epidemiologic Surveillance Department of the Instituto de Infectologia Emilio Ribas. In order to evaluate statistic significance of the results, chi-square tests or Fischer's exact test were both employed. A total of 39 patients were studied. There were 7 (17,9%) cases of recurrence. In the univariate analysis, not using the HAART [RR= 0,11 (IC95%:0,011-0,88); p = 0,05] proved to be associated to recurrence of tuberculosis. Results suggest that the use of HAART must be encouraged for patients registering coinfecting with *M. tuberculosis* and HIV, in order to reduce TB recurrence.

KEY WORDS: Tuberculosis, recurrence, HIV infection

INTRODUÇÃO

A persistência de bacilos da tuberculose (TB) em pacientes considerados curados, determinando a recidiva da doença, é uma questão importante nos dias de hoje.¹ Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pessoas coinfectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* e vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão em risco de desenvolver tuberculose por reativação da infecção latente.^{1,2}

Com o surgimento da epidemia pelo HIV, alguns estudos têm mostrado taxas de

recidiva mais elevadas em pacientes infectados com HIV, enquanto outros mostram valores semelhantes aos obtidos em estudos anteriores.³

Além disso, pessoas com HIV/Aids expostas à intensa transmissão do *M. tuberculosis* em locais com elevada prevalência de TB são fortemente susceptíveis ao desenvolvimento de tuberculose primária aguda ou reinfeção exógena.² Em locais com baixa incidência de TB, a recidiva geralmente se deve à reativação endógena.^{3,5}

Quando originada de reativação endógena, a recidiva tende a ser mais frequente nos dois primeiros anos após o término da quimioterapia, e seu risco diminui com o tempo.^{4,5} No tratamento da TB um dos principais problemas é o uso prolongado da medicação, o que dificulta a adesão do doente e, por consequência, favorece a seleção de micobactérias resistentes, colaborando para a incidência de casos de recidiva.^{2,3}

Considerando que, anualmente, cerca de 10% dos pacientes com HIV têm a probabilidade de desenvolver tuberculose, o conhecimento dos fatores de risco para a recidiva da TB permitirá o desenvolvimento de ações para assegurar o sucesso do tratamento.⁶

Para tanto, verificou-se a evolução de pacientes que tiveram alta por cura do tratamento de tuberculose quanto à ocorrência de recidiva no período entre 2002 e 2003.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, mediante revisão de prontuários dos casos notificados no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – instituição da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo –, no período de 2002 a 2003. Os dados foram obtidos pelo banco de dados TB-Web normalizado pelo Ministério da Saúde e, posteriormente, dos prontuários médicos de cada paciente atendido no hospital para o tratamento da tuberculose. O período de acompanhamento dos casos ocorreu de 2002 a 2008.

Foram incluídos no estudo casos novos de TB com cultura positiva, HIV positivo, pacientes >18 anos, encerramento do caso como cura e seguimento ambulatorial no Instituto durante todo o período do tratamento da TB.

Os critérios de exclusão foram: casos com transferência confirmada com seguimento do tratamento em outro serviço, duplicidade de notificações e interrupção de esquema por mudança de diagnóstico de caso suspeito de recidiva.

Considerou-se como caso novo de tuberculose todo paciente de ambos os sexos apresentando quadro compatível com TB confirmado por cultura e isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* a partir da amostra do material coletado de suspeita de tuberculose. Definiu-se recidiva como todo paciente com tuberculose que já se tratou anteriormente e recebeu alta por cura, desde que o intervalo entre a data da cura e a do diagnóstico da recidiva não ultrapassassem cinco anos, de acordo com as definições do Ministério da Saúde.¹³

Cada paciente teve suas informações coletadas utilizando-se uma ficha elaborada especificamente para este estudo, a qual foi preenchida a partir de informações de prontuários.

Para efeito de análise, as variáveis foram agrupadas em:

- variáveis sociodemográficas (idade, sexo);
- variáveis relacionadas ao diagnóstico (forma clínica, confirmação etiológica, internação);
- variáveis relacionadas ao tratamento (tipo de caso, esquema, tempo, hepatotoxicidade, mudança de esquema, resistência);
- doenças associadas (alcoolismo, tabagismo, UDIV); e
- variáveis relacionadas ao HIV/Aids (utilização de HAART, CD4, carga viral, classificação da imunodeficiência).

Para avaliar a significância estatística, foi utilizado o intervalo de confiança das odds ratios e o valor de p obtido (teste do qui-quadrado), sendo considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, protocolo nº 65/2008.

RESULTADOS

Foram selecionados 39 pacientes, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2003 com média de idade de 41,6 anos, 27 (69,2%) eram do sexo masculino e 16 (41,0%) eram alcoolistas (Tabela 1). Quanto à forma clínica, 18 (46,2%) apresentaram a forma pulmonar (Tabela 2) e 29 (74,0%) utilizaram o esquema I.

Tabela 1. Variáveis avaliadas dos casos de tuberculose/HIV com confirmação por cultura dos casos novos e com recidiva. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Doenças associadas	novos		recidiva	
	n = 39	100,0%	n = 7	100,0%
Etilismo				
Não	23	59,0%	4	57,1%
Sim	16	41,0%	3	42,9%
UDIV				
Não	32	82,1%	6	85,7%
Sim	7	17,9%	1	14,3%
Tabagismo				
Não	28	71,8%	4	57,1%
Sim	11	28,2%	3	42,9%
Classificação Aids				
C1	0	0,0%	0	0,0%
C2	11	28,3%	3	42,9%
C3	21	53,8%	4	57,1%

Fonte: Banco de dados – TB Web, 2008

Tabela 2. Formas de apresentação clínica dos pacientes com tuberculose/HIV com confirmação por cultura dos casos novos e com recidiva. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Forma de apresentação da tuberculose	novos		recidivas	
	n	%	n	%
Pulmonar	18	46,2%	2	28,6%
Extrapulmonar	13	33,3%	3	42,8%
Disseminada	8	20,5%	2	28,6%
Total	39	100,0%	7	100,0%

Fonte: Banco de dados – TB Web, 2008

Em relação à Aids, 21 pacientes (53,8%) tiveram contagem de CD4 <200, 21 (53,8%) apresentaram a classificação C3, 30 (76,9%) dosaram a carga viral e 31 (79,5%) utilizaram HAART na vigência do tratamento da TB (Tabela 3). Todos os 39 casos (100,0%) tiveram cura do tratamento, entretanto 4 (10,2%) evoluíram para óbito após um período médio de 28,8 meses do término do tratamento da TB.

Tabela 3. Variáveis avaliadas dos casos de tuberculose/HIV dos pacientes novos e recidiva de tuberculose. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Variáveis relacionadas ao tratamento da TB	novos		recidiva	
	n=39	100,0%	n=7	100,0%
Mudança de esquema				
Não	34	87,2%	6	85,7%
Sim	5	12,8%	1	14,3%
Alteração hepática (TGO/TGP)				
Não	32	82,1%	5	71,4%
Sim	7	17,9%	2	28,6%
Resistência				
Não	38	97,5%	5	71,4%
Sim	1	2,5%	2	28,6%
Contagem de CD4 (células/mm³)				
Sem informação	7	17,9%	0	0,0%
<200	21	53,8%	4	57,2%
>200	11	28,3%	3	42,8%
Carga viral plasmática (cópias/ml)				
Não	9	23,1%	2	28,6%
Sim	30	76,9%	5	71,4%
Utilização de HAART na vigência do tratamento TB*				
Não	8	20,5%	4	57,2%
Sim	31	79,5%	3	42,8%

*(OR = 0,11; IC95%: 0,011-0,88; p = 0,05)

Fonte: Banco de dados – TB Web, 2008

Após 6,5 anos de seguimento foram identificados sete (17,9%) casos de recidiva de TB. As recidivas ocorreram entre 6 e 50 meses, sendo que 57,2% ocorreram nos primeiros 24 meses, com média de 27,1 meses. A idade variou de 31 a 54 anos; 4 (57,1%) eram do sexo feminino, 3 (42,9%)

eram alcoolistas e tabagistas e 4 (57,1%) apresentaram a classificação C3 (Tabela 1). Em relação à forma clínica, a apresentação extrapulmonar ocorreu em 3 (42,8%) e 4 (57,0%) utilizaram esquema IR.

A contagem de CD4 <200 ocorreu em 4 (57,1%) pacientes, 5 (71,4%) a dosaram a carga viral, 3 (42,8%) utilizaram HAART durante o tratamento da recidiva de TB (Tabela 3) e 1 (14,3%) evolui para óbito após 11 meses da cura do segundo episódio de tuberculose (Tabela 4).

Tabela 4. Evolução dos casos de tuberculose/HIV novos e com recidiva. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Encerramento	novos		recidiva	
	n	%	n	%
Abandono	0	0,0%	0	0,0%
Cura	39	100,0%	7	100,0%
Óbito	0	0,0%	1	14,3%
Total	96	100,0%	7	100,0%

Fonte: Banco de dados - TB Web, 2008

DISCUSSÃO

Segundo JASMER et AL.⁵ e MARUZA et AL.⁷, em locais de alta incidência de tuberculose a recidiva geralmente está associada à reativação endógena. Nesta série cerca de 60% dos casos de recidiva ocorreram nos primeiros 24 meses (chamada recidiva precoce), com probabilidade de tratar-se de reativação endógena, o que é semelhante ao citado por outros autores,^{3,5,8} porém não foram realizadas técnicas moleculares para individualizar a ocorrência nesse estudo, se por reativação endógena ou por reinfeção exógena.

O estudo revelou que as recidivas foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino.^{3,5,9,10} Entretanto, foram trabalhos que não estudaram especificamente pacientes HIV positivos, sendo a coinfeção apenas uma das variáveis relatadas como fator de risco. Em nosso estudo a casuística foi composta de

pacientes que tiveram seu diagnóstico confirmado tanto de TB como de HIV, o que difere dos achados em outros estudos que demonstram associação entre infecção pelo HIV e taxas maiores de recidiva³ com desfecho desfavorável como falência e óbito.⁶

Não houve significância estatística quanto às variáveis de alcoolismo, tabagismo, UDIV e classificação da imunossupressão pelo HIV no presente estudo, à semelhança do descrito por outros autores.^{3,9}

Em relação à apresentação clínica, nas recidivas de TB ocorreram mais formas extrapulmonares.⁶ Foi observada a associação de baixos níveis de CD4 e apresentações atípicas de TB como formas extrapulmonares e disseminadas.

O esquema terapêutico utilizado nesse estudo foi adequado em termos de composição, tempo de uso, indicação e doses prescritas. De acordo com o Ministério da Saúde, em pacientes com coinfeção TB/HIV recomenda-se o uso de esquema I que, segundo dados do inquérito epidemiológico, tem eficácia de 85%.

A deficiência imunológica e as consequentes reinfeções ocorrem basicamente nos pacientes que não aderiram ou não responderam ao highly active antiretroviral therapy (HAART).³ Isso é corroborado em nossos resultados, nos quais a recidiva ocorreu em cerca de 10% dos pacientes que utilizaram HAART e em 50% dos pacientes que não receberam antivirais. Essa pode ser uma hipótese que explique a maior ocorrência de recidivas em nosso estudo. Além disso, estudos indicam que pacientes com coinfeção TB/HIV que não utilizaram HAART tiveram maiores taxas de mortalidade.

O Ministério da Saúde recomenda iniciar a terapia antiretroviral aproximadamente

30 dias após o início do tratamento para tuberculose.¹⁴ Entretanto, em um estudo no Rio de Janeiro (Capital) verificou-se que a taxa de mortalidade em pacientes com a coinfeção TB/HIV que faziam uso de HAART foi de 8%, enquanto que naqueles sem HAART foi de 55%.¹²

NAKATAMI et AL.¹⁵, após a introdução de HAART em uma coorte de pacientes coinfectados TB/HIV, observaram um declínio em torno de 50% da tuberculose e de outras doenças oportunistas em locais de alta prevalência de *M. tuberculosis*.

Como limitações do estudo encontram-se o reduzido número de pacientes incluídos e o desenho transversal e retrospectivo, pois não foi possível dispor de informações para todas as variáveis, o que pode ter gerado um efeito semelhante ao da não resposta. Acredita-se que, apesar dessas limitações, é possível concluir neste estudo que o uso de

HAART deve ser incentivado para pacientes coinfectados com *M. tuberculosis*.

A estreita e forte interação dessas duas doenças demanda interação das ações de controle desenvolvidas pelos programas de TB e de HIV/Aids.

Deste modo, considera-se oportuno que sejam traçadas estratégias especiais de acompanhamento desses indivíduos, que poderão se beneficiar com a implantação de um sistema de vigilância pós-tratamento para que eventuais recidivas possam ser detectadas precocemente. Planeja-se ampliação da casuística para obter melhor evidência científica.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Sandra Musa, do Setor de Vigilância Epidemiológica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pelo fornecimento dos dados, observações técnicas e sugestões.

REFERENCIAS

1. World Health Organization - WHO [internet]. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing 2008. [acesso 07 dez 2008]. Disponível em: <http://www.who/htm/tb/2008.393>.
2. World Health Organization - WHO. [internet]. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. 2006 [acesso 12 dez 2008]. Disponível em: <http://www.who/htm/tb/2006.368>.
3. Picon PD, Bassanesi SL, Caramori MLA, Ferreira RLT, Jarczewski CA, Vieira PRB. Fatores de risco para a recidiva da tuberculose. J Bras Pneumol. 2007;33(5):572-578.
4. Paula PF. Fatores associados à recidiva, ao abandono e ao óbito no retratamento da tuberculose pulmonar. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2008.
5. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada. Relapse or Reinfection? Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1360-6.
6. Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR. Desfecho do tratamento e confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil. J Bras Pneumol. 2008;34(6):394-403.

7. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, Afonso O, Martin C et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European Island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:717-20.
8. Vree M, Huong NT, Duong BD, SY DN, Van LN, Hung NV et al. Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(4):392-7.
9. Viedma DG, Marin M, Hernangomez S, Diaz M, Serrano MJ, Alcala L et al. Tuberculosis recurrences. Reinfection Plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med.* 2002;162.
10. Oliveira HB, Filho Moreira DC. Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 2000;7(4).
11. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS.* 2005;19(18).
12. Belmiro VM, Neves DD, Carvalho SR. Tuberculosis profile in HIV+ patient before and after the use of high activity antiretroviral treatment. *Rev Port Pneumol.* 2004;10(3):205-15.
13. Brasil. Ministério da Saúde. [base de dados na internet]. Guia de Vigilância Epidemiológica 2005 [acesso em 12 jun 2009]. Disponível em: http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. [base de dados na internet]. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008 2007. [acesso em 10 jun 2009]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS5F9787FCPTBRIE.htm>.
15. Nakatami SM, Reason-Messias IJT, Burger M, Cunha CA. Prevalence of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* in Blood Cultures of Brazilian AIDS Patients After Introduction of Highly Active Retroviral Therapy. *BJID.* 2005;9.

Recebido em: 13/09/2009
Aprovado em: 05/12/2009

Correspondência/Correspondence to
Nilton Cavalcante
Av. Dr. Arnaldo, nº 165
CEP: 01246-900 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3896-1422
E-mail: ncavalcante2009@hotmail.com

Mortalidade por diabetes mellitus no estado de São Paulo com ênfase nos anos de 2005-2007

Mortality due to diabetes mellitus in the state of São Paulo with emphasis in the years 2005-2007

Ricardo Sesso, Vilma Pinheiro Gawryszewski, Luiz Francisco Marcopito

Divisão de Doenças Crônicas não Transmissíveis, Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

A importância do diabetes tem aumentado em todo o mundo devido a sua crescente prevalência e taxa de mortalidade. Nosso objetivo foi avaliar as taxas de mortalidade por diabetes mellitus no Estado de São Paulo desde 1980, com ênfase nos anos de 2005 a 2007. A fonte de dados utilizada foi o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), composto pelas informações provenientes das declarações de óbito e disponibilizado pelo Ministério da Saúde. A seleção dos óbitos na população residente no estado de São Paulo foi realizada utilizando códigos da Classificação Internacional de Doenças. Houve um aumento da taxa anual de mortalidade bruta por diabetes mellitus de 1980 até 2000, alcançando 21 óbitos por 100.000 habitantes no sexo masculino. Após o ano 2000 observamos uma tendência à estabilização dessa taxa. No sexo feminino, houve também um aumento da taxa de mortalidade bruta até 2000, atingindo 27 óbitos por 100.000 habitantes, ocorrendo a seguir uma tendência à redução para 23 por 100.000 habitantes em 2007. Considerando apenas os anos de 2005-2007, a taxa de mortalidade, ajustada por idade, foi de 21 por 100.000 entre homens e 20 por 100.000 entre mulheres. As taxas de mortalidade cresceram conforme aumenta a idade. Esses dados indicam a importância do diabetes como causa de óbito, particularmente entre idosos e reforçam a necessidade do aperfeiçoamento de medidas que visem tanto a prevenção como o controle do diabetes.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus. São Paulo. Mortalidade.

ABSTRACT

The importance of diabetes mellitus has grown worldwide due to its increasing prevalence and mortality rates. Our objective was to evaluate the mortality rates of diabetes mellitus in the State of São Paulo since 1980, with emphasis in the years 2005 to 2007. The source of data was the System of Information on Mortality composed of data from death certificates and made available by the Ministry of Health. Death selection in the population resident in the state of São Paulo was made using codes of the International Classification of Diseases. There was an increase in the annual crude death rate of diabetes mellitus from 1980 through 2000, reaching 21 deaths per 100.000 inhabitants among males. After the year 2000 these rates leveled off. Among females, there was also an increase in the crude mortality rate until 2000, reaching 27 deaths per 100.000 inhabitants, and thereafter there was a trend towards reduction to 23 per 100.000 in 2007. Taking into account only the years 2005-2007, the mortality rate adjusted for age was 21 per 100.000 among men and 20 per 100.000 among women. Mortality rates were greater as age increased. Our data show the importance of the diabetes mellitus as cause of death, particularly among the elderly, and reinforce the need to improve the measures to prevent and control this disease.

KEY WORDS: Diabetes mellitus. São Paulo. Mortality.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma das principais doenças crônicas que afetam o homem, acometendo todas as classes econômicas em países em todos os estágios de desenvolvimento. Sua importância vem crescendo devido a diversos fatores como, maiores taxas de urbanização, industrialização, sedentarismo, obesidade, aumento da esperança de vida e à maior sobrevida dos diabéticos. Juntamente com as doenças cardiovasculares, neoplasias malignas e causas externas, o diabetes está entre os quatro mais importantes problemas de saúde, em termos de número de pessoas

afetadas, pela considerável morbidade associada à sua presença, pelos custos envolvidos em seu controle e no tratamento de suas complicações, pelas incapacitações que produz e pelo número de anos de vida perdidos, em decorrência da mortalidade prematura.

Apresenta elevada prevalência na população brasileira acometendo 7,6% das pessoas adultas entre 30 e 69 anos de idade¹. Dados para o ano de 2008, provenientes de inquérito telefônico conduzido pelo Ministério da Saúde (VIGITEL) mostraram que no conjunto da população adulta das 27 capitais brasileiras

estudadas, a frequência do diagnóstico médico prévio de diabetes foi de 5,2%, sendo maior em mulheres (5,6%) do que em homens (4,6%). Além disso, em ambos os sexos, o diagnóstico da doença é mais comum com o aumento da idade, alcançando menos de 1% dos indivíduos entre 18 e 24 anos de idade e mais de 20% após os 64 anos².

Adicionalmente, esta prevalência parece ter aumentado nos últimos anos, como relata o estudo realizado em Ribeirão Preto, São Paulo³, que encontrou em 1998, 12,1% das pessoas na mesma faixa etária. Da mesma forma apontam os dados para a população brasileira publicados recentemente pelo Ministério da Saúde⁴. Por outro lado, pelo menos a metade dos diabéticos do tipo 2 não tem conhecimento da doença¹. Somando os indivíduos que desconhecem o diagnóstico com aqueles conhecedores da enfermidade, mas que mesmo assim não fazem qualquer tratamento ou, ainda, o fazem, mas sem conseguirem nível adequado de controle glicêmico, teremos uma parcela considerável da população brasileira com diabetes em risco de desenvolvimento das complicações vasculares, renais, cardíacas, oftalmológicas, neurológicas e infecciosas. Os dados de mortalidade fornecem informações importantes do impacto de uma doença na população.

A avaliação destes dados nos registros das declarações de óbito constitui uma forma simples e de baixo custo na obtenção de informações sobre morbidade e mortalidade. Entretanto, é preciso sempre levar em conta as limitações desta fonte de informação e, neste caminho, podemos citar como exemplo o sub-registro nos dados oficiais de mortalidade.

Levando-se em conta o envelhecimento da população brasileira e o aumento da prevalência do diabetes que vêm ocorrendo

nos últimos anos, seria esperado um aumento da participação do diabetes como causa de óbito. Entretanto, a melhoria da assistência à saúde e o aumento da esperança de vida dos diabéticos têm resultado em que esses indivíduos faleçam, não do diabetes propriamente dito, mas sim de suas complicações crônicas, e desta forma, nem sempre o diabetes figura, como causa básica de óbito.⁵⁻⁸

Pelas razões apontadas anteriormente, a Divisão de Doenças Crônicas não Transmissíveis do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE) vem monitorando o impacto deste agravo na população residente no Estado. Desse modo, este estudo tem como objetivo avaliar os óbitos por diabetes mellitus no estado de São Paulo desde 1980, com ênfase nos anos de 2005 a 2007, de acordo com o sexo.

MÉTODOS

Critérios de seleção de casos

A fonte de dados utilizada foi o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) composto pelas informações provenientes das declarações de óbito, disponibilizado na internet no sítio do DATASUS/Ministério da Saúde.⁹ A seleção dos óbitos na população residente no estado de São Paulo, ocorridos entre 1997 e 2007 foi realizada utilizando códigos da Classificação Internacional de Doenças Décima Revisão (CID 10) (códigos E10 a E14), no grupo "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas" classificados no Capítulo IV. A seleção das mortes ocorridas nos anos de 1980 a 1996 foi realizada utilizando a Classificação Internacional de Doenças Nona Revisão (CID 9), no mesmo grupo acima mencionado.

Análise de tendência e distribuição geográfica.

Como a taxa de mortalidade é fortemente influenciada pela estrutura etária da população, a análise comparada entre populações de composição distinta exige padronização das estruturas etárias.¹⁰ Por isso, optou-se por mostrar as taxas brutas e usar as taxas de mortalidade padronizadas a fim de se apresentar uma análise temporal e de distribuição geográfica. É importante ressaltar que as taxas padronizadas são estimativas e devem ser utilizadas apenas para análises comparativas, as taxas brutas é que são as taxas reais. A distribuição geográfica foi realizada segundo os departamentos regionais de Saúde (DRS) do estado de São Paulo.

Outro aspecto a ser considerado são as possíveis flutuações na enumeração de óbitos, sobretudo em áreas com número reduzido de eventos, por isso recomenda-se o uso de médias trienais.¹⁰ Para melhor comparar as taxas nas diferentes DRSs foram

utilizados os dados do último triênio disponível, 2005 a 2007. Todas as taxas apresentadas foram calculadas para 100.000 habitantes, sendo mostradas as taxas brutas e padronizadas por idade e estratificadas por sexo. Os dados populacionais usados nestes cálculos encontram-se disponíveis no *site* do DATASUS.⁹ A população referência utilizada para o cálculo das taxas padronizadas nos gráficos de tendência foi a do Censo de 1980. A população referência utilizada para o cálculo das taxas padronizadas do triênio 2005-2007 foi a população total do triênio no estado de São Paulo.

RESULTADOS

Houve um aumento da taxa anual de mortalidade bruta por diabetes mellitus de 1980 até 2000, alcançando 21 óbitos por 100.000 habitantes no sexo masculino. Após o ano 2000 observamos uma tendência à estabilização dessa taxa. O mesmo comportamento foi observado em relação às taxas ajustadas por idade (Figura 1).

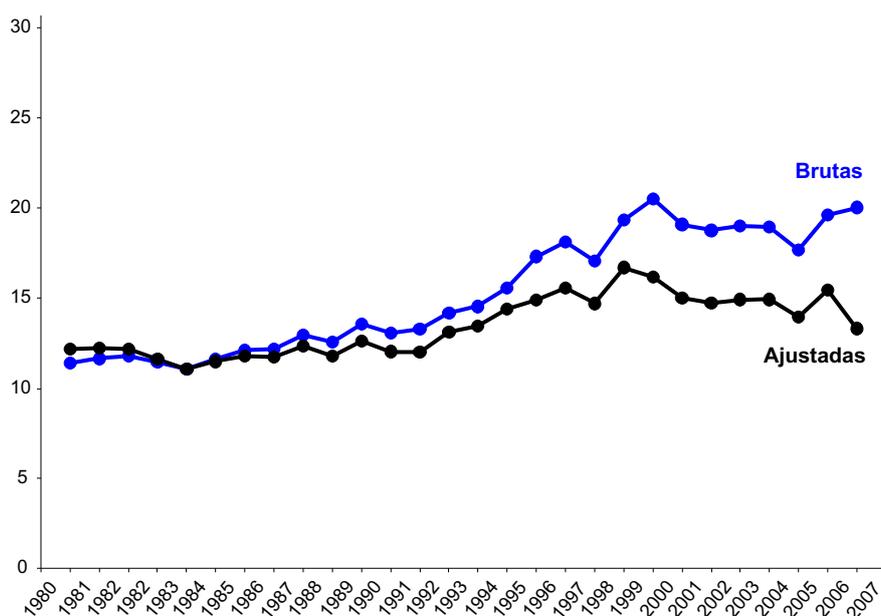


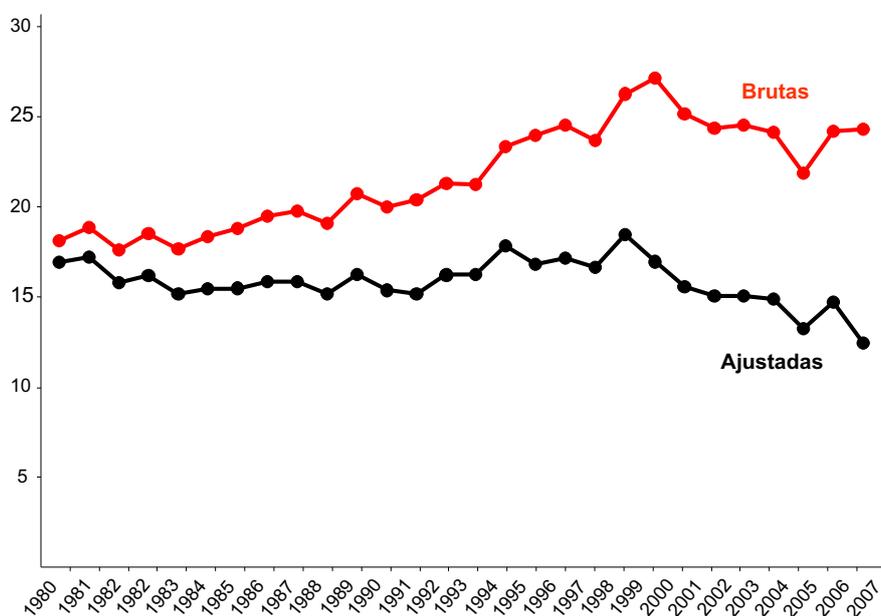
Figura 1. Taxas anuais de mortalidade (por 100 mil), brutas e ajustadas para idade, sexo masculino, Estado de São Paulo, 1980-2007.

No sexo feminino, houve também um aumento da taxa de mortalidade bruta até 2000, atingindo 27 óbitos por 100.000 habitantes, ocorrendo a seguir uma tendência à redução para 23 por 100.000 habitantes em 2007 (Figura 2). A taxa de mortalidade ajustada por idade entre as mulheres apresentou um comportamento estável de 15 a 18 casos por 100.000 habitantes, entre 1980 a 1999, observando-se a seguir uma tendência à redução (12 óbitos por 100.000 habitantes), em 2007.

Nas Figuras 3 e 4 são mostradas as taxas de mortalidade entre 2005-2007, por sexo, ajustadas por idade, nas diversas regionais de saúde de São Paulo. No sexo masculino essa taxa variou de 16 (Ribeirão Preto) a 31 óbitos por 100.000 habitantes (Sorocaba), sendo de 21 para todo o estado de São Paulo (Figura 3). Para o sexo feminino, no mesmo período, houve variação de 18 a 29 óbitos

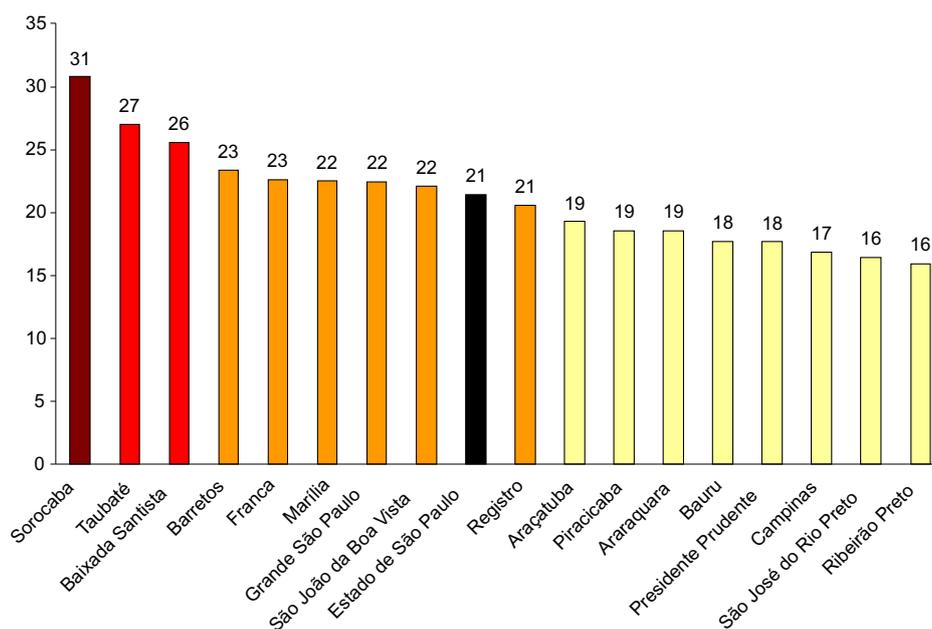
por 100.000l (em Ribeirão Preto e Sorocaba, respectivamente), sendo a média para o estado de 20 óbitos por 100.000 habitantes. As diferenças observadas entre as taxas ajustadas nas estimativas das Figuras 1 e 3, e 2 e 4, devem-se a população de referência utilizada no ajuste estatístico, pois para o período desde 1980 utilizou-se para o ajuste a população do Estado no censo daquele ano e nas estimativas do triênio 2005-2007 (Figuras 3 e 4) usou-se a população do Estado nesse período.

A Figura 5 mostra que as taxas de mortalidade por diabetes crescem conforme aumenta a idade, particularmente após os 60 anos, em ambos os sexos. Além disso desde 1990, as taxas de mortalidade por diabetes têm aumentado de forma mais expressiva entre homens com mais de 70 anos e mulheres com mais de 80 anos de idade.



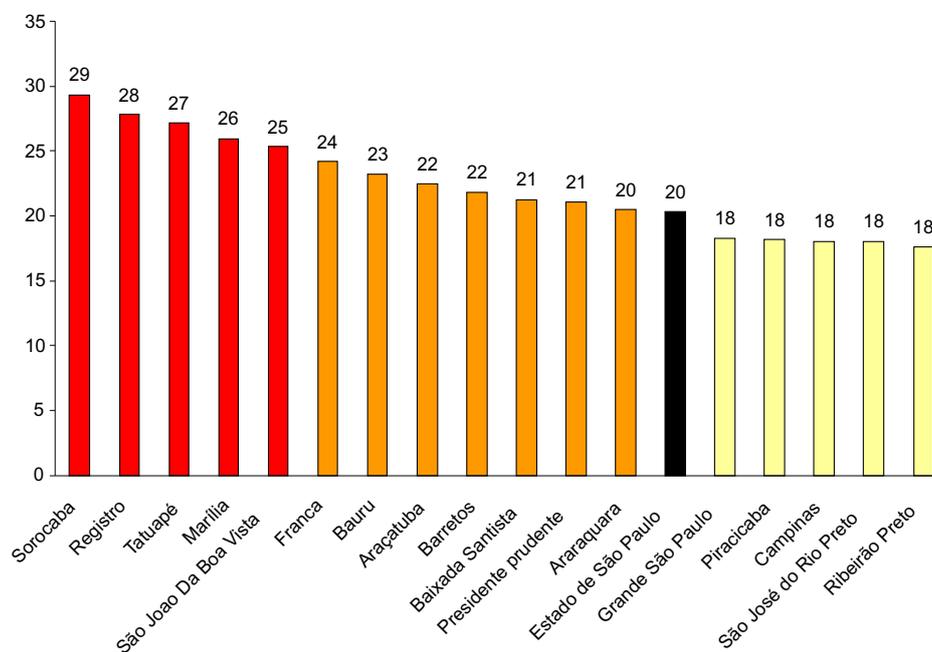
*População de referência: a total do Estado de São Paulo em 1980.

Figura 2. Taxas anuais de mortalidade (por 100 mil), brutas e ajustadas para idade, sexo feminino, Estado de São Paulo, 1980-2007.



* População-referência: a total do Estado de São Paulo, triênio 2005-2007.

Figura. 3. Taxas de mortalidade (por 100 mil) ajustadas para idade, sexo masculino, Estado de São Paulo e regionais de saúde, triênio 2005-2007.



* População-referência: a total do Estado de São Paulo, triênio 2005-2007.

Figura. 4. Taxas de mortalidade (por 100 mil) ajustadas para idade, sexo feminino, Estado de São Paulo e regionais de saúde, triênio 2005-2007.

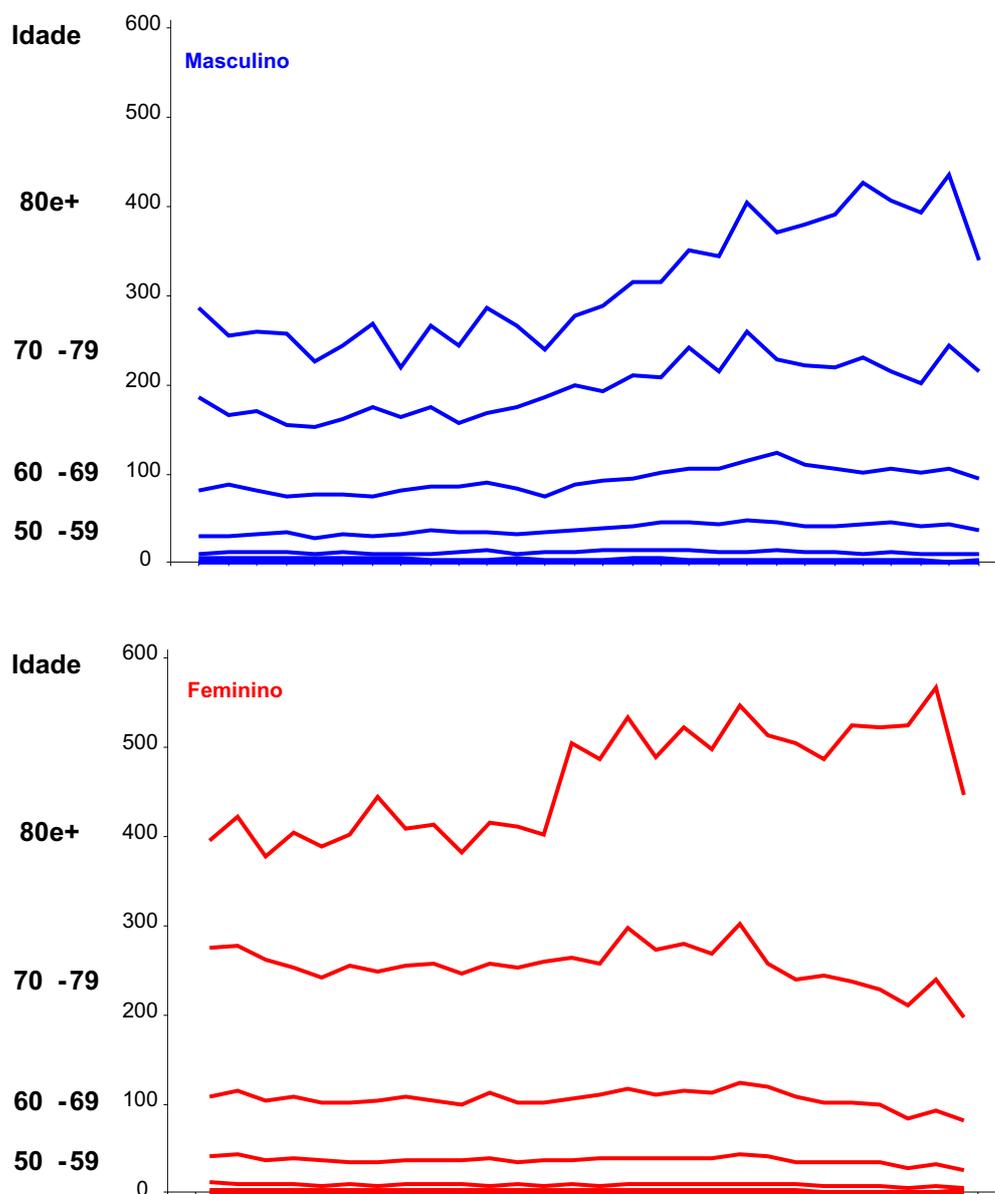


Figura. 5. Taxas de mortalidade (por 100 mil), específicas por faixas etárias, por sexo, Estado de São Paulo, 1980-2007.

DISCUSSÃO

Nossas análises no estado de São Paulo mostram que a taxa de mortalidade bruta por diabetes mellitus apresentou um aumento crescente até o ano de 2000, quando, então, parece ter ficado estável até 2007 tanto no sexo masculino como no feminino. Os valores

ajustados por idade mostram inclusive uma tendência a queda no sexo feminino. No triênio 2005-2007 a taxa de mortalidade anual ajustada por idade para o sexo masculino e feminino foi de 21 e 20 por 100.000 habitantes, respectivamente. As taxas de mortalidade

foram maiores conforme aumenta a faixa de idade da população. Dados recentemente divulgados pelo Ministério da Saúde, que fazem parte do "Saúde Brasil 2008", Secretaria da Vigilância em Saúde, e que abrangem os 20 anos do Sistema Único da Saúde, mostram que a taxa ajustada de mortalidade por diabetes entre adultos de 20 a 74 anos evoluiu de 16,3/100.000 habitantes em 1990 para 24,6/100.000 em 2006; além disso, houve uma queda de 20,5% nas mortes por doenças cardiovasculares.⁴

Os resultados aqui apresentados para o estado de São Paulo confirmam que houve um aumento acentuado nas taxas de mortalidade por diabetes entre 1990 e 2000, entretanto a partir daquele ano houve uma tendência à estabilização até 2007. Além disso, essas taxas de mortalidade por diabetes parecem ser inferiores à referida para todo o país, o que pode refletir um maior diagnóstico e tratamento da enfermidade em São Paulo. Para melhor comparação essas taxas devem ser ajustadas para a mesma população padrão.

Independente do estágio de desenvolvimento dos países e da confiabilidade de suas estatísticas de saúde, o diabetes mellitus é habitualmente subestimado como causa de morte devido ao sub-registro.^{3,11} A importância do diabetes mellitus como causa básica de morte aumenta com a idade, sendo sempre mais expressiva após os 50 anos. Em indivíduos idosos encontram-se também as maiores taxas de prevalência da doença.^{1,11}

No estado de São Paulo, um estudo de atestados de óbito feito por Franco e cols.⁵ observou que de um total de 202.141 óbitos ocorridos em 1992, o diabetes foi mencionado em 13.786 (6,8%), sendo a causa básica em 5.305 (2,6%). A proporção foi maior para mulheres do que para homens (10,1 vs. 4,6% como causa mencionada e 6,1 vs. 2,9% como

causa básica). Entre os óbitos com menção de diabetes no atestado, as principais causas básicas foram: diabetes (38,5%), doenças cardiovasculares (37,2%), doenças respiratórias (8,5%) e neoplasias (4,8%). Quando o diabetes foi a causa básica, as principais causas associadas foram: doenças cardiovasculares (42,2%), respiratórias (10,7%) e genitourinárias (10,1%). Nos casos onde o diabetes figura como causa associada, as principais causas básicas foram as doenças cardiovasculares (60,5%), respiratórias (13,8%) e neoplásicas (7,9%). Esses dados reiteram a importância do diabetes como causa de óbito e sua relação com doenças cardiovasculares. Os autores ressaltaram ainda a importância de se empregar nos estudos de mortalidade a análise por causas múltiplas de óbito quando se desejar conhecer a real importância do diabetes como causa de óbito.

Em um estudo no município de São Paulo entre 1900 e 1978, Laurenti e cols.⁶ destacaram que a mortalidade por diabetes mellitus foi maior no sexo masculino até 1938 e a partir de 1939 a 1978 tornou-se consistentemente maior no sexo feminino. Além disso os autores indicaram que em 1978 o coeficiente de mortalidade era 14 e 20 por 100.000 habitantes, nos sexos masculino e feminino, respectivamente. A maior taxa de mortalidade por diabetes entre as mulheres tem sido habitualmente relatada em diversos estudos. Muitos estudos mostram que o diabetes é diagnosticado com mais frequência em mulheres,^{1,11} e esta afecção é mais mencionada nas declarações de óbito do sexo feminino que no Masculino.^{6,11} Nas mulheres com diabetes ocorre uma diminuição da fração HDL colesterol e um aumento na fração VLDL, o que contribui para um excesso de mortalidade por doença cardíaca isquêmica nesse grupo.¹²

A prevalência do diabetes aumenta com a idade, atingindo 21% das pessoas entre 60 a 69 anos.¹ Além disso, nossos achados, em concordância com o que foi anteriormente relatado em São Paulo⁶ mostram que há um aumento do coeficiente de mortalidade no grupo etário mais idoso. Nossos dados confirmam a necessidade de adoção de medidas que visem tanto a prevenção como o controle do diabetes, que nas últimas décadas vem se destacando como uma das doenças crônicas mais importantes no perfil de morbimortalidade das populações de todo o mundo. Programas de atenção ao diabético

devem ser enfatizados para toda a população já a partir dos 30 anos, de modo a detectar e controlar precocemente a doença e, conseqüentemente, permitir uma maior sobrevida e qualidade de vida para os diabéticos.

Nesse sentido pode ser destacada a implantação da Estratégia Nacional para a Educação em Saúde para o Auto-Cuidado em Diabetes Mellitus que visam a ajudar ao portador da doença na manutenção do seu potencial produtivo e de trabalho, de suas relações familiares e sociais, da convivência harmônica com as limitações da própria doença, enfim visam a permitir um viver mais saudável.¹³

REFERÊNCIAS

1. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992;15:1509-16.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2008: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília, Ministério da Saúde, 2009.
3. Torquato MTCG, Montenegro RM, Viana LAL, Souza RAHG, Lanna CM, Lucas JCB et al. Estudo de prevalência do diabetes mellitus e intolerância à glicose na população urbana, de 30 a 69 anos, no município de Ribeirão Preto – SP. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43:S190.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. *Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil*. Brasília, Ministério da Saúde, 2009.
5. Franco LJ, Mameri C, Pagliaro H, Iochida LC, Goldemberg P. Diabetes como causa básica ou associada de morte no Estado de São Paulo, Brasil, 1992. *Rev Saude Publica* 1998;32: 237-45.
6. Laurenti R. Mortalidade por diabetes mellitus no município de São Paulo (Brasil). Evolução em um período de 70 anos (1900-1978) e análise de alguns aspectos sobre associação de causas. *Rev Saude Publica* 1982;16:77-91.
7. Lessa I. Diabetes mellitus como causa básica e como causa associada de morte em Salvador, Brasil. *Arq Bras Med* 1986;60:467-72.

8. Lessa I. Tendência da mortalidade proporcional pelo diabetes mellitus nas capitais brasileiras, 1950-1985. *Bol Oficina Sanit Panam* 1992;113:212-7.
9. Ministério da Saúde/ DATASUS. Disponível em www.datasus.gov.br, acesso em: 24/04/2009.
10. Biblioteca Virtual em Saúde. Características dos indicadores. Disponível em <http://www.ripsa.org.br/fichasIDB/record.php?lang=pt&node=A.10>, acesso em:07/05/2009.
11. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-45.
12. Goldschmid MG, Barret-Connor E, Edelstein SI, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dislipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1994;89:991-7.
13. Brasil, Ministério da Saúde. *Estratégia Nacional para a Educação em Saúde para o Auto-Cuidado em Diabetes Mellitus/* organizadoras: Elza Berger Salema Coelho, Fatima Buchele, Maria Cristina Marina Calvo – Florianópolis: SEAD/UFSC, 2009.

Recebido em: 14/12/2009
Aprovado em: 27/01/2010

Correspondência/Correspondence to:
Ricardo Sesso
Av. Dr. Arnaldo, 351, 6 andar
CEP: 01246-000 – Pacaembu, São Paulo, Brasil
Tel: 30668479
E-mail: rsesso@nefro.epm.br

infecciosas. O enfoque molecular levou à identificação de patógenos e consequentemente levou ao desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico. Esses, por sua vez, levam as novas formas de tratamento e abrem perspectivas nos estudos de epidemiologia e ecologia. No contexto das leishmanioses, a introdução de ferramentas de identificação e diagnóstico de *Leishmania* vem sendo utilizadas com sucesso já há algum tempo.

A leitura dos parágrafos anteriores deixa claro que a busca de novos alvos para identificação de organismo deve se basear em descrever sequências de DNA que sejam exclusivas do parasito, uma vez que o DNA do hospedeiro vai estar presente na amostra. Essa exclusividade será responsável pela especificidade do alvo. Por outro lado, estas sequências não devem ser raras ou pouco abundantes, uma vez que isso pode prejudicar a sensibilidade de detecção.

A identificação de sequências de DNA está baseada primeiramente na estrutura da molécula. O DNA é constituído por desoxiribonucleotídeos monofosfatos ligados entre si por ligação fosfodiéster entre o carbono 3 “da desoxiribose e o fosfato ligado ao carbono 5” do nucleotídeo adjacente. Essa cadeia covalentemente ligada constitui uma fita do DNA. A molécula é formada por duas fitas que interagem entre si pela formação de pontes de hidrogênio entre bases nitrogenadas dos nucleotídeos que, por serem hidrofóbicas, se voltam para dentro da molécula. Na manutenção dessa estrutura é que reside o “segredo da vida”. Ao descreverem esse modelo de DNA, Watson e Crick⁴ mostraram que a complementariedade dos pares de bases, uma de cada fita, ao fazer o pareamento da molécula explicava como se dá a replicação e a transcrição. Posteriormente, ao se analisar os mecanismos biológicos do fluxo de informação,

verificou-se que a complementariedade é responsável pela tradução, pela estrutura do ribossomo conduzida pelo rRNA, pelo processamento do RNA mensageiro entre outros.

Ao se estudar a estrutura do DNA logo se percebeu que suas características poderiam ser utilizadas não só para entender como a informação estava armazenada e o que queria dizer, mas também para comparar organismos e encontrar peculiaridades que distinguíssem os organismos ao mesmo tempo em que os relacionassem.

Ao se desnaturar uma molécula de DNA é possível fazer com que as fitas se renaturem novamente, refazendo as pontes de hidrogênio entre as bases complementares. Se, de alguma forma, uma das fitas puder ser marcada, ao reassociar esta servirá de sonda para indicar a fita correspondente.

Como já mencionado, a escolha do alvo depende de alguns parâmetros, tanto biológicos, como físico-químicos. Para que uma sequência de DNA possa ser considerada um marcador molecular, ela deve estar sujeita a tal pressão de seleção na evolução de organismos de modo que as diferenças apresentadas sejam encontradas em famílias, gêneros, espécies ou indivíduos, de acordo com o tempo evolutivo da divergência e com o papel fisiológico do produto da informação da sequência em questão.

Os primeiros testes que se utilizaram de DNA na identificação de *Leishmania* se baseavam na descrição de sondas para hibridação em dot-blot, com DNA total da amostra. A associação com a aplicação de digestão do DNA com enzimas de restrição levou à utilização em Southern blot.⁵⁻⁸ No entanto, pela característica dessas técnicas, essas sondas limitavam os alvos a sequências de DNA presentes em cópias múltiplas no genoma do parasito. O aparecimento da técnica de reação em cadeia de amplificação do DNA (PCR) resolveu o proble-

ma e essa passou a ser a técnica de escolha em identificação utilizando alvos moleculares.⁹

Em nosso ataque experimental escolhemos inicialmente sequências que codificam o RNA ribossômico (rRNA) que são muito conservadas. Essas sequências demonstraram que podem ser ferramentas poderosas na determinação de relações filogenéticas entre organismos de diferentes taxa.^{10,11} No entanto, as diferenças de nucleotídeos encontradas na sequência que codifica o RNA da subunidade menor do ribossomo (SSU rRNA) permitiu a distinção limitada entre espécies de *Leishmania*,^{10,11} apesar de permitir o estabelecimento de grupos distintos.¹²

Até então, essa escolha era contraponto à utilização de sequências que apresentam evolução muito rápida, como aquelas que constituem o DNA de cinetoplasto (kDNA) ou sequências com espaçadores de mini-exon. Essas sequências são capazes de distinguir isolados, mas não produzem grupos de espécies. Assim, o grau de discriminação entre famílias, gêneros, grupos, espécies, populações e isolados depende da pressão de seleção a que a sequência alvo está submetida, que por sua vez depende do papel fisiológico desempenhado pelo produto codificado, na sobrevivência do organismo.^{5,6,13-22} A alta heterogeneidade das sequências de minicírculo de kDNA entre as diferentes espécies restringe a utilização de determinados pares de “primers” entre isolados próximos ou apenas permite a identificação de grupos ou isolados de mesma área ou, por outro lado, apenas de um grande grupo mesmo só de *Leishmania* em determinadas situações.

As sequências que codificam o RNA presente na subunidade menor do ribossomo (SSU-rRNA), por outro lado, também apresentam em sua organização regiões conservadas

e regiões variáveis, combinação bastante atrativa para PCR. Além disso, esses genes são multicópias e apresentam alta conservação entre as cópias. Dessa forma é possível amplificar uma região variável, que é flanqueada por regiões conservadas, partindo-se dessas para o desenho dos “primers”. A informação discriminatória contida no segmento variável pode ser acessada por sequenciamento ou por hibridação, sem que haja o problema de heterogeneidade.^{23,24,12} Como a função de cada uma das regiões está muito bem estabelecida na formação do ribossomo, as diferenças de sequência são muito informativas tanto para a identificação como [para o estabelecimento](#) de relações filogenéticas. De fato, a história evolutiva desse segmento gênico é tal que permite traçar paralelos desde bactérias até metazoos mais complexos.¹⁰

Como as sequências conservadas estão presentes em todas as espécies do gênero, esse tipo de enfoque leva vantagens sobre os alvos anteriores, uma vez que o resultado de uma PCR é positivo na presença de organismo, independente da linhagem, grupo ou mesmo espécie, diminuindo a possibilidade de falsos negativos, fato mais comum quando há heterogeneidade de sequência, como o que ocorre em alvos de kDNA ou mini-exon. Em nossa experiência, o método atingiu 100% de correspondência em um estudo pareado com perfil de anticorpos monoclonais.²⁵ Por outro lado, como as sequências do SSU são muito conservadas, relações filogenéticas não puderam ser resolvidas com esse alvo.²⁶

Como as espécies pertencentes ao subgênero *L. (Viannia)* não puderam ser discriminadas pelo alvo SSU, iniciamos um estudo abordando o gene que codifica a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase, uma das

enzimas utilizadas no painel de isoenzimas.²⁷ Embora sendo um gene de cópia única, os avanços na produção de enzimas para PCR permitiam aumentar a sensibilidade do método. A grande vantagem em se utilizar um gene cópia única é a produção de um único produto de PCR, que facilita a visualização e interpretação da eletroforese. A utilização de conjunto de “primers” por amostra evita o problema de falso-negativo. Dessa forma conseguimos ter em uma primeira PCR a resposta de positividade a amostra, seguida por uma segunda reação que indica se o organismo é do subgênero *L. (Leishmania)* ou *L. (Viannia)*. Nesse caso, uma reação subsequente indica se o organismo é da espécie *L. (V.) braziliensis* ou não.

É importante ressaltar que a ocorrência de diferentes espécies de *Leishmania* na mesma área endêmica pode ser distinguida ou mesmo um caso de coinfeção de um cão com *L. (L.) chagasi* e *T. evansi*.²⁸ Em estudos com diferentes fármacos torna-se interessante saber a qual espécie pertence o agente infeccioso em relação à resposta apresentada ao fármaco.²⁹

Como afirmado acima, o aparecimento de novas metodologias de detecção de moléculas de DNA auxiliam no avanço das técnicas de identificação. Uma dessas novas metodologias consiste no PCR em tempo real. Essa técnica permite a quantificação do número de moléculas formadas ao longo da reação de amplificação, o que, ao se ter uma reação calibrada, permite estimar o número de moléculas iniciais do alvo. Assim, ao lado da identificação, pela formação do produto específico, obtida pelo par de “primers” utilizado, consegue-se também a quantificação do número de parasitos presentes em uma determinada amos-

tra.³⁰ A composição de bases do amplicon pode ser verificada por uma ferramenta do aparelho que determina a temperatura de fusão do fragmento e assim calcula seu conteúdo de G+C. Desse modo amplicons diferentes (por exemplo, o mesmo produto de PCR em espécies que apresentam diferenças de sequência interna e que, portanto, altera a T'm, podem ser identificados por esse parâmetro). É interessante ressaltar que todo o processo é automatizado, eliminando a necessidade de técnico treinado na leitura de padrões de eletroforese de DNA em géis de agarose. Pela eliminação desse tipo de análise temos também uma vantagem muito interessante em laboratórios que trabalham com DNA e PCR, que consiste na redução de manipulação de produtos de PCR e, portanto, diminuem drasticamente a chance de contaminação de amostras.

Evidentemente, todos os avanços metodológicos que levam à identificação mais específica e sensível promovem progresso em áreas correlatas no estudo da leishmaniose, como a epidemiologia e a ecologia. Assim, pela aplicação das técnicas de maneira isolada, ou em conjunto, foi possível implicar como hospedeiros silvestres de *Leishmania (V.) braziliensis* roedores como *Bolomys* e *Rattus*.³¹

Um último comentário se faz necessário neste momento. A identificação por técnicas que envolvem moléculas de DNA ou RNA apresenta uma limitação quanto à qualidade da amostra inicial. Claro que a riqueza de parasitos auxilia na sensibilidade de qualquer método, uma vez que os testes devem ser considerados como diretos, já que detectam a presença do parasito na amostra.

Descrição e utilização de alvos moleculares para identificação de *Leishmania* por PCR.

New molecular targets for PCR identification of Leishmania

Lucile Maria Floeter-Winter

Departamento de Fisiologia. Instituto de Biociências. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

As primeiras detecções de parasitas em amostras de pacientes foram feitas por William Leishman, seguido por Charles Donovan, que se valeram da microscopia ótica para evidenciar formas amastigotas dentro de macrófagos de pacientes acometidos de febre Dum-dum, na Índia, em 1900. O exame microscópico de esfregaços de pele, aspirados de tecido linfóide ou de punção de medula ou fígado é utilizado até hoje como método seguro de busca do patógeno. No entanto, a sensibilidade desse método é muito baixa e ocasiona um grande número de falsos negativos.

A cultura *in vitro* pode ser obtida pelo uso de meios de cultura adequados e condições especiais de laboratório; no entanto, a chance de contaminação é muito alta e nem sempre a multiplicação do número de parasitas é conseguida. De qualquer forma a observação microscópica leva apenas à identificação da presença do parasito, mas devido a poucas diferenças morfológicas é quase impossível a distinção entre as espécies. Claro, que este procedimento depende de técnico experiente e leva muito tempo. Além disso, os resultados negativos não são conclusivos. A cultura bem-sucedida pode, no entanto, produzir material suficiente para testes bioquímicos, imunológicos e moleculares.

Os métodos clássicos de identificação de espécies do gênero *Leishmania* são os perfis de isoenzimas e as reações por anticorpo monoclonal.^{1,2} Ambos dependem de organismos em cultura e se baseiam na expressão fenotípica de características das espécies. O desenvolvimen-

to das técnicas de anticorpos monoclonais revolucionou a identificação de organismos do gênero *Leishmania*.² Com essa técnica é possível identificar formas em cultura sem que um grande número de parasitas seja necessário. É possível, por exemplo, identificar parasitas presentes no intestino de flebótomos infectados sem a necessidade de isolá-los.³ Entretanto, existem limitações no preparo de anticorpos, e a identificação necessita de um painel de reações com diferentes anticorpos para resultar confiável. Além disso, existe a necessidade de se estabelecer a cultura, uma vez que a maioria dos anticorpos reconhece apenas antígenos presentes em formas promastigotas que não são expressos em amastigotas.

Na maioria dos organismos a informação genética está codificada em uma molécula de DNA. Todos os organismos estão relacionados entre si. Desse modo, existe uma parte da informação que é comum, enquanto outra parte é única, exclusiva de cada indivíduo. Assim, uma parte do DNA de cada organismo é sua marca registrada e não necessariamente está expressa fenotipicamente. Essas particularidades do DNA vêm sendo exploradas nos últimos anos na identificação de indivíduos, os já famosos testes de DNA. Ainda por serem relacionadas, algumas regiões do genoma podem ser utilizadas no estabelecimento de relações filogenéticas entre os organismos.

Além da aplicação óbvia em medicina forense, a utilização das novas ferramentas moleculares pode ser considerada nas doenças

Ambos, DNA e RNA, este último em maior intensidade, sofrem lise quando a amostra não é bem conservada. Desse modo, é fundamental que a amostra seja preservada desde da sua coleta até a chegada ao laboratório onde será processada. Para obtenção de DNA, o recomendado é EDTA (quelante de metal que inibe DNase) e para RNA recomenda-se coletar a amostra já em tampão de extração (normalmente kit de Trizol, que contém alta concentração de inibidores de RNases). Em reações de amplificação, quanto maior for o tamanho do amplicon mais sensível será a reação à um DNA de baixa qualidade. A presença de inibidores teciduais, tal como hemina, também deve ser levada em consideração, assim como sais que ficam como

resíduos nos processos de extração e aumentam a força iônica da solução na qual ocorre a reação, alterando indiretamente, o ótimo de temperaturas de associação, além de inibir a *Taq* polimerase.

AGRADECIMENTOS

Deixo expressa a minha gratidão a todos os colaboradores que, em algum momento, participaram ativamente da busca por alvos para identificação de *Leishmania* e aos órgãos financiadores Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelas bolsas e auxílios.

REFERÊNCIAS

1. Chance ML, Peters W, Shchory L. Biochemical taxonomy of *Leishmania*. I. Observations on DNA. *Ann Trop Med Parasitol*. 1974;68:307-16.
2. McMahon-Pratt D, David JR. Monoclonal antibodies that distinguish between New World species of *Leishmania*. *Nature*. 1981;291:581-3.
3. Shaw JJ, Lainson R, Ryan L, Braga RR, McMahon-Pratt D, David JR. Leishmaniasis in Brazil: XXIII. The identification of *Leishmania braziliensis braziliensis* in wild-caught neotropical sandflies using monoclonal antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81:69-72.
4. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953; 171:737-8.
5. Barker DC. Molecular approaches to DNA diagnosis. *Parasitology*. 1989;99 (Suppl):S125-46.
6. Barker DC, Butcher J. The use of DNA probes in the identification of leishmanias: discrimination between isolates of the *Leishmania mexicana* and *L. braziliensis* complexes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983;77:285-97.

Nota: Artigo referente à palestra apresentada no II Fórum de Discussão da Sociedade Paulista de Parasitologia: leishmaniose visceral americana, situação atual e perspectivas futuras. Organizado por Regina M. B. Franco, da Sociedade Paulista de Parasitologia, Vera L. F. de Camargo-Neves e Cecília S. S. Abdalla, da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, o evento foi realizado em 3 de julho de 2007, no auditório Luiz Mussolino (SES-SP).

7. Guizani I, Van Eys GJ, Ismail RB, Dellagi K. Use of recombinant DNA probes for species identification of Old World *Leishmania* isolates. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50:632-40.
8. Schoone GJ, Van Eys GJ, Ligthart GS, Taub FE, Zaai J, Mebrahtu Y, Laywer P. Detection and identification of *Leishmania* parasites by in situ hybridization with total and recombinant DNA probes. *Exp Parasitol.* 1991;73:345-53.
9. De Bruijn MH, Barker DC. Diagnosis of New World leishmaniasis: specific detection of species of the *Leishmania braziliensis* complex by amplification of kinetoplast DNA. *Acta Trop.* 1992;52:45-58.
10. Pace NR, Olsen GJ, Woese CR. Ribosomal RNA phylogeny and the primary lines of evolutionary descent. *Cell.* 1986;45:325-6.
11. Huss VA, Sogin ML. Phylogenetic position of some *Chlorella* species within the chlorococcales based upon complete small-subunit ribosomal RNA sequences. *J Mol Evol.* 1990;31:432-42.
12. Uliana SR, Nelson K, Beverley SM, Camargo EP, Floeter-Winter LM. Discrimination amongst *Leishmania* by polymerase chain reaction and hybridization with small subunit ribosomal DNA derived oligonucleotides. *J Eukaryot Microbiol.* 1994;41:324-30.
13. Arnot DE, Barker DC. Biochemical identification of cutaneous leishmanias by analysis of kinetoplast DNA. II. Sequence homologies in *Leishmania* kDNA. *Mol Biochem Parasitol.* 1981;3:47-56.
14. Ashall F, Miles MA. Diagnosis of parasitic diseases using DNA-to-DNA hybridization. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988;82:235-6.
15. Kennedy WP. Novel identification of differences in the kinetoplast DNA of *Leishmania* isolates by recombinant DNA techniques and in situ hybridisation. *Mol Biochem Parasitol.* 1984;12:313-25.
16. Lopes UG, Momen H, Grimaldi GJr, Marzochi MC, Pacheco RS, Morel CM. Schizodeme and zymodeme characterization of *Leishmania* in the investigation of foci of visceral and cutaneous leishmaniasis. *J Parasitol.* 1984;70:89-98.
17. Massamba NN, Mutinga MJ. Recombinant kinetoplast DNA (kDNA) probe for identifying *Leishmania tropica*. *Acta Trop.* 1992;52:1-15.
18. Rogers WO, Wirth DF. Kinetoplast DNA minicircles: regions of extensive sequence divergence. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84:565-9.
19. Wirth DF, McMahon-Pratt D. Rapid identification of *Leishmania* species by specific hybridization of kinetoplast DNA in cutaneous lesions. *Proc Natl Acad Sci.* 1982;79:6999-7003.
20. Spithill TW, Grumont RJ. Identification of species, strains and clones of *Leishmania* by characterization of kinetoplast DNA minicircles. *Mol Biochem Parasitol.* 1984;12:217-36.
21. Das Gupta S, Ghosh DK, Majumder HK. A cloned kinetoplast DNA mini-circle fragment from a *Leishmania spp.* specific for post-kala-azar dermal leishmaniasis strains. *Parasitology.* 1991;102:187-91.
22. Jackson PR, Lawrie JM, Stiteler JM, Hawkins DW, Wohlhieter JA, Rowton ED. Detection and characterization of *Leishmania* species and strains from mammals and vectors by hybridization and restriction endonuclease digestion of kinetoplast DNA. *Vet Parasitol.* 1986;20:195-215.
23. Uliana SR, Affonso MH, Camargo EP, Floeter-Winter LM. *Leishmania*: genus identification based on a specific sequence

- of the 18S ribosomal RNA sequence. Exp Parasitol. 1991;72:157-63.
24. van Eys GJ, Schoone GJ, Kroon NC, Ebeling SB. Sequence analysis of small subunit ribosomal RNA genes and its use for detection and identification of *Leishmania* parasites. Mol Biochem Parasitol. 1992;51:133-42.
25. Uliana SR, Ishikawa E, Stempliuk VA, De Souza A, Shaw JJ, Floeter-Winter LM. Geographical distribution of neotropical *Leishmania* of the subgenus *Leishmania* analysed by ribosomal oligonucleotide probes. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94:261-4.
26. Briones MR, Nelson K, Beverley SM, Affonso MHT, Camargo EP, Floeter-Winter LM. *Leishmania tarentolae* taxonomic relatedness inferred from phylogenetic analysis of the small subunit ribosomal RNA gene. Mol Biochem Parasitol. 1992;53:121-7.
27. Castilho TM, Shaw JJ, Floeter-Winter LM. New PCR assay using glucose-6-phosphate dehydrogenase for identification of *Leishmania* species. J Clin Microbiol. 2003;41:540-6.
28. Savani ES, Nunes VL, Galati EA, Castilho TM, Araujo FS, Ilha IM, Camargo MC, D'auria SR, Floeter-Winter LM. Occurrence of co-infection by *Leishmania (Leishmania) chagasi* and *Trypanosoma (Trypanozoon) evansi* in a dog in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100:739-41.
29. Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, Kono A, Maldonado TP, Alves IC, Floeter-Winter LM, Amato VN, Shikanai-Yasuda MA. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. Acta Trop. 2004;92:127-32.
30. Ririe KM, Rasmussen RP, Wittwer CT. Product differentiation by analysis of DNA melting curves during the polymerase chain reaction. Anal Biochem. 1997;245:154-60.
31. Brandão-Filho SP, Brito ME, Carvalho FG, Ishikawa EA, Cupolillo E, Floeter-Winter LM, Shaw JJ. Wild and synanthropic hosts of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2004;97:291-6.

Correspondência/Correspondence to:

Profa. Dra. Lucile Maria Floeter-Winter
Profa. Titular do Departamento de Fisiologia
Instituto de Biociências - USP
Rua do Matão, travessa 14,101
CEP: 05508-900 São Paulo, SP, Brasil
Tel/fax 55 11 3091 7503
E-mail: lucile@ib.usp.br

Mudança no esquema de tratamento da tuberculose

Changes in tuberculosis treatment scheme

Laedi Alves Rodrigues dos Santos^I Vera Maria Neder Galesi^{II}

^{I,II}Divisão de Controle da Tuberculose, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, SP, Brasil

Depois de quase 30 anos de esquema tríptico (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida), a tuberculose passa, agora, a ser tratada com quatro drogas, acrescentando-se o Etambutol. Esse esquema, utilizado por quase todos os países do mundo, foi adotado no Brasil a partir de dezembro de 2009¹. O tratamento, agora indicado para todos os casos novos e retratamentos de pacientes com mais de 10 anos de idade, passa a ser feito com esquema básico: Rifampicina+ Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol (RHZE), nos dois primeiros meses. A formulação das quatro drogas num único comprimido, em dose fixa combinada (DFC), visa simplificar o tratamento para os pacientes e facilitar o planejamento e o abastecimento.^{2,3} O paciente passa a ingerir dois a quatro comprimidos, conforme seu peso. As dosagens da isoniazida e da pirazinamida foram diminuídas, conforme recomendações internacionais. A segunda fase do tratamento permanece como anteriormente, com cápsulas de rifampicina+isoniazida nas doses preconizadas. Dada a existência de estoque dessas cápsulas, a

formulação de comprimidos com esses dois medicamentos foi postergada.

O Brasil foi o primeiro país a adotar o chamado “esquema curto”, para o tratamento da tuberculose, no início da década de 1980. O tratamento foi padronizado e centralizado nos serviços públicos de saúde. A duração, que antes era de 1 ano ou mais, passou a ser de 6 meses, graças à introdução da rifampicina, droga potente e de ação mais rápida.

A centralização do atendimento, com impedimento da venda dos fármacos em farmácias, e a junção da rifampicina e isoniazida em uma única cápsula, evitando que os pacientes ingerissem uma delas isoladamente, podem ter contribuído decisivamente para que as taxas de resistência em nosso país tenham se mantido em níveis considerados aceitáveis. Mas a proporção de casos resistentes, embora menor que muitas regiões do mundo com situação epidemiológica e social semelhante, vem aumentando nos últimos anos^{4,5}, como mostra a tabela abaixo.

Tabela 1. Resultados dos Inquéritos Nacionais de Resistência aos medicamentos anti-Tuberculose

	Primeiro Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-tuberculose* 1995-1997	Segundo Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-tuberculose** 2007-2008
Resistência primária a isoniazida	4,4	6,0%
Resistência primária a rifampicina	1,3	1,5%
Multirresistência primária	1,1	1,4%

Fontes: *Bol Pneumol Sanit 2003; 11 (1): 76-81

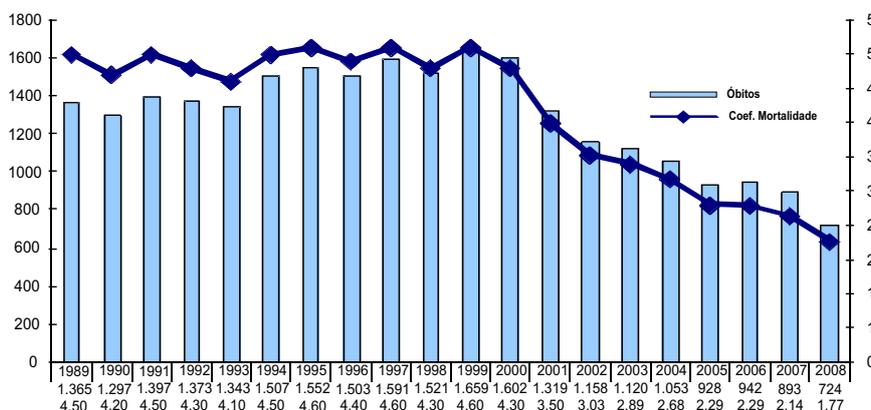
**Comunicação de autor, III Encontro Nac. TB 20

Os antigos esquemas I-R e III não serão mais utilizados. O tratamento da meningite tuberculosa também incorpora os comprimidos em DFC na primeira fase, mantendo-se como anteriormente nos 7 meses seguintes. Para o tratamento dos menores de 10 anos de idade, permanece o Esquema 1, ou seja, rifampicina, isoniazida + pirazinamida nos dois primeiros meses e rifampicina + isoniazida na segunda fase, adequando-se os medicamentos ao peso da criança.

O principal motivo da mudança de esquema de tratamento foi o aumento das taxas de resistência primária. O arsenal terapêutico contra a tuberculose é escasso, todos os fármacos considerados de primeira linha foram descobertos antes de 1970. A indústria farmacêutica voltou a investir na pesquisa de novas drogas, mas não há perspectivas

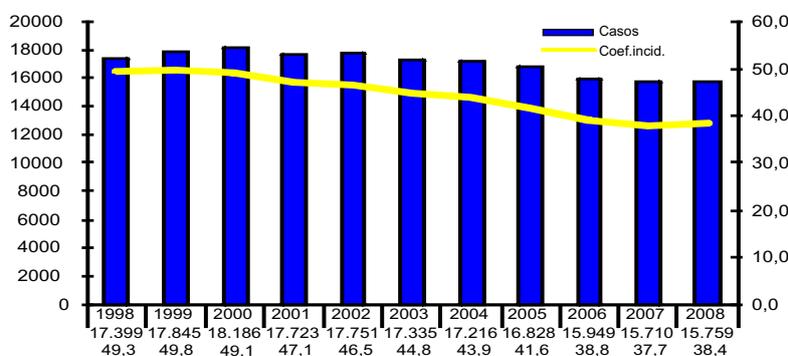
a curto prazo de novos medicamentos eficazes e disponíveis. Portanto, era essencial que fossem tomadas providências para proteger os dois principais medicamentos do tratamento da tuberculose, a isoniazida e a rifampicina.

Nota-se que a mortalidade pela tuberculose no estado de SP apresentou um expressivo decréscimo nos últimos anos, passando de 1.649 óbitos em 1999 para 724 em 2008 (queda de 4,3 para 1,8 óbitos por 1000 mil habitantes em 10 anos). A incidência também vem caindo, embora não tão rapidamente, passando de 50 casos por 100 mil habitantes em 1999 para 38 por 100 mil em 1998. Mas a recomendação internacional é de que, sempre que a taxa de resistência primária à isoniazida ultrapasse 4%, o tratamento seja feito com pelo menos quatro medicamentos.



Fonte: Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) *2008 - dados provisórios

Gráfico 1. Óbitos e coeficientes de mortalidade por TB - Estado de SP, 1998 a 2008



Fontes: EPITB (1998 a 2005) e TBweb (2006 a 2008)

Gráfico 2. Casos novos e coeficientes de incidência de TB, Estado de SP, 1998 a 2008

A mudança do esquema de tratamento, porém, não terá nenhum resultado se não houver adesão dos doentes. Para controlar efetivamente a tuberculose, é preciso curar pelo menos 85% dos pacientes, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que recomenda o tratamento diretamente observado (TDO - em inglês, DOT) para todos os casos, independente de avaliação de risco⁶. Em 2008, 47% dos casos novos de tuberculose bacilífera (7.413 entre 15.767) iniciaram tratamento sob a modalidade supervisionada, ou seja, com observação da ingestão dos medicamentos por um profissional de saúde; 85% desses casos foram curados, enquanto os restantes, tratados de forma auto-administrada, só atingiram 73% de cura. O TDO é considerado o único meio de assegurar a cura e prevenir a resistência⁷.

Face ao problema representado pelos casos resistentes, outra questão que se coloca é a necessidade de se ampliar a realização de cultura e teste de sensibilidade⁸. Uma recomendação vigente no estado de São Paulo⁹ preconiza que seja realizada cultura, identificação e teste de sensibilidade nas seguintes situações:

- Todos os casos com tratamento anterior de tuberculose, quer sejam recidivas, retratamentos após abandono ou após falência.
- Casos com risco especial de apresentarem resistência, a saber: população prisional, pessoas sem residência fixa, portadores do HIV, contatos de casos sabidamente resistentes, profissionais de saúde ou que trabalham no sistema penitenciário.
- Casos com evolução bacteriológica desfavorável; nesta categoria se enquadram, a partir deste ano, os

doentes bacilíferos que tiverem baciloscopia de controle negativa após completarem o segundo mês de tratamento.

Além destas situações, a cultura também está indicada para confirmação diagnóstica nos casos suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopias negativas ou nas formas extrapulmonares. Nesses casos, a cultura não é necessariamente acompanhada de identificação da micobactéria e teste de sensibilidade.

O sistema de referências para tuberculose também está sendo reorganizado. Os casos em esquema básico poderão ser tratados nas Unidades Básicas, Estratégia de Saúde da Família e os Estabelecimentos Prisionais. Ali serão manejados os eventos adversos menores, ou seja, aqueles que não necessitam de alteração de esquema medicamentoso. A supervisão da ingestão dos medicamentos será realizada na própria Unidade ou na residência do paciente.

Uma rede de referência ambulatorial secundária, que conta atualmente com 60 Serviços de Saúde no estado de SP, deverá ser responsável pelos casos encaminhados por efeitos adversos maiores, para os quais podem ser necessários esquemas especiais, além de fazer elucidação diagnóstica de casos mais complicados. Esses pacientes deverão realizar tratamento supervisionado ali, ou na modalidade compartilhada com o serviço mais próximo de sua residência.

Sete ambulatórios no estado, que contam com profissionais mais experientes e equipes multiprofissionais, ficarão encarregados de tratar os casos resistentes. Esses serviços, que já concentravam os casos com multirresistência, ficarão responsáveis por todos os casos resistentes, sendo o tratamento supervisionado feito no serviço de saúde mais

adequado ao paciente (compartilhado). Também nesses casos, a supervisão do tratamento poderá ser compartilhada com as unidades básicas de saúde e estratégia de saúde da família.

Os casos que necessitem de internação de curta permanência deverão ser atendidos pelos hospitais gerais; internações de longa permanência por motivos clínicos e/ou sociais, bem como a referência para internação de casos multirresistentes, serão direcionadas para os três hospitais de retaguarda em tuberculose; dois situados em Campos do Jordão (Sanatorinhos e Hospital Leonor Mendes de Barros), e um

em Américo Brasiliense (Hospital Nestor Goulart Reis).

Em resumo, o esquema de tratamento da tuberculose incorporou as recomendações internacionais de realização de tratamento com quatro medicamentos em dose fixa combinada (DFC), mesmo para casos sem tratamento anterior. Acompanhando essa mudança, é preciso aumentar a cobertura de tratamento supervisionado, que atualmente está em cerca de 40%, estendendo-a a todos os pacientes. O funcionamento da rede de referências está sendo aprimorado, para que seja proporcionado aos pacientes um cuidado integrado.



Figura 1a. Esquema de tratamento – fase de ataque



Figura 1b. Esquema de tratamento – fase de manutenção



Figura 2. Rede de Referências em Tuberculose

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde – Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica-versao_28_de_agosto_v_5.pdf, acesso em 15/01/2009.
2. Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardized treatment regimens. *Drugs*. 2003;63(6):535-53.
3. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79 (1).
4. Braga, José Ueleres; Barreto, Angela M. W; Hiijar, Miguel Aiub. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: principais resultados. *Bol. Pneumol. Sanit*;11(1):76-81;2003.
5. José Ueleres Braga. Resultados Preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência Comunicação de autor, III Encontro Nacional de Tuberculose, Simpósio: Tratamento da Tuberculose. Salvador, 18-21/06/2008.
6. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs, 3rd edition – World Health Organization 2003.
7. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* June 2003/52 (RR11); 1-77.
8. Friden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. *Bulletin of the WHO*, 2007, 85(5).
9. Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update – World Health Organization 2008.
10. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Coordenadoria de Controle de Doenças. Portaria GC-2 de 3-3-2006. Disponível em <http://www.cve.saude.sp.gov.br/tuberculose>.
11. Tuberculose Guia de Vigilância Epidemiológica – FUNASA, Ministério da Saúde, 2002.

Correspondência/Correspondence to:

Laedi Alves Rodrigues dos Santos
Av. Dr. Arnaldo, 351, 6 andar
CEP; 01246-000 – Pacaembu, São Paulo/SP, Brasil
Tel. 55 11 30668764/8291
E-mail: lasantos@cve.saude.sp.gov.br

Instruções aos Autores

Missão

O **Boletim Epidemiológico Paulista (Bepa)** é uma publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) responsável pelo planejamento e execução das ações de promoção à saúde e prevenção de quaisquer riscos, agravos e doenças, nas diversas áreas de abrangência do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP). Editado nos formatos impresso e eletrônico, documenta e divulga trabalhos relacionados a essas ações, de maneira rápida e precisa, estabelecendo canal de comunicação entre as diversas áreas do SUS-SP. Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde de maneira rápida e precisa, tem como objetivo incentivar a produção de trabalhos técnico-científicos desenvolvidos no âmbito da rede pública de saúde, proporcionando a atualização e, conseqüentemente, o aprimoramento dos profissionais e das instituições responsáveis pelos processos de prevenção e controle de doenças, nas esferas pública e privada.

Política editorial

Os manuscritos submetidos ao Bepa devem atender às instruções aos autores, que seguem as diretrizes dos *Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos*, editados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (Committee of Medical Journals Editors – Grupo de Vancouver), disponíveis em: <http://www.icmje.org/>.

Após uma revisão inicial para avaliar se os autores atenderam aos padrões do Bepa, os trabalhos passam por processo de revisão por dois especialistas da área pertinente, sempre de instituições distintas daquela de origem do artigo, e cegos quanto à identidade e vínculo institucional dos autores. Após os pareceres, o Conselho Editorial, que detém a decisão final sobre a publicação ou não do trabalho, avalia a aceitação do artigo sem modificações, a sua

recusa ou devolução ao autor com as sugestões apontadas pelo revisor.

Tipos de artigo

Artigos de pesquisa – Apresentam resultados originais provenientes de estudos sobre quaisquer aspectos da prevenção e controle de agravos e de promoção à saúde, desde que no escopo da epidemiologia, incluindo relatos de casos, de surtos e/ou vigilância. Esses artigos devem ser baseados em novos dados ou perspectivas relevantes para a saúde pública. Devem relatar os resultados a partir de uma perspectiva de saúde pública, e podem, ainda, ser replicados e/ou generalizados por todo o sistema (o que foi encontrado e o que a sua descoberta significa).

Revisão – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo os limites do tema. Os artigos desta seção incluem relatos de políticas de saúde pública ou relatos históricos baseados em pesquisa e análise de questões relativas a doenças emergentes ou reemergentes.

Comunicações rápidas – São relatos curtos destinados à rápida divulgação de eventos significativos no campo da vigilância à saúde. A sua publicação em versão impressa pode ser antecedida de divulgação em meio eletrônico.

Informe epidemiológico – Tem por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas públicos de informação sobre doenças e agravos e programas de prevenção ou eliminação de doenças infecto-contagiosas.

Informe técnico – Texto institucional que tem por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades desenvolvidas no âmbito da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Inclui, ainda, a divulgação de práticas, políticas e orientações sobre promoção à saúde e prevenção e controle de agravos.

Resumo – Serão aceitos resumos de teses e dissertações até um ano dois anos após a defesa.

Pelo Brasil – Deve apresentar a análise de um aspecto ou função específica da promoção à saúde, vigilância, prevenção e controle de agravos nos demais Estados brasileiros.

Atualizações – Textos que apresentam, sistematicamente, atualizações de dados estatísticos gerados pelos órgãos e programas de prevenção e controle de riscos, agravos e doenças do Estado de São Paulo.

Editoriais – São escritos por especialistas convidados a comentar artigos e tópicos especiais cobertos pelo Bepa.

Relatos de encontros – Devem focar o conteúdo do evento e não sua estrutura.

Cartas – As cartas permitem comentários sobre artigos veiculados no Bepa, e podem ser apresentadas a qualquer momento após a sua publicação.

OBS – Os informes técnicos, epidemiológico, Pelo Brasil, atualizações e relatos de encontros devem ser acompanhados de carta do diretor da instituição à qual o autor e o objeto do artigo estão vinculados. *Clique aqui* para ter acesso ao modelo.

Apresentação dos trabalhos

Ao trabalho deverá ser anexada uma carta de apresentação, assinada por todos os autores, dirigida ao Conselho Editorial do *Boletim Epidemiológico Paulista*. Nela deverão constar as seguintes informações: o trabalho não foi publicado, parcial ou integralmente, em outro periódico; nenhum autor tem vínculos comerciais que possam representar conflito de interesses com o trabalho desenvolvido; todos os autores participaram da elaboração do seu conteúdo (elaboração e execução, redação ou revisão crítica, aprovação da versão final).

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Nesse sentido, os autores devem explicitar em MÉTODOS que a pesquisa foi concluída de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsink e aprovada por comissão de ética reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), bem como registro dos estudos de ensaios clínicos em base de dados, conforme recomendação aos editores da Lilacs e Scielo, disponível em: <http://bvsmodelo.bvsalud.org/site/lilacs/homepage.htm>. O nome da base de dados, sigla e/ou número do ensaio clínico deverão ser colocados ao final do RESUMO.

O trabalho deverá ser redigido em Português do Brasil, com entrelinhamento duplo. O manuscrito deve ser encaminhado em formato eletrônico (e-mail, disquete ou CD-ROM) e impresso (folha A4), aos cuidados do Editor Científico do Bepa no seguinte endereço:

Boletim Epidemiológico Paulista

Av. Dr. Arnaldo, 351, 1º andar, sala 135
Cerqueira César – São Paulo/SP, Brasil
CEP: 01246-000
bepa@saude.sp.gov.br

Estrutura dos textos

O manuscrito deverá ser apresentado segundo a estrutura das normas de Vancouver: TÍTULO; AUTORES e INSTITUIÇÕES; RESUMO e ABSTRACT; INTRODUÇÃO; METODOLOGIA; RESULTADOS; DISCUSSÃO e CONCLUSÃO (se houver); AGRADECIMENTOS; REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS; e TABELAS, FIGURAS e FOTOGRAFIAS anexas, conforme ordem a seguir.

A íntegra das instruções aos autores quanto à categoria de artigos, processo de arbitragem, preparo de manuscritos e estrutura dos textos, entre outras informações, estão disponíveis no site: http://www.cve.sade.sp.gov.br/agencia/bepa37_autor.htm.



**SECRETARIA
DA SAÚDE**

