

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ANA PAULA BRIOSCHI

TUBERCULOSE PULMONAR ASSOCIADA AO TABAGISMO.

ORIENTADOR: Prof^a Dr^a ETHEL LEONOR NOIA MACIEL

CO-ORIENTADORA: Prof^a Dr^a ELIANA ZANDONADE

VITÓRIA

2011

ANA PAULA BRIOSCHI

TUBERCULOSE PULMONAR ASSOCIADA AO TABAGISMO.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Ethel Leonor Noia Maciel.

Co-Orientadora: Profa Dra Eliana Zandonade.

VITÓRIA, 2011

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

B858t Brioschi, Ana Paula, 1986-
Tuberculose pulmonar associada ao tabagismo / Ana Paula
Brioschi. – 2011.
86 f.

Orientadora: Ethel Leonor Noia Maciel.
Coorientadora: Eliana Zandonade.
Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Tuberculose. 2. Fumo - Vício. I. Maciel, Ethel Leonor Noia.
II. Zandonade, Eliana. III. Universidade Federal do Espírito
Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 614

DEDICATÓRIA

Aos três pilares da minha vida:
Deus, Mamãe e Papai.

AGRADECIMENTOS

Não consigo imaginar uma forma diferente de iniciar meus agradecimentos que não seja primeiramente a Deus, Ele que me deu e continua dando força e coragem pra enfrentar o que vier.

Aos meus Pais, que acreditaram em meu potencial, me deram força e apoio nas horas em que eu achei que tudo estava perdido, mas na verdade estava tudo começando. A minha família, irmãos que são exemplos desde sempre.

Após dois anos quando olho para trás e lembro-me daquela palestra no primeiro período de enfermagem, em que a inexperiência questionava o que eu estava fazendo ali, ou pra que serve o enfermeiro? A minha querida Professora Ethel entrou na sala e falou lindamente como sempre, e a partir de então decidi que era aquilo que queria fazer, até nas mãos trêmulas e geladas quando pedi para me juntar ao seu grupo tão sonhado, e isso seguiu por quatro anos, e hoje é um dos resultados da confiança e dedicação dispensados a mim. Muito obrigada Professora Ethel por ter sido minha inspiração, minha orientação, e principalmente por ter acreditado em mim.

A Professora Eliana Zandonade pela disponibilidade, disposição e por compartilhar seus conhecimentos. A banca, Dr David com suas brilhantes colaborações desde a qualificação, e Professora Angélica pela disponibilidade e boa vontade. Ao professor Ruffino pela sua simplicidade, porém crucial participação.

As minhas amigas, Carol e Fabi, só por estarem presentes. Letícia, por todos esses anos de cumplicidade, apoio, amizade e incentivo. Minha coordenadora Neimar, presente de Deus, sem ela tudo teria sido imensamente mais difícil. A toda equipe da UTIM. E ao meu namorado, noivo, companheiro, amigo, que aguentou todo esse stress da minha vida e esteve ao meu lado incondicionalmente.

Promoção...Prevenção

Por Antônio Ruffino-Netto

Importante em qualquer processo são os resultados:

*Se benéficos,
objetivos altruístas
planejamento adequado
desempenho eficaz
processo eficiente
projeto beneficente.*

*Se maléficis tudo deverá ser
revisto,
reprogramado,
refeito.*

*Não querer mudar o resultado
mas sim o que acontece ao mesmo.*

*No processo da doença
mais importante que a cura
é a sua prevenção;*

*No processo da saúde
Mais importante que a cura
É sua promoção.*

*Não somente para saúde-doença
isso é válido
Mas para todos aspectos do viver
E, para isso,
Maduro é preciso estar
Para tal postura compreender.*

*Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades
lembrai-vos que as grandes proezas da historia
foram conquistadas daquilo que parecia impossível.*

Charles Chaplin

LISTA DE SIGLAS

BAAR- Bacilo Álcool Ácido Resistente

BCG- Bacillus Biliado de Cálmet Guerin

CONEP- Comitê de Ética em Pesquisa

CPC- Centro de Pesquisa Clínica

DOTS- Directly Observed Therapy Short-Course

HIV- Human Immunodeficiency Vírus

HUCAM- Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

MTB- Micobacterium tuberculosis

OMS- Organização Mundial da Saúde

OR- Odds Rattio

SUS- Sistema Único de Saúde

PPD- Purified Protein Derivated

RR- Risco Relativo

TB- Tuberculose

UFES- Universidade Federal do Espírito Santo

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	10
CAPÍTULO 1.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
CAPÍTULO 2.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 TUBERCULOSE: BREVE HISTÓRICO.....	16
2.2 A DOENÇA.....	17
2.3 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE ATUAL.....	21
2.4 TABAGISMO: BREVE HISTÓRICO.....	24
2.5 TABAGISMO RELACIONADO À SAÚDE.....	25
2.6 EPIDEMIOLOGIA DO TABAGISMO.....	26
2.7 A QUÍMICA DO TABACO.....	28
2.8 TUBERCULOSE ASSOCIADA AO TABAGISMO.....	28
CAPÍTULO 3.....	31
3. OBJETIVOS.....	32
CAPÍTULO 4	33
ARTIGO 1.....	34
ARTIGO 2.....	53
CAPÍTULO 5	77
5. CONCLUSÃO.....	78
ANEXO 1	

APRESENTAÇÃO

Este estudo é um desdobramento de uma pesquisa multicêntrica realizada em parceria com pesquisadores dos Estados Unidos, Uganda, Filipinas e Brasil. Em que foi realizado uma coorte prospectiva que visava à diminuição do tempo de tratamento de seis meses para quatro meses, avaliar recidiva após dois anos de tratamento, entre os anos de 2003 a 2006, denominado Shortening Treatment (JHONSON et al, 2009). Nesta dissertação foram utilizados pacientes integrantes desse banco de dados dos residentes somente no Brasil sendo moradores da Região Metropolitana de Vitória atendidos no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) localizado no Hospital Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), suspeitos de Tuberculose (TB).

Desde 1918 com Webb (WEBB, 1918), a associação entre o tabagismo e a TB tem sido estudada. Após vários artigos publicados em 2007, a OMS, União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (The Union), realizaram uma revisão sistemática que confirmou a associação da TB com o tabagismo independente dos efeitos causados por fatores confundidores (OMS 2007). Este estudo pretende então, analisar a associação do tabagismo com a tuberculose e a influencia desse na conversão de cultura.

O primeiro artigo na forma de corte transversal para análise da associação entre TB e tabagismo e o segundo um caso controle aninhado a coorte com intuito de analisar a conversão de cultura em pacientes com TB associada ao tabagismo.

A dissertação foi realizada em formato de dois artigos e composta por 5 capítulos. Sendo o primeiro composto pela introdução do trabalho. O segundo faz uma revisão bibliográfica sobre a TB, o tabagismo e a conversão de cultura e suas associações, além de mostrar trabalhos realizados que envolvem esses temas. No terceiro capítulo estão expostos os objetivos da realização deste trabalho. No quarto capítulo se encontram dois artigos, sendo o primeiro artigo na forma de corte transversal para análise da associação entre TB e tabagismo e o segundo um caso controle aninhado a coorte com intuito de analisar a conversão de cultura em pacientes com TB associada ao tabagismo. O quinto

capítulo compreende as conclusões dos trabalhos.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) permanece ainda neste milênio, a doença infecciosa que mais mata no mundo, com 1,6 milhões de mortes em 2005 (KRITSKI, 2007). Em 2006, foram notificados 9,2 milhões de casos novos de TB e a expectativa de mortes neste ano foi de 1,7 milhões (WANG, SHEN, 2009). Ainda não existe uma vacina eficaz contra TB e o diagnóstico é realizado por baciloscopia, que possui cerca de 60% a 70% de sensibilidade. É necessário um longo tempo de incubação da cultura para micobactéria, e os esquemas atuais de tratamento são insatisfatórios principalmente por serem em um tempo prolongado e possuírem muitos efeitos adversos, o que favorece a falta de adesão do mesmo (KRITSKI, 2007).

O controle da TB depende de que gestores do setor saúde realizem de maneira eficiente e rotineira as atividades de identificação precoce dos casos novos, especialmente em áreas de maior transmissão da doença, promovendo uma adesão adequada ao tratamento e prevenção do óbito, além de intervir em grupos de maior risco (BIERRENBACH, 2007).

Nas últimas três décadas, o tabagismo, foi indicado como um crescente fator de risco para TB, especialmente entre países em desenvolvimento (LIN et al, 2007; BATES, 2007). Notadamente há um sinergismo negativo entre as duas doenças citadas. O fumo, alterando todos os mecanismos de defesa da árvore respiratória e reduzindo a concentração de oxigênio no sangue colabora com as lesões necrotizantes, além de prejudicar e tornar mais lenta a cicatrização, o que pode gerar sequelas mais graves (BRASIL, 2010).

Em uma revisão sistemática conduzida pela OMS, União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (The Union), em 2007, onde foi confirmada que a exposição passiva ou ativa à fumaça do tabaco está significativamente associada com a recidiva da TB e sua mortalidade. Esses efeitos aparecem independentes dos possíveis fatores de confundimento (álcool, status sócio-econômico, entre outros).

Pacientes que seguem o tratamento farmacológico adequado normalmente negativam a cultura após 08 semanas de tratamento, porém, alguns pacientes continuam com a cultura positiva após dois meses de tratamento (WALLIS, 2000). Esse atraso na conversão da cultura predispõe para falha terapêutica. Muitos estudos estão tentando identificar fatores de risco associados com a persistência da cultura positiva entre pacientes com TB (WANG et al, 2009).

A influência do tabagismo como fator para desenvolvimento da TB já é bem conhecido, porém ainda não está claro se há influência do tabagismo na conversão da cultura de segundo mês (GULLÓN et al, 2006). Tornando-se necessário a realização de mais estudos para averiguação da sinergia entre esses dois fatores na TB (OMS, 2007).

Esta dissertação foi composta por dois artigos, sendo o primeiro um estudo de corte transversal em que foi analisada a associação do tabagismo com a TB, e o segundo análise da conversão de cultura após dois meses de tratamento da TB pulmonar.

Este estudo pretende corroborar com estudos atuais que mostram a associação do tabagismo como fator de risco para TB e disponibilizar seus resultados para contribuir com ações dos serviços públicos visando melhorias no manejo dessas duas endemias.

CAPÍTULO 2

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TUBERCULOSE: BREVE HISTÓRICO

A TB é uma doença milenar, suas lesões foram encontradas nas vértebras de múmias egípcias datando de cerca de 4 mil anos. Após a Revolução Industrial, em pleno século XVIII e início do século XIX, as circunstâncias epidemiológicas de agregados urbanos elevaram muito os números de casos, que então se tornou a responsável pela quarta parte de todas as mortes na população adulta europeia- era chamada “peste branca” (BELINGUER, 1978).

No Brasil a TB provavelmente foi trazida pelos portugueses e pelos jesuítas, a partir de 1500 (RUFFINO-NETTO, 2002). Os jesuítas responsáveis pela catequização dos índios oportunizaram àqueles com problemas de saúde a possibilidade de se recuperar em condições climáticas mais favoráveis o que ocasionou a disseminação da TB para os nativos (NEVES, 1982).

Nos séculos XIV e XV, médicos da região que hoje corresponde à Itália começaram a demonstrar a possibilidade de contágio da TB entre as pessoas e procuraram criar condições de proteção da doença, ou seja, a partir do isolamento dos doentes e seus pertences, tentando evitar a disseminação da doença e as conseqüentes epidemias (KRITSKI et al., 2000).

A idéia de remoção e isolamento dos doentes ganhou força entre 1800 e 1900. Segundo Davis (1996), iniciou-se o período do movimento do Sanatório em que os pacientes eram levados a isolamento social e que o tratamento era baseado nos conceitos difundidos sobre ar fresco, a importância da dieta, do repouso e do exercício controlado.

A primeira metade do século XX foi marcada por uma série de avanços científicos e tecnológicos no combate à tuberculose, como o uso do teste tuberculínico no diagnóstico de infecção e da radiografia na tuberculose pulmonar, além do desenvolvimento da vacina BCG (Bacillus-Biliado-Calmette-

Guérin) e das campanhas de vacinação em massa. Em 1946 a estreptomicina passou a ser utilizada para combater o bacilo, já mostrando algum sucesso. Em 1952, surgiu a isoniazida, em 1970, a rifampicina, revelando-se agentes anti-tuberculosas eficazes. Observou-se que a maioria dos pacientes tratados com esses medicamentos obtinha cura, sem a necessidade de sanatórios (OMS, 1993).

2.2 A DOENÇA

A tuberculose humana é uma doença infecto-contagiosa e tem como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (BRASIL, 2002). O MTB possui longo período de geração (16 a 20 horas) e de duplicação (18 a 48 horas), dependendo da oferta de oxigênio, de nutrientes e do pH do meio. Devido à presença de uma parede celular complexa, o bacilo é protegido da ação de agentes químicos, embora seja facilmente destruído por agentes físicos (calor e radiação) (KRITSKI et al., 2000).

A bactéria se propaga através do ar, por meio de gotículas contendo os bacilos expelidos por um doente com TB pulmonar ao tossir, espirrar ou falar em voz alta (BRASIL, 2002). As gotículas mais pesadas caem, enquanto que as mais leves permanecem em suspensão no ar. Somente o núcleo seco da gotícula (núcleo de Wells), com diâmetro menor que cinco milímetros e contendo um a três bacilos, consegue atingir os bronquíolos e iniciar sua multiplicação. O risco de contágio varia de 5% a 20%, ou até 0,2% a 2% dependendo do período de exposição ao bacilo (KRITSKI et al., 2000).

O risco de transmissão da TB se relaciona diretamente com fatores ambientais, com o tipo de contato e com a forma de apresentação da doença do paciente bacilífero. A propagação da TB está intimamente ligada às condições de vida da população, prolifera em áreas de grande concentração humana, com precários serviços de infra-estrutura urbana, como saneamento e habitação,

onde coexistem a fome e a miséria. Por isto, a sua incidência é maior nas periferias das grandes cidades, podendo, porém, acometer qualquer pessoa mesmo em áreas rurais (KRITSKI et al., 2000).

Ao alcançar o espaço alveolar, os bacilos da TB são inicialmente fagocitados pelos macrófagos locais. Esses fagócitos são incapazes de destruir ou mesmo inativar o bacilo, que então prolifera livremente no seu interior. Após acumular grande número de bacilos, a célula se rompe e morre, liberando-os para infectar outros macrófagos. Neste momento, novos fagócitos são atraídos para o local, desenvolvendo-se um pequeno foco pneumônico.

A imunidade específica ainda não se instalou, portanto a proliferação bacilar é alta. Os bacilos são drenados para linfonodos hiliares e mediastinais satélites, onde proliferam e alcançam a corrente sanguínea (SCHECHTER; MARANGOMI, 1998). Após 2-10 semanas, o pleno desenvolvimento passa a representar um mecanismo de defesa contra o MTB. Os linfócitos T helper CD4+ específicos para os antígenos bacilares proliferam e tornam-se capaz de ativar macrófagos, pela liberação de interleucinas (TARANTINO,1997).

O processo evolui para a formação de granulomas (SCHECHTER; MARANGOMI, 1998). Esta é uma lesão típica verificada na TB, geralmente apresentando características bastante específicas. No centro da lesão existe uma ou mais células gigantes, circundadas por diversas células epitelióides. Na periferia encontram-se numerosos linfócitos, alguns macrófagos e poucos plasmócitos. Dois ou mais destes granulomas podem fundir-se, originando nódulos visíveis macroscopicamente – os tubérculos. Frequentemente ocorre uma necrose caseosa de extensão variável no centro do granuloma. Os mecanismos responsáveis pela necrose não são bem conhecidos, mas parece dever-se à ação de linfotoxinas e de produtos secretados por macrófagos, como enzimas e radicais livres (PROLLA et al., 2000). Uma vez infectada, a pessoa pode desenvolver tuberculose doença em qualquer fase da vida (OMS, 1993).

Sabe-se que diversos aspectos biológicos estão envolvidos nos mecanismos que determinam o surgimento da tuberculose ou a latência do bacilo, como a virulência da cepa e a resposta imune do hospedeiro ao germe. Alterações na imunidade do indivíduo são capazes de expô-lo a uma maior probabilidade de desenvolver a doença, como algumas co-mordidades (AIDS, câncer, diabetes, insuficiência renal crônica, parasitoses, silicose), condições de saúde (corticoterapia, desnutrição, fome) e de vida (envelhecimento, etilismo crônico, tabagismo, uso de drogas endovenosas) (BRASIL, 2002).

Por ser um microorganismo aeróbio estrito, o bacilo de Koch procura microambientes aerados, contendo altas concentrações de Oxigênio o que explica que a forma pulmonar é a mais comum de aparecimento da doença que corresponde por cerca de 80 a 90% dos casos nos adultos. Todavia a TB pode apresentar outras formas além da pulmonar, classificadas segundo a localização em: pleural, ganglionar periférica, osteoarticular, genitourinária, meningoencefálica e outras (BRASIL, 2002). Os pacientes com TB pulmonar na maioria dos casos apresentam sinais característicos como tosse por mais de três semanas, febre vespertina baixa com sudorese, inapetência e emagrecimento.

O diagnóstico fundamenta-se na análise conjunta de alguns fatores como evidências clínicas, epidemiológicas, achados radiográficos, teste tuberculínico, exames histopatológicos e dos exames bacteriológicos. Dentre os exames confirmatórios fazem parte a baciloscopia que se busca evidenciar a presença do agente etiológico, que pode ser de maneira direta pela pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR) ou através da cultura, que apresenta sobre o primeiro as vantagens de ser mais sensível específica e permitir posterior teste de identificação e sensibilidade às drogas. Contudo, leva-se em torno de três a quatro semanas para a conclusão de uma cultura em meio sólido ao passo que na baciloscopia o resultado é imediato. Porém sua sensibilidade principalmente para pacientes paucibacilíferos é reduzida, podendo ser diagnosticada apenas pela cultura ou por meio de testes moleculares (BRASIL, 2005).

Já o exame clínico-radiográfico apresenta diversas restrições, como a ausência de uniformidade entre as manifestações clínicas e o fato de que os achados radiográficos pulmonares estão relacionados com o avanço da doença, gerando alterações teciduais nos pulmões, porém ainda muitos pacientes assintomáticos obtêm o diagnóstico precoce pelo achado de lesão em exames radiológicos, tendo como exemplo a rotina de exames de contato que utiliza do exame radiográfico para verificações de possíveis lesões em estágios iniciais (BRASIL, 2005). O teste tuberculínico pode ser utilizado em conjunto com outros métodos diagnósticos, que quando reator, isoladamente indica apenas a presença de infecção e não é suficiente para o diagnóstico da TB (BRASIL, 2002). O teste tuberculínico convencional é feito com a administração intradérmica na face anterior do antebraço esquerdo de 2 UT (unidades tuberculínicas) equivalente a 0,1 ml de solução padrão do PPD-Rt23, utilizado no Brasil. Pode-se classificar o resultado de acordo com a Figura 1 a seguir.

Classificação	Interpretação
0 – 4 mm Não reator	Não infectados Hipersensibilidade tardia
5-9 mm Reator fraco	Infectados pelo Mtb ou por outras micobactérias Indivíduo vacinado por BCG
≥ 10 mm Reator forte	Infectados pelo MTB, doentes ou não Indivíduo vacinado por BCG nos últimos dois anos

Figura1: Resultado da prova tuberculínica

Fonte: Adaptado do Ministério da Saúde (2002)

De acordo com diretrizes da OMS o esquema de tratamento deve ser feito com a utilização de 04 drogas (*rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol*), durante seis meses sem sofrer interrupções. Este esquema de tratamento foi iniciado no Brasil somente a partir de 2010 (BRASIL, 2010).

A tuberculose é uma doença grave, porém curável em praticamente 100% dos casos, desde que diagnosticados na fase inicial e obedecidos os princípios da moderna quimioterapia, que deve ser desenvolvido no serviço de saúde mais

próximo da residência do doente. Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2002) descobrir uma “fonte de infecção”, ou seja, diagnosticar um paciente com tuberculose pulmonar bacilífera, não é suficiente, se não for instituído o tratamento quimioterápico adequado, que garanta a sua cura. Por isso, ressalta ainda que compete aos serviços de saúde prover os meios necessários para garantir que todo indivíduo com diagnóstico de tuberculose possa, sem atraso, ser adequadamente tratado.

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE ATUAL

De acordo com a OMS em 2009 foram estimados 9,4 milhões de casos novos de TB mundialmente, que equivale a 137 casos por 100 000 habitantes. Sua distribuição segue de acordo com a Figura 2, a seguir:

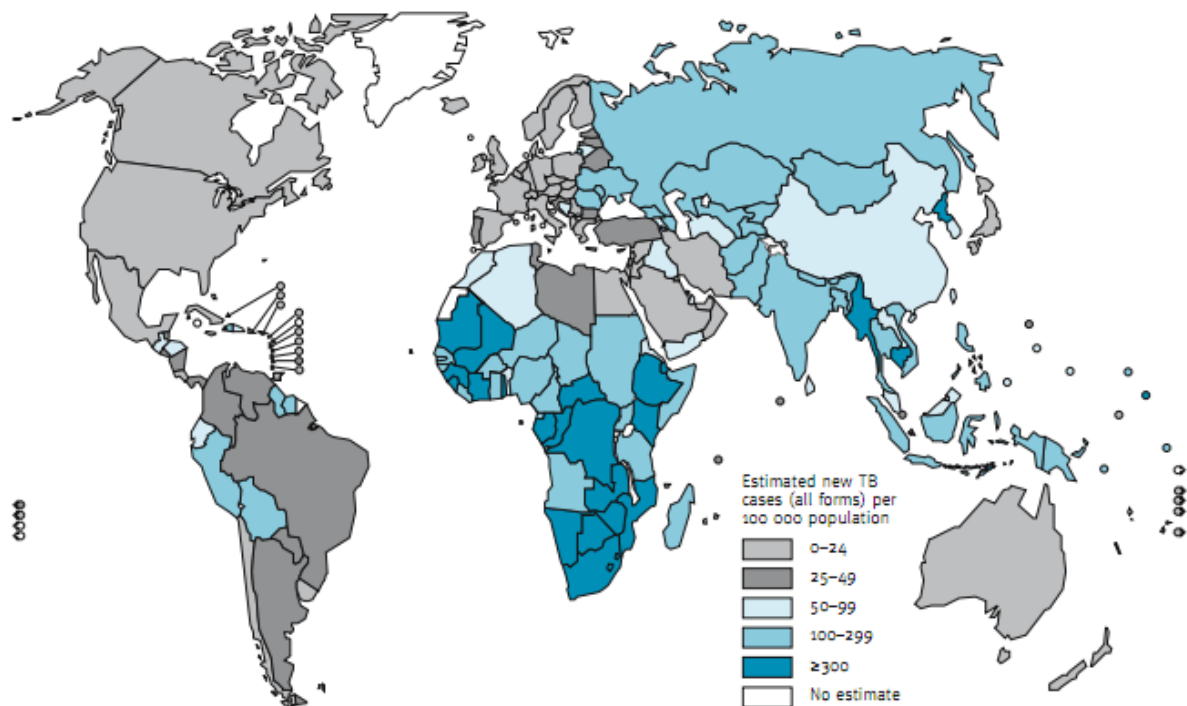


Figura 2: Distribuição da incidência de casos de TB mundialmente em 2009
Fonte: OMS, 2010.

O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que abrangem 80% da carga mundial de Tuberculose. Atualmente o País está na 19ª posição, já tendo ocupado a 14ª em 2004. Em 2009, ocorreram 71.700 casos novos da doença, apresentando uma taxa de incidência de 37 por cada grupo de 100 mil

habitantes. Desde 1990 a taxa de incidência apresenta uma queda de 26% (1,4% ao ano) (BRASIL, 2010).

Em 1999, o combate à tuberculose foi incluído entre as prioridades do Ministério da Saúde. Desde então, registrou-se uma queda média de 1,6% ao ano na incidência. A meta nacional era de chegar a 2011 com, no máximo, 70 mil novos casos. E, até 2015, reduzir pela metade a taxa registrada nos anos 1990, que teve em média 80 mil novos casos (BRASIL, 2002).

No Brasil, 70% dos casos estão concentrados em 315 dos 5.565 municípios. De acordo com os dados de 2009, as maiores taxas de incidência estão nos estados do Rio de Janeiro (71,8 por 100mil habitantes), Amazonas (67,8), Pará (48,0) e Rio Grande do Sul (46,9); e as menores taxas foram registradas no Distrito Federal (10,9), Goiás (14,6) e Tocantins (16,7). A taxa de mortalidade por tuberculose no Brasil teve uma redução de 16,7% entre os anos de 2002 a 2008, passando de três para 2,5 casos por 100 mil habitantes. É importante destacar que, anualmente, ainda morrem em torno de 4.700 pessoas por causa da tuberculose, doença curável e evitável. Desde 2002, o percentual de cura apresenta aumento gradativo, tendo alcançado o índice de 73% em 2008. A meta do Programa Nacional de Controle da Tuberculose é atingir 85%, como é recomendado pela OMS (BRASIL, 2010).

No Espírito Santo, a TB permanece equilibrada. No ano de 2009 foram feitas 1.270 notificações de casos novos, com incidência de 36,5 para cada 100 mil habitantes, sendo que neste mesmo ano 3,8% foram a óbito, 6,8% abandonaram o tratamento e 78% obtiveram cura. No estado são dez municípios que concentram 70% dos casos e foram classificados como prioridade para tratamento da TB são eles: Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica, Viana, Guarapari, Cachoeiro de Itapemirim, Linhares e São Mateus (BRASIL, 2010).

A OMS assinala como principais causas para a gravidade da situação atual da tuberculose no mundo alguns fatores como, desigualdade social, advento da

AIDS, envelhecimento da população e grandes movimentos migratórios (RUFFINO NETTO, 2002). Verificou-se que as populações mais vulneráveis a desenvolverem a doença são os indígenas (incidência quatro vezes maior do que a média nacional), portadores de HIV, presidiários, e moradores de rua. No entanto, há ocorrências em todos os segmentos da sociedade, independente da renda ou da escolaridade (BRASIL, 2008).

A preocupação mundial que permeia a TB atualmente é referente ao surgimento dos casos de TB multiresistentes às drogas antituberculosas, que demandam maior tempo de tratamento e um custo mais elevado (BRASIL, 2010). Segundo BRASIL 2010, 0,8% dos casos de TB são multiresistentes no país: cerca de 700 por ano.

Visando combater a epidemia de TB a OMS lançou a estratégia DOTS (Directly Observed Treatment Short Course) que tem como principais metas atingir 85% de cura e detectar 70% dos casos. O DOTS possui 5 pilares, sendo eles: detecção de casos por baciloscopia entre sintomáticos respiratórios que demandam os serviços gerais de saúde por demanda espontânea, aqueles que procuram o sistema de saúde, e por busca ativa de pacientes; tratamento padronizado de curta duração, diretamente observado e monitorado em sua evolução; fornecimento regular de drogas; sistema de registro e informação que assegure a avaliação do tratamento; compromisso do governo colocando o controle da tuberculose como prioridade entre as políticas públicas (OMS,2001). Apesar de o tratamento supervisionado ter sido apresentado com uma estratégia inovadora, o Brasil, através da Fundação de Serviço Especial de Saúde Pública, já utilizava o tratamento segundo esta estratégia desde 1962 (RUFFINO-NETTO, 2002).

2.4 TABAGISMO: BREVE HISTÓRICO

O tabaco é uma planta amplamente utilizada nas Américas mesmo antes que Cristóvão Colombo a descobrisse em 1492. Em tempos ancestrais, a folha de fumo foi mais utilizada para inalação. Trazida por colonizadores do continente

americano, fumar cachimbos e charutos era um comportamento difundido entre europeus em torno de 1600. Os cigarros manufaturados passaram a ser comercializados na Inglaterra, em meados do século XIX. O consumo de cigarros se expandiu consideravelmente durante e após a Primeira Guerra Mundial e depois da Segunda Guerra Mundial tornou-se bastante comum, principalmente entre homens (MUSK & KLERK, 2003; GRZYBOWSKI, 2006).

Na primeira metade do século XX a venda de produtos do tabaco cresceu aproximadamente 60%. No começo deste século, apenas 2% das vendas era de cigarros e no final do século XX estes já ocupavam mais de 80% do mercado de produtos do tabaco (GRZYBOWSKI, 2006).

Evidências conclusivas sobre os efeitos do tabagismo surgiram no final dos anos de 1950 quando foram publicados quatro estudos de caso-controle mostrando a associação entre o fumo e câncer de pulmão (DOLL & HILL, 1956).

Trabalhos científicos seguiram mostrando os efeitos do tabagismo ativo e, mais recentemente, do tabagismo passivo na ocorrência de vários agravos à saúde. O conhecimento de seu efeito de adição foi fundamental para a compreensão da rápida expansão do uso do tabaco e da dificuldade em parar (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1988).

Além da dependência da nicotina, o maior desafio no controle do tabagismo é o enfrentamento das estratégias da indústria tabacaleira. O marketing da indústria do tabaco teve e continua tendo um papel central na expansão da prevalência e da dependência do tabagismo no mundo. Com o declínio do consumo na América do Norte e Europa Ocidental, as companhias transnacionais de tabaco dos Estados Unidos da América e Reino Unido, passaram a investir nos mercados dos países em desenvolvimento (GRZYBOWSKI, 2006).

Estima-se que, há no mundo 1 bilhão e 300 milhões de fumantes, dos quais 80% deles vivem em países em desenvolvimento (OMS,2001), nestes países a mortalidade associada ao tabagismo causa perda de 20-25 anos da idade produtiva (CHALOUPKA et al, 2007).

2.5 TABAGISMO RELACIONADO À SAÚDE

O cigarro é composto por milhares de substâncias tóxicas existentes no tabaco, 6.700 foram isoladas, das quais 4.720 bem identificadas quimicamente. A nicotina também está presente e que conhecidamente apresenta alta toxicidade e causa dependência. As consequências diretas causadas pela nicotina são de: hipertensão, aterosclerose, espessamentos da parede das artérias e sua obliteração, provocando, conforme as regiões gangrena das extremidades (doença de Reynaud), impotência, doenças coronárias, angina do peito, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (ROSEMBERG, 2004).

Dessa forma, a nicotina, além de ser diretamente causadora de vários malefícios à saúde, escraviza o fumante ao tabaco pela dependência física que provoca e carrega, para o organismo do fumante, milhares de componentes tóxicos, os quais elevam o risco de morbi-letalidade. A nicotina torna-se a maior propulsora da pandemia do tabagismo, por sua vez, agente causal de mortalidade prematura (ROSEMBERG, 2004).

A OMS considera o tabagismo a maior causa isolada, evitável, de doença e de morte (OMS, 2004), vindo apenas após o consumo de álcool. Estima-se que 77% das mortes por câncer de pulmão, 54% das mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica, 24% das mortes por doenças cardiovasculares e 22% das mortes por todos os agravos não violentos entre homens de 30 a 69 anos são atribuíveis ao tabagismo. Quanto às mulheres deste mesmo grupo etário, a mortalidade atribuível foi de 44% para câncer de pulmão, 24% para doença pulmonar obstrutiva crônica, 6% das doenças cardiovasculares e 6% para o conjunto de agravos não violentos (EZZATI & LOPEZ, 2003).

2.6 EPIDEMIOLOGIA DO TABAGISMO

Dados de 1999 mostram que são fumados 20 bilhões de cigarros por dia no mundo, totalizando sete trilhões e 300 milhões por ano. Com isso consome-se em média 200 toneladas de nicotina por dia, perfazendo 73 mil toneladas anualmente (ROSEMBERG, 2004). Segundo estimativas da OMS há no mundo aproximadamente 1,1 bilhão de fumantes, que corresponde a pelo menos um terço da população mundial adulta (OMS, 2008).

O tabagismo é um dos mais importantes problemas de saúde pública característico apenas da espécie humana. O fumo persiste como uma das principais causas preveníveis de morte no mundo. A OMS afirma que o tabagismo deve ser considerado uma pandemia, já que, atualmente, morrem no mundo, cinco milhões de pessoas, por ano, em consequência das doenças provocadas pelo tabaco, o que corresponde a aproximadamente seis mortes a cada segundo. No ano de 2025, ocorrerão 10 milhões de mortes decorrentes do uso do tabaco, se não houver mudança nas prevalências atuais de tabagismo (BRASIL, 2008)

Em todas as regiões geográficas, o tabagismo conduzido pela nicotina atinge, com prevalência diversa, homens e mulheres. De acordo com as atuais tendências mundiais observa-se nos homens, uma lenta redução da prevalência, tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento; tal redução tem sido maior nos homens de classes sociais mais favorecidas. A tendência da prevalência nas mulheres é diferente daquela observada no sexo masculino, com exceção de alguns países desenvolvidos como Austrália, Canadá, EUA e Reino Unido, onde já se evidencia redução do tabagismo no sexo feminino, nos demais, encontra-se, na sua maioria, tendência de aumento do tabagismo entre as mulheres (ROSEMBERG, 2008; OMS, 2008).

No Brasil de acordo com o Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis, realizado no ano de 2002 e 2003 em 15 capitais e no Distrito Federal, a

prevalência total de fumantes acima de 15 anos foi de 18,8%, o que corresponde a 1/3 da população adulta do país, sendo 60% do sexo masculino e 40% do feminino (BRASIL, 2004).

De maneira geral, através da análise de pesquisas anteriores, a prevalência do tabagismo apresentou queda acentuada entre 1989 e 2006, sendo que o consumo total de cigarros por adulto mostrou queda significativa, resultado das políticas internas implantadas pelo MS para controle do tabagismo, mas estabilizou-se durante os últimos anos (BANCO MUNDIAL, 2007).

2.7 A QUÍMICA DO TABACO

O tabaco é uma erva que o ser humano tem utilizado por processo inalatório há mais de 300 anos. A espécie *Nicotina tabacum* (nicotina) é hoje a principal fonte do tabaco fumado e a única espécie cultivada nos Estados Unidos e bastante cultivada no sul do Brasil (ROSEMBERG, 2004).

A folha do tabaco contém complexa mistura de componentes químicos: hidrocarbonetos, fenóis, ácidos graxos, isoprenos, ésteres e minerais inorgânicos. A fumaça do cigarro é uma mistura heterogênea de gases, vapores e partículas líquidas (ROSEMBERG, 2004).

Quando inalada, a fumaça é um aerossol concentrado com milhões ou bilhões de partículas por centímetro cúbico. Essa fumaça exerce vários efeitos no trato respiratório, os dois principais são a inflamação e os efeitos mutagênicos. Alguns componentes da fumaça são irritantes, outros exercem efeitos tóxicos na via aérea e, assim, podem causar lesão ou morte da célula e também inflamação local (ROSEMBERG, 2004).

2.8 TUBERCULOSE ASSOCIADA AO TABAGISMO.

Hábito de fumar e TB são dois dos principais problemas de saúde pública no mundo (BATES, 2007). A alta prevalência do uso de tabaco vem sendo observado desde 1918 em estudos sobre fatores de risco para TB (SLAMA, 2007). A TB se apresenta como grande problema de saúde pública principalmente onde a nicotina também é uma epidemia. Por exemplo, 15% de todos os casos novos de TB ocorrem na China, onde dois terços dos homens fazem uso da nicotina (JHONSON, 2006).

A cessação do hábito de fumar mostrou que pode reduzir mais que a metade o risco de desenvolvimento de TB, além de muitos outros benefícios (LEUNG, 2004). Ruffino- Netto e Ruffino (1979) investigaram a sinergia entre esses dois fatores e descobriram que fumar estava associado com TB somente em grupos de pessoas que faziam o uso do álcool, podendo ser um fator de confudimento.

Entretanto Slama et al (2007) em uma revisão sistemática e meta análise de artigos que buscavam uma associação entre TB e fumo concluíram que, o hábito de fumar foi significativamente associado com infecção de TB, tanto em fumante passivo quanto ativo com a TB doença. Fumantes ativos estão significativamente associados com retratamento de TB e com mortalidade de TB. Esses efeitos apareceram independentemente dos efeitos do uso de álcool, nível socioeconômico e outros vários potenciais fatores de confudimento.

Leung et al 2010 (LEUNG, 2010), afirmou que fumantes passivos estão expostos as mesmas substâncias tóxicas que fumantes ativos, porém em concentrações diferentes. Ainda não estão claras, entretanto, evidências que comprovem o efeito direto do tabagismo passivo com a TB. De acordo com SINGH (2005), o tabagismo passivo está em particular como fator de risco entre crianças, principalmente as que moram com adultos que tem ou tiveram TB e são expostas ao tabagismo.

A exposição à fumaça do tabaco está significativamente associada com recidiva de TB e sua mortalidade. Notadamente há um sinergismo negativo entre as duas doenças citadas. O fumo, alterando todos os mecanismos de defesa da árvore respiratória e reduzindo a concentração de oxigênio no

sangue colabora com a gravidade das lesões necrotizantes, além de prejudicar e tornar mais lenta a cicatrização, o que pode gerar seqüelas mais extensas (BRASIL, 2010).

Como o uso do tabaco vem a cada dia sendo mais aceito como fator de risco para desenvolvimento da TB doença, a colaboração entre os programas de controle da TB e do tabaco em nível nacional pode ser verdadeiramente benéfica e gerar resultados positivos com impacto na saúde pública (BRASIL, 2010).

CAPÍTULO 3

3. OBJETIVOS

- Analisar a associação entre tabagismo e variáveis sócio demográficas, epidemiológicas e clínicas de pacientes com TB pulmonar na Região Metropolitana de Vitória-ES.
- Analisar a associação entre o tabagismo e conversão de cultura entre pacientes com TB pulmonar, pela análise da cultura nos dois primeiros meses de tratamento anti-TB.

CAPÍTULO 4

ARTIGO 1

ANÁLISE ENTRE TABAGISMO E TUBERCULOSE PULMONAR
NA REGIÃO METROPOLITANA DE VITÓRIA-ES.

Autores:

Ana Paula Brioschi

Letícia Molino Guidoni

Eliana Zandonade

Ethel Leonor Noia Maciel

Correspondência:

Ethel Leonor Noia Maciel

Laboratório de Epidemiologia

Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória ES

emaciel@ndi.ufes.br

RESUMO

Objetivos: Analisar a associação entre tabagismo e variáveis sócio demográficas, epidemiológicas e clínicas de pacientes com TB pulmonar encaminhados ao Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Cassiano Moraes.

Metodologia: Estudo descritivo analítico de corte transversal. Foi realizado no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes. A pesquisa foi realizada com análise de fichas de pacientes participantes de uma pesquisa multicêntrica, somente com pacientes de Vitória-ES, sendo o único polo no Brasil. Atendidos no Centro de Pesquisas Clínicas nos anos de 2003 a 2006.

Resultados: Foram analisados fichas de 537 pacientes. Destes 225 (41,9%) eram não fumantes, 183 (34,1%) fumantes e 129 (24%) ex-fumantes. O sexo masculino foi o mais prevalente entre todos os grupos, sendo que entre os não fumantes eram 58,7% (132), entre os fumantes 73,2% (134) e entre ex-fumantes 66,7% (86). A maioria dos pacientes atendidos não possuíam nenhuma escolaridade. A presença de tosse, entre os não fumantes foi de 175 (78,1%) pessoas, já em fumantes foi 165 (90,2%) e no grupo de ex-fumantes 109 (84,5). A presença de escarro purulento, entre os não fumantes foi de 122 (54,2%) fumantes 142 (77,6%) e ex-fumantes 82 (63,6%). Quando analisado a ingestão de bebida alcoólica entre não fumantes eram 24 (10,7%), em fumantes 62 (33,9%) e em ex-fumantes 18 (14%) pacientes. A mediana em anos de tabagismo foi de 20 (IIQ: 20) entre fumantes, ex-fumantes 12 (IIQ:15). Em relação ao número de cigarros fumados por dia entre fumantes a mediana foi de 20 cigarros/dia (IIQ: 10), nos ex-fumantes de 10 cigarros/dia (IIQ: 16). Quanto a lesões cavitárias, não fumantes eram 110 (49,1%), fumantes 94 (51,9%) e ex-fumantes 79 (61,2%). **Conclusão:** Este estudo confirmou que há diferenças entre pacientes que possuem histórico de tabagismo e aqueles que nunca fumaram, principalmente no tempo de aparecimento dos sinais e sintomas clínicos comuns da TB, podendo se tornar um fator confundidor na detecção de casos da TB retardando o diagnóstico.

Palavras-Chaves: Tuberculose, Tabagismo.

Abstract

Objectives: To assess the association between smoking and socio demographic, epidemiological and clinical characteristics of patients with pulmonary TB referred to the Clinical Research Center of the Hospital Cassiano Moraes. **Methods:** A descriptive cross-sectional analytical. Was conducted at the University Hospital Cassiano Antonio de Moraes. The research included patients with confirmed pulmonary Tuberculosis (TB), entered into the Centro de Pesquisa Clínica(CPC) in the city of Vitoria, Espirito Santo, in the years 2003 to 2006. **Results:** We analyzed records of 537 patients. Of these 225 (41.9%) were nonsmokers, 183 (34.1%) smokers and 129 (24%) were former smokers. The male was the most prevalent among all groups, and among non-smokers were 132 (58.7%) among 134 smokers (73.2%) and among ex-smokers 86 (66.7%). Most patients treated had not studied. The presence of cough, among non-smokers was 175 (78.1%) people, as in smokers was 165 (90.2%) and the group of 109 former smokers (84.5). The presence of purulent sputum, among non-smokers was 122 (54.2%) smokers 142 (77.6%) and 82 former smokers (63.6%). The use of alcohol among non-smokers was 24 (10.7%) in 62 smokers (33.9%) former smokers and 18 (14%). The median years of smoking was 20 (IIQ: 20) among smokers, former smokers, 12 (IIQ: 15). The number of cigarettes smoked per day among smokers the median was 20 cigarettes / day (IIQ: 10) in ex-smokers of 10 cigarettes / day (IIQ: 16). For cavitary lesions, 110 were nonsmokers (49.1%), 94 smokers (51.9%) and 79 former smokers (61.2%). **Conclusion:** This study confirmed that there are differences between patients who have a history of smoking and those who never smoked, especially in time of appearance of common signs and symptoms of TB, may become a confounding factor in TB case detection delaying diagnosis

KEY-WORDS: Tuberculosis, Tobacco.

Introdução

Causa de um quarto de todas as mortes evitáveis, a Tuberculose (TB) é a segunda maior causa de mortes por doenças infecciosas no mundo depois do HIV (DYE, 2003). Um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), que é o agente causador da TB (OMS, 1995). Após 100 anos da descoberta do bacilo, mesmo com tratamento de comprovada eficácia, a tuberculose é reconhecida como emergência global pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010).

Dentre os fatores associados à doença, evidências epidemiológicas garantem que nos últimos 50 anos o ato de fumar ou ser fumante mostrou-se como um fator de risco para TB e para desenvolvimento da TB pulmonar (ALTET-GOMES et al, 2005). Ainda em 1956 Doll e Hill (DOLL E HILL, 1956) relataram que a relação entre fumar e a mortalidade por tuberculose pulmonar era distinta, mas por ser uma doença tão influenciada por fatores sociais necessitava de mais dados para justificar a relação entre causa e efeito.

Em um estudo de corte transversal conduzido na China, foi demonstrado que fumantes tinham uma maior probabilidade de desenvolver TB ativa que não fumantes que este fato estava relacionado com o número de cigarros fumados por dia (YU, HSEH, 1988). Bothamley (2005) descreveu as relações estatísticas encontrada em estudos podem ter influência de fatores de confusão, como o uso de álcool, ou fatores socioeconômicos.

Em 2007, foi realizada uma revisão sistemática pela OMS, União Internacional Contra Tuberculose, Doenças Pulmonares (The Union) que confirmou a associação entre o uso do tabaco e TB infecção, TB doença, recidiva da TB e mortalidade pela doença e concluiu ainda que esses resultados foram independente dos efeitos causados pelo uso do álcool, status sócio econômico e um grande número de outros fatores potencialmente associados.

Diante do exposto, esse trabalho tem por objetivo analisar a associação entre tabagismo e variáveis sócio demográficas, epidemiológicas e clínicas de pacientes arrolados em um estudo de coorte com TB pulmonar na Região Metropolitana de Vitória-ES.

Metodologia

Trata-se de um estudo de corte transversal. O local de estudo foi o Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – HUCAM. A população deste estudo foi constituída por pacientes, participantes de uma pesquisa multicêntrica realizada no município de Vitória atendidas no Centro de Pesquisas Clínicas (CPC) localizado no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes município de Vitória (HUCAM/UFES) entre os anos de 2003 a 2006, que participaram do protocolo de pesquisa de tratamento da tuberculose intitulado: "Estudo prospectivo, multicêntrico, controlado, randomizado, para a avaliação de esquema encurtado do tratamento padrão da tuberculose de 6 meses para 4 meses, em pacientes HIV negativos, infectados com cepas sensíveis às drogas, sem doença cavitária e com cultura negativa no segundo mês de tratamento" (JHONSON et al, 2009). Os dados foram analisados de acordo com as informações obtidas por meio dos formulários de relatório de casos.

Nesse referido protocolo de pesquisa, foram selecionados para participar do estudo pacientes HIV negativos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, com diagnóstico recente de tuberculose pulmonar não cavitária, baciloscopia positiva ou negativa e cultura de escarro positiva. Após o diagnóstico inicial, os pacientes iniciaram o tratamento diário com o esquema RHZE por dois meses, seguido do uso diário do esquema rifampicina+isoniazida (RH) por mais 4 meses (esquema 2RHZE/4RH). Pelo menos cinco das sete doses semanais foram administradas através de tratamento supervisionado. Aqueles pacientes que não eram contemplados pelos critérios de inclusão eram encaminhados às Unidades de Saúde de

referência para manter o tratamento convencional por meio do SUS (Sistema Único de Saúde).

.

Os dados laboratoriais (baciloscopia e cultura para micobactérias) foram obtidos diretamente no Laboratório de Micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Foram analisadas fichas de 537 pacientes atendidos em Vitória com confirmação bacteriológica para TB, após isso os pacientes foram agrupados em três grupos: não fumantes, fumantes e ex- fumantes.

As variáveis usadas para análise dos dados foram agrupadas em aspectos sócios- demográfico epidemiológico e clínico, e são representadas por: idade, sexo, estado civil, grau de escolaridade, lugar de residência, baciloscopia, cultura, se apresentava lesões cavitárias, febre, tosse, dor no peito, perda de apetite, perda de peso, produz escarro, escarro purulento, hemoptise, falta de ar ao esforço (todas essas variáveis de sintomas eram acompanhadas pelo número de dias que apresentavam os mesmos), comunicante, tabagismo, quantos anos de tabagismo, número médio de consumo de cigarros por dia, se consome bebida alcoólica, com que freqüência e onde consome bebida alcoólica.

Os dados analisados foram feitos de forma descritiva das variáveis do estudo. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as tabelas de freqüência absoluta, relativa (%) e relativa válida (retirando-se os dados sem informação). Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as estatísticas, mediana e intervalo inter-quartil (quartil 3 – quartil 1). Foi utilizado o programa SPSS, versão 15.0.

Foram medidas as associações entre as variáveis estudadas e o tabagismo. Para as variáveis qualitativas, foram calculados os testes qui-quadrado e para as variáveis quantitativas, foi calculado o teste não paramétrico de Kruskal-

Wallis (todas as variáveis quantitativas não possuíam distribuição gaussiana), para o fator tabagismo. O nível de significância adotado foi de 5%.

Como para a realização deste estudo foram utilizados somente dados secundários, nenhuma intervenção foi realizada diretamente com os sujeitos da pesquisa. O estudo encontra-se em consonância com as determinações éticas previstas na resolução 196/96 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Recebendo aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) sob o número 068/08.

RESULTADOS

O grupo de não fumantes 225 (41,9%) pacientes, o de fumantes 183 (34,1%) e o de ex-fumantes 129 (24%). Na análise do perfil sócio demográfico dos pacientes, o sexo masculino foi mais prevalente entre todos os grupos, esses dados foram significantes estatisticamente.

Quanto à situação conjugal, em não fumantes 103 (46,6%) relataram ser solteiros. Entre fumantes e ex-fumantes ter parceiro fixo, foram 78 (43,1%) e 59 (46,1%) pessoas respectivamente. Nos três grupos os pacientes tinham algum tipo de vínculo empregatício sendo que entre não fumantes, fumantes e ex-fumantes respectivamente foi de 157 (69,8%), 112 (61,2%), 87 (67,4%) pessoas. Em relação ao nível de escolaridade, os três grupos relataram nunca ter estudado, sendo os não fumantes 83 (36,9%) os fumantes 99 (54,1%) e os ex-fumantes 71 (55%). A mediana da idade nos três grupos foi entre 28 e 34 anos (Tabela 1).

Analizamos a presença de alguns sintomas que foram mencionados por pacientes com TB. Verificamos diferença estatística ao analisar a presença de tosse, assim como a quantidade de dias que o paciente teria a mesma. Em relação a presença, a tosse estava presente na maioria dos três grupos, sendo no grupo de não fumantes 175 (78,1%) pessoas, já entre os fumantes 165

(90,2%) e ex-fumantes 109 (84,5%) ($p= 0,005$). E o tempo que este sintoma esteve presente, a mediana nos três grupos foi maior que 60 dias ($p= 0,029$).

As seguintes variáveis apresentaram-se estatisticamente significantes como: à presença de escarro ($p= 0,000$) sendo que entre os não fumantes 156 (69,3%) pessoas relataram ter esse sintoma, em fumantes foi de 166 (90,7%) e em ex-fumantes 103 (79,8%). Quando analisado a mediana dos dias em que este sintoma esteve presente, sendo entre os não fumantes foi de 45 dias ($p=0,000$) (IIQ:70), fumantes foi de 60 dias (IIQ: 90), e ex-fumantes foi de 45 dias (IIQ: 60). Quanto à presença de escarro purulento, entre não fumantes 122 (54,2%) pessoas, entre fumantes 142 (77,6%) entre os ex-fumantes 82 (63,6%) ($p=0,000$). A mediana entre os não fumantes foi de 45 dias (IIQ:70), fumantes 60 dias (IIQ:90) e Ex-fumantes 45 dias (IIQ:60) ($p= 0,002$).

As variáveis que não apresentaram significância estatística entre os três grupos foram: Dor no peito entre fumantes foi de 141 (62,9%), fumantes 120 (65,6%), e ex-fumantes de 88 (68,2%) ($p=0,598$), em relação a mediana de dias com este sintoma, não fumantes foi de 45 dias (IIQ:70), entre fumantes foi de 60 dias (IIQ:90) e ex-fumantes 60 dias (IIQ:76) ($p=0,060$). A dispnéia entre os não fumantes foi de 106 (47,3%) pacientes, entre fumantes 78 (42,6%) e entre ex-fumantes 57 (44,2%) ($p=0,625$). A mediana de dias encontrada foi de 30 (IIQ: 70) em não fumantes, de 90 (IIQ:100) em fumantes e de 60 (IIQ:91) em ex-fumantes ($p= 0,001$). Quanto à presença de hemoptise, entre os não fumantes foi de 67 (29,8%) pacientes, entre fumantes 49 (26,8%) e entre ex-fumantes 43 (33,3%) ($p=0,457$). A mediana de dias encontrada deste sintoma foi de 3 (IIQ:12) em não fumantes, de 3 (IIQ:14) em fumantes e de 20 (IIQ: 59) em ex-fumantes (Tabela 2 e Tabela 3).

A análise dos três grupos de pacientes mostrou que a maioria não ingeria bebidas alcoólicas, estes dados mostraram-se estatisticamente significante ($p=0,000$). Entre aqueles que relataram ingerir bebidas alcoólicas, o bar foi o local mais comum entre os três grupos esse dado não apresentou diferença estatística ($p=0,504$). Foi analisado o consumo do tabaco entre os pacientes verificou-se significância estatística quando questionado a quantidade de anos

de tabagismo, entre fumantes a mediana foi de 20 anos (IIQ:20) e ex-fumantes 12 anos (IIQ:15), e também em relação da quantidade média de cigarros fumados por dia, entre grupo de fumantes a mediana foi de 20 cigarros/dia (IIQ:10), e entre ex-fumantes foi de 10 cigarros/dia (IIQ:16) ($p=0,005$) (Tabela 4).

A presença de lesões cavitárias esteve presente em 110 (49,1%) não fumantes, 94 (51,9%) fumantes e 79 (61,2%) ex-fumantes ($p=0,084$). Foi pesquisado contato com paciente portador de TB, nos três grupos a maioria revelou não ter tido contato ($p=0,079$) (Tabela 5).

A presença de comorbidades associadas a TB, foi investigada e somente 9 (1,7%) pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 5 (0,9%) pacientes com diabetes e somente 1 (0,2%) paciente com hepatite.

DISCUSSÃO

O tabagismo aumenta o risco do aparecimento de diversas infecções sejam elas virais ou bacterianas, por um mecanismo ainda pouco conhecido em que ocorre uma troca das estruturas no epitélio respiratório e uma diminuição da resposta imunitária (ARCAVI E BENOWITZ, 2004). Esse mecanismo na TB aumenta o risco da infecção se tornar doença, assim como condiciona aparecimento de formas mais graves (LEUNG et al, 2003).

Estudos que investigam a associação entre o hábito de fumar e TB têm sido publicados desde 1918 (WEBB,1918). Lin em 2007, após a realização de uma revisão sistemática e meta análise concluiu que a exposição ao tabagismo está associada com a TB, comparado com pessoas que não fumam. Lowe em 1957, em um caso controle estudou a mortalidade por TB na Inglaterra e demonstrou que pacientes com TB tinham mais chances de serem fumantes pesados, comparado aos pacientes do grupo controle, contudo foram encontrados

possíveis fatores de confundimento, o que não validou seu achado. Em nosso estudo foram analisados, 537 pacientes com TB, sendo que 58% eram fumantes ou já tinham fumado.

Em nosso estudo sexo masculino foi maioria nos três grupos. O que também foi demonstrado em artigos, como o de Maurya et al 2002, que 87,7% dos pacientes eram do sexo masculino; assim como Altet-Gómez em 2005 relatou maior frequência no sexo masculino. Nesse estudo a mediana da idade encontrada nos três grupos foi ao encontro de estudos como de Boon e colaboradores em 2005, que a maioria dos pacientes eram maiores de 25 anos.

No nosso estudo o sexo e a idade se correlacionaram com TB e ao tabagismo, isso se deve principalmente, pois a TB acomete mais homens e na faixa etária economicamente ativa (OMS, 2004), assim como uma pesquisa realizada pela VIGITEL 2010, que traça perfil de hábitos que influenciam a saúde do brasileiro, a frequência de fumantes foi de 17,9% no sexo masculino e 12,7% no sexo feminino. Além da faixa etária que mais consome o tabaco industrializado se encontra entre 20 a 64 anos com 34,4% da população brasileira (BRASIL, 2011), o tabaco é a segunda droga mais consumida entre os jovens, no mundo e no Brasil, nos últimos anos investiu-se bastante em campanhas anti-tabagísticas para jovens e adolescentes (BRASIL, 2002).

Quando analisado o estado civil dos pacientes, os três grupos se comportaram de forma diferente, no grupo de não fumantes a maioria dos pacientes eram solteiros, já no grupo de fumantes e ex-fumantes ter parceiro fixo. Em nosso estudo, foi verificado, que a maioria dos pacientes nos três grupos, possuíam vínculo empregatício, já no estudo de Batista e colaboradores em 2008, a maior parte dos pacientes relatou não possuir emprego. Esses dados não mostraram significância estatística na análise. O nível de escolaridade também foi avaliado no estudo de Leung et al 2004, em que os pacientes foram considerados analfabetos, esta relação foi significativa.

Esses dados confirmam que a TB é uma doença que atinge principalmente pessoas com nível social mais baixo, isso se deve principalmente a aglomerações em residências, condições insalubres de moradia, entre outros fatores que estão intimamente ligados ao favorecimento da transmissão do bacilo (OMS, 2004).

Leung e colaboradores investigaram 851 pacientes notificados de TB no ano de 2003 em Hong Kong e acharam que fumantes tinham mais tosse, dispnéia, radiografia de pulmão alterada, lesões cavitárias e miliares e escarro positivo, porém tinham menos TB extra-pulmonar comparados aos não fumantes. No estudo de Altet-Gomez (2005) observou-se que fumantes possuíam mais lesões cavitárias e escarro positivo comparado aos não fumantes.

No nosso estudo a tosse, a presença de escarro e o escarro purulento foram mais frequentes entre fumantes e ex-fumantes, sendo que a média de dias com esses sintomas também foi maior comparado aos não fumantes, esses dados mostraram correlações significativas da TB com o tabagismo. A grande frequência do sintoma tosse reforça a indicação da baciloscopia de escarro para todos os indivíduos sintomáticos respiratórios como recomendam o Programa Nacional para o Controle da Tuberculose (BRASIL, 2002).

Sabe-se que os sintomas da TB se confundem com sintomas de fumantes, em nosso estudo isso se confirmou, pois sintomas comuns da TB foram mais prevalentes em pacientes que possuíam histórico de tabagismo. Com isso o paciente com TB que fuma pode levar mais tempo para procurar o serviço de saúde e desconfiar da doença, gerando assim um fator de confundimento entre esses pacientes, levando a uma demora no diagnóstico da TB (OMS, 2007).

Quando analisado a presença de cavitação, a mesma ocorreu de forma diferente nos três grupos, sendo pacientes com história de tabagismo mostraram ter mais cavitação em relação aos não fumantes, porém esses dados não apresentaram significância estatística. Não houve significância também quando analisado o relato de contato com algum portador da TB.

Brown e Campbell (1961), examinando fatores de confundimento entre tabaco e consumo de álcool, concluíram que o álcool tinha uma forte associação com tuberculose. De acordo com a revisão proposta por Chiang 2007, a proporção de fumantes que bebem regularmente é significativamente maior que entre não fumantes. Um estudo feito na Espanha (Altet-Gomez et al, 2005) obteve um achado de que pacientes com TB que fumavam tinha 7.4 vezes mais chances de ser alcoólatra do que pacientes com TB que não fumavam. O nosso estudo mostrou que a maior parte dos pacientes nos três grupos não possuía o hábito de ingerir bebida alcoólica, apesar de ser significativo, quando analisado os pacientes que relataram ingerir bebidas alcoólicas, a maior porcentagem concentrou-se entre fumantes e ex-fumantes.

Adelstein e Rimington, num estudo longitudinal em 1967, concluíram que o risco de aparecimento da TB doença sobe de acordo com o número de cigarros fumados. Para homens o risco encontrado foi de 2.7 para 10 a 19 cigarros fumados por dia e entre mulheres esse risco foi de 1.46 com o mesmo número de cigarros fumados por dia. No nosso estudo, a mediana encontrada entre fumantes foram de 20 cigarros fumados/dia, que se mostrou diretamente relacionado ao aparecimento da TB.

Em um estudo feito nos Estados Unidos a associação entre anos de tabagismo e TB, foi estudada e revelou que pessoas com 20 anos ou mais de tabagismo possuem 2.6 vezes mais chances de ter TB do que aqueles que nunca fumaram (Buskin et al, 1994). Em nosso estudo, a mediana encontrada para fumantes foi a mesma do estudo acima, e essa também mostrou correlação com a TB.

Este estudo contou com algumas limitações, inicialmente se trata de análise de dados secundários e a análise foi realizada por meio das fichas dos pacientes, sendo que estas foram preenchidas por entrevistas, o que pode ter ocorrido um viés de informação, também a seleção da coorte é proveniente de uma coorte prospectiva podendo ocorrer o viés de seleção.

Neste estudo as variáveis socioeconômicas e demográficas, mostraram associação entre a TB e o tabagismo. Em relação aos sintomas, aqueles mais

comuns a TB aparecem significativamente em fumantes, mostrando que a pacientes que fumam podem não atribuir os sintomas presente com a TB e com isso pode ocasionar uma demora na procura do serviço de saúde.

Ressaltamos também uma necessidade de investigação mais completa dos próprios profissionais de saúde quando presente os sintomas comuns a TB mesmo entre fumantes, além de uma educação continuada à população, para conhecimento da TB e seus principais sintomas, visando principalmente diminuir esse tempo que o paciente procura o serviço de saúde.

Percebemos também que a carga tabagista está relacionada aos pacientes com TB, isso evidencia uma necessidade de capacitação dos profissionais para lidar com pacientes com TB e que são fumantes, oferecendo-lhes opções e ajuda para cessação deste hábito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELSTEIN A.M., RIMINGTON J. Smoking and pulmonary tuberculosis: an analysis based on study of volunteers for mass miniature radiography. **Tubercle**, v.48, p. 219-226. 1997.

ALTET-GOMÉZ M.N., ALCAIDE J., GODOY P., et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Smoking and Tuberculosis: A study of 13038 cases. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, United States of America, v. 9, p. 430-436, 2005.

ARCAVI L., BENOWITZ N.L. Cigarette Smoking and infection. **Archives of International Medicine**. v. 164, p.2206-2216. 2004.

BATISTA J.L., ALBURQUEQUE M.F.P.M., XIMENES R.A.A., RODRIGUES L.C., Smoking increase the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. **International Journal of Epidemiology**. United States of America., v.37, p. 841-851.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Jovem/ Mulher e Tabaco. São Paulo. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/tabagismo>. Acesso em : Novembro 2011

BRASIL, II Consenso Brasileiro de Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo. 30. 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE **Tuberculose-Guia de Vigilância Epidemiológica**. 1° ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE **Tuberculose-Guia de Vigilância Epidemiológica**. 1° ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

BOON S., LILL S.W.P., BORGDORFF M.W., et al. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in high tuberculosis incidence area. **Thorax**. , v.60, p. 555-557, 2005.

BOTHAMLEY G.H., Smoking and Tuberculosis: a chance or casual association?. **Thorax**. London, v. 60, p. 527-528,2005.

BROWN K.E., CAMPBELL A.H. Tobacco, alcohol and tuberculosis. **British Journal of Disease Chest**. London, v. 55,p.150-158. 1961.

BUSKIN S.E., GALE J.L., WEISS N.S., NOLAN C. Tuberculosis risk factors in adults in King County. **American Journal of Public Health**. United States, v. 84, p. 1750-1756, 1994.

CHIANG C.Y., SLAMA K., ENARSON D.A. Associations between Tobacco and Tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. United States of America. v 11, p. 258-262, 2007.

DYE C. Epidemiology. In: **Daves PDO**, London, ed. Clinical tuberculosis. p. 21-42, 2003.

DOLL R, HILL A. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. **British Medical Journal** 1956; 63:29-46.

IBGE, droga universal, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/nicotina.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2004.

JOHNSON J.L., et al. Shortening Treatment in Adults with Noncavitary Tuberculosis and 2- Month Culture Conversion. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine**, United States of America, v.180, p. 558-563, 2009.

LEUNG C.C., YEW W.W, CHAN C.K., et al. Smoking and Tuberculosis in Hong Kong. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. v.7, p. 980-986, 2003.

LEUNG C.C., LI T., LAM T.H. et al. Smoking and Tuberculosis among the Elderly in Hong Kong. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine**. United States of America, v.170, p. 1027-1033, 2004.

LIN H.H., EZZATI M., MURRAY M., Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLOS medicine**. v.4, 2007.

LOWE C.R. An association between smoking and respiratory tuberculosis. **British American Journal.**, v.10, p. 1081-1086, 1957.

MAURYA V., VIJAYAN V.K. Smoking and Tuberculosis: an Association overlooked. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. United States of America, v.6, p. 942-951, 2002.

WEBB G.B. The effect of the inhalation of cigarette smoke on the lungs. A clinical Study. *American Review of Tuberculosis*. v.2, n.1, p.25-27, 1918.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **TB: a Global Emergency**, Geneva: World Health Organization, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control. **WHO Report 2004**. Available from: [www.who.int/tb/publications/globalreport/2007 /en/](http://www.who.int/tb/publications/globalreport/2007/en/), 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Report on the Tuberculosis Epidemic**, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Who report on the tuberculosis Epidemic**. Geneva, Switzerland: WHO, 2007.

YU, G.P.; HSIEH, C.C.J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shangai. **Tubecle**, v.69, p. 105-112, 1988.

Tabela 1- Análise do perfil sócio-demográfico da população em estudo utilizando

	Fumantes n(%)	Não Fumantes n (%)	Ex-Fumantes n (%)	Valor de p
Sexo				
Masculino	132 (58,7)	134 (73,2)	86 (66,7)	0,008 ¹
Feminino	93 (41,3)	49 (26,8)	43 (33,3)	
Idade	28 (13)	38 (20)	34 (19)	0,000 ²
Mediana (IIQ)				
Situação Conjugal				0,910 ¹
Solteiro	103 (46,6)	71 (39,2)	52 (40,6)	
Parceiro Fixo	99 (44,8)	78 (43,1)	59 (46,1)	
Outros	19 (8,6)	32 (17,7)	17 (13,3)	
Escolaridade				0,000 ¹
Nenhuma	83 (36,9)	99 (54,1)	71 (55)	
Ensino Fundamental	57 (25,3)	70 (38,3)	45 (34,9)	
Ensino Médio	79 (35,1)	11 (6)	13 (10,1)	
Ensino Superior	6 (2,7)	3 (1,6)	0 (0)	
Atividade Profissional				0,181 ¹
Não	68 (30,2)	71 (38,8)	42 (32,6)	
Sim	157 (69,8)	112 (61,2)	87 (67,4)	

Realizado teste p¹ qui-quadrado, p² Teste Kruskal-Wallis.

Tabela 2- Distribuição dos pacientes de acordo com presença sintomas da TB

	Não Fumante n (%)	Fumante n (%)	Ex-Fumante n (%)	Valor de p*
Tosse	175 (78,1)	165 (90,2)	109 (84,5)	0,005
Presença de Escarro	156 (69,3)	166 (90,7)	103 (79,8)	0,000
Escarro Purulento	122 (54,2)	142 (77,6)	82 (63,6)	0,000
Dispnéia	106 (47,3)	78 (42,6)	57 (44,2)	0,625
Hemoptise	67 (29,8)	49 (26,8)	43 (33,3)	0,457
Dor no peito	141 (62,9)	120 (65,6)	88 (68,2)	0,598
TOTAL	225 (100)	183 (100)	129 (100)	

* Realizado teste qui-quadrado para análise das variáveis de caráter quantitativo.

Tabela 3- Distribuição dos pacientes de acordo com consumo de álcool e Tabagismo.

	Não Fumante n (%)	Fumante n (%)	Ex-Fumante n (%)	valor de p*
Ingestão alcoólica				
Sim	24 (10,7)	62 (33,9)	18 (14)	0,000 ^a
Não	201(89,3)	121 (66,1)	111 (86)	
Lugar de consumo				0,504 ^a
Bar	12 (54,5)	34 (56,7)	12 (70,6)	
Casa	6 (27,3)	9 (15)	2 (11,8)	
Ambos	4 (18,2)	17 (28,3)	3 (17,6)	
Anos de Tabagismo Mediana (IIQ)		20 (20)	12 (15)	0,000 ^b
Número de cigarros/dia Mediana (IIQ)		20 (10)	10 (16)	0,004 ^b
TOTAL	225 (100)	183 (100)	129(100)	

* Realizado teste p¹ qui-quadrado, p² Teste Kruskal-Wallis.

Tabela 4 – Distribuição de pacientes em relação a presença de cavitação e contato com portador da TB.

Variável	Não Fumantes n (%)	Fumantes n (%)	Ex-Fumantes n (%)	valor p*
Lesões cavitárias				0,084*
Não	114 (50,9)	87 (48,1)	50 (38,8)	
Sim	110 (49,1)	94 (51,9)	79 (61,2)	
Contato com portador de TB				0,079*
Não	129 (58,4)	105 (58,3)	87 (69,6)	
Sim	92 (41,6)	75 (41,7)	38 (30,4)	

*Teste qui-quadrado.

Tabela 5- Pacientes em relação aos sintomas clínicos comuns da TB de acordo com relato de duração (em dias) dos mesmos.

	Não Fumante Mediana (IIQ)	Fumante Mediana (IIQ)	Ex-Fumante Mediana (IIQ)	valor de p*
Tosse	60 (60)	73 (84)	60 (60)	0,029
Presença de Escarro	45 (70)	60 (90)	45 (60)	0,000
Escarro Purulento	45 (70)	60 (78)	45 (60)	0,002
Dispnéia	30 (70)	90 (100)	60 (91)	0,001
Hemoptise	3 (12)	3 (14)	20 (59)	0,131
Dor no peito	45 (70)	60 (90)	60 (76)	0,029

IIQ: intervalo inter-quartilico

* teste não paramétrico de Kruskal-Wallis

ARTIGO 2

CONVERSÃO DE CULTURA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ASSOCIADA AO TABAGISMO.

Autores:

Ana Paula Brioschi

Letícia Molino Guidoni

Eliana Zandonade

Ethel Leonor Noia Maciel

Correspondência:

Ethel Leonor Noia Maciel

Laboratório de Epidemiologia

Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória ES

emaciel@ndi.ufes.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A conversão de cultura para negativo do segundo mês de tratamento anti-TB é um importante marcador de cura em pacientes HIV negativos e não cavitários. Ainda não está claro, porém se o tabagismo possui algum efeito direto na negativação da cultura em pacientes sem bacilos multiresistentes. **OBJETIVO:** Investigar a associação entre tabagismo e conversão de cultura de escarro após dois meses de tratamento anti-TB. **METODOLOGIA:** Caso controle aninhado a coorte, em que foi analisado banco de dados de uma pesquisa multicêntrica, realizado parte dele no município de Vitória, Espírito Santo. Após excluir portadores de doenças imunossupressoras foram analisados 293 pacientes, sendo 53 casos e 240 controles. Os dois grupos tinham confirmação de TB pela análise do resultado da cultura. Sendo casos, pacientes que não converteram para negativo a cultura do segundo mês, e controles, os que converteram para negativo a cultura do segundo mês de tratamento. Para cada caso utilizou-se quatro controles, sorteados aleatoriamente. Os pacientes foram pareados por faixa etária e sexo. Foram realizadas análises bivariadas para verificar associação, utilizamos testes Qui-Quadrados (χ^2) para diferenças de proporção. Para estimar associações com à demora na conversão da cultura nos dois primeiros meses foi utilizado o ODDS RATIO como medida de associação, estimado com intervalo de confiança de 95%. **RESULTADOS:** Não possuir escolaridade foi relatado pela maioria nos dois grupos, sendo 30 dos casos e 117 dos controles ($p=0,59$). A média de idade entre casos foi de 38,21 e entre os controles foi de 36,18 anos. Possuir parceiro fixo foi igual entre os casos e a maioria nos controles. Possuir alguma atividade profissional foi a maioria entre os dois grupos, 62% casos e 69% controles ($p=0,36$). A média de dias relatados entre os principais sintomas foram para casos e controles respectivamente, 139 e 103 para tosse, 80 e 61 febre, 123 e 85 para presença de escarro, 104 e 89 para perda de peso, 33 e 33 para hemoptise, 116 e 90 para dor no peito, 86 e 82 para calafrio, 84 e 74 para sudorese noturna, 101 e 90 para perda de apetite. O consumo de álcool foi negado pela maioria dos dois grupos, sendo entre os casos 42 e 195 dos controles ($p= 0,73$). Entre os casos 26 eram tabagistas e 15 ex-fumantes já os controles 74 eram tabagistas e 88 ex-fumantes ($p= 0,04$). Entre os tabagistas e ex-fumantes 78 (48%) casos e 27 (66%) controles fumavam mais de 15 cigarros por dia ($p= 0,043$), 25 (61%) casos e 87 (54%) controles por mais de 15 anos ($p=0,42$). **CONCLUSÃO:** O hábito de fumar pode influenciar diretamente na conversão de cultura, assim como a quantidade de cigarros fumados por ano.

Palavras Chave: Tuberculose, Conversão de Cultura, Tabagismo

ABSTRACT

BACKGROUND: The conversion to negative culture of the second month of anti-TB treatment is the best studied surrogate marker of nonrelapsing cure in HIV uninfected patients with tuberculosis (TB). It is not clear, but if smoking has any direct effect on the culture negative patients without multiresistant bacilli.

OBJECTIVE: To investigate the association between smoking and conversion of sputum culture after two months of anti-TB treatment. **METHODS:** Case-control nested in cohort that was analyzed a database of multicenter research, carried out part of the city of Vitória, Espírito Santo. After excluding patients with immunosuppressive diseases were analyzed 293 patients, 53 cases and 240 controls. The two groups had TB confirmed by the analysis of culture results. As cases, patients who did not convert to negative culture of the second month, and controls, who converted to negative culture of the second month of treatment. For each case we used the four controls, randomly selected. Patients were matched for age and sex. Bivariate analysis was performed to determine association, we used chi-square (χ^2) for differences in proportion. To estimate associations with the delay in the conversion of culture in the first two months the odds ratio was used as a measure of association estimated range of 95%.

RESULTS: No studied has been reported by the majority in both groups, with 30 cases and 117 controls ($p = 0.59$). The mean age of patients was 38.21 and among controls was 36.18 years. Owning a steady partner was equal between cases and controls in the majority. Owning a professional activity was the most between the two groups, 62% cases and 69% controls ($p = 0.36$). The average days reported among the main symptoms for cases and controls were respectively 139 and 103 cough, fever 80 and 61, 123 and 85 for the presence of sputum, 104 and 89 for weight loss, 33 and 33 for hemoptysis, 116 and 90 for chest pain, chills for 86 and 82, 84 and 74 for night sweats, and 90 101 for loss of appetite. Alcohol consumption was denied by a majority of two groups, among 42 cases and 195 controls ($p = 0.73$). Among the 26 cases 15 were smokers and former smokers have 74 controls were smokers and 88 former smokers ($p = 0.04$). Among smokers and former smokers, 78 (48%) cases and 27 (66%) controls smoked more than 15 cigarettes per day ($p = 0.043$), 25 (61%) and 87 cases (54%) controls more than 15 years ($p = 0.42$).

CONCLUSION: Cigarette smoking may directly influence the conversion of culture, as well as the number of cigarettes smoked per year.

KEY-WORDS: Tuberculosis, Culture Conversion, Tobacco

INTRODUÇÃO

A Conversão de cultura do escarro após 02 meses de tratamento anti-TB é o melhor marcador substituto estudado de cura em casos novos entre pacientes não co-infectados pelo HIV. Cerca de 77% dos pacientes com escarro positivo para TB convertem para cultura negativa após 02 meses de tratamento padrão anti-TB (BRITISH THORACIC ASSOCIATION, 1981).

O tratamento eficaz da TB, seu impacto na mortalidade e transmissão do bacilo, é conhecido, de maneira que se o paciente seguir um regime farmacológico adequado há grandes chances de negatificação das amostras microbiológicas nas primeiras três semanas. Entretanto, em alguns pacientes é relatado atraso para negatificação da cultura do escarro, o que pode ser explicado pela variabilidade biológica da micobactéria ou por fatores do hospedeiro (WALLIS, 2000). Um destes fatores poderia ser o tabagismo já que o mesmo é considerado fator de risco para adoecimento por TB, contudo ainda é necessário que mais estudos sejam realizados para analisar a relação entre o tabagismo e a conversão da cultura após dois meses de tratamento (GULLÓN, 2006).

Estudos que investigam a associação entre TB e o hábito de fumar têm sido publicados desde 1918 (WEBB, 1918). A TB e o tabagismo crescem mundialmente, ambos podem comprometer os pulmões, e interagir a nível imunológico e celular (OMS, 2007). O tabagismo mostra-se um importante fator de risco para o desenvolvimento de TB, especialmente nos países em desenvolvimento (BOTHAMLEY, 2005).

Num estudo de coorte realizado em Hong Kong, foi observada relação estatisticamente significativa entre o grupo de fumantes com TB que morreram no período de acompanhamento e o grupo de ex-fumantes com aqueles que nunca fumaram (LEUNG, 2004).

Em 1956 Doll e Hill escreveram que “A relação entre fumar e a mortalidade por tuberculose pulmonar é distinta, mas uma doença tão influenciada por fatores sociais necessita de mais dados para justificar a relação entre causa e efeito da

hipótese”. De acordo com Bothamley 2005, as relações estatísticas encontradas em estudos podem ter influência de fatores de confusão (por exemplo, o uso de álcool, ou fatores socioeconômicos).

Existia uma relutância em atribuir causalidade a exposição ao tabaco na TB devido a questões metodológicas. Por exemplo, a falta de ajuste para fatores de confusão importantes, tais como álcool ou status sócio econômico, e ainda erros na classificação dos pacientes. No entanto, na última década, estudos realizaram os devidos ajustes e conseguiram confirmar a associação entre esses dois fatores apesar dos fatores de confundimento (OMS, 2007).

Foi então realizada uma revisão sistemática pela OMS pra pesar a força e qualidade da evidência de uma associação causal entre a exposição ao tabagismo e seu impacto nas formas de desfecho da TB, e foi concluído que a exposição passiva ou ativa à fumaça do tabaco está significativamente associada com a recidiva da TB e sua mortalidade. Esses efeitos aparecem independentes dos efeitos causados pelo uso do álcool, status socioeconômico e um grande número de outros fatores potencialmente associados (OMS, 2007).

Estabelecer se fumar está relacionado com os principais eventos de mortalidade e morbidade de TB poderá dar informações proveitosas para políticas de prevenção para a associação entre TB e fumo. Na perspectiva clínica, entender a associação entre TB e fumo poderá facilitar intervenções educacionais (BATES, 2007).

Este estudo pretende confirmar a hipótese do efeito direto do tabagismo na conversão de cultura da TB e ainda sinalizar num âmbito nacional a importância da colaboração entre os programas de TB e do tabaco visando conscientização e capacitação dos profissionais que fazem atendimento a esses pacientes além de informação aos próprios pacientes sobre o risco da associação desses fatores. Esperamos que os resultados gerados possam auxiliar os gestores em políticas de saúde pública.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo caso controle aninhado a coorte, em que analisa o tabagismo como fator de risco associado à demora na conversão da cultura nos dois primeiros meses do tratamento anti-TB. Para coleta de dados foram analisadas fichas de 715 pacientes participantes de uma pesquisa multicêntrica realizada no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) localizado no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes município de Vitória (HUCAM/UFES) entre os anos de 2003 a 2006. (JHONSON et al, 2009).

A análise foi realizada entre pacientes que participaram do protocolo de pesquisa de tratamento da tuberculose intitulado: "Estudo prospectivo, multicêntrico, controlado, randomizado, para a avaliação de esquema encurtado do tratamento padrão da tuberculose de 6 meses para 4 meses, em pacientes HIV negativos, infectados com cepas sensíveis às drogas, sem doença cavitária e com cultura negativa no segundo mês de tratamento"(JHONSON, 2009) Os dados foram analisados de acordo com as informações obtidas dos formulários de relatório de casos.

Nesse referido protocolo de pesquisa, foram selecionados para participar do estudo pacientes HIV negativos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, com diagnóstico recente de tuberculose pulmonar não cavitária, baciloscopia positiva ou negativa e cultura de escarro positiva. Após o diagnóstico inicial, os pacientes iniciaram o tratamento diário com o esquema RHZE por dois meses, seguido do uso diário do esquema rifampicina+isoniazida (RH) por mais 4 meses (esquema 2RHZE/4RH). Pelo menos cinco das sete doses semanais foram administradas através de tratamento supervisionado, aqueles pacientes que não eram contemplados pelos critérios de inclusão eram encaminhados às Unidades de Saúde de referência para manter o tratamento convencional por meio do SUS.

Os dados laboratoriais (baciloscopia e cultura para micobactérias) foram obtidos diretamente no Laboratório de Micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

A amostra inicial de 715 pacientes foi reduzida para 293 após a exclusão de pacientes portadores de alguma doença imunossupressora e que o diagnóstico de casos confirmados de TB não foram confirmados por isolamento do MTB no exame de cultura do paciente. Os resultados bacteriológicos quando ausentes na fonte citada, foram coletados por meio de pesquisa ao sistema TB-NOTES® no laboratório Micobacteriológico do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) situado na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Nessa amostra de 293 pacientes, foram analisados os resultados de baciloscopia e cultura dos escarros coletados no 1º e 2º meses de tratamento. Posteriormente, essa amostra foi estratificada em dois grupos: casos e controles. O grupo de casos era constituído por 53 pacientes com TB cujo resultado da cultura permaneceu positivo no 2º mês. O grupo controle era composto por 240 pacientes com resultado de cultura negativo no 2º mês de tratamento. O pareamento se deu por faixa etária e sexo. A razão de pareamento foi para cada caso, quatro controles. Na situação com mais de quatro controles foi realizado sorteio pelo próprio pesquisador, sendo os pacientes pareados individualmente.

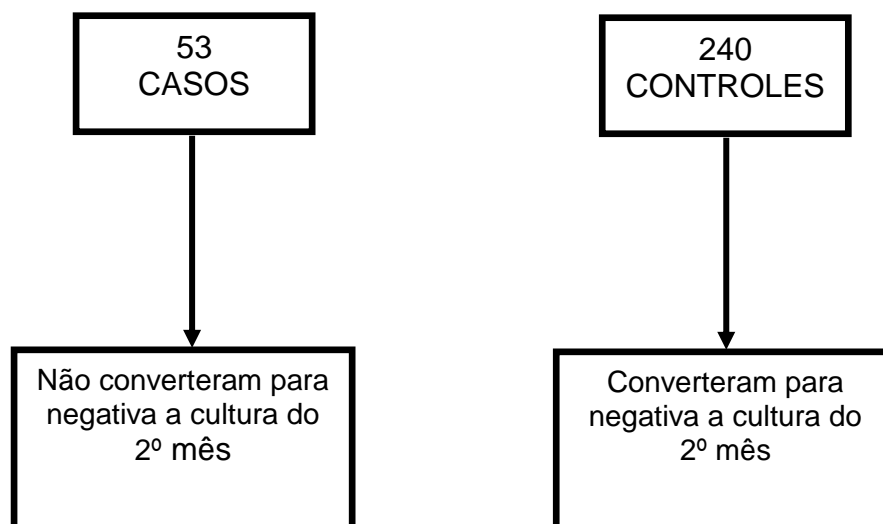
A análise utilizou como critério de inclusão, paciente de idade superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado de TB por isolamento de MTB em cultura. E foram excluídos aqueles que apresentavam qualquer doença imunossupressora, tal como infecção pelo HIV, artrite, câncer, hipertensão, diabetes e alergias. Ou aqueles que não obtiveram confirmação bacteriológica.

O estudo contou com variáveis de caráter sócio demográfico como análise da situação conjugal, escolaridade, se possui atividade profissional. As informações sobre sexo e faixa etária foram utilizadas como critérios de pareamento. Entre as clínico epidemiológicas estavam presentes os principais sintomas que caracterizam a presença da TB como: tosse, expectoração, febre, perda de peso, calafrio, sudorese, perda de apetite, hemoptise, dor no

peito, e as respectivas duração dos mesmos. Também foi analisado quanto a contato domiciliar, tabagismo, anos de tabagismo, número de cigarros fumados por dia, consumo de álcool, a frequência foi questionada por meio de uma escala de 5 pontos dividida em: a) raramente (beber menos de 1 vez por semana), b) ocasionalmente (beber de 1 a 3 dias por semana), c) frequentemente (beber de 4 a 6 dias por semana), d) diariamente (beber 2 ou vezes por dia) , lugar e tipo de bebida consumida. Ainda foram analisados os resultados de baciloscopia e cultura do 1º e 2º meses de tratamento.

A amostra composta por esses pacientes possui alta representatividade na população de doentes por TB no estado do Espírito Santo, visto que durante os anos escolhidos para o estudo o CPC realizou uma triagem de doentes por todo estado através do sistema TB-NOTES® que centraliza resultados de baciloscopia e cultura de pacientes atendidos na região metropolitana de Vitória.

A coleta de dados foi realizada pelo próprio pesquisador, e os dados foram inicialmente inseridos em uma planilha Excel e posteriormente transferidos para o programa estatístico SPSS, versão 15.0.



Fluxograma 1- referente ao cálculo da amostra e definição de pacientes caso e controle.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise preliminar, através do emprego de técnicas exploratórias dos dados, para verificação dos padrões de distribuição e tendências das principais variáveis. Em seguida procederemos com as análises bivariadas para verificar presença de associações entre as mesmas. Foi empregados testes Qui-Quadrados (χ^2) para diferenças de proporção e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para diferenças entre médias.

Para estimar associações com a demora na conversão da cultura nos dois primeiros meses foi utilizado o ODDS RATIO como medida de associação, estimado com intervalo de confiança de 95. Após a realização de análises univariadas e bivariadas dicotômicas, foram avaliadas modelos multivariados para as variáveis que obtiveram OR com valor de $p < 0,05$ nas análises bivariadas.

Foram utilizados somente dados de fonte secundária neste estudo, descartando a possibilidade de intervenção direta com os sujeitos da pesquisa. Este estudo encontra-se em consonância com as determinações éticas previstas na resolução 196/96 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) de N° 190/10.

RESULTADOS

Em geral, não se observaram diferenças substanciais na análise do perfil socioeconômico demográfico da população. O sexo masculino foi maioria tanto entre casos como em controles, 34 (64%) e 158 (66%), respectivamente, assim como a faixa etária mais comum tanto entre casos como controles foi entre 18 a 45 anos 38 (71%) e 182(76%), respectivamente, essas variáveis sofreram

pareamento. Em relação a escolaridade, tanto casos como controles, a maioria não possuía nenhum estudo, sendo 30 (57%) e 117 (49%) (Tabela 1).

Quanto a situação conjugal entre casos o número de solteiros foi igual ao número de pessoas com parceiros fixos 23 (43%), já entre os controles 116 (49%) relataram ter parceiro fixo. Confirmaram exercer alguma atividade profissional 26 (68%) casos e 102 (67%) controles, na análise quantitativa dessas variáveis esses dados não se mostraram significância estatística entre casos e controles (valor de $p=0,413$ e $0,592$, respectivamente) (Tabela 1).

Em relação a presença dos sintomas foram pesquisados, tosse, presença de escarro, febre, calafrio, sudorese noturna, perda de apetite, perda de peso, dor no peito, hemoptise. De acordo com a análise estatística realizada, não houve significância entre todos esses sintomas citados, porém, a pesquisa revelou que tanto casos como controles, sempre mais de 50% dos pacientes relataram ter tido pelo menos alguns desses sintomas, somente a hemoptise teve uma percentagem menor (30%). Quando analisado a quantidade de dias que os sintomas estavam presentes, a tosse obteve uma maior porcentagem tanto entre casos como controles (80%), e a hemoptise obteve o menor tempo tanto entre casos como em controles (30%). Foi questionado se o paciente já havia entrado em contato com outro paciente com TB e entre os casos 20 (40%) disseram que sim, assim como, 95 (40%) dos controles (Tabela 2 e 3).

Quando analisado o consumo de bebidas alcoólicas, a maioria dos pacientes tanto casos como controles relataram não fazer uso do mesmo, 11 (21%) e 45 (19%) ($p=0,737$). Entre aqueles que responderam ingerir bebidas alcoólicas, 91% dos casos e 51% dos controles disseram beber raramente ($p=0,087$). Sendo o lugar mais comum foi o bar ($p=0,258$) e a bebida preferencial de consumo foi a cerveja e o vinho ($p=0,055$), não foi observado diferença estatística na análise desses dados, entre casos e controles (Tabela 4).

Informações sobre o tabagismo e quantidade de cigarros fumados por dia, mostraram-se significantes quando analisados entre casos e controles. Entre os casos 26 (49%), eram fumantes e 88 (37%) dos controles eram ex-fumantes

($p=0,04$, OR: 2,061, IC: 1,01-4,17). Entre os casos 27 (66%) e 78 (48%) dos controles, fumavam mais de 15 cigarros/dia ($p=0,043$, OR: 2,07, IC: 1,01-4,24). A mediana de cigarros fumados/ dia foi de 20 entre os casos (DP:8, média: 18) e 15 (DP: 11, média: 15), entre controles ($p=0,036$). Entre os casos 25 (61%) fumavam por mais de 15 anos, e controles 87 (54%) ($p=0,425$). Quanto a mediana de anos de tabagismo entre casos foi de 20 anos (DP:12, média:22), entre controles mediana de 17 anos (DP: 12, média:19) ($p=0,176$) (Tabela 5 e 6).

DISCUSSÃO

O sucesso no controle da TB depende de um rápido e efetivo controle da transmissão do MTB por meio dos casos infectados. Estudos sugerem que pacientes com baciloscopia positiva, após duas semanas de tratamento adequado, se tornam não transmissores (MITCHISON, 1990). Alguns estudos, contudo, indicam que mais de 10% das baciloscopias permanecem positivas no fim do segundo mês de tratamento (RIDER, 1996).

A conversão de cultura no segundo mês de tratamento é um importante marcador de cura (BRITISH THORACIC ASSOCIATION, 1981). A persistência da cultura positiva após dois meses de tratamento predispõe a resultados desfavoráveis, como uma maior probabilidade de falha terapêutica e recaída, alguns estudos procuram identificar os fatores de risco associados a isso (GULLÓN, 2006; SINGLA, 2003; WANG, 2009.). É interessante definir esses fatores e sua influência na resposta final ao tratamento, e ainda avaliar a possibilidade de incidir sobre alguns deles (GULLÓN, 2006)

No nosso estudo, o risco de pacientes não converterem a cultura e ser fumante foi duas vezes maior em relação ao não fumante ($p=0,04$ e OR de 2,06). Já no estudo de Abal et al em 2005, foi observado que 11,5% (OR:0,47) de fumantes mantiveram cultura positiva após o segundo mês de início do tratamento não houve diferença estatística, possivelmente devido a exclusão de pacientes ex-

fumantes que representavam grande parte da população em estudo ($p=0,065$). Gullón et al em 2006, dos 17 pacientes que mantiveram cultura positiva no segundo mês de tratamento 16 tinham história de tabagismo (O.R. ajustado= 9,8 e $p=0,03$).

A multicausalidade da TB tem sido estudada com o intuito de apontar o que realmente pode causar a doença, que incorpora aspectos biológicos e moleculares do MTB, a resposta imunológica do hospedeiro, às condições de vida às quais os indivíduos estão expostos e importantes questões político-econômicas e sócio-culturais (VAN HELDEN, 2003). O empobrecimento, a urbanização a favelização e a pandemia de infecção pelo HIV nas grandes metrópoles recrudesceram a TB (KRITSKI, 2007). Frieden em 1994 afirma que a TB, apesar de alcançar todas as camadas da sociedade, ela tende a afetar aquelas mais desfavorecidas economicamente.

Na análise de variáveis sócio-demográficas em nosso estudo, ficou demonstrado características comuns presente em classes econômicas desfavorecidas. Quando analisado o nível de escolaridade tanto casos como controles não apresentaram qualquer nível de estudo. Em relação à situação conjugal dos pacientes ter parceiro fixo foi mais prevalente em ambos os grupos, porém esses dados não obtiveram significância estatística.

Neste estudo, a maior parte dos pacientes exercia alguma atividade profissional, em ambos os grupos, em nosso estudo, porém, foi levado em consideração o emprego informal, como alguns dados mostram em 2007 que o Brasil, possuía o nível baixo de desemprego (8,2%), contudo muitos trabalhadores (43,8%) estavam no setor informal (PAIM, 2011).

De acordo com o manual de controle da TB, do MS em 2010, os sintomas clássicos da TB pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento.

Em nosso estudo foi perceptível que segundo relato dos pacientes os sintomas mais comuns da TB estavam presentes entre 50% ou mais dos pacientes, somente hemoptise que estavam abaixo deste percentual. E isso se repete ao analisarmos a duração dos sintomas em relação a mediana, pois todos possuíam os sintomas a mais de 30 dias, somente a hemoptise que apareceu em um número reduzido de dias.

Apesar da falta de significância estatística entre os casos e os controles, a tosse é um sintoma inespecífico tanto para identificação do paciente e até para que ele possa procurar um serviço de saúde, o que só o faz após a persistência dos mesmos justificando ser o sintoma tanto entre casos e controles com o maior número de dias presente. A hemoptise, porém, causa maior apreensão entre pacientes que possivelmente buscam mais rápido o serviço de saúde, diminuindo assim a quantidade de dias com estes sintomas. Assim como a mediana de tosse entre casos foi maior que controles, este sintoma está muito presente em tabagistas, o que pode mascarar o aparecimento deste.

O tabagismo é frequentemente associado ao consumo de bebida alcoólica, apresentando-se como um potencial fator de confundimento (OMS, 2007). Em 1961, num estudo de caso controle em Queensland e Victoria, Brown e Campbell concluíram que a incidência de tabagismo entre pacientes com TB é alta, pois o consumo excessivo de álcool está associado ao consumo excessivo de cigarro. Em nosso estudo somente 40% entre casos e controles consumiam álcool ($p=0,737$). No estudo de Dominguez- Castellano em 2003, 46% dos pacientes relataram ingerir bebida alcoólica, contudo demoraram mais tempo para converter a cultura em relação aos pacientes que não ingeriam bebida alcoólica ($p=0,373$). Assim como no estudo de Wang et al 2009, que o alcoolismo esteve presente somente em 5,6 dos pacientes porém estes pacientes demoraram quase o dobro de dias para converter a cultura em relação aqueles que não bebiam ($p=0,018$).

O desenvolvimento da TB pulmonar e o número de cigarros fumados por dia possuem uma forte associação de acordo com estudos publicados (Kolappan, 2002). Wen em 2010, numa coorte retrospectiva, mostrou uma associação

entre a mortalidade por TB e o hábito de fumar em Taiwan, após análise do OR ajustado foi significativa ($p < 0,05$) entre aqueles que faziam uso de menos de meio maço/dia (5,35), mais de meio maço/ dia (2,88), menos de 15 maços/ano (3,51) e mais de 15 maços/ano (3,83).

De acordo com den Boon et al em 2005, um estudo longitudinal realizado na África do Sul, foi achado uma associação entre número de maços fumados por dia e TB infecção numa área de alta incidência. O OR encontrado entre fumantes de mais de 15 cigarros/dia foi de 1.90, sendo excluídos indivíduos infectados pelo HIV. Em nosso estudo, foi estabelecido um corte de 15 cigarros fumados/dia e 15 anos ou mais de tabagismo. Foi perceptível que aqueles que fumavam mais de 15 cigarros por dia possuem 2 vezes mais chances de não converter a cultura, corroborando com estudos anteriores, e essa associação mostrou-se estatisticamente significativa.

Na análise dos anos de tabagismo em nosso estudo não houve significância entre quem fumava há mais ou menos de 15 anos ($p = 0,425$), assim como a média e mediana ($p = 0,176$), talvez esse ponto de corte não foi adequado para população em estudo, o que pode ter interferido no resultado da análise estatística.

No nosso estudo o tabagismo mostrou-se como o único fator que influenciou na manutenção da positividade da cultura. A quantidade de cigarros fumados também se mostrou importante na análise de quem converteu ou não a cultura do segundo mês, evidenciando que além do tabagismo conhecidamente já influenciar no desenvolvimento da TB, também pode influenciar na demora da conversão de cultura. O risco de manter a cultura positiva após dois meses de tratamento entre fumantes foi duas vezes maior em relação aos não fumantes.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo possui algumas limitações que pode estar relacionado ao modelo de estudo. Em caso controle aninhado a coorte pode haver homogeinização da amostra principalmente no momento de seleção da coorte, o que pode influir nos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAL A.T., JAYAKRISHNANA B., PARWER S., et al. Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion in adults with active pulmonary tuberculosis. **Respiratory Medicine**; v.99, p.415-420, 2005.

BATES M.N., KHALAKDINA A., PAI M., CHANG L., LESSA F., SMITH K.R. Risk of Tuberculosis from Exposure to Tobacco Smoke. **Archives of Internal Medicine**. United States, v. 167,p. 335-342, 2007.

BATISTA J.L., ALBURQUEQUE M.F.P.M., XIMENES R.A.A., RODRIGUES L.C., Smoking increase the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. **International Journal of Epidemiology**. United States of America., v.37, p. 841-851,2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca virtual de Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Cap 7. 2010.

BRITISH THORACIC ASSOCIATION. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: Results during chemotherapy. **British Journal Disease Chest**, v. 75, p.141-153, 1981.

BOTHAMLEY G.H., Smoking and Tuberculosis: a chance or casual association?. **Thorax**. London, v. 60, p. 527-528,2005.

BROWN K.E., CAMPBELL A.H. Tobacco, alcohol and tuberculosis. **British Journal of Disease Chest**. London, v. 55,p.150-158. 1961.

DEN BOON S., et al. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. **Thórax**. United States of America. v. 60, p. 555-557, 2005.

DOLL R, HILL A. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. **British Medical Journal** 1956; 63:29-46

DOMINGUEZ-CASTELLANO A., MUNIAIN M.A., GARCIA M, et al. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. v.7, n.5, p.432-438,2003.

FRIEDEN, T.R. Tuberculosis control and social change. **American Journal of Public Health**. v. 84, n.11, p 721-3, 1994.

GULLÓN J.A.B., et al. Tabaquismo y negativación bacteriológica del esputo en la tuberculosis pulmonary. **Medicina Clínica**. Espanha. v.128, p. 565-568, 2007.

JOHNSON J.L., et al. Shortening Treatment in Adults with Noncavitary Tuberculosis and 2- Month Culture Conversion. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine**, United States of America, v.180, p. 558-563, 2009.

KOLAPPAN C., GOPI P.G. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax*. v.57, p.964-966,2002.

KRITSKI A.L., VILLA T.S., TRAJMAN A., et al. Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas. **Revista de Saúde Pública**. v.41 (1). p.10-14, 2007.

LEUNG C.C., LI T., LAM T.H. et al. Smoking and Tuberculosis among the Elderly in Hong Kong. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine**. United States of America, v.170, p. 1027-1033, 2004.

MITCHISON D.A. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy. **European Respiratory Journal**. v. 3, p.385-386, 1990.

PAIM J., TRAVASSOS C., ALMEIDA C, et al. Saúde no Brasil 1. **The Lancet**. Publicado Online, p 10-28, 2011. Disponível em: www.thelancet.com, Acesso em Setembro 2011.

RIDER H.L. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. **Tuberculosis and Lung Disease**. v. 77, p.124-129, 1996.

SINGLA R., OSMAN M.M., KHAN N, et al. Factors predicting persistent sputum smear positivity among pulmonary tuberculosis patients 2 months after treatment. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v.7, p.58-64, 2003.

VAN HELDEN, P.D. The economic divide and tuberculosis. Tuberculosis is not just a medical problem, but also a problem of social inequality and poverty. **EMBO Reports**.v.4, p 24-28, 2003.

WANG J., SHEN H., Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. **BMC Public Health**. v.9, p. 292, 2009.

WALLIS R.S., et al. Predicting the outcomes of therapy for pulmonary tuberculosis. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine**. United States of America, v.161, p. 1076-1080, 2000.

WEBB G.B. The effect of the inhalation of cigarette smoke on the lungs. A clinical Study. **American Review of Tuberculosis**. v.2, n.1, p.25-27, 1918.

WEN C.P, CHAN T.C., CHAN H.T. The reduction of tuberculosis risk by smoking cessation. **BMC Infectious Disease**. v. 10, n.156, p 1471-2334, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). A WHO/The Union Monograph on TB and tobacco control:joining efforts to control two related global epidemics. Geneva, 2007. Report WHO/HTM/TB/2007.390.

Tabela 1- Análise do perfil epidemiológico da população em estudo.

	Casos n (%)	Controles n (%)	Valor de p*
Sexo			
Masculino	34 (64)	158 (66)	0,816
Feminino	19 (36)	82 (34)	
Escolaridade			
Nenhuma	30 (57)	117 (49)	0,592
Ensino Fundamental	15 (28)	73 (31)	
Ensino Médio	7 (13)	46 (19)	
Ensino Superior	1 (2)	2 (1)	
Situação Conjugal			
Solteiro	23 (43)	80 (34)	
Parceiro Fixo	23 (43)	116 (49)	0,413
Divorciado	7 (13)	40 (17)	
Atividade Profissional			
Não	20 (31)	75 (31)	0,361
Sim	33 (62)	165 (69)	
TOTAL	53 (100)	240 (100)	

. * Realizado o teste qui-quadrado para análise de variáveis quantitativas

Tabela 2- Distribuição dos pacientes de acordo com presença sintomas da TB.

	CASO n (%)	CONTROLE n (%)	Valor de p*
Tosse	45 (80)	202 (80)	0,944
Escarro	40 (80)	192 (80)	0,619
Febre	34 (60)	115 (60)	0,891
Calafrio	30 (60)	113(50)	0,210
Sudorese Noturna	28 (50)	140 (60)	0,463
Perda de appetite	29 (50)	116 (50)	0,400
Perda de peso	40 (80)	176 (79)	0,749
Hemoptise	15 (30)	74 (30)	0,717
Dor no peito	39 (70)	156 (70)	0,231
Contato com TB	20 (40)	95 (40)	

* Utilizado o teste qui-quadrado para análise de variáveis quantitativas.

Tabela 3- Valores de média e mediana e desvio padrão para quantidade de dias com presença dos sintomas

VARIÁVEL	CASO			CONTROLE			Valor de p
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP	
Tosse	139	81	182	103	60	121	0,369
Escarro	123	63	176	85	60	114	0,098
Febre	80	41	114	61	30	77	0,450
Calafrio	82	60	124	82	60	99	0,847
Sudorese	84	53	119	74	36	107	0,503
Noturna							
Perda de	101	60	108	90	60	100	0,658
apetite							
Perda de peso	104	63	105	89	60	92	0,311
Hemoptise	33	2	93	33	7	60	0,122
Dor no peito	116	60	179	90	60	125	0,280

* Para análise de variância de médias foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 4- Distribuição dos pacientes de acordo com consumo de álcool.

	CASO n (%)	CONTROLE n (%)	Valor de p*
Consumo de álcool			
Não	42 (79)	195 (81)	0,737
Sim	11(21)	35 (19)	
Frequência			
Raramente	10 (91)	23(51)	0,087
Ocasionalmente	1 (9)	5 (11)	
Frequentemente	0	8 (18)	
Diariamente	0	9 (20)	
Lugar de consumo			
Bar	6(55)	23 (56)	0,258
Casa	4 (36)	7(17)	
Ambos	1 (9)	11(27)	
Tipo de bebida			
Cerveja e vinho	10 (91)	20 (51)	0,055
Destilados	1 (9)	11 (28)	
Outras	0	8 (21)	

*Para análise de significância entre variáveis quantitativas foi utilizado o teste qui-quadrado.

Tabela 5- Relação de pacientes de acordo com o hábito de fumar.

	CASO n(%)	CONTROLE n(%)	Valor p*	OR bruto (IC 95%)
Fumante				
Não	12 (23)	78(33)	0,04	2,061 (1,017-4,179)
Sim	26 (49)	74(31)		
Ex-Fumante	15 (28)	88 (37)		
Consumo/dia				
≤ 15	14 (34)	84 (52)	0,043	2,077 (1,016-4,247)
> 15	27 (66)	78 (48)		
Anos de tabagismo				
≤ 15	16 (39)	74(46)	0,425	
> 15	25 (61)	87(54)		

* Para análise de significância estatística entre os grupos de casos e controles, foi utilizado o teste qui-quadrado, em seguida para aqueles com $p < 0,05$ foi realizado o cálculo de risco adicional com ODDS RATIO e intervalo de confiança de 95%

Tabela 6- Distribuição de pacientes de acordo com a análise de médias entre variáveis qualitativas sobre o hábito de fumar.

Categoria	CASO			CONTROLE			Valor de p*
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP	
Anos de Tabagismo	22	10	12	19	17	12	0,176
Número de cigarros (dia)	18	20	8	15	15	11	0,036

*Para análise de variância entre médias em variáveis qualitativas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO

As informações obtidas para análise deste estudo foram realizadas por meio de informações auto-referidas. Informações sobre comportamentos relacionados à saúde, geralmente obtidos por meio de entrevistas ou questionários diretamente administrados, podem ser distorcidos por erros do entrevistador ou pelo desejo de dar respostas que seriam consideradas socialmente desejáveis (CHOR et al,2003). De acordo com um estudo feito por Chor et al em 2003, foi analisado a confiabilidade das informações auto-referidas obtidas por meio de um teste- reteste sobre a exposição ao tabagismo, tabagismo passivo, ingestão de álcool. As informações dadas sobre tabagismo e maços-ano fumados mostraram-se altamente confiáveis.

Neste estudo avaliamos a associação do tabagismo com a TB de diferentes formas. Inicialmente por meio da análise do tabagismo entre pacientes com TB pulmonar. Vimos também que a conversão de cultura nos pacientes com TB pulmonar é um importante marcador de cura em pacientes HIV negativos, e analisamos por meio de um estudo de caso controle quais os fatores que podem influenciar na permanência da positividade da cultura.

Os resultados dos dois estudos mostraram-se semelhantes, principalmente por ter sido utilizado o mesmo banco de dados, porém não foram utilizados necessariamente os mesmos pacientes, isso devido aos fatores de inclusão e exclusão.

No primeiro estudo, as variáveis socioeconômicas e demográficas, mostraram associação entre a TB e o tabagismo, em relação aos sintomas, aqueles mais comuns a TB aparecem significativamente em fumantes, mostrando que a pacientes que fumam podem não atribuir os sintomas presente com a TB e com isso pode ocasionar uma demora na procura do serviço de saúde, isso ressalta também uma necessidade de investigação mais completa dos próprios profissionais de saúde quando presente esses sintomas mesmo entre fumantes, além de uma educação continuada à população, para conhecimento

da TB e seus principais sintomas clínicos, visando principalmente diminuir esse tempo que o paciente apresenta o sintoma e procura o serviço de saúde.

Percebemos também que a carga tabágica pode estar relacionada aos pacientes com TB, além de favorecer uma demora no diagnóstico da doença é necessário que ocorra uma capacitação dos profissionais de saúde para lidar com pacientes com TB e que são fumantes, oferecendo-lhes opções e ajuda para cessação deste hábito.

No estudo em relação a análise da conversão de cultura após dois meses de tratamento, o tabagismo foi o único fator que influenciou na manutenção da positividade da cultura, e a quantidade de cigarros fumados também se mostrou importante na análise de quem converteu ou não a cultura do segundo mês, mostrando que além do tabagismo conhecidamente já influenciar no desenvolvimento da TB, também pode influenciar na demora da conversão de cultura. O risco de manter a cultura positiva após dois meses de tratamento entre fumantes foi duas vezes maior em relação aos não fumantes.

Esses resultados sugerem que deve haver um trabalho em conjunto entre os programas de TB e tabagismo. Inicialmente deve ser oferecida uma capacitação aos profissionais de saúde que fazem atendimento ao paciente com TB mostrando-lhes o risco de associação entre esses dois fatores além de dar opções e assistência para cessação do hábito de fumar, e também o profissional que atende o tabagista saiba identificar sinais e sintomas da TB quando presente. Ou seja, o paciente deve ser atendido de forma integral, sem ser dividido em partes, para que o atendimento ocorra de forma mais eficaz. Deve ser garantido ao paciente com TB a informação e o conhecimento de que o tabagismo pode influenciar em sua doença.

O conhecimento da doença assim como seus sinais e sintomas, a intervenção direta de fatores que contribuem na permanência da doença e a capacitação dos profissionais responsáveis pelo o atendimento desses pacientes, contribuem para reduzir o tempo entre o início da sintomatologia clínica e o aparecimento da TB.

Para que tudo isso ocorra é necessário comprometimento de gestores, profissionais e também do próprio usuário para que o problema da TB seja vencido. Diante do exposto, este estudo aponta para necessários enfrentamentos para que as metas do milênio sejam alcançadas e para que se efetive o controle dos dois agravos e assim possamos ter um mundo com menos pobreza, menos infecção pelo HIV, e menos tabagismo e conseqüentemente, um mundo com menos Tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELSTEIN A.M., RIMINGTON J. Smoking and pulmonary tuberculosis: an analysis based on study of volunteers for mass miniature radiography. **Tubercle**, v.48, p. 219-226. 1997.

ALTET-GOMÉZ M.N., ALCAIDE J., GODOY P., et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Smoking and Tuberculosis: A study of 13038 cases. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, United States of America, v. 9, p. 430-436, 2005.

BANCO MUNDIAL. Banco Internacional para Reconstrução e Desenvolvimento. Departamento de Desenvolvimento Humano do Banco Mundial, Região da América Latina e do Caribe. **Documento de Discussão: Controle do Tabagismo no Brasil**. Washington, D.C., 2007.

BATES M.N., KHALAKDINA A., PAI M., CHANG L., LESSA F., SMITH K.R. Risk of Tuberculosis from Exposure to Tobacco Smoke. **Archives of Internal Medicine**. United States, v. 167, p. 335-342, 2007

BATISTA J.L., ALBURQUEQUE M.F.P.M., XIMENES R.A.A., RODRIGUES L.C., Smoking increase the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. **International Journal of Epidemiology**. United States of America., v.37, p. 841-851, 2008.

BERLINGUER, G. **Medicina e Política**. São Paulo, p. 52, 1978.

BOON S., LILL S.W.P., BORGDORFF M.W., et al. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in high tuberculosis incidence area. **Thorax**. , v.60, p. 555-557, 2005.

BOTHAMLEY G.H., Smoking and Tuberculosis: a chance or casual association?. **Thorax**. London, v. 60, p. 527-528, 2005.

BIERRENBACH A.L., GOMES A.B.F., NORONHA E.F. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004. **Revista de Saúde Pública**. v.41 (1), p.24-33, 2007.

BRASIL, II Consenso Brasileiro de Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo. 30. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca virtual de Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Cap 7. 2010.

CHANG K.C., LEUNG C.C., TAM C.M. Risk factors for defaulting from anti-tuberculosis treatment under directly observed treatment in Hong Kong. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. United States of America.v.8, p.1492-1498, 2004.

CHIANG C.Y., SLAMA K., ENARSON D.A. Associations between Tobacco and Tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. United States of America. v 11, p. 258-262, 2007.

CHALOUPKA F., PRABHAT J., CORRAO M. et al. The Evidence Base for Reducing Mortality from Smoking in Low and Middle Income Countries. WHO. CMH Working Paper Series. 2007.

CHOR D., et al, How reproducible is self-reported information on exposure to smoking, drinking, and dietary patterns? Evidence among Brazilian adults in the Pró-Saúde Study. São Paulo Medical Journal. São Paulo. v 121, cap.2, p. 63-66, 2003.

DAVIS, A. L. History of the Sanatorium Movement. In:_____. **Tuberculosis**. New York: Browand Company, 1996; p. 935-43.

DYE C. Epidemiology. In: **Daves PDO**, London, ed. Clinical tuberculosis. p. 21-42, 2003.

DOLL R, HILL A. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. **British Medical Journal** 1956; 63:29-46.

ESPINAL, M. A.; LASZLO, A.; SIMONSEN, L.; [BOULAHBAL, F.](#); [KIM, S. J.](#); [RENIERO, A.](#); [HOFFNER, S.](#); [RIEDER, H. L.](#); [BINKIN, N.](#); [DYE, C.](#); [WILLIAMS, R.](#); [RAVIGLIONE, M. C.](#) Global trends in resistance to antituberculosis drugs. **The New England journal of medicine**, United States, v. 344, n. 17, p. 1294-303, 2001.

EZZATI M, LOPEZ AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. **Lancet** 2003; 362:847-852.

GRZYBOWSKI A. **[The history of antitobacco actions in the last 500 years. part. 1.Non-medical actions]**. *Przegl Lek* 2006; 63:1126-1130.

GULLÓN J.A.B., TOSTE I.S., FERNANDEZ M.L., et.al. Tabaquismo y negativación bacteriológica del esputo en la tuberculosis pulmonary. **Medicina Clínica**. Espanha. v.128, p. 565-568, 2007.

HASSMILLER K. The association between smoking and tuberculosis. **Salud Pública del México.**, México, v.48, p. 201-216, 2006.

JOHNSON J.L., et al. Shortening Treatment in Adults with Noncavitary Tuberculosis and 2- Month Culture Conversion. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine**, United States of America, v.180, p. 558-563, 2009.

JOHNSON A.C, PALMER P.H., CHOU C.P. Tobacco use among youth and adults in Mainland China: The China Seven Cities Study. *Public Health*, v.120, p.1156-1169, 2006.

KRITSKI, A. L.; CONDE, M. B. SOUZA, G. R. M. **Tuberculose: do Ambulatório à Enfermaria**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

KRITSKI A.L., VILLA T.S., TRAJMAN A., et al. Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas. **Revista de Saúde Pública**. v.41 (1). p.10-14, 2007.

LEUNG C.C., LI T., LAM T.H. et al. Smoking and Tuberculosis among the Elderly in Hong Kong. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine**. United States of America, v.170, p. 1027-1033, 2004.

LEUNG C.C., LAM T.H., HO K.S, et al. Passive Smoking and Tuberculosis. **Archives of Internal Medicine**. United States of America, v.170, n.3, p.287-292, 2010.

LIN H.H., EZZATI M., MURRAY M., Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLOS medicine**. v.4, 2007.

LOWE C.R. An association between smoking and respiratory tuberculosis. **British American Journal.**, v.10, p. 1081-1086, 1957.

MAURYA V., VIJAYAN V.K. Smoking and Tuberculosis: an Association overlooked. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. United States of America, v.6, p. 942-951, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA. COORDENAÇÃO DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA. **Manual de Normas para o Controle da TB**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Manual Técnico de Controle da TB: cadernos de atenção básica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de informações sobre agravos e mortalidade**. Disponível em :<<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 20 ago.2005

MINISTÉRIO DA SAÚDE **Tuberculose-Guia de Vigilância Epidemiológica**. 1º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

MUSK AW, KLERK NH. History of tobacco and health. **Respirology** 2003; 8:286-299.

NEVES, J.S. Centenário da Descoberta do Bacilo de Koch. **Jornal Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia**, v 8, n.2, 1982

PROLLA JC, PORTO NS, ULBRICH-KULCZYNSKI JM, BOGLIOLO L. **Pulmões. Pleura. Mediastino**. In: BRASILEIRO, F. G.; PITTELLA, J. E. H.; PEREIRA, F. E. L. 2000;

RIDER H.L. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Disease*. v. 77, p.124-129, 1996.

ROSEMBERG, J. **Nicotina: droga universal**, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/nicotina.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2004.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n.1, p. 51-58, 2002.

RUFFINO-NETTO A., CARON-RUFFINO M. Interação de fatores risco em Tuberculose. *Revista de Saúde Pública*. São Paulo. v. 13, n.2. 1979.

SCHECHTER, M.; MARANGOMI, D. V. **Doenças Infeciosas: Conduas Diagnósticas e Terapêuticas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

SINGH M., MYNAK M.L, KUMAR L., et al. Prevalence and risk factors for transmission on infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. **Archives of Disease in Childhood.** v.90, p.624-628. 2005

SLAMA K., CHIANG C.Y, ENARSON D.A, HASSMILLER K., FANNING A., GUPTA P., RAY C. Tobacco and Tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.** United States of America., v. 11, p. 1049-1061. 2007

TARANTINO, A. B. **Doenças pulmonares.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

UJVARI, S. C. **A História e suas Epidemias.** Rio de Janeiro: SENAC, 2003.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO. Biblioteca Central. **Normalização e apresentação de trabalhos científicos e acadêmicos:** Guia para alunos, professores e pesquisadores da UFES. 6. ed. Vitória, 2004.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO. Biblioteca Central. **Guia para normalização de referências:** NBR 6023:2002. 2. ed. Vitória, 2004.

U.S. DEPARTMENT OF HEALT AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking: nicotine addiction. A report of the Surgeon General. Rockville, MD: Public Health Service, **Centers for Disease Control**, Office on Smoking or Health, 1988.

U.S. DEPARTMENT OF HEALT AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health, National and Human Services. Women, tobacco and cancer: an agenda for the 21st century. Bethesda, **National Cancer Institute**, 2004.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia.** São Paulo: Atheneu, 1997.

WANG J., SHEN H., Review of cigarete smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. **BMC Public Health.** v.9, p. 292, 2009.

WALLIS R.S., et al. Predicting the outcomes of therapy for pulmonary tuberculosis. **American Journal Respiratory Critical and Care Medicine.** United States of America, v.161, p. 1076-1080, 2000.

WEBB G.B. The effect of the inhalation of cigarette smoke on the lungs. A clinical Study. American Review of Tuberculosis. v.2, n.1, p.25-27, 1918.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **TB: a Global Emergency**, Geneva: World Health Organization, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control. **WHO Report 2004**. Available from: [www.who.int/tb/publications/globalreport/2007 /en/](http://www.who.int/tb/publications/globalreport/2007/en/), 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Report on the Tuberculosis Epidemic**, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings**, Geneva: World Health Organization, p. 1-51, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO REPORT 2001 - Global Tuberculosis Control – Surveillance, Planning, Financing**, Geneva: World Health Organization, (WHO/HTM/TB/2001.362) 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Who report on the tuberculosis Epidemic**. Geneva, Switzerland: WHO, 1995. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/diseases/tb/>>. Acesso em 06 de maio de 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Who report on the tuberculosis Epidemic**. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.