

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Denise Arakaki-Sanchez

Avaliação da efetividade do tratamento antituberculose na cidade de São Paulo

Brasília

2012

Denise Arakaki-Sanchez

Avaliação da efetividade do tratamento antituberculose na cidade de São Paulo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Avaliação em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Elizabeth Moreira dos Santos.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Marly Marques da Cruz.

Brasília

2012

Título do trabalho em inglês: Evaluation of the effectiveness of anti-tuberculosis treatment in São Paulo city.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

A659a Arakaki-Sanchez, Denise.
Avaliação da efetividade do tratamento antituberculose na cidade de São Paulo / Denise Arakaki-Sanchez. -- 2012.
68 f : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.

Orientadora: Elizabeth Moreira dos Santos.

Coorientadora: Marly Marques da Cruz.

Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Brasília, DF, 2012.

1. Tuberculose – tratamento farmacológico. 2. Efetividade. 3. Avaliação de Processos em Cuidados de Saúde. 4. Seleção de Pacientes. 5. Doses Fixas Combinadas. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.99509816

Denise Arakaki-Sanchez

Avaliação da efetividade do tratamento antituberculose na cidade de São Paulo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Avaliação em Saúde

Aprovada em 20 de setembro de 2012.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Josué Nazareno de Lima

Ministério da Saúde – Secretária de Vigilância em Saúde

Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Prof^a Dra. Marly Marques da Cruz (Coorientadora)

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Prof^a. Dra. Elizabeth Moreira dos Santos (Orientadora)

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Brasília

2012

AGRADECIMENTOS

À Gabriel, fonte eterna e inesgotável de inspiração e motivação.

À Mauro, companheiro de todas as horas, de todos os risos e de todas as lágrimas.

À Maria, minha mãe, pelos ensinamentos e exemplos de força, persistência e tolerância.

À Genkichi, meu pai, pela capacidade de sonhar e acreditar que amanhã será sempre melhor
que hoje.

À Miriam e Cristina, minhas irmãs, pelo apoio silencioso e incondicional.

À Beth Moreira, pelo exemplo, confiança e estímulo.

À Marly Cruz, pela paciência e pela disposição em ensinar.

À Draurio Barreira, pela generosidade e inquietação permanente.

À Fabio Moherdau, pela amizade e pelos bons momentos ao violão.

À Vera Galesi, pela energia e crença que podemos controlar a tuberculose.

À Naomi Komatsu, por me abrir todas as portas da cidade.

À Professora Rosely Magalhães pelos conselhos.

À Rachel Niskier Sanchez pelos “empurrões” quando a energia parecia faltar.

RESUMO

A tuberculose ainda constitui um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Embora declarada, em 2003, como doença prioritária na agenda do governo, o país ainda não alcançou as metas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde de curar mais de 85% dos casos diagnosticados e ter menos de 5% de abandono ao tratamento. Além disso, o aumento da resistência primária à isoniazida observada em inquéritos nacionais, levou à adoção, em 2009, de um quarto fármaco, o etambutol, ao esquema composto por rifampicina, isoniazida e pirazinamida, vigente desde 1979. Além desta mudança, o tratamento seria ofertado em comprimidos em doses fixas combinadas, diferentemente do esquema com comprimidos e cápsulas disponível até então. Embora amplamente utilizados, há poucos estudos sobre a efetividade dos comprimidos em doses fixas combinadas. O objetivo deste estudo foi comparar as taxas de cura e abandono entre janeiro a março de 2008 e 2010 na cidade de São Paulo, a partir dos dados secundários obtidos do sistema informatizado do Estado, o TBweb. As análises foram feitas a partir do agrupamento dos serviços de acordo com o volume de atendimento de casos novos da doença. Foram obtidos três grupos caracterizados por 1 a 10, 11 a 39 e maior de 40 atendimentos. Houve melhora nas taxas de cura nos serviços que atenderam entre 1 e 39 pacientes e que corresponderam aos serviços de atenção primária. Essa melhora esteve associada às formas pulmonares da doença, à ausência de uso de álcool e de outras drogas. Não foi observada alteração nas taxas de abandono ao final do 2º mês de tratamento em todos os grupos. É possível que as taxas de cura e abandono da cidade de São Paulo estejam sendo influenciadas pela combinação de fatores, como por exemplo, o uso de álcool e outras drogas, que exigem dos profissionais e da rede de atenção à tuberculose uma capacidade de resposta complexa e que transcende a abordagem medicamentosa.

Palavras-chave: efetividade, tratamento, tuberculose, doses fixas combinadas e avaliação.

ABSTRACT

Tuberculosis remains a serious public health problem in Brazil and worldwide. Although declared in 2003 as a priority disease on the government agenda, the country has not yet achieved the goals set by the World Health Organization to cure more than 85% of diagnosed cases and have less than 5% of default of treatment. Furthermore, the increase in primary resistance to isoniazid observed in national surveys, led to the addition in 2009 of a fourth drug, ethambutol, in the scheme consisted of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide, in effect since 1979. In addition to this change, the treatment would be offered tablet fixed-dose combination, unlike the scheme with pills and capsules available so far. Although widely used, there are few studies on the effectiveness of fixed-dose combination tablets. The aim of this study was to compare cure and abandonment rates between January-March 2008 and 2010 in the city of São Paulo, from the secondary data obtained from the computerized system of the State, the TBweb. The analyzes were performed from the grouping of services according to the assistance of tuberculosis new cases. We obtained three groups characterized by 1 to 10, 11 to 39 and greater than 40 new cases. There was improvement in cure rates in the services who assisted between 1 and 39 that corresponded to primary care services. This improvement was associated with pulmonary forms of the disease, the absence of alcohol and other drugs use. There was no change in dropout rates at the end of the 2nd month of treatment in all groups. It is possible that the cure rates and abandonment of the city of São Paulo are being influenced by a combination of factors, such as the use of alcohol and other drugs, which require professionals and health care system capable to deliver a more complex and comprehensive care that transcends medication approach.

Keywords: effectiveness, treatment, tuberculosis, fixed-dose combination, and evaluation.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Taxas de cura e abandono para todas as formas de tuberculose no Brasil, período de 2001 a 2010.....	11
Gráfico 2 - Taxas de cura de pacientes tratados por tuberculose, todas as formas, 1998 a 2009, cidade de São Paulo.....	30
Quadro 1 - Resistência primária e secundária à rifampicina e isoniazida de acordo com I e II Inquéritos Nacionais de Resistência.....	15
Quadro 2 - Lista de medicamentos essenciais para tuberculose em DFC, OMS, 2002.....	18
Quadro 3 - Algumas vantagens e desvantagem de comprimidos em DFC antituberculose.....	19
Quadro 4 - Matriz de julgamento.....	27
Figura 1 - Epidemiologia da tuberculose.....	34
Figura 2 - Modelo lógico do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição do atendimento dos casos novos de tuberculose nos Grupos 1, 2 e 3.....	42
Tabela 2 - Distribuição das unidades de saúde de cada grupo pelas cinco regiões da cidade de São Paulo.....	43
Tabela 3 - Perfil demográfico dos pacientes atendidos nos três grupos nos anos de 2008 e 2010.	44
Tabela 4 - Perfil clínico dos pacientes atendidos nos grupos 1, 2 e 3 nos dois períodos analisados.....	47
Tabela 5 - Análise estatística entre as frequências de morbidades associadas nos 3 grupos, nos dois períodos analisados.....	47
Tabela 6 - Conformidade dos grupos com as recomendações nacionais para o controle da tuberculose.....	48
Tabela 7 - Análise estatística entre as frequências de pacientes tratados sob regime diretamente observado nos 3 grupos, nos dois períodos analisados.....	48
Tabela 8 - Evolução dos percentuais de abandono ao longo do tratamento nos grupos 1, 2 e 3.....	49
Tabela 9 - Análise estatística entre as taxas de abandono nos três grupos nos dois períodos analisados.....	50
Tabela 10 - Percentuais de cura nos três grupos, nos períodos de 2008 e 2010.....	51
Tabela 11 - Análise estatística entre as taxas de cura nos três grupos nos dois períodos analisados.....	51
Tabela 12 - Análise estatística das taxas de cura entre os grupos 1, 2 e 3 nos dois períodos analisados.....	51
Tabela 13 - Comparação das taxas de cura entre os grupos nos períodos 2008 e 2010, segundo aspectos clínico-epidemiológicos.....	52
Tabela 14 - Frequência de casos encerrados por falência nos três grupos nos períodos analisados.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAMS	Comunicação, <i>Advocacy</i> e Mobilização Social
CTA	Comitê Técnico Assessor
DFC	Doses Fixas Combinadas
3 - DFC	Comprimidos com 3 fármacos em Doses Fixas Combinadas
4 - DFC	Comprimidos com 4 fármacos em Doses Fixas Combinadas
E	Etambutol
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
R	Rifampicina
RHZ	Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida (esquema de tratamento antituberculose com 3 fármacos)
RHZE	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (esquema de tratamento antituberculose com 4 fármacos)
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDO	Tratamento Diretamente Observado
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UDHI	Unidade de Desenvolvimento Humano e Institucional
UNION	International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (habitualmente utiliza-se UNION para simplificar)
Z	Pirazinamida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE	13
2.1 HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL.....	14
3 JUSTIFICATIVA	17
3.1 POR QUE AVALIAR A EFETIVIDADE DO NOVO ESQUEMA TERAPÊUTICO PARA TUBERCULOSE?.....	17
3.2 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE ENVOLVENDO APRESENTAÇÕES EM DFC.....	20
3.2.1 Produção, bioequivalência e biodisponibilidade	20
3.2.2 Armazenamento	21
3.2.3 Resultados clínicos	21
4 PERGUNTA AVALIATIVA	23
5 OBJETIVOS	24
5.1 OBJETIVO GERAL.....	24
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
6 MARCO TEÓRICO DA AVALIAÇÃO	25
6.1 AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE.....	25
7 MODELO LÓGICO DA AVALIAÇÃO E MATRIZ DE JULGAMENTO	27
8 DESENHO DO ESTUDO	29
8.1 TIPO DE ESTUDO.....	29
8.2 DESCRIÇÃO DA ÁREA DA AVALIAÇÃO.....	29
8.3 PERÍODO DO ESTUDO.....	30
8.4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO DE PACIENTES.....	30
8.4.1 Critério de inclusão	31
8.4.2 Critério de exclusão	31
8.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO DE UNIDADES DE SAÚDE.....	31
8.5.1 Critério de inclusão	31
8.5.2 Critério de exclusão	31
8.6 FONTE DE DADOS.....	31
9 MODELO LÓGICO DA INTERVENÇÃO	33
9.1 PRINCÍPIOS DA TERAPIA ANTITUBERCULOSE.....	33
9.2 MODELO LÓGICO DO PROGRAMA DE TUBERCULOSE.....	35
10 CONTEXTO ORGANIZACIONAL	38

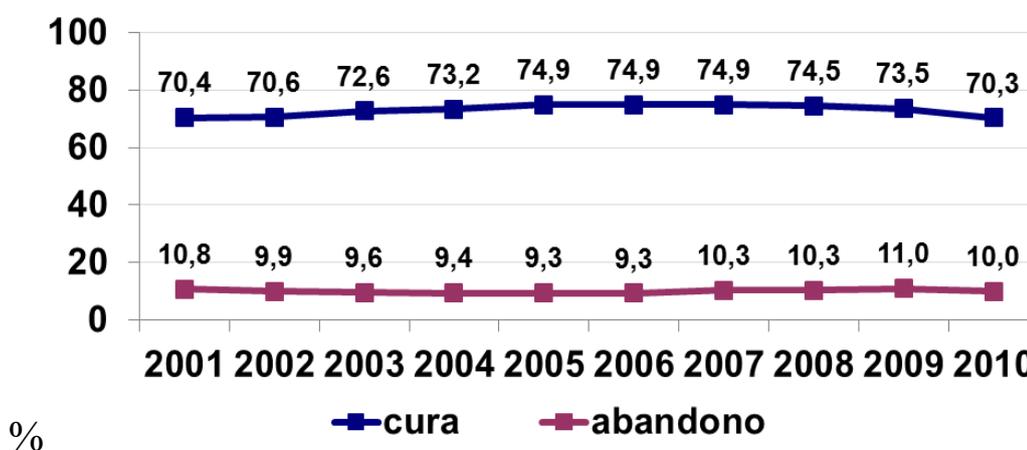
10.1 ORGANIZAÇÃO DA REDE DE ATENÇÃO À TUBERCULOSE NA CIDADE DE SÃO PAULO.....	38
10.2 HISTÓRICO DA IMPLANTAÇÃO DO NOVO ESQUEMA DE TRATAMENTO DA TUBERCULOSE COM 4 FÁRMACOS EM DOSES FIXAS COMBINADAS.....	38
11 ANÁLISE DOS DADOS.....	40
11.2 DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DA ANÁLISE DOS DADOS.....	40
12 RESULTADOS.....	43
12.1 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS DE UNIDADES DE SAÚDE DE ACORDO COM O NÚMERO DE ATENDIMENTOS REALIZADOS.....	43
12.2 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS NOS GRUPOS 1, 2 E 3.....	45
12.3 ANÁLISE DE CONFORMIDADE DAS AÇÕES DE CONTROLE DA DOENÇA COM AS RECOMENDAÇÕES DA NORMA VIGENTE NOS GRUPOS 1, 2 E 3.....	48
12.4 DESCRIÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS (ABANDONO E CURA) NOS GRUPOS 1, 2 E 3 NOS DOIS PERÍODOS ANALISADOS.....	50
13 DISCUSSÃO.....	55
14 CONCLUSÕES.....	57
15 RECOMENDAÇÕES.....	58
16 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	59
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXO - MAPA DE DISTRIBUIÇÃO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE NA CIDADE DE SÃO PAULO.....	68

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose continua sendo um problema de saúde pública no Brasil.

Embora, em 2003, a tuberculose tenha sido definida como uma doença prioritária pelo governo brasileiro, com estabelecimento de metas, objetivos e aporte crescente de recursos financeiros, não se observou no período de 2001 a 2010 o alcance da meta preconizada pela OMS (STOP TB, 2001) e adotada pelo Brasil de curar mais de 85% dos pacientes e ter menos de 5% de abandono dos pacientes em tratamento. O gráfico abaixo apresenta a evolução das taxas de cura e abandono no país nos últimos anos.

Gráfico 1 - Taxas de cura e abandono para todas as formas de tuberculose no Brasil, período de 2001 a 2010. Fonte: SINAN/SVS/MS



A OMS estimou, para 2010, a ocorrência de 85.000 casos novos de tuberculose e de 5.000 óbitos relacionados à doença no Brasil. Dentro do grupo de 22 países de mais alta carga, responsáveis por 80% de todos os casos do mundo, o Brasil encontra-se na 17ª posição (WHO, 2011). Em 2010, a incidência nacional foi de 37,6/100.000 habitantes, colocando o país na 108ª posição em incidência. (PNCT, 2011).

Além de não alcançar as metas de cura e abandono, foi observado, por meio de dois inquéritos nacionais para avaliação da resistência aos medicamentos antituberculose, o aumento da resistência à isoniazida o que levou ao acréscimo de um novo fármaco, o etambutol, ao esquema de tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, vigente desde 1979. Além disso, contribuiu, para a mudança, o desejo político de alinhar o esquema

de tratamento brasileiro às recomendações internacionais e com isso, a introdução de comprimidos em doses fixas combinadas.

Tendo trabalhado no Programa Nacional de Controle da Tuberculose no período de 2009 a 2011, acompanhei a implantação do novo esquema de tratamento para tuberculose, com 4 fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), apresentados em comprimidos em doses fixas combinadas para a fase intensiva do tratamento, como estratégia para aumentar a cura e reduzir o abandono ao tratamento e, conseqüentemente, evitar o desenvolvimento de bacilos resistentes. O objetivo desta dissertação é descrever a mudança do tratamento e sua efetividade quando comparada ao esquema anterior, considerando os desfechos clínicos de cura e abandono.

2 HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

O *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch, agente causador da tuberculose, foi descoberto há 130 anos por Roberto Koch. No entanto, mesmo antes da sua descrição, o caráter transmissível da doença já era reconhecido, o que fez com que as medidas preventivas, em especial o repouso, a boa nutrição e o isolamento precedessem as terapias medicamentosas. Somente nas primeiras décadas do século XX é que surge a quimioterapia como uma opção terapêutica eficaz contra a doença.

Em 1928, Calmette, que desenvolveu a vacina BCG, em seu livro *L'infection bacillaire chez l'homme et chez les animaux* concluiu “é preciso reconhecer que até agora todos os esforços para controlar a tuberculose da cobaia e do coelho tenham sido em vão. Mas isto não é razão para desânimos”. (CALMETTE apud CAMINERO, 2011). Cerca de vinte anos depois, este otimismo viria a se justificar.

Wacksman (CAMINERO, 2011) era um biólogo obcecado por estudar os fungos. Em 1932, ele recebeu em seu laboratório um cultivo de bacilos causadores da tuberculose que tinha sido destruído por um fungo. Na ocasião não soube interpretar o fenômeno. Dez anos depois, em seu laboratório, um aluno de medicina estudou um novo fungo encontrado no solo, o *Streptomyces griseum*. A cooperação destes dois amantes dos bolores resultou, em 1943, na publicação dos efeitos deste fungo sobre diferentes bactérias, incluindo a inibição *in vitro* do crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*.

Em 1944, uma mulher de 24 anos com tuberculose aguda foi tratada com o extrato do *Streptomyces*, a estreptomicina. Pela primeira vez na história, uma pessoa com a doença foi tratada com um medicamento e curada. A partir dessa data, vários antibióticos e quimioterápicos para tratamento da tuberculose foram descobertos.

Mais tarde, Mitchinson (1965) e Fox (1999), não apenas contribuíram com a definição das bases farmacológicas da terapia antituberculosae, como demonstraram que o repouso em sanatório não era necessário. A investigação de Madras (WHO, 1959) mostrou que a tuberculose poderia ser curada igualmente em regimes ambulatoriais, abrindo com isso a perspectiva de expandir os benefícios da quimioterapia a todos os doentes externos aos sanatórios.

Apesar de todo o conhecimento científico acumulado, a tuberculose ainda representa um importante problema de saúde pública para a humanidade. Estimativas da OMS apontam que um terço da população mundial esteja infectada pelo bacilo de Koch. Anualmente,

registra-se cerca de 8 milhões de casos novos e 3 milhões de mortes em decorrência da doença (WHO, 2009) . O diagnóstico em tempo oportuno e o tratamento adequado poderiam prevenir a maioria destas mortes e interromper a transmissão da doença à população suscetível.

2.2 HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL

As decisões técnicas governamentais brasileiras acerca do controle da tuberculose sempre estiveram relacionadas às recomendações de entidades científicas reconhecidas, da OMS e da União Internacional contra Tuberculose (HIJAR, 2007) de modo a oferecer aos pacientes brasileiros tratamentos que fossem orientados pelo conhecimento científico vigente.

As políticas nacionais foram definidas e coordenadas pela Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose em 1920, pelo Serviço Nacional de Tuberculose em 1940 e pela Campanha Nacional Contra a Tuberculose em 1946, tendo como um dos principais marcos históricos a introdução da quimioterapia no Brasil, em 1944, ano da descoberta da estreptomicina. (HIJAR, 2007)

O desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos, nos anos que se seguiram à introdução da estreptomicina, levou o país a recomendar vários esquemas terapêuticos. A década de 70 foi marcada pela introdução da quimioterapia de curta duração (6 meses) em substituição aos tratamentos de 12 a 24 meses. Em 1979, o Brasil teve o mérito de ser o primeiro país do mundo a padronizar um regime de 6 meses de duração composto por rifampicina, isoniazida e pirazinamida, que persistiu até 2009.

A década de 90 foi marcada pela recrudescência dos casos de tuberculose. Entre os motivos para este aumento foi a reestruturação do Ministério da Saúde e a extinção do Departamento Nacional de Pneumologia Sanitária, em 1990. Além disso, a crise socioeconômica que atingiu o país acarretou uma piora nas condições de vida, aumento da pobreza e piora nas condições de habitação marcada pelo aumento do número de aglomerados urbanos. Este aumento foi observado nas 5 regiões do país, onde também se observou a expansão da epidemia de HIV. (REDE TB, 2012). No ano seguinte à declaração da tuberculose como emergência mundial pela OMS, o Brasil publica o Plano Emergencial para o Controle da Tuberculose, em 1994.

Em 2000, o Ministério da Saúde lançou o “Plano Nacional de Mobilização para Eliminação da Hanseníase e Tuberculose em Municípios Prioritários por Meio da Atenção

Básica” com o intuito de descentralizar as ações de controle da tuberculose para as unidades de atenção primária e com isso facilitar o acesso aos cuidados dos doentes afetados pela doença.

Em 2006, a publicação do “Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose, Brasil, 2007-2015” (PNCT/SVS/MS, 2006) elaborada pelo PNCT/SVS/MS reitera a meta brasileira de curar mais de 85% dos casos diagnosticados.

Além dessas ações, a adoção da estratégia DOTS pelo governo brasileiro incluiu entre suas ações a vigilância da emergência de cepas resistentes, isto é, bacilos com mutações genéticas capazes de torná-los resistentes aos medicamentos aos quais eram anteriormente sensíveis. Para isso, foram realizados dois inquéritos nacionais para avaliação da resistência aos medicamentos antituberculose. O primeiro ocorreu no período de 1995-1997 (BRAGA, 2000) e o segundo, no período de 2007-2008 (dados preliminares/PNCT/MS), que revelou um aumento da resistência associada a Isoniazida e Rifampicina, quando comparada ao inquérito anterior, conforme quadro abaixo:

Quadro 1 - Resistência primária e secundária à rifampicina e isoniazida de acordo com I e II Inquéritos Nacionais de Resistência a Drogas para Tuberculose

	RESISTÊNCIA			
	Primária		Adquirida	
Fármacos	I*	II**	I*	II**
Rifampicina(R)	1,3	1,5	6,6	8,0
Isoniazida (H)	4,4	6,0	11,3	15,3
R + H	1,1	1,4	7,9	7,5

I*: I Inquérito Nacional de Resistência a Drogas antiTB

II**: II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas antiTB - resultados preliminares.

Assim, em outubro de 2009, com o intuito de impedir o aumento do desenvolvimento de bacilos resistentes, aumentar as taxas de cura e reduzir o abandono ao tratamento, o PNCT decidiu reforçar o esquema terapêutico com a incorporação de um quarto fármaco, na fase intensiva do tratamento, ao esquema de três drogas vigente desde 1979. Além disso, a substituição do esquema composto de cápsulas de Rifampicina e Isoniazida e comprimidos de Pirazinamida por Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol juntos em comprimidos

em doses fixas combinadas, poderia contribuir para o aumento da adesão ao tratamento e consequente aumento da taxa de cura.

Doses fixas combinadas (DFC) são formulações contendo dois ou mais fármacos no mesmo comprimido, diferente das apresentações convencionais que possuem somente um princípio ativo em cada unidade farmacológica. As apresentações em DFC se diferenciam dos blísteres combinados (“combo-pack”) em que comprimidos ou cápsulas com diferentes princípios ativos estão embalados na mesma cartela para facilitar o tratamento. Exemplos de blísteres combinados podem ser encontrados nos programas que requerem tratamento de doenças com múltiplas drogas, tais como hanseníase e malária.

Além da introdução de comprimidos em DFC, houve redução nas doses/kg de peso corporal de Isoniazida e Pirazinamida em relação às posologias até então vigentes no Brasil.

Este esquema de 4 fármacos, em doses fixas combinadas, tem sido recomendado pela UNION e pela OMS desde 1988 (UNION, 1988) e 1991 (OMS, 1991), respectivamente.

3 JUSTIFICATIVA

3.1 POR QUE AVALIAR A EFETIVIDADE DO NOVO ESQUEMA TERAPÊUTICO PARA TUBERCULOSE?

A terapia (ou quimioterapia) de curta duração para tuberculose é altamente eficaz. A cura da doença somente é alcançada com o uso ininterrupto de múltiplas drogas por 6 a 9 meses. É denominada de curta duração tendo em vista os esquemas utilizados até a década de 70, que eram de 12 a 24 meses. No entanto, apesar da redução do tempo de tratamento, sua complexidade e duração ainda tornam a adesão à terapia um desafio.

Tratamentos inadequados, sejam por erros na prescrição médica ou por inadequação das tomadas pelo paciente, podem resultar em falência terapêutica (positivação da baciloscopia após um período de negativação) bem como no desenvolvimento de cepas resistentes aos medicamentos antituberculose.

Tendo em vista a necessidade de utilizar vários fármacos simultaneamente no tratamento da tuberculose ativa, inúmeros são os argumentos a favor do uso das apresentações em DFC, entre eles prevenção da monoterapia, diminuição da emergência de cepas resistentes, simplificação do tratamento, diminuição de erros de prescrição, aumento da adesão pelo paciente e pelos profissionais de saúde e redução do risco de má utilização da rifampicina.

Com o objetivo de simplificar a terapia (WHO/UNION, 1994) o Comitê de Tratamento da UNION (UNION, 1988) e a OMS (WHO, 1991) passaram a recomendar o uso de medicamentos em doses fixas combinadas para o tratamento da tuberculose, em 1988 e em 1991, respectivamente.

Desde 1995, os comprimidos em doses fixas combinadas de dois ou três medicamentos contendo rifampicina já faziam parte da lista de medicamentos essenciais da OMS, sendo que em 2002 (WHO, 2002) observa-se a inclusão da apresentação 4-DFC adotada pelo Brasil (Quadro 1).

A inclusão do 4-DFC na lista de medicamentos essenciais da OMS não foi baseada em resultados de ensaios clínicos (BLOMBERG, 2002), e sua indicação como medicamento estratégico para os programas de tuberculose foi baseada nos seguintes aspectos:

- a) evidências da eficácia e efetividade da quimioterapia de curta duração (FOX, 1999);

b) a experiência positiva com DFC de dois ou três medicamentos em várias regiões do mundo, e

c) o pressuposto de que se os fármacos dos comprimidos em doses fixas combinadas apresentavam a mesma biodisponibilidade quando apresentados em comprimidos individuais, então sua eficácia também seria semelhante (WHO, 1996)

Quadro 2 - Lista de medicamentos essenciais para tuberculose. OMS, 2002

Fármacos	Apresentação farmacológica	Posologia (em mg/unidade)
Para uso diário		
RHZE	Comprimido	R150 + H75 + Z400 + E275
RHZ	Comprimido	R150 + H75 + Z 400 e R60 + H 30 + Z 150
RH	Comprimido	R 300 + H 150, R 150 + H 75 e R 60 + H 30
EH	Comprimido	H 150 + E 400
TH	Comprimido	T 50 + H 100 e T 150 + H 300
Para uso intermitente (3vezes/semana)		
RHZ		R 150 + H 150 + Z 500
RH		R 150 + H 150 e R 60 + H 60

E = etambutol; H = isoniazida; R = rifampicina; T = tiacetazona; Z = pirazinamida

Fonte: WHO. Operational guide for national tuberculosis control programs on the introduction and use of fixed dose combination drugs. Geneva, Switzerland: WHO, 2002

Muitos são os argumentos que apoiam os comprimidos em DFC no lugar de apresentações individuais, embora algumas vantagens ainda necessitem de estudos que confirmem esta superioridade (BLOMBERG, 2003), conforme pode ser observado no quadro 3 abaixo.

Quadro 3 - Algumas vantagens e desvantagem de comprimidos em DFC antituberculose

	Comentários
Manejo clínico do paciente	
Reduz os erros de prescrição, Aumenta a adesão do profissional de saúde e do paciente, Permite reduzir a necessidade de supervisão	Necessita confirmação
Previne monoterapia	Qualidade inerente à formulação
Difículta manejo de reações adversas	Intuitivo, mas não comprovado
Redução da emergência de cepas resistentes	Intuitivo, mas não comprovado
Logística de medicamentos	
Simplificação da gestão de medicamentos Garantia de abastecimento de medicamentos de qualidade	Qualidade inerente à formulação
Redução do desabastecimento	Necessita confirmação

Adaptado de Bjorn Blomberg and Bernard Fourie. Fixed dose combination drugs for TB. Application in Standardised treatment regimens. *Drugs* 2003; 63(3): 535-553.

Apesar das vantagens descritas para os comprimidos em DFC e sua ampla utilização no mundo, observa-se uma escassez na literatura no que se refere à efetividade deste esquema terapêutico.

O objetivo deste estudo é oferecer à comunidade científica, aos profissionais de saúde e, principalmente, aos pacientes com tuberculose resultados que possam comprovar a efetividade do novo esquema de tratamento para tuberculose com 4-DFC recém introduzido no país, considerando os desfechos clínicos de cura e abandono, uma vez que esta apresentação farmacológica é potencialmente capaz de simplificar a terapia, aumentar a adesão e a cura e diminuir o abandono ao tratamento e o desenvolvimento de bacilos resistentes.

3.2 REVISÃO DA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE ENVOLVENDO APRESENTAÇÕES EM DFC

A revisão da literatura sobre doses fixas combinadas foi realizada por meio do PubMed e Scielo, utilizando primeiramente as palavras chaves: *fixed dose combination*, *tuberculosis* e *treatment*. A seguir foi acrescido o termo *adherence*. Foram selecionados apenas os artigos em inglês ou português. Os artigos escolhidos foram classificados por Produção, Bioequivalência e Biodisponibilidade; Armazenamento e Resultados Clínicos.

3.2.1 Produção, bioequivalência e biodisponibilidade

A rifampicina, principal componente do tratamento da tuberculose é conhecida pela instabilidade farmacológica, em especial em meio ácido. Singh (2001) sugeriu que a padronização da decomposição da rifampicina em meio ácido, a 37° durante 50 minutos poderia ser uma ferramenta útil para o controle da qualidade. Também apontou para necessidade de estudos de avaliação dos parâmetros físicos e químicos e recomendou que especial atenção devesse ser dedicada à melhoria da estabilidade deste fármaco.

Em 2002, estudo para avaliação da biodisponibilidade da rifampicina, isoniazida e pirazinamida em comprimidos 4-DFC administrados em 13 indivíduos sadios mostrou concordância nos níveis plasmáticos quando comparados a comprimidos administrados em apresentações isoladas. (AGRAVAL, 2002)

Pelas razões acima, recomenda-se que medicamentos antituberculose em DFC sejam rigorosamente testados quanto à biodisponibilidade antes que sejam liberados para o consumo, tendo em vista resultados de alguns estudos realizados na década de 90 que revelaram níveis plasmáticos inadequados em tratamentos com DFC quando comparados com formulações individuais. (ACOCELLA, 1998; ZWOLSKA-KWIEK, 1990; ZWOLSKA-KWIEK, 1998).

Estudo de pré-formulação (LAVOR, 2010) de comprimidos com os 4 princípios ativos relatou problemas com a produção de isoniazida e reforçou a instabilidade farmacológica da rifampicina, recomendando atenção especial na produção destes fármacos.

3.2.2 Armazenamento

Singh (2003) demonstrou que comprimidos de 4 – DFC deveriam ser protegidos da umidade e da luz. O autor chama atenção para a questão da umidade alertando sobre dramáticas alterações visuais em decorrência da exposição ao calor e à umidade usando como parâmetros 40° C e 75% de umidade relativa. Nessas condições ambientais observou degradação de até 60% do teor da rifampicina e “sangramento” (liberação de líquido avermelhado) dos comprimidos em decorrência da higroscopia do etambutol e somente foi observada em DFC contendo este princípio ativo. Recomendou neste estudo que a embalagem fosse de alta qualidade a fim de aumentar a proteção do 4-DFC contra o calor e umidade.

Dekker (2003) lembrou que grande parte desses medicamentos seria administrado em países tropicais e reforçou a urgência de ensaios voltados para avaliação da estabilidade do 4-DFC em condições ambientais adversas como as descritas acima.

3.2.3 Resultados clínicos

Na Indonésia, estudo prospectivo randomizou 360 pacientes com tuberculose em dois grupos. Cento e sessenta e duas pessoas receberam comprimidos isolados enquanto 198 receberam 4-DFC. Durante a fase intensiva do tratamento, queixas gastrointestinais e musculoesqueléticas com duração de duas ou mais semanas foram mais frequentes em pacientes tratados com apresentações farmacológicas individuais. A negatificação da baciloscopia do escarro foi estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo de 94% nos que receberam 4-DFC contra 89% daqueles com regimes de comprimidos individuais. A taxa de cura foi semelhante em ambos os grupos. (GRAVENDEEL, 2003).

Em Taiwan, 105 pacientes foram randomizados em dois grupos. Somente 51 completaram o tratamento sem interrupção, destes 26 receberam 4-DFC e 25 receberam regimes de 4 fármacos isolados. Os dois grupos apresentaram efetividade semelhante com relação à negatificação da baciloscopia, adesão ao tratamento e melhora radiológica. Reações adversas foram maiores no grupo com apresentações isoladas. Nenhum paciente com 4-DFC apresentou sintomas gastrointestinais, distúrbio visual ou neuropatia periférica. No entanto, 4-DFC induziu febre em um doente. Um paciente teve recidiva 5 meses após término do tratamento. O estudo concluiu que o 4-DFC tem efetividade semelhante ao regime com comprimidos isolados e devido à baixa frequência de eventos adversos deve ser considerado como seguro. Embora seja metodologicamente bem desenhado, este estudo não realizou

cultura com teste de sensibilidade para micobactéria previamente ao início de tratamento, o que dificulta avaliar o caso de recidiva. (SU, 2002)

Ensaio clínico multicêntrico e randomizado realizado no Egito, Índia, Paquistão, Filipinas e Tailândia mostrou semelhança na negatificação da baciloscopia no grupo que recebeu 4-DFC e no grupo que recebeu doses individuais. Entretanto, a satisfação dos pacientes em relação à deglutição, número de comprimidos e palatabilidade foi maior no grupo recebendo 4-DFC (BARTACEK, 2009).

Na Indonésia estudo comparando risco de recidiva entre pacientes com tuberculose recebendo 4-DFC e comprimidos individualizados mostrou maior risco no grupo DFC (10,1% versus 2,7%, $p=0,074$) após 4 anos de seguimento. Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, o estudo aponta para necessidade de avaliações com grupos maiores e relaciona o achado com possíveis problemas com a qualidade dos medicamentos, que pode se alterar com o tempo (SURYANTO, 2008).

Em Singapura foi observada maior taxa de recidiva nos pacientes recebendo 3-DFC quando comparada a pacientes em regimes e comprimidos individualizados, em doses diferentes das recomendadas pela OMS, numa coorte acompanhada durante 5 anos (TEO, 1999).

Estudo conduzido na Europa, África e Ásia concluiu que a metabolização da isoniazida pode sofrer interferência quando administrada de modo intermitente, dependendo do perfil genético acetilador do paciente. Até o momento nenhuma apresentação de 4-DFC contendo isoniazida está recomendada pela OMS para uso intermitente. (ELLARD, 1976).

Para avaliar a influência da apresentação em DFC na adesão ao tratamento, metanálise selecionou somente 9 artigos científicos que comparavam o uso de 3 fármacos em apresentações em DFC versus apresentações isoladas. Destes 9 artigos, somente 2 eram sobre tuberculose. Os autores observaram redução geral de 26% de não adesão no grupo em regime terapêutico com DFC. (BANGALORE, 2007).

Uma vez que DFC facilita a prescrição médica parece óbvio que esta apresentação reduz o risco de prescrições inadequadas, garantindo que pacientes recebam o tratamento correto e, portanto, elevando possibilidade de cura bem como reduzindo a emergência de cepas resistentes. Desde que as posologias sejam seguidas cuidadosamente, ajustando as doses com o ganho frequente de peso após o início do tratamento, parece pouco provável que pacientes recebam sub ou superdosagem de medicamentos (MONEDERO, 2011),

4 PERGUNTA AVALIATIVA

Qual a efetividade do esquema com 4 fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), em doses fixas combinadas, quando comparado ao esquema de três fármacos (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) na fase intensiva de tratamento da tuberculose com relação aos desfechos clínicos: cura e abandono na cidade de São Paulo?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade do esquema antituberculose na fase intensiva do tratamento da tuberculose com 4 fármacos, em comprimidos em doses fixas combinadas, em comparação ao esquema de 3 fármacos em apresentações isoladas, em relação aos seguintes desfechos clínicos: cura e abandono na cidade de São Paulo.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar as taxas de cura considerando os esquemas com rifampicina, isoniazida e pirazinamida em apresentações isoladas versus o esquema com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol em comprimidos em DFC.

Comparar as taxas de abandono no 2º, 4º e 6º mês de tratamento nos dois esquemas de tratamento.

6 MARCO TEÓRICO DA AVALIAÇÃO

6.1 AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE

Os programas de saúde, em geral, são formulados dentro de contextos altamente políticos (PATTON, 1978) e envolvem um complexo processo de tomada de decisão. Estas decisões são definidas por um grupo de atores e/ou redes interdependentes nos quais interesses institucionais, políticos ou pessoais estão envolvidos (BODSTEIN, 2007). Esta dinâmica dos interesses e dos contextos em que estão inseridos é que molda os programas e suas intervenções, define e transforma seus objetivos ao longo de sua implantação e/ou implementação e pode ser responsável por diferentes efeitos, incluindo resultados esperados e não esperados. (WEISS apud BODSTEIN, 2007)

A partir dos anos 60, a expansão dos serviços/programas de saúde, passaram a ser pensados também como produtos e, portanto, passíveis de serem padronizados em relação à qualidade daquilo que ofereciam.

A introdução de recomendações padronizadas em programas para o controle da tuberculose remonta essa década. As vantagens da padronização estavam relacionadas à promoção do uso racional de medicamentos, planejamento logístico e, conseqüentemente, melhor abastecimento da rede de saúde. Além disso, a padronização permitiria maior disseminação de conhecimento sobre o tratamento entre profissionais de saúde e pacientes, melhor trânsito destes entre os serviços e as regiões geográficas sem prejuízo de seus tratamentos.

Na década de 70, apesar do desenvolvimento dos programas voltados para saúde pública, Cochrane observou o uso inadequado de muitas terapias bem como o uso freqüente de terapias ineficazes (COCHRANE apud HUNTER, 1995). Diante disso, Cochrane propôs a utilização da metodologia científica como ferramenta capaz de revelar quais tratamentos eram mais efetivos e quão eficientemente eles estavam sendo aplicados na prática clínica.

Nesse sentido, poucos avanços foram observados nos anos que se seguiram à proposição de Cochrane e somente na década de 90, ressurge, com grande intensidade, o interesse na busca de evidências científicas para a tomada de decisões no campo da saúde pública, bem como na elaboração de programas e recomendações (*guidelines*) acerca do manejo clínico-operacional das doenças endêmicas. Paralelamente ganha notoriedade os estudos de Donabedian sobre avaliação da qualidade em saúde, onde o autor rejeita o

conceito de qualidade como um atributo abstrato e propõe os sete pilares que a compõem: eficácia, efetividade, eficiência, otimização, aceitabilidade, legitimidade e equidade. As avaliações de qualidade mais conhecidas de Donabedian dizem respeito à atenção médica, com ênfase na efetividade, eficiência e otimização dos procedimentos e serviços, que implicam geralmente na utilização de variáveis estruturais, de processo e de resultado, ao estabelecer relações de causalidade. A título de exemplo, diz-se que um processo é tipicamente “donabediano” quando uma recomendação é modificada a partir de estudos clínicos, avaliações tecnológicas e avaliações de programas baseados em padrões de qualidade para um determinado serviço. (NOVAES, 2000).

Também nessa década, Tanenbaum (1994) propõe duas vertentes para a questão da prática médica: determinística e probabilística. De um lado estaria o raciocínio determinístico que procura as causas e os mecanismos da doença, seu tratamento e ações para seu controle. Do outro lado, o raciocínio probabilístico, onde se inserem as pesquisas de efetividade que se baseiam nos resultados das experiências acumuladas na prática clínica, cujo objetivo é melhorar a qualidade do cuidado prestado ao paciente. Desse modo, a prática clínica (baseada em comprovações científicas de efetividade) seria capaz de produzir melhores resultados na condição de saúde dos indivíduos e aumentaria a adesão do profissional à essas práticas, criando com isso um círculo virtuoso do exercício clínico.

Para Donabedian (1990), a efetividade é a melhoria da condição de saúde que se pode obter, ou que se espera alcançar, em condições rotineiras da prática cotidiana. De modo mais simplista, Arnadottir (2009b) descreve a efetividade como uma medida da extensão/amplitude em que uma intervenção específica, procedimento, regime ou serviço, quando implantado no campo, em circunstâncias de rotina, faz o que pretende fazer para uma população específica.

Neste estudo, a efetividade será avaliada de acordo com a alteração (incremento ou diminuição) das taxas obtidas para os desfechos clínicos (cura e abandono) obtidas com 4 fármacos em DFC quando comparadas com o esquema de tratamento com 3 fármacos.

7 MODELO LÓGICO DA AVALIAÇÃO e MATRIZ DE JULGAMENTO

A partir do modelo teórico da avaliação e da escolha da efetividade como a dimensão a ser estudada, foi elaborada a matriz de julgamento (Quadro 4). Para sistematizar a avaliação da efetividade será comparado o percentual de cura alcançado entre os dois esquemas de tratamento. Será considerado mais efetivo se houver um incremento do efeito cura. Por outro lado, com relação ao desfecho abandono ao tratamento, será considerado mais efetivo se houver redução no percentual de abandono com o novo esquema de tratamento, no 2º mês de tratamento.

O quadro abaixo permite visualizar as possibilidades a serem obtidas:

Quadro 4 - Matriz de julgamento

Indicadores de resultados	de	Resultado encontrado	Valores	Fonte de informação
CURA				
Grupo 1		(A) > (B)	Menor efetividade	TBweb*
		(A) = (B)	Efetividade igual	
		(A) < (B)	Maior efetividade	
Grupo 2		(A) > (B)	Menor efetividade	
		(A) = (B)	Efetividade igual	
		(A) < (B)	Maior efetividade	
Grupo 3		(A) > (B)	Menor efetividade	
		(A) = (B)	Efetividade igual	
		(A) < (B)	Maior efetividade	
ABANDONO ATÉ O 2º MÊS DE TRATAMENTO				
Grupo 1		(C) > (D)	Menor efetividade	TBweb
		(C) = (D)	Efetividade igual	
		(C) < (D)	Maior efetividade	
Grupo 2		(C) > (D)	Menor efetividade	
		(C) = (D)	Efetividade igual	
		(C) < (D)	Maior efetividade	
Grupo 3		(C) > (D)	Menor efetividade	
		(C) = (D)	Efetividade igual	
		(C) < (D)	Maior efetividade	

(A): percentual de pacientes curados com esquema RHZ

(C): percentual de pacientes que abandonaram o tratamento com esquema RHZ no 2º mês

(B): percentual de pacientes curados com esquema RHZE

(D): percentual de pacientes que abandonaram o tratamento com esquema RHZE no 2º mês

* TBweb – sistema de informação de dados de tuberculose desenvolvido e utilizado pelo Estado de São Paulo

8 DESENHO DO ESTUDO

8.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo foi longitudinal retrospectivo, pré e pós-intervenção.

A avaliação foi mista: interna (pois a avaliadora trabalha dentro do PNCT/MS) e externa (pois a área do estudo foi o programa de tuberculose da cidade de São Paulo). A avaliação foi do tipo normativa e consistiu na verificação da aplicação de critérios e normas (CONTRANDRIOPOULOS, 2006) pelos serviços de saúde.

A intervenção alvo deste estudo foi o novo tratamento da tuberculose com 4 fármacos conforme descrito no item 8 sobre o modelo lógico da intervenção.

8.2 DESCRIÇÃO DA ÁREA DA AVALIAÇÃO

A cidade de São Paulo é a maior metrópole do país. Em população é a maior das Américas e a sexta maior cidade do planeta. Estende-se por uma superfície de 1.523 km² e conta com uma população estimada de 11.037.593 habitantes para o ano de 2009 (IBGE, 2009). É marcada por grandes desigualdades sociais, onde áreas de concentração populacional e bolsões de pobreza não são raros, o que facilita a disseminação do bacilo da tuberculose.

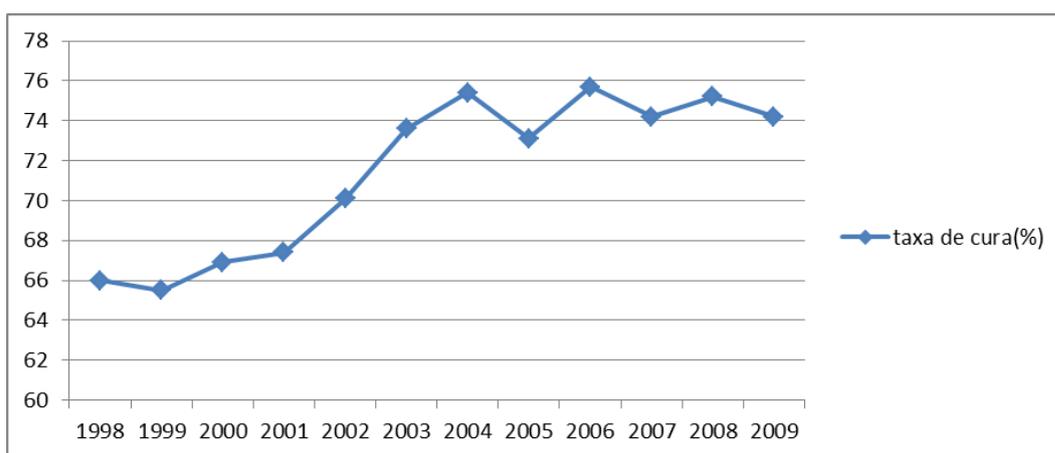
Desde 2004 o estado de São Paulo conta com um sistema de informação próprio, denominado TBweb, cujo objetivo é fazer a vigilância epidemiológica bem como o monitoramento dos casos de tuberculose do estado de São Paulo. Diferencia-se do sistema nacional de informação (SINAN), pois é baseado na web, recebe e fornece informações em tempo real. Também mantém um registro único por paciente e todos os eventos relacionados ao mesmo paciente são vinculados a esse registro único, que permite o acompanhamento efetivo dos tratamentos, eliminando completamente as duplicidades do cadastro.

Administrativamente, a cidade de São Paulo é dividida em 5 coordenadorias de saúde (Norte, Sul, Leste, Centro-Oeste e Sudeste) que por sua vez se subdividem em 26 supervisões de vigilância em saúde (SUVIS) que são unidades descentralizadas da Coordenação de Vigilância em Saúde e que atuam em três áreas: vigilância ambiental, sanitária e epidemiológica. As SUVIS são compostas por médicos, dentistas, veterinários, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas e biólogos que coordenam técnica e administrativamente as unidades de saúde. (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2011)

Em 2011, a cidade de São Paulo notificou 5.825 casos novos e cerca de 1.000 casos de retratamento (SINAN/SVS/MS, 2009) e o coeficiente de incidência foi de 52,9/100.000 habitantes. Registrou 338 mortes no período e o coeficiente de mortalidade foi de 3,1/100.000 habitantes.

Embora tenha historicamente um programa de controle de tuberculose reconhecido entre os pares, a meta de curar mais de 85% dos casos tratados ainda não foi alcançada pela cidade de São Paulo, como é possível observar no gráfico abaixo.

Gráfico 2 - Taxas de cura de pacientes tratados por tuberculose todas as formas, 1998 a 2009, cidade de São Paulo



Fonte: Boletim TB, 2011

8.3 PERÍODO DO ESTUDO

Foram considerados os casos novos que iniciaram tratamento para tuberculose no período de março a dezembro de 2008 (grupo pré-intervenção) e no período de março a dezembro de 2010 (grupo pós-intervenção).

O ano de 2009 foi excluído por ter sido o ano da introdução do novo esquema de tratamento, sendo os meses de junho a dezembro os que tiveram maior atividade relacionada à mudança do esquema de tratamento.

8.4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO DE PACIENTES

8.4.1 Critério de inclusão

Foram incluídos todos os casos novos de tuberculose, com qualquer apresentação clínica (pulmonar e extrapulmonar), em indivíduos \geq de 10 anos de idade que tenham iniciado o tratamento com o esquema terapêutico de acordo com a norma vigente, sendo RHZ em 2008 e RHZE em 2010.

8.4.2 Critério de exclusão

Foram excluídos todos os pacientes menores de 10 anos de idade, uma vez que o esquema com etambutol esta contra-indicado para esta faixa etária.

Foram excluídos todos os casos de retratamento, retorno após abandono, recidivas ou casos novos que não iniciaram o tratamento com RHZ em 2008 ou RHZE em 2010. A coinfeção pelo HIV e uso de antirretrovirais não constituíram critérios de exclusão.

8.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO DE UNIDADES DE SAÚDE

8.5.1 Critério de inclusão

Foram incluídos todos os serviços de saúde que notificaram casos novos de tuberculose em adultos e adolescentes (\geq 10 anos de idade).

8.5.2 Critério de exclusão

Nenhuma unidade de saúde foi excluída.

8.6 FONTES DE DADOS

Para avaliação da efetividade foram utilizadas as informações sobre pacientes obtidas secundariamente do sistema de informação de tuberculose do estado de São Paulo (Tbweb).

Para análise do tipo de serviço e localização geográfica foram utilizadas as informações disponíveis no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) por meio da página eletrônica do Governo Federal: <http://cnes.datasus.gov.br>.

Os dados para contextualizar a organização administrativa da cidade de São Paulo foram obtidos da página eletrônica da secretaria municipal de saúde: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/>

As informações sobre os problemas ocorridos durante a implantação do novo esquema de tratamento antituberculose na cidade de São Paulo foram obtidas de relatórios de reuniões ocorridas entre técnicos da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e técnicos do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, que disponibilizou o conteúdo dos mesmos.

9 MODELO LÓGICO DA INTERVENÇÃO

9.1 PRINCÍPIOS DA TERAPIA ANTITUBERCULOSA

Os princípios da moderna quimioterapia recomendam o uso de 3 a 5 drogas concomitantes na fase intensiva do tratamento da tuberculose de modo a eliminar os bacilos na doença ativa (MITCHINSON, 1965). Idealmente indica-se o uso de duas drogas bactericidas na fase intensiva, sendo que os esquemas que contém rifampicina devem ser diretamente observados de modo a garantir a adesão dos pacientes ao tratamento bem como o sucesso terapêutico. A associação com a pirazinamida permite reduzir o tempo de tratamento de 9 para 6 meses e finalmente a introdução do etambutol reduz o risco de desenvolvimento de resistência e a chance de recidivas e teria sua indicação corroborada nas situações em que a resistência primária se faça presente (TOMAN, 2002).

Levando-se em consideração o comportamento metabólico e localização do bacilo o esquema terapêutico antituberculose deve atender a três grandes objetivos:

1. Ter atividade bactericida precoce;
2. Ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes e
3. Ter atividade esterilizante.

O tratamento adequado, em especial dos casos pulmonares bacilíferos, evita a disseminação de bacilos e com isso ocasiona a interrupção da cadeia de transmissão. Além disso, o tratamento quando adequadamente instituído é capaz de curar praticamente 100% dos casos novos sensíveis aos medicamentos. Portanto, o tratamento da tuberculose é ao mesmo tempo uma estratégia de cura e prevenção. (ARNADOTTIR, 2009).

Desde a década de 60 os clássicos estudos de Madras, na Índia, demonstraram que pacientes tratados em regime de internação (em sanatórios) obtinham os mesmos resultados clínicos que aqueles que eram tratados no domicílio. Além disso, o contágio dos familiares também era igual entre os internados e os atendidos no domicílio demonstrando com isso que os pacientes bacilíferos submetidos à quimioterapia rapidamente deixam de transmitir a doença. (CAMINERO, 2011)

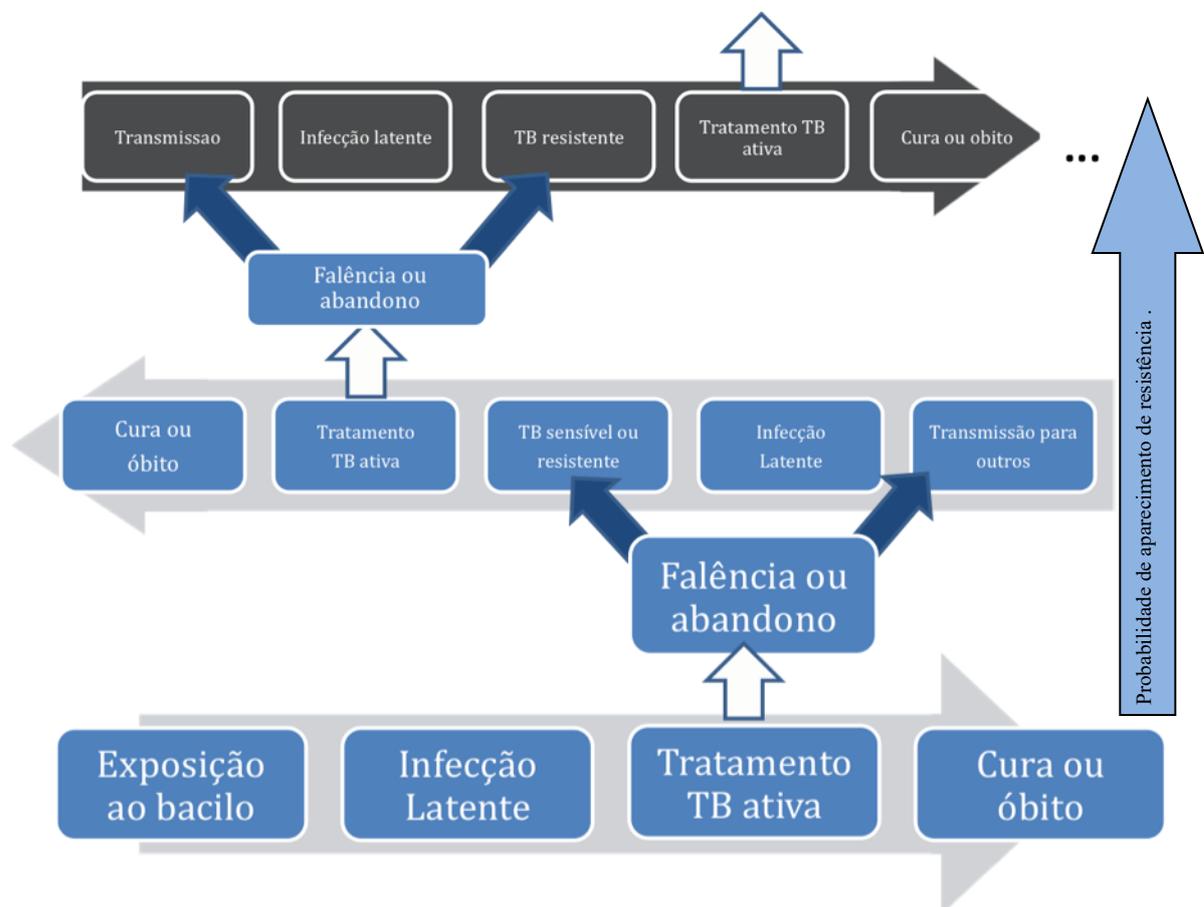
Nessa época também foi estabelecido o tratamento em duas fases: a primeira denominada de ataque, com duração de dois meses, seguida da fase de manutenção, realizada em quatro meses. A fase de ataque tem por pressuposto a utilização de maior combinação de

fármacos para combater uma numerosa população bacilar, enquanto a fase de manutenção, realizada com combinações mais simples, é destinada a eliminar os bacilos residuais.

A administração de todos os fármacos ao mesmo tempo, produz melhores concentrações plasmáticas, permitindo um efeito bactericida melhor e mais efetivo. Para garantir a tomada dos medicamentos antituberculose pelos pacientes, o PNCT, em consonância com as recomendações internacionais, tem preconizado desde o início dos anos 90 o TDO, onde um profissional da saúde observa a tomada da medicação pelo paciente. Recomenda-se também que este momento seja utilizado para o fortalecimento do vínculo entre o doente, o profissional de saúde e o serviço, a adequada orientação do paciente e seus familiares, a observação clínica dos efeitos adversos e a atenção para situações específicas demandadas por ele.

A figura 1 mostra a epidemiologia da tuberculose, evidenciando que a interrupção da cadeia da transmissão envolve ações diretamente relacionadas ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado e oportuno.

Figura 1. Epidemiologia da tuberculose



Segundo Arnadottir (2009) a progressão da tuberculose na comunidade, em contraste com outras doenças infecciosas, pode ser comparada a uma guerra de baixa intensidade, uma vez que diferentemente das afecções agudas onde é possível detectar rapidamente os doentes e não raro, a fonte infectante, na tuberculose, o paciente bacilífero permanece infectante por muito tempo e a transmissão somente se interrompe quando o diagnóstico é reconhecido e o paciente tratado. Além disso, seus comunicantes não adoecerão rapidamente, como nas patologias agudas, podendo levar meses para apresentar os sintomas da doença.

A cadeia epidemiológica clássica que considera ‘exposição – infecção - doença – morte’ foi bem descrita na década de 90 (RIEDER apud ARNADOTTIR, 2009) e permitiu a compreensão da dinâmica da tuberculose na população.

O risco de ser exposto e/ou infectado pelo bacilo da tuberculose depende do número de doentes bacilíferos na comunidade, a duração da exposição aos bacilos (na prática este período corresponde à eliminação do bacilo pelo doente com a forma pulmonar bacilífera, seu diagnóstico e tratamento oportuno e a interrupção da eliminação de bacilos) e o tempo de convívio com o doente bacilífero. Nessa dinâmica tem papel relevante os grandes aglomerados populacionais.

Embora a exposição ao bacilo seja um pré-requisito para infecção, nem todos os indivíduos infectados desenvolverão a doença. Excetuando-se casos específicos de comorbidades (HIV/aids, diabetes, uso de imunossuppressores, entre outros) ou condições sociais de maior vulnerabilidade (populações privadas de liberdade ou em situação de rua) é difícil prever quem vai adoecer.

Somente o tratamento antituberculose adequado é capaz de interromper a cadeia de transmissão uma vez que elimina o bacilo e, portanto, sua disseminação.

Embora a terapia medicamentosa seja uma arma poderosa na redução da morbimortalidade pela doença, ela não é suficiente para garantir o êxito do programa e o alcance das suas metas de redução da incidência e do abandono e elevação da cura (acima de 85% dos casos tratados).

9.2 MODELO LÓGICO DO PROGRAMA DE TUBERCULOSE

A figura 2 abaixo apresenta a estrutura básica de um modelo lógico de programa de tuberculose, onde se observa duas dimensões do Programa: a técnico-operacional, constituída

pelas áreas de Atenção à Saúde e Vigilância Epidemiológica, e a político-organizacional, composta pela área de Comunicação, *Advocacy* e Mobilização Social e a área de Desenvolvimento Humano e Institucional. Na dimensão técnico-operacional estão incluídas duas áreas sinérgicas, que se retroalimentam e produzem informações para tomada de decisão e melhoria do programa. A dimensão político-organizacional apoia a articulação intra e intersectorial e subsidia o programa na formulação de propostas políticas e de comunicação. Além disso, aproxima a gestão governamental com a sociedade civil, para garantir que os cuidados alcancem aqueles que deles necessitam. Neste modelo, os componentes são descritos de acordo com as suas principais responsabilidades, insumos, as atividades, os produtos esperados e finalmente resultados esperados a curto e longo prazo, sendo os de curto prazo (aumentar a taxa de cura e reduzir as taxas de abandono dos casos novos) os de interesse desta avaliação. Os resultados em longo prazo (reduzir as taxas de incidência e mortalidade) não serão foco deste estudo. O modelo lógico apresentado na Figura 2 permite compreender a relação entre os recursos necessários para operacionalização do programa de controle da tuberculose, as atividades recomendadas e os efeitos esperados.

Figura 2 - Modelo lógico do programa de controle da tuberculose

DIMENSÕES	TÉCNICO-OPERACIONAL			POLÍTICO-ORGANIZACIONAL	
Componentes	Atenção		Vigilância	CAMS	UDHI
Sub Componentes	Diagnóstico (LAB)	Tratamento			
Responsabilidade de cada subcomponente	Garantir oferta de exames bacteriológicos	Oferecer tratamento oportuno e de qualidade às pessoas com TB	Aprimorar os sistemas de registros de casos	Assegurar participação, empoderamento e o controle social nas ações de controle da TB	Fortalecer a capacidade técnica em todos os níveis
Insumos	Rede laboratorial adequada, RH capacitados e Manuais de procedimentos	Rede de atenção descentralizada, RH capacitados e recomendações/normas	Sistema de informação ágil, RH capacitados	Sociedade Civil capacitada e produção de material.	Material educativo/Cursos produzidos e de fácil acesso a profissionais de saúde
Atividades	Capacitação de técnicos de lab	Prescrição de tratamento adequado	Atualização do banco de dados	Capacitação da Sociedade Civil	Desenvolvimento de cursos para melhoria do programa
	Oferta de insumos	Capacitação de RH	Capacitação de RH	Produção de materiais	Monitoramento de treinandos
	Definição de fluxos	Acompanhamento do paciente com qualidade	Monitoramento epidemiológico da TB		
Produtos	Nº profissionais treinados	Nº pacientes com tratamento adequado	Nº pacientes com encerramento	Nº ativistas capacitados	Cursos desenvolvidos e disponibilizados
	Nº exames realizados	Nº profissionais treinados	Nº profissionais treinados	Materiais produzidos	Nº profissionais capacitados
	Tempo de resultado de exames		Nº informes epidemiológicos realizados		
Resultados	Aumento da realização de diagnósticos bacteriológicos	Aumento das taxas de cura	Aumento do encerramento de casos	Aumento do controle social	Aumento de profissionais capacitados
		Redução das taxas de abandono			
Impacto	Redução das taxas de incidência e mortalidade				

Elaboração: própria autora.

10 CONTEXTO ORGANIZACIONAL

10.1 ORGANIZAÇÃO DA REDE DE ATENÇÃO À TUBERCULOSE NA CIDADE DE SÃO PAULO

O processo de descentralização do setor saúde no Estado de São Paulo teve início em 1987, com a transferência da gestão de serviços de saúde estaduais para os municípios no interior do estado. Concomitantemente, a Secretaria Estadual começou a assumir os serviços hospitalares e ambulatoriais do antigo Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social – Inamps. (BARRETO, 2004).

A década de 90 foi marcada pelo avanço do processo de descentralização, levando à responsabilização da esfera municipal pela gestão da rede de atenção, dos programas de atenção e pela prestação direta das ações e serviços à população (BODSTEIN, 2002). Na cidade de São Paulo essa etapa foi concluída somente em 2002, em decorrência da opção da prefeitura paulistana pela adoção do modelo cooperativado do Plano de Assistência à Saúde – PAS, entre 1996 e 2001 (BARRETO JR, 2004).

Os primeiros anos do novo milênio foram marcados pela inserção das Organizações Sociais na gestão dos serviços de saúde na cidade de São Paulo (SMS-SP, 2012), incluindo a manutenção do arcabouço da rede de atenção e o fortalecimento do processo de descentralização. Recursos públicos são repassados para essas Organizações Sociais, que executam atividades planejadas, monitoradas e avaliadas de acordo com as diretrizes governamentais locais. Em 2008, primeiro período da análise, todas as SUVIS já tinham contratos de gestão com as Organizações Sociais.

10.2 HISTÓRICO DA IMPLANTAÇÃO DO NOVO ESQUEMA DE TRATAMENTO DA TUBERCULOSE COM 4 FÁRMACOS EM DOSES FIXAS COMBINADAS

Em agosto de 2009, o PNCT reuniu-se com os coordenadores de programas estaduais de todo Brasil, em Brasília, para anunciar a chegada do novo tratamento antituberculose ao país e apresentar a proposta de distribuição. Com o objetivo de divulgar o novo esquema de tratamento, o PNCT acordou com todos os estados que faria pelo menos uma reunião com profissionais de saúde de cada estado.

A opção do estado de São Paulo foi de iniciar o novo esquema em todas as cidades simultaneamente a fim de evitar quaisquer erros na prescrição ou dispensação dos medicamentos.

Assim, a implantação do novo esquema de tratamento da tuberculose com 4-DFC na cidade de São Paulo teve início em novembro de 2009, juntamente com todas as outras cidades do estado. Encontros com profissionais de saúde, utilização de teleconferências e reuniões ordinárias das coordenações estadual e municipais permitiram que todo o contingente de médicos recebesse orientação sobre o novo esquema de tratamento em tempo hábil.

Algumas semanas após a introdução do novo regime, vários serviços da capital começaram a notificar a Vigilância Sanitária local alertando para alterações no aspecto dos comprimidos. As queixas técnicas se restringiam ao “esbranquiçamento” e pequenos pontos pretos na superfície dos mesmos.

Amostras foram coletadas e enviadas para exames bacteriológicos e para análises químicas para dosagens dos princípios ativos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol). Nenhuma anormalidade na concentração dos princípios ativos foi detectada. A alteração no aspecto foi a única anormalidade técnica identificada. Portanto, embora os medicamentos alterados tivessem sido administrados para pacientes com tuberculose, não houve comprometimento do tratamento.

Todos os lotes alterados foram substituídos na cidade de São Paulo no final de dezembro de 2009. Apesar destas dificuldades, não houve desabastecimento do 4-DFC no estado de São Paulo.

A fim de reduzir a influência destes eventos nos resultados do estudo, o ano de 2009, bem como os dois primeiros meses de 2010 não foram considerados.

11 ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise foram utilizados dados secundários para caracterização do contexto e para obtenção dos resultados decorrentes da implantação do novo tratamento para tuberculose.

Foi utilizada a categoria de análise “resultados”. As demais categorias, estrutura e processo, preconizadas pelo Ministério da Saúde (PNCT apud AMARAL, 2010) não foram consideradas.

11.1 DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DA ANÁLISE DOS DADOS

Foram considerados como unidades da avaliação todos os pacientes que apresentavam primeiro episódio de tuberculose (casos novos), com qualquer apresentação clínica, que haviam recebido esquema terapêutico composto por rifampicina, isoniazida e pirazinamida em janeiro a março de 2008 e rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol em janeiro a março de 2010.

A análise dos dados foi realizada em 3 etapas, descritas a seguir:

1ª etapa – estudo exploratório dos dados para classificação das Unidades de Saúde de acordo com o seu volume de atendimento.

A partir de dados exportados do sistema TBweb versão 1.6 foi criado um novo banco de dados com todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose que iniciaram tratamento no período de 01 de março a 31 de dezembro de 2008. A seguir, foram excluídos todos os casos de: a) retratamento, b) retorno após abandono, c) recidiva, d) mudança de diagnóstico e, e) todos os menores de 10 anos.

Foram mantidos no banco de dados somente os casos que receberam RHZ, pois se tratava do esquema vigente recomendado. Os indivíduos que haviam recebido somente um ou dois medicamentos e/ou que haviam recebido algum outro medicamento ativo (levofloxacino, estreptomicina, clofazimina ou claritromicina) para tuberculose não foram considerados na análise.

Após a obtenção do banco de dados com pacientes com tuberculose em tratamento com esquema recomendado, foi obtida uma listagem com os serviços de saúde que haviam

atendido estes pacientes, ou seja, tinha-se uma lista com os nomes das unidades que haviam notificado casos novos de TB e seus respectivos números de pacientes. Os serviços foram então divididos em três grupos de acordo com a frequência do atendimento. Esta divisão foi arbitrariamente definida pela investigadora. Além disso, a utilização de outros critérios poderia induzir a erros de análise tendo em vista a ampla variação na distribuição do número de atendimentos por serviço.

Os grupos foram denominados de 1, 2 e 3 de acordo com o seguinte perfil de atendimento:

- Grupo 1 – unidades de saúde que atenderam entre 1 e 10 casos
- Grupo 2 – unidades de saúde que atenderam entre 11 e 39 casos
- Grupo 3 – unidades de saúde que atenderam mais de 40 casos

O mesmo procedimento foi realizado para o período de 01 de março a 31 de dezembro de 2010, levando em consideração apenas os pacientes que haviam recebido RHZE.

Os grupos 1, 2 e 3 (pré e pós intervenção) foram comparados a fim de se verificar se havia ocorrido alguma mudança na composição dos grupos nos dois períodos.

2ª etapa – obtenção do perfil clínico-epidemiológico de cada grupo de unidades de saúde.

Após a identificação dos três grupos de unidades de saúde, os seguintes dados clínicos e epidemiológicos foram considerados para definir o perfil de usuários de cada serviço de saúde:

- Sexo,
- Faixa etária
- Raça/cor
- Escolaridade
- Ocupação
- Forma clínica da tuberculose
- Presença de diabetes
- Infecção pelo HIV
- Alcoolismo
- Uso de drogas ilícitas.

3ª etapa – obtenção dos dados sobre diagnóstico e seguimento dos doentes de acordo com a recomendação vigente.

Para cada grupo de serviços foram avaliados os seguintes aspectos:

- Tipo de diagnóstico: se o diagnóstico foi confirmado por exame bacteriológico (baciloscopia e/ou cultura para micobactéria)
- Tipo de regime: autoadministrado ou diretamente observado
- Testagem para o HIV

4ª etapa – obtenção das taxas de cura e abandono dos 3 grupos nos períodos pré e pós mudança do esquema de tratamento

Foram obtidas as taxas de cura e abandono para cada grupo nos dois períodos avaliados.

As taxas de abandono foram consideradas no 2º, 4º e 6º mês de tratamento, com o objetivo de discriminar se o abandono ocorreu ao final da fase intensiva (2º mês de tratamento) ou durante a fase de manutenção (3º ao 6º mês), uma vez que a mudança do regime terapêutico se aplica somente aos 2 primeiros meses do tratamento, isto é, fase intensiva.

As taxas de cura foram obtidas por meio do tipo de encerramento de cada paciente. No sistema TBweb são possíveis os seguintes desfechos: cura, abandono, óbito ou transferência.

As proporções foram comparadas utilizando-se o teste de igualdade de proporções, bicaudal com um nível de confiança de 95% no *software* Stata 7[®].

12 RESULTADOS

12.1 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS DE UNIDADES DE SAÚDE DE ACORDO COM O NÚMERO DE ATENDIMENTOS REALIZADOS

Nos períodos de 01 de março a 31 de dezembro de 2008 e 2010 foi observado que 526 e 548 unidades de saúde, respectivamente, atenderam entre 1 a 318 e 1 a 285 pacientes com o primeiro episódio de tuberculose. Essas unidades foram divididas em três grupos com os seguintes volumes de atendimentos, conforme apresentado anteriormente na análise exploratória dos dados:

Grupo 1 - unidades de saúde que atenderam entre 1 e 10 doentes

Grupo 2 – unidades de saúde que atenderam entre 11 e 39 doentes

Grupo 3 – unidades de saúde que atenderam mais de 40 doentes

A distribuição dos casos novos de tuberculose atendidos pelas unidades de saúde pode ser observada na tabela 1.

Tabela1 - Distribuição do atendimento dos casos novos de tuberculose nos Grupos 1, 2 e 3

	2008		2010	
	Nº serviços (%)	Pacientes atendidos (%)	Nº serviços (%)	Pacientes atendidos (%)
Grupo 1	409 (71,4)	1999 (39,5)	410 (74,8)	1942 (38,1)
Grupo 2	106 (25,7)	1904 (37,5)	128 (23,4)	2123 (41,7)
Grupo 3	11 (2,9)	1169 (23,0)	10 (1,8)	1029 (20,2)
Total	526 (100)	5072 (100)	548 (100)	5093 (100)

De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) as unidades de saúde do grupo 1 e 2 eram do tipo atenção primária. Os dois grupos juntos corresponderam a 97% e 98%, em 2008 e 2010, respectivamente, do total de serviços ambulatoriais que atenderam pacientes com TB. Todas as unidades básicas de saúde ofereceram atendimento à

tuberculose, o que confirma a consolidação do processo de descentralização na cidade de São Paulo.

As unidades do Grupo 3 corresponderam a unidades de referência e representaram 2,9% e 1,8%, em 2008 e 2010, respectivamente, do total de serviços que atenderam pessoas com TB. Do total de unidades do grupo 3, somente um serviço era referência para atendimento às pessoas vivendo com HIV/Aids.

Embora a conformação da rede de atenção à tuberculose na cidade de São Paulo privilegie a atenção primária e esteja em consonância com a recomendação nacional (Política Nacional da Atenção Básica), observa-se que um contingente considerável de casos novos de tuberculose, 23% (em 2008) e 20% (em 2010), foi acompanhado nos serviços de referência.

Os serviços de saúde de cada grupo estavam distribuídos geograficamente da seguinte forma:

Tabela 2 - Distribuição das unidades de saúde de cada grupo pelas cinco regiões da cidade de São Paulo

	2008			2010		
	Grupo 1 Nº unid (%)	Grupo 2 Nº unid (%)	Grupo 3 Nº unid (%)	Grupo 1 Nº unid (%)	Grupo 2 Nº unid (%)	Grupo 3 Nº unid (%)
C-Oeste	44 (10,7)	12 (10,9)	7 (63,6)	46 (11,3)	18 (14,0)	7 (70,0)
Leste	108 (26,5)	24 (23,0)	1 (9,1)	105 (25,5)	42 (33,0)	1 (10,0)
Norte	72 (17,5)	21 (19,4)	1 (9,1)	82 (20,1)	24 (19,0)	1 (10,0)
Sudeste	96 (23,5)	26 (24,8)	2 (18,2)	78 (19,0)	23 (17,8)	1 (10,0)
Sul	89 (21,8)	23 (21,9)	0	99 (24,1)	21 (16,2)	0
Total	409 (100)	106 (100)	11 (100)	410 (100)	128 (100)	10 (100)

Fonte: TABnet, 2011.

É possível observar que as unidades da atenção primária (grupos 1 e 2) estão distribuídas homogeneamente por todo o território da capital paulista (ver mapa de serviços de saúde na cidade de São Paulo no Anexo 1).

12.2 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS NOS GRUPOS 1, 2 E 3

Os dados demográficos para cada grupo encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Perfil demográfico dos pacientes atendidos nos 3 grupos nos anos de 2008 e 2010

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
	2008	2010	2008	2010	2008	2010
Sexo (%)						
Masc	64,5	66,5	66,8	67,1	59,9	60,7
Faixas Etárias em anos (%)						
10 - 19	8	7,1	9,3	7,5	5,6	5,7
20 - 49	68,4	67,6	69,2	69,1	67,6	65,8
50 - 69	19,3	20,6	18,1	20,3	21,7	23,3
> 70	4,3	4,7	3,4	3,1	5,1	5,2
Raça (%)						
Branca	38,4	45,3	38,3	44,8	60,5	61,2
Parda	27,5	33,4	25,9	34,1	18	24,1
Negra	9,7	11,5	10,5	12,4	6,9	8,4
Amarela	1,9	1,4	1,5	1,2	1,5	2,5
Indígena	1,9	1,5	2,9	2,2	0,4	0,5
Escolaridade por anos de estudo (%)						
Sem estudo	4,0	3,7	3,0	3,3	2,4	2,1
01 - 03	10,2	9,3	10,9	12,2	7,0	4,1
04 - 07	30,2	29,3	34,1	33,6	26,1	24,5
08 - 11	32,0	34,4	32,6	33,3	36,1	37,4
> 12anos	7,4	10,2	6,4	7,9	18,4	19,1
Ocupação (%)						
Desempregado	12,6	12,4	14,6	14,6	6,8	7,8
Com ocupação	67,5	69,1	66,9	66,6	66,8	63,2
Aposentado	6,1	5,1	9,1	6,9	4,9	9
Profissional saúde	1,4	1,6	3,2	1,6	1,4	3,6
Detento	2,9	1,7	5,7	2,5	4,2	6,1

De modo geral, para os grupos 1 e 2 observa-se uma semelhança no perfil da população

assistida. Há um predomínio de homens em todos os grupos, o que corresponde com os achados nacionais onde o sexo masculino é mais acometido que o feminino na proporção de 2:1. Este fato tem sido explicado pela maior exposição do sexo masculino ao bacilo da tuberculose, quer seja pelo convívio social ou no ambiente de trabalho, muitas vezes trabalhos associados a esforços físicos extremos, incluindo exposição às variações climáticas (varredores de rua, pedreiros, etc) com poucas condições de salubridade, além da baixa remuneração (GONCALVES, 1999).

Em todos os grupos a faixa etária mais acometida foi a de 20 a 49 anos de idade, que corresponde à população economicamente ativa. Este achado corrobora estudo feito na população do interior do estado de São Paulo, que avaliou população rural, onde os mais acometidos eram trabalhadores envolvidos com a colheita de cana de açúcar em idade produtiva (SEVERO, 2005). Estudo sobre positividade em amostras de escarro na cidade de São Paulo revelou predomínio de 2:1 para o sexo masculino e faixa etária entre 20 e 31 anos como a de maior positividade (NOGUEIRA, 2000). O mesmo resultado foi obtido em estudo epidemiológico da população assistida, entre julho de 2009 e julho de 2010, em hospital de referência em Vitória, Espírito Santo (MEDEIROS, 2012). Todos os achados reforçam a maior exposição do sexo masculino, incluindo fatores laborais, como fatores associados ao desenvolvimento da tuberculose.

Com relação à raça/cor observou-se que enquanto nos grupos 1 e 2, havia uma relação de 1:1 entre brancos:pardos/negros, no grupo 3 essa proporção era de 2,4:1 e 1,9:1 (em 2008 e 2010). Os resultados sobre a associação entre raça negra e tuberculose tem sido contraditórios na literatura. Estudo (MENEZES, 1998) realizado em Pelotas, Rio Grande do Sul, após ajustar a cor não branca e aspectos socioeconômicos, ainda mostrou uma pequena correlação entre a raça não branca e a doença. A mesma associação foi mantida após ajustar para outras morbidades como alcoolismo e HIV/Aids, sugerindo uma predisposição da raça não branca para a doença. Neste mesmo estudo, o risco para TB em pessoas de cor não branca comparado com o de cor branca foi de 4,7. Uma das possíveis explicações para esta maior vulnerabilidade está baseada historicamente pelo fato do contato com o bacilo ter sido mais tardio para as raças não brancas em relação à raça branca, o que não teria permitido a seleção de indivíduos naturalmente mais resistentes à ação deste agente infeccioso (COTRAN apud MENEZES, 1998).

A proporção de doentes que tinha entre 4 e 7 anos de escolaridade foi maior nos grupos 1 e 2, enquanto no grupo 3, havia maior proporção de indivíduos com mais de 12 anos de

estudo. Embora diferentes faixas de escolaridade tenham sido descritas em associação com a tuberculose, há um predomínio de baixa escolaridade compondo um cenário multifatorial que contribui para o desenvolvimento da doença. Em Piripiri, cidade de cerca de 60.000 habitantes ao norte do Piauí, a tuberculose esteve associada a analfabetos (68% do total de casos) (MASCARENHAS, 2005), e em Pelotas, Rio Grande do Sul, o risco de adoecimento foi inversamente proporcional à escolaridade (MENEZES, 1998).

De modo geral, os usuários do grupo 3 parecem apresentar melhores condições sociais em comparação com os grupos 1 e 2. A busca dos doentes pelas unidades especializadas, possibilitada pela melhor condição social, poderia ser explicada pelo desejo da não revelação do diagnóstico para as pessoas mais próximas com medo da reação que esta informação poderia acarretar, uma vez que além de perderem a autonomia e aceitação, poderiam enfrentar o risco de serem estigmatizadas e rejeitadas por terem a doença (SOUSA, 2010). Na tese de doutorado de Sánchez (2001), a autora menciona que os profissionais de saúde relataram estado de desânimo, ansiedade e angústia dos doentes com tuberculose e que estes sentimentos pareciam ser mais pronunciados nos pacientes dotados de “melhor condição social” e que estes se sentiam envergonhados pela doença, sentimento que poderia explicar a busca por serviços de referência.

A forma clínica predominante nos três grupos foi a pulmonar. No entanto, no grupo 3 outras apresentações foram mais frequentes quando comparados com os grupos 1 e 2. Este achado corresponde ao esperado, uma vez que formas extrapulmonares exigem serviços mais resolutivos e profissionais mais especializados.

Tabela 4 - Perfil clínico dos pacientes atendidos nos grupos 1, 2 e 3 nos dois períodos analisados.

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
	2008	2010	2008	2010	2008	2010
Formas clínicas da tuberculose						
Pulmonar	85,3	83,4	82	86,8	66,5	63,0
Pleural	7,5	8,7	8,1	6,2	10,3	11,6
Ganglionar	2,7	3,1	3,6	2,8	6,6	8,3
Miliar	0,9	0,7	1,4	0,9	0,9	1,5
Outras morbidades associadas						
Diabetes	6,1	6,2	5,7	5,0	4,6	5,5
HIV positivo	5,7	5,9	14,7	15,3	20,7	22,3

Alcoolismo	11,9	14,6*	11,5	14,3*	5,6	7,1
Outra drogadição	0,9	5,9*	1,0	8,6*	1,7	3,6*

*Comparação entre os dois períodos foi estatisticamente significativa

Tabela 5 - Análise estatística entre os frequências das morbidades associadas nos três grupos, nos dois períodos analisados.

	Comparação entre 2008 e 2010	
	Alcoolismo	Outra drogadição
Grupo 1	p = 0,0133	p = 0,0000
Grupo 2	p = 0,0110	p = 0,0000
Grupo 3	p = 0,1488	p = 0,0054

Com relação a outras morbidades, o diabetes afetou igualmente os pacientes atendidos em todos os grupos. A frequência da infecção pelo HIV foi maior nos serviços de referência, compatível com o esperado para os serviços especializados. A oferta do teste anti-HIV conforme apresentado na tabela 6, manteve-se estável no período em todos os grupos.

O uso de bebidas alcoólicas apresentou um aumento entre os dois anos em todos os grupos. O grupo 3 foi o que mostrou menor crescimento (1,54%) quando comparados com o grupo 1 (2,66%) e grupo 2 (2,76%). De modo similar, foi o uso de outras drogas. O grupo 3 teve um aumento de 1,89%, enquanto para os grupos 1 e 2, foi 5,07% e 7,62%, respectivamente.

12.3 ANÁLISE DA CONFORMIDADE DAS AÇÕES DE CONTROLE DA DOENÇA COM AS RECOMENDAÇÕES DA NORMA VIGENTE NOS GRUPOS 1, 2 E 3

Foram analisadas também o grau de conformidade das atividades de controle da tuberculose com as recomendações nacionais. Foram consideradas, pela disponibilidade da informação no SINAN, a confirmação do diagnóstico de tuberculose por exames bacteriológicos, o regime instituído (autoadministrado ou diretamente observado) e a oferta do teste anti-HIV. A tabela 6 mostra o percentual dos resultados encontrados para estas atividades.

Tabela 6 - Conformidade dos grupos com as recomendações nacionais para o controle da tuberculose

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
	2008	2010	2008	2010	2008	2010
Diagnóstico confirmado bacteriológicamente (%)	76,0	96,9	73,48	97,3	64,2	96,1
Pacientes tratados sob TDO (%)	59,3	66,8*	51,1	62,4*	20,7	29,2*
Oferta do teste anti HIV (%)	84,0	86,0	85,0	85,0	82,0	83,0

*Comparação entre os dois períodos foi estatisticamente significante

Tabela 7 - Análise estatística entre as frequências de pacientes tratados sob regime diretamente observado nos três grupos, nos dois períodos analisados.

	Comparação entre 2008 e 2010
Grupo 1	p = 0,0000
Grupo 2	p = 0,0000
Grupo 3	p = 0,0001

Com relação ao grau de conformidade das ações de controle da tuberculose com as recomendações técnicas vigentes foi observada elevação no percentual de pacientes que iniciaram o tratamento baseado em diagnóstico confirmado bacteriológicamente e também aumento do tratamento diretamente observado em todos os grupos.

Somente 1,28%, 0,94% e 1,75% dos doentes nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente, receberam o esquema com três fármacos (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) em 2010.

A realização do teste anti-HIV manteve-se estável em todos os grupos em patamares elevados, explicada pela introdução da testagem anti-HIV a todas as pessoas com tuberculose em 1998. Nesse ano, foi publicada em portaria estadual, a obrigatoriedade da oferta de teste anti-HIV para todas as pessoas com tuberculose. Desde 2008, São Paulo já apresentava níveis

elevados de testagem quando comparado à média nacional de cerca de 50% em 2008 (SINAN, MS, 2012).

12.4 DESCRIÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS (ABANDONO E CURA) NOS GRUPOS 1, 2 E 3 NOS DOIS PERÍODOS ANALISADOS

Na tabela a seguir são apresentados os percentuais de abandono. Foram considerados os segundo, quarto e sexto mês. O novo esquema terapêutico com 4 fármacos em DFC somente está indicado para os dois primeiros meses de tratamento.

Tabela 8 - Evolução dos percentuais de abandono ao longo do tratamento nos grupos 1, 2 e 3, nos dois períodos analisados

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	2008	2010	2008	2010	2008	2010
Ao final do 2º mês						
Nº pacientes	1922	1884	1823	2026	1102	986
% abandono	3,1	2,8	3,7	3,0	4,9	4,0
Ao final do 4º mês						
Nº pacientes	1928	1886	1833	2029	1112	989
% abandono	7,1	6,5	9,8	7,4*	9,9	9,1
Ao final do 6º mês						
Nº pacientes	1925	1884	1833	2024	1116	978
% abandono	11,1	10,6	14,0	12,0	13,8	11,6

*Comparação entre os dois períodos foi estatisticamente significativa

Embora seja possível observar uma pequena tendência de diminuição do abandono ao final do 2º mês, não houve significância estatística (conforme mostra a tabela 9) entre os resultados encontrados em 2008 e 2010.

Tabela 9: Análise estatística entre as taxas de abandono nos três grupos nos dois períodos

	Comparação entre 2008 e 2010
Abandono ao 2º mês	
Grupo 1	p = 0,0635
Grupo 2	p = 0,2119
Grupo 3	p = 0,2987
Abandono ao 4º mês	
Grupo 1	p = 0,4698
Grupo 2	p = 0,0083
Grupo 3	p = 0,5380
Abandono ao 6º mês	
Grupo 1	p = 0,5784
Grupo 2	p = 0,0570
Grupo 3	p = 0,1225

Nos dois períodos analisados o maior percentual de abandono aconteceu entre o 4º e o 6º mês de tratamento, que corresponde à fase de manutenção e, portanto, sem mudança do esquema terapêutico. Esse achado foi compatível com outros estudos (FERREIRA, 2004; ALMEIDA, 2006; CORTEZI, 2006; NATAL, 1999) que apontam os meses posteriores à fase de ataque como os mais críticos para ocorrência do abandono, explicada pela melhora clínica dos sintomas da tuberculose, falta de conhecimento sobre a necessidade de continuar o tratamento até 6 meses e falta de estímulo em relação ao tratamento.

Com relação ao desfecho clínico cura, a tabela 10 mostra o percentual obtido por meio da variável “tipo de encerramento” ao final do tratamento da TB.

Tabela 10: Percentuais de cura nos três grupos, nos períodos de 2008 e 2010.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	2008 n= 1999	2010 n=1942	2008 n=1904	2010 n=2123	2008 n=1169	2010 n=1029
Nº pacientes	1987	1913	1894	2068	1155	959
Cura (%)	75,0	78,7*	72,7	76,1*	68,1	67,7

* Comparação entre os dois períodos foi estatisticamente significante

Tabela 11: Análise estatística entre as taxas de cura nos três grupos, nos dois períodos analisados.

	Comparação entre 2008 e 2010
Grupo 1	p = 0,0072
Grupo 2	p = 0,0126
Grupo 3	p = 0,8522

Observa-se pela análise estatística univariada que houve aumento da cura somente nos grupos 1 e 2 . Além disso, nos dois períodos analisados, os grupos 1 e 2 apresentaram taxas de cura mais elevadas em relação ao grupo 3, como era esperado, uma vez que as apresentações extrapulmonares tendem a apresentar menores taxas de sucesso terapêutico, quer seja pelo diagnóstico tardio da doença, quer seja pelo maior grau de comprometimento imunológico, como é o caso da forma miliar ou disseminada. Na tabela 12 observa-se que os grupos 1 e 2 curaram mais que o grupo 3 nos dois anos analisados.

Tabela 12: Análise estatística das taxas de cura entre os grupos 1, 2 e 3 nos períodos analisados.

	2008	2010
Grupo 1 versus Grupo 2	p = 0,0836	p = 0,0493
Grupo 1 versus Grupo 3	p < 0,001	p < 0,001
Grupo 2 versus Grupo 3	p = 0,0067	P < 0,001

Tabela 13: Comparação das taxas de cura entre os grupos nos períodos 2008 e 2010 segundo aspectos clínicos e epidemiológicos.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Cura geral (%)	75,0	78,7*	72,7	76,1*	68,1	67,7
Forma pulmonar	75,3	78,3*	73,1	76,0*	66,8	65,2
Outras formas	74,5	81,5	71,0	77,4	71,5	72,1

HIV positivo	41,7	48,7	60,2	61,8	42,2	42,1
HIV negativo	84,2	86,5	81,0	85,4*	76,9	77,6
Com TDO	87,0	86,9	82,6	83,9	71,5	68,7
Sem TDO	66,9	67,5	67,8	68,1	75,6	70,3*
Alcoolismo	59,2	64,8	63,2	63,3	50,8	54,8
Sem alcoolismo	77,2	81,1*	73,9	78,2*	69,1	68,7
Drogadição	41,2	62,6	55,6	59,8	45,0	45,7
Sem drogadição	75,4	79,8*	72,8	77,6*	68,5	68,5
Escolaridade entre 4 e 7 anos	76,9	80,7	73,0	75,7	69,3	65,5
Escolaridade entre 8 e 11 anos	81,1	81,2	78,1	77,8	72,0	79,1*
Escolaridade entre 12 e 14 anos	86,3	88,5	79,2	88,5	81,3	91,2*

*Comparação entre os dois períodos foi estatisticamente significativa

A análise estatística dos resultados encontrados na tabela 13 mostrou:

- Houve um aumento global da taxa de cura, entre os anos de 2008 e 2010, nos grupos 1 e 2. O mesmo não ocorreu no grupo 3.
- Dentro dos grupos 1 e 2, o aumento da taxa de cura foi observada em pacientes com apresentação pulmonar, sem relato de uso de álcool ou outra droga.
- No grupo 3, embora não tenha ocorrido aumento da taxa de cura global, houve aumento da cura nos pacientes com 8 a 14 anos de escolaridade e diminuição nos pacientes em regime de tratamento auto administrado.
- A taxa de cura manteve-se inalterada entre os dois períodos analisados nos indivíduos que apresentavam formas não pulmonares de tuberculose, eram HIV positivos, estavam sob regime diretamente observado, relatavam uso de álcool e outras drogas e tinham entre 4 e 7 anos de estudo.

Foi observado também que o desfecho falência terapêutica (positivação do escarro após negativação ou manutenção da positividade no 4º mês de tratamento) manteve-se inalterado nos 3 grupos, assim como a ocorrência de TB multirresistente nos dois períodos analisados, conforme mostra a tabela 14.

Tabela 14. Frequência de casos encerrados por falência nos três grupos nos períodos analisados

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	2008	2010	2008	2010	2008	2010
Falência (%)	0,5	0,2	0,4	0,4	1,8	2,9
TB MDR	0,2	0,05	0,05	0,1	0,7	0,9

13 DISCUSSÃO

Se por um lado, os serviços de referência cumpriram o mandato de atender casos de maior complexidade clínica, confirmada pela maior frequência de formas clínicas extrapulmonares, por outro lado não referenciavam os pacientes, virgens de tratamento ou não, para as unidades básicas retendo-os até o final do tratamento, contrariando dessa forma a recomendação vigente que orienta os serviços a “encaminhar, após a avaliação clínica, os casos para... continuidade de tratamento” (PNCT, 2011)

O grupo 3, constituído por unidades especializadas, diagnosticou e tratou mais casos de tuberculose com apresentações extrapulmonares. Embora tenha atendido pacientes do ponto de vista social, mais favorecidos caracterizados pela maior escolaridade, atingiu menores taxas de cura e abandono quando comparados aos outros dois grupos, sendo que nos pacientes em regime autoadministrado apresentou redução nas taxas de cura. Ainda que tenha aumentado a realização do tratamento diretamente observado em 2010, quando comparado à 2008, o grupo 3 realizou mais tratamento auto administrado que os demais grupos. Estudo qualitativo (TERRA, 2008) sobre tratamento diretamente observado na perspectiva dos profissionais de saúde cita o TDO como indicado para os pacientes “rebeldes, complicados e complexos, sem consciência da doença”, o que poderia explicar a menor realização nos serviços especializados, uma vez que eram acessados por pacientes aparentemente mais diferenciados.

Sobre a conformidade das ações recomendadas pelo PNCT, em especial no que diz respeito ao diagnóstico confirmado por exames bacteriológicos (baciloscopia ou cultura para micobacteria) e realização do tratamento diretamente observado observa-se um aumento para estas duas variáveis. Esta melhoria na qualidade do cuidado poderia ser explicada pelo efeito positivo e indireto da introdução de uma nova tecnologia em saúde (novo tratamento). Essa mudança poderia estar baseada na utilização do conhecimento científico como instrumento essencial para a resolução dos problemas e a construção de um cuidado mais qualificado (NOVAES, 2000). Em decorrência disso há uma aproximação entre a ciência (introdução de um novo regime de tratamento) e a técnica, resultando numa relação de causa e efeito entre o pensar e o agir. Nessa perspectiva a introdução de uma nova tecnologia em saúde acrescida da atualização das recomendações nacionais para o controle da tuberculose agitou o contexto programático reiterando as boas práticas clínicas.

Quando os grupos são analisados separadamente comparando o período com o esquema com 3 fármacos e posteriormente com 4 fármacos, observamos que não há mudanças nas taxas de abandono. Essa observação poderia ser explicada pelo fato de que o programa de tuberculose de São Paulo já encontrava-se altamente qualificado quando da mudança de tratamento, o que dificultaria o incremento de qualquer percentual de êxito. Além disso, os casos de abandono ao tratamento já eram exaustivamente rastreados.

14 CONCLUSÕES

O atendimento à pessoa com tuberculose na cidade de São Paulo por todas as unidades básicas de saúde confirma a consolidação, iniciada na primeira década deste milênio, do processo de descentralização das ações de controle da doença no município. Nos dois períodos avaliados, todas as unidades básicas tinham atendido pelo menos um caso novo de tuberculose.

Nas unidades de atenção primária ocorreu elevação das taxas de cura após a introdução do novo esquema de tratamento.

Unidades secundárias e/ou especializadas, vinculadas a complexos hospitalares ou ambulatórios de especialidades, ainda respondiam pelo atendimento de grande volume (20 a 23%) de pacientes com o primeiro episódio de tuberculose e não apresentou aumento da taxa de cura com a introdução do novo tratamento. Nos pacientes com regime autoadministrado mostrou redução da taxa de cura.

A não alteração das taxas de abandono nos três grupos poderia ser explicada pelo elevado grau de desempenho do programa de tuberculose da cidade de São Paulo já alcançado anteriormente à implantação do esquema 4-DFC e que a melhoria desses indicadores poderia estar relacionada à lógica multifatorial causadora da tuberculose e, que portanto, sua cura também se relaciona a outros fatores além da medicalização da doença (Carrillo apud Sanchez, 2007).

A melhoria da taxa de cura observada nos grupos 1 e 2 corresponde ao melhor desempenho das unidades básicas de saúde onde de modo geral as recomendações nacionais são mais estritamente seguidas e apresentam uma proporção mais adequada de profissionais de saúde por paciente com TB quando comparadas às unidades de saúde especializadas.

Não é possível garantir que a elevação na taxa de cura nos grupos 1 e 2 tenha sido ocasionada pela introdução do novo regime terapêutico, mas é possível que a mudança no tratamento após 30 anos tenha possibilitado a retomada do cuidado para uma doença que circula e se dissemina quase silenciosamente pela comunidade.

15 RECOMENDAÇÕES

Os resultados deste estudo, considerando o local em que foi realizado, o contexto organizacional com seu elevado grau de estruturação da rede de atenção à pessoa com tuberculose, a robustez do sistema de informação, quer seja no que se refere à completude, como também na qualidade da vigilância, revela que a implantação do novo esquema de tratamento para tuberculose com comprimidos em doses fixas combinadas não modificou a ocorrência do abandono, conforme relatos da literatura.

É possível que em contextos menos organizados, a oferta de comprimidos nessas apresentações possa facilitar a operacionalização do programa de tuberculose, melhorar a qualidade da prescrição médica, aumentar a adesão de profissionais de saúde e de pacientes levando ao aumento da cura pela facilidade da ingestão dos comprimidos em doses fixas combinadas.

Nesse sentido, estudos comparando a introdução de novas tecnologias de saúde em cenários diferentes, considerando variáveis relacionadas aos recursos disponíveis e aos processos, poderiam ser realizados com o objetivo de orientar gestores e profissionais de saúde sobre oportunidades e fragilidades do contexto em que se inserem.

16 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DA AVALIAÇÃO

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP, sob CAAE: 0110.0.031.000-11 e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde da cidade de São Paulo, cumprindo os princípios éticos preconizados pela Resolução 196/96 do CNS – Conselho Nacional de Saúde Brasil (Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, 1996).

REFERÊNCIAS

- ACOCELLA G. **Studies of bioavailability in man.** Bull Int Union Tuberc Lung Dis (1998), 64: 40-42.
- AGRAVAL SHRUTIDEVI et al. **Assessment of bioequivalence of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels.** International Journal of Pharmaceutics 233 (2002) 169–177.
- ALMEIDA SAD, **Abandono ao tratamento da tuberculose em duas unidades de referência de Campo Grande, MS-2002 e 2003.** Bol Pneumol Sanit 2006; 14(3): 167-171
- AMARAL AS, 2010. **Avaliação da Descentralização do Programa de Controle da Tuberculose do Nível Secundário para o Nível Primário do Sistema de Saúde de Dourados-MS** Saúde Soc. São Paulo, v.19, n.4, p.794-802.2010
- ARNADOTTIR, T. **Tuberculosis and Public Health, Policy and Principles in tuberculosis control**, Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2009. – page 18 e 52
- BANGALORE S et al. **Fixed dose combination improve medication compliance: a meta-analysis.** The American Journal of Medicine (2007) 120, 713-719.
- BARRETO Jr, IF. **Reforma do Sistema de Saúde e as novas atribuições do gestor estadual.** São Paulo Perspec. vol.18 no.3 São Paulo July/Sept. 2004)
- BARTACEK A et al on behalf of the Rimstar 4FDC Study Group. **Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis.** Int J Tuberc Lung Dis 2009, 13 (6): 760-766.
- BLOMBERG B and FOURIE B. **Fixed dose combination drugs for TB. Application in Standardised treatment regimens.,** Drugs 2003; 63(3): 535-553.

BLOMBERG B et al. **Informal consultation on 4DFC compliant with WHO Model list of essential drugs.** Geneva. Switzerland, 15-17 august 2001. Geneva: UNDP, World bank, WHO Special programme for research & Training in Tropical Diseases (TDR); 2002. Report no.: TDR/TB/02.1, WHO/CDS/TB/2002.99 . Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/publications/publications/4fdc.htm>> acessado em 20.nov.2010.

BODSTEIN, R, **The complexity of the discussion on effectiveness and evidence in health promotion practices.** IUHPE – Promotion & Education Supplement 1, 2007: 16-20.

BODSTEIN, R. **Atenção básica na agenda da saúde.** Ciência e Saúde Coletiva, ano/vol7.número 003. Associação Brasileira de Pós graduação em Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, Brasil, pp 401, 412, 2002.

Boletim TB, 2011. Disponível em <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/boletim_tuberculose_2011_1335464303.pdf>, acessado em 15 de julho de 2011.

BRAGA, JU; BARRETO ÂNGELA MW; HIJAR, MA. **Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97.** IERDTB. Parte III; Principais resultados. Bol Pneumol Sanit 2002 jul/dez, 10(2): 78-84).

CAMINERO, JA y FARGA, V. **Tuberculosis**, 2011, 3ra edición, pag 9

CONTANDRIOPOULOS A, 2006. **Avaliando a institucionalização da avaliação.** *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 3, p. 705-711, jul.-set. 2006.

CORTEZI, MD; SILVA. MV da. **Abandono do tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados com HIV, em Itajaí, Santa Catarina, 1999 - 2004.** Bol. Pneumol. Sanit., v.14, n.3, p.145-152, dez 2006.

DEKKER, THEO G AND LOTTER, ANTONI P. **Anti-tuberculosis 4FDC tablets – mystery to chemistry .** Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 205-206.

DONABEDIAN, A. **The seven pillars of quality.** Arch Pathol Lab Med. 1990; 114: 1115-1118.

ELLARD, GA. **Variations between individuals and population in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis.** Clin Pharmacol Ther 1976; 19 (5Pt2): 610-25).

FERREIRA SMB, **Tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil (1998-2000): distribuição espacial.** Epidemiol Serv Saúde.v.13 n.3. Brasília,set 2004

FOX, W; ELLARD, GA; MITCHINSON, DA. **Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications.** Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3 (10 Suppl.2): S231-79.)

Global Plan to Stop TB, 2001. Disponível em: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GLOBAL_PLAN_TO_STOP_TB_2001_2005.pdf, acessado em 05 de setembro de 2012.

GRAVENDEEL, JMT et al. **Preliminary results of an operational Field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonésia.** Tuberculosis (2003)83, 183-186.

GONÇALVES, H; COSTA, JSD; MENEZES, AM B; KNAUTH, D; LEAL, OF. **Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: na perspectiva do paciente.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 15(4):777-787, out-dez, 1999

HIJAR, MA; GERHARDT, G; TEIXEIRA, GM; PROCÓPIO, MJ. **Retrospecto do Controle da tuberculose no Brasil.** Rev saúde Pública 2007;41 (supl.1): 50-58)

HUNTER, DJ. **Effective Practice.** Short Communication. Journal of Evaluation in Clinical Practice, (1995) 1, 2: 131-134.

IBGE, Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sp#>>, acessado em 23/11/2010.

International Union against TB e Lung Disease. **Anti-tuberculosis regimens of chemotherapy. Recommendations from the Committee on treatment of the International Union against TB e Lung Disease.** Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988; 63(2):60-64

LAVOR, EP. **Estudo de pré-formulação para dose fixa combinada para tuberculostáticos – rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (4 em 1).** Disponível em: <http://bdtd.bczm.ufrn.br/tesesimplificado/tde_arquivos/33/TDE-2011-05-03T231253Z-3393/Publico/EdilenePL_DISSERT.pdf>, acessado em 14 de junho de 2012.

MASCARENHAS, MDM; ARAUJO, LM e GOMES, KRO. **Perfil epidemiológico da tuberculose entre casos notificados no Município de Piripiri, Estado do Piauí, Brasil.** Epidemiol. Serv. Saúde [online]. 2005, vol.14, n.1 [citado 2012-06-24], pp. 7-14. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742005000100002&lng=pt&nrm=iso>, acessado em 17 de junho de 2012.

MEDEIROS, CJ PRETTI, CBO e NICOLE, AG **Demographic and clinical characteristics of tuberculosis cases notified by the Center for Hospital Epidemiology of the Municipality of Vitória, State of Espirito Santo, Brazil, 2009-2010.** Epidemiol. Serv. Saúde, mar. 2012, vol.21, no.1, p.159-166. ISSN 1679-4974.

MENEZES, AB; COSTA, JD; GONCALVES, HG; MORRIS, S. **Incidência e fatores de risco para tuberculose em Pelotas, uma cidade no Sul do Brasil.** Rev. Bras. Epidemiol. Vol. 1, Nº 1, 1998

MITCHINSON, DA. **Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint.** British Medical Journal, 1965, 1: 1331-1338.

MONEDERO I and CAMINERO JA. **Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review.** Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15 (4): 433-439, 2011.

MOULDING, T; DUTT, AK and REICHMAN, LB. **Fixed dose combination of antituberculosis medications do prevent drug resistance.** Ann Intern Med 1995; 122: 951-954.

NATAL, S et al. **Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose.** Boletim de Pneumologia Sanitária, v. 7, n. 1, jan./jun. 1999.

NOGUEIRA, PA; ABRAHAO, RCM e MALUCELLI, MIC. **Analysis of sputum examinations results provided by health units. hospitais and jails of São Paulo city for the diagnosis of tuberculosis.** Inf. Epidemiol. Sus, Dec. 2000, vol.9, no.4, p.263-271. ISSN 0104-1673.

NOVAES, HMD. **Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde.** Rev Saúde Pública 2000;34(5):547-59).

PNCT/SVS/MS, 2006. **Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose, Brasil, 2007-2015.** Disponível em: <new.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task...>, acessado em 15 de junho de 2012.

PNCT, 2011. Apresentação padrão do PNCT. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apresentacao_dia_mundial_tb_26_03_12.pdf>, acessado em 28 de março de 2012.

PNCT, 2011. **Manual de recomendações para o controle a tuberculose no Brasil, 2011,** pag 175.

PATTON, MQ, **Utilization Focused Evaluation,** Beverly Hills, CA: Sage Publications, 1978.

Rede TB. **A história da tuberculose.** Disponível em: <<http://redetb.org/a-historia-da-tuberculose>>, acessado em 15 de junho de 2012.

RIEDER HL Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999. In: Arnadottir,Thuridur. **Tuberculosis and Public Health, Policy and Principles in tuberculosis control**, Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2009. – page 18

Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/suvis/index.php?p=7345>, acessado em 12 de março de 2012.

Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Disponível em http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/planejamento/organizacoes_sociais/index.php?p=14921, acessado em 27 de março de 2012.

SEVERO, NPF e LEITE CQF. **Caracterização da população portadora de tuberculose do município de Américo Brasiliense/SP, no período de 1992 a 2002**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Vol. 26, No 1 (2005)

SINGH, S et al. **A critical review of the probable reasons for the poor/variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problem**. Int J Pharm 2001; 228: 5–17.

SINGH, S et al. **A pilot stability study on four-drug fixed dose combination anti-tuberculosis products**. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 298–303.

SOUSA SS, **Representações sociais sobre a tuberculose**. Acta Paul Enferm 2010; 23(1):23-8).

SU, W-J and PERNG, RP. **Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two year follow-up**. Int J Tuberc Lung Dis, 2002. 6(11): 1029-1032).

SURYANTO, AA et al. **Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonésia?** Int J Tuberc Lung Dis 2008, 12 (2): 174-179)

TABnet, 2011. Disponível em:
<http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/cgi/deftohtm.exe?secretarias/saude/TABNET/POP/pop.def>,
acessado em 24 de março de 2012.

TANEMBAUM, S. **Knowing and Acting in Medical Practice: The Epistemological Politics of Outcomes Research.** Journal of Health Politics. Policy and law, Vol. 19, No. 1 , Spring 1994.

TEO, SK. **Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamid (Rifater) in the initial phase of chemotherapy in three 6 month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a Five year follow up report.** Int J Tuberc Lung Dis. 1999; 3(2) 126-32).

TERRA MF, 2008. Rev Lat-am Enferm 2008.

Toman's Tuberculosis, **Case Detection, treatment and monitoring** , WHO Geneve, 2002.

WEISS, CH (1998). Understanding the Program. In: Evaluation – Methods for studying Programs and Policies. 2nd Edition. New Jersey: Prentice Hall. In: Bodstein, Regina, **The complexity of the discussion on effectiveness and evidence in health promotion practices.** IUHPE – Promotion & Education Supplement 1, 2007, page 16

WHO. Global Tuberculosis Control 2011, Geneve, Switzerland, 2011.

WHO. Bulletin. **A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India.** Bull WHO. 1959;21:51-144.

World Health Organization (WHO), Tuberculosis Unit. **Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes.** WHO/TUB/91.161. Geneve, Switzerland: WHO, 1991

World Health Organization (WHO)/ IUATLD. **The promise and reality of fixed dose combinations with rifampicin: a joint statement of the IUATLD and the tuberculosis Programme of the WHO.** *Tuber Lung Disease* 1994; 75 (3): 180-1.

WHO. WHO Expert Committee on Specification of Pharmaceutical preparations. **Thirty-fifth report. Annex 9: multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability.** Geneva: WHO, 1996. Report no.: WHO technical Report Series. No.: 863. Disponível em: <<http://www.who.int?medicines/library/qsm/manual-on-marketing/multisource-annex3.html>>, acessado em 15.março.2012.

WHO. **Operational guide for national tuberculosis control programs on the introduction and use of fixed dose combination drugs.** Geneva, Switzerland: WHO, 2002.

WHO. **The selection and use of essential medicines.** WHO Technical report series. Geneva, Switzerland: WHO, 2002

World Health Organization (WHO). **Global Tuberculosis Control: Epidemiology, Strategy, Financing.** Geneva: World Health Organization; 2009.

ZWOLSKA-KWIEK Z et al. **Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from fixed dose combination capsules.** *Int J Tuberc Lung Dis* 1998. 2(10): 824-830).

ZWOLSKA-KWIEK Z and NIEMIROWSKA-MIKULSKA H. **Bioavailability of rifampicin and isoniazid from Rifamazid produced by Polfa, Poland.** *AM Rev Resp Dis* 1990; 141: 4/2, A 439).

ANEXO - MAPA DE DISTRIBUIÇÃO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE NA CIDADE DE SÃO PAULO

