

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

PRÉMIO THOMÉ VILLAR/BOEHRINGER INGELHEIM, 1998
THOMÉ VILLAR/BOEHRINGER INGELHEIM AWARD, 1998

Tuberculose*

Quem são os doentes que não cumprem os tratamentos?

RAQUEL DE ALMEIDA FERREIRA DUARTE BESSA DE MELO

Biomedical advances are essential but alone are insufficient for control of tuberculosis – the human element remains critical

Lee Reichman

INTRODUÇÃO

O que é a tuberculose?

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MT). A sua transmissão é feita indivíduo a indivíduo através de pequenas gotículas do ar exalado pelo doente bacilífero. Estas pequenas partículas (1 a 5 microns de diâmetro) podem manter-se em suspensão no ar durante algumas horas. A infecção inicia-se após a inalação do bacilo com a sua multiplicação nos macrófagos alveolares, e entrada na corrente sanguínea. No entanto, o sistema imune habitualmente evita o desenvolvimento de doença. Cerca de 10% das

pessoas infectadas irão desenvolver doença em alguma altura das suas vidas, mas o risco é consideravelmente maior em doentes imunocomprometidos. Embora na grande maioria dos casos a tuberculose tenha uma localização preferencial no pulmão, pode ocorrer em qualquer outro órgão ou ser mesmo disseminada (1,2,3).

A disseminação da tuberculose numa comunidade, pode representar-se por uma curva semelhante à que se observa quando doenças infecciosas de curta duração, como o sarampo, são introduzidas pela primeira vez numa comunidade susceptível. Os índices de morbilidade podem representar-se pela "curva secular da tuberculose" em que cada fase é medida em décadas e são necessários 300 anos para

* Trabalho vencedor do PRÉMIO THOMÉ VILLAR/BOEHRINGER INGELHEIM, Secção A (1998)

Recebido para publicação: 99.11.24

se completar cada área da curva numa determinada zona geográfica (4). Esta situação deve-se:

1. ao longo período de incubação da doença,
2. à possibilidade do bacilo se manter num estado de latência nos tecidos durante muito tempo,
3. à cronicidade da doença, permitindo que os doentes a possam transmitir durante muito tempo.

Mas, é só no século XVIII que a tuberculose é realmente "descoberta". Várias contribuições científicas foram importantes: os métodos de investigação semiológica (Auenbrugger e Laennec), o aperfeiçoamento da microscopia óptica e o desenvolvimento da histopatologia (Langherans, Friedlander), a descoberta dos raios X (Roentgen) e a identificação do agente causal por Robert Koch (4,5).



Fig. 1 - Curva secular das epidemias (4)

A evolução da tuberculose no mundo

A tuberculose tem acompanhado a evolução das sociedades humanas, tendo tido ao longo dos séculos interpretações mais ou menos obscuras ou sobrenaturais. Os tratamentos iniciais baseavam-se em ritos exorcizantes. O estudo sistematizado do doente com a Escola Hipocrática permitiu reconhecer características particulares da doença com definição de medidas terapêuticas e preventivas causais. É nesta altura que a tuberculose perde o seu carácter divino e é percebido o conceito de contagiosidade (4,5).

Durante a Idade Média há uma estagnação e mesmo retrocesso de todo este pensamento científico que só retorna no período Renascentista.

A mortalidade diminuiu um pouco a seguir a esta descoberta para logo voltar a subir após a 1ª Grande Guerra com o advento da revolução industrial (4,5).

Em 1950, com o início da terapêutica antibacilar verificou-se uma diminuição da mortalidade por tuberculose.

Em 1989, os *Centers for Disease Control* (CDC) anunciam o objectivo de eliminar a tuberculose dos Estados Unidos até o ano 2010. Em 1992 é criado o plano de acção nacional de combate à tuberculose multirresistente nos Estados Unidos por causa dos números crescentes de tuberculose multirresistente (TBMR). Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declara como *emergência global* a luta contra a tuberculose.

A emergência de TBMR, definida como resistência a pelo menos isoniazida e rifampicina, tem sido motivo de preocupação mundial. A magnitude do problema não é completamente conhecida. No entanto, os dados existentes apontam para que a TBMR esteja a tornar-se uma ameaça de saúde pública particularmente em áreas de grande prevalência de tuberculose e com programas de controlo da situação insuficientes.

As medidas gerais recomendadas pelos CDC foram um aumento da supervisão do tratamento para diminuir as interrupções ou abandonos e a administração de um número de drogas adequadas no tratamento inicial para evitar o desenvolvimento de resistências.

Organização da luta contra a tuberculose em Portugal

Em Portugal, no século passado, e à semelhança de outros países europeus, a tuberculose era uma importante causa de morte. Em 1898 calculava-se entre 15000 e 20000 o número de mortes por ano por tuberculose.

Em 1862 é criado o primeiro hospital para tuberculosos no Funchal. Outros sanatórios vão sendo criados, mas sem diminuição da mortalidade por esta doença. Em 1899, a rainha D. Amélia toma a seu cargo a organização da luta anti-tuberculosa em Portugal (6).

É neste ano constituída a Sociedade de Assistência Nacional aos Tuberculosos (ANT) instituição a ser responsabilizada pela luta contra a tuberculose. São posteriormente criadas sub-comissões destinadas à informação, angariação de fundos, estudo da evolução epidemiológica da tuberculose em Portugal e a implementação de medidas higiénicas e profilácticas necessárias ao seu combate.

O tratamento da tuberculose baseava-se em medidas de higiene e dietética. O pilar da luta anti-tuberculosa eram os sanatórios, onde para além do repouso, bom ar e alimentação se praticavam técnicas tais como pneu-

motorax artificial, oleotorax, corte de aderências, frenicectomia, toracoplastia e pleurotomia.

É criado o primeiro dispensário em 1901 com a filosofia de providenciar profilaxia, tratamento e assistência social. Passa-se a efectuar no dispensário colheitas de expectoração para pesquisa de MT. Nos anos seguintes e até à implementação da República surgiram dispensários por todo o país, para além de sanatórios.

Após a implantação da República, e durante cerca de 20 anos, associado à crise económica causada pela mudança de regime e a 1ª Guerra Mundial, houve uma estagnação de toda a organização.

Em 1931 é criada uma nova abordagem de tratamento e controlo da doença, valorizando os dispensários e o tratamento ambulatorial. É criada uma vasta rede nacional de dispensários.

Nos anos 70 começam a fechar-se os sanatórios e cresce de importância a actividade dispensarial. O dispensário tinha como missão receber os doentes, confirmar a doença, investigar os contactos, proceder ao tratamento destes ou à instituição da quimioprofilaxia, a vacinação dos recém-nascidos, ao rastreio específico e a campanhas de informação junto das populações de risco (7).

O actual Plano de Luta Contra a Tuberculose especifica um regime terapêutico inicial com três ou quatro drogas, (isoniazida, rifampicina, pirazinamida/etambutol ou estreptomina) nos primeiros dois meses, seguidos de quatro meses de isoniazida e rifampicina. São efectuadas algumas variações a este regime em situações particulares. O diagnóstico de tuberculose é efectuado por identificação bacteriológica. O antibiograma não é uma análise de rotina, sendo realizada apenas nos retratamentos e nas falhas terapêuticas (baciloscopias positivas após cinco meses de tratamento). Existe um laboratório de referência nacional, responsável pelo controlo de qualidade das técnicas laboratoriais, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (8).

A prevenção da tuberculose em Portugal consiste na detecção precoce de casos, tratamento eficaz e vigilância dos contactos, na vacinação de BCG ao nascimento.

A quimioprofilaxia é efectuada nas crianças com menos de 5 anos, conviventes de doentes bacilíferos, e em situação de imunodepressão (8).

Como é feita a declaração da tuberculose em Portugal ?

As múltiplas fontes de informação a nível internacional, com diferentes taxas de detecção de casos nos diferentes países dificulta a interpretação global da situação. É uma preocupação internacional a metodologia de notificação da tuberculose (9).

Em Portugal, existem três fontes principais de informação sobre tuberculose (10):

1. O Sistema de Declaração Obrigatória de Doenças Transmissíveis (DDO): baseia-se na notificação médica, de casos de tuberculose identificados em qualquer serviço, médico, público ou privado. Inclui apenas a tuberculose pulmonar,

respiratória não pulmonar, do sistema nervoso central e meníngea, e a forma disseminada. Nesta notificação não são individualizados os casos novos e retratamentos.

2. O Sistema Intrínseco do Programa da Tuberculose (SIT): baseado na notificação médica efectuada nos serviços prestadores de cuidados específicos com a responsabilidade da luta anti-tuberculosa (CDP). São incluídas todas as formas de tuberculose, individualizando-se casos novos e retratamentos.
3. O Sistema de Vigilância da Tuberculose Multirresistente: este sistema está incluído no Sistema de Alerta e Resposta Apropriada (SARA) e tem por base a notificação laboratorial. Esta informação é prestada pelos laboratórios que estudam a sensibilidade aos antibacilares. Cada caso notificado origina um inquérito clínico e epidemiológico.

QUADRO I

Principais características dos sistemas de informação (10)

	DDO	SIT	TBMR
Periodicidade de notificação	Diária	Trimestral	Diária
Origem da notificação	Médico (qualquer serviço)	Médico (CDP)	Laboratório
Formas de TB e detecção máxima possível	Respiratórias e SNC-80% dos casos	Todas 100% dos casos	Apenas TBMR
Informação clínico-laboratorial	* (laboratorial)	+++ (clínica, laboratorial, tratamento)	+++ (laboratorial e clínica por inquérito)
Informação epidemiológica	++	++	+++ por inquérito
Informação sobre o resultado	Não	Sim	Não
Informação sobre a resposta do dispositivo de luta contra a tuberculose	-	+++ (planos de acção sub-regionais)	+++ (alerta e resposta rápida)

Dados actuais sobre a tuberculose

Apesar dos planos para controlo da doença, esta continua a aumentar a nível mundial. Actualmente, espera-se que a incidência de tuberculose aumente, de 8,8 milhões de casos em 1995, para 10,2 milhões de casos no ano 2000 e 11,9 milhões de casos no ano 2005. Durante o ano de 1995 ocorreram 3 milhões de mortes atribuíveis à tuberculose, esperando-se que este número aumente para 3,5 milhões no ano 2000.

Analisando a taxa de incidência em alguns países Europeus, entre 1975 e 1996 verificamos que a tuberculose diminuiu em todos eles, excepto em Espanha onde se pode observar um aumento (Fig.3).

Em Portugal, a incidência de tuberculose tem revelado valores superiores a mais do dobro dos países Europeus.

Quando avaliamos a incidência de tuberculose por distrito, verificamos que o distrito do Porto é um dos

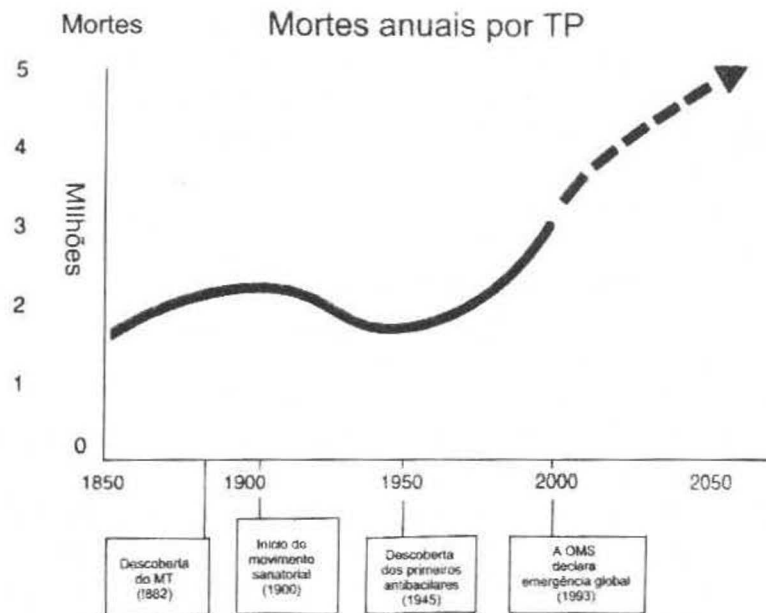


Fig. 2 – Mortes anuais por TP

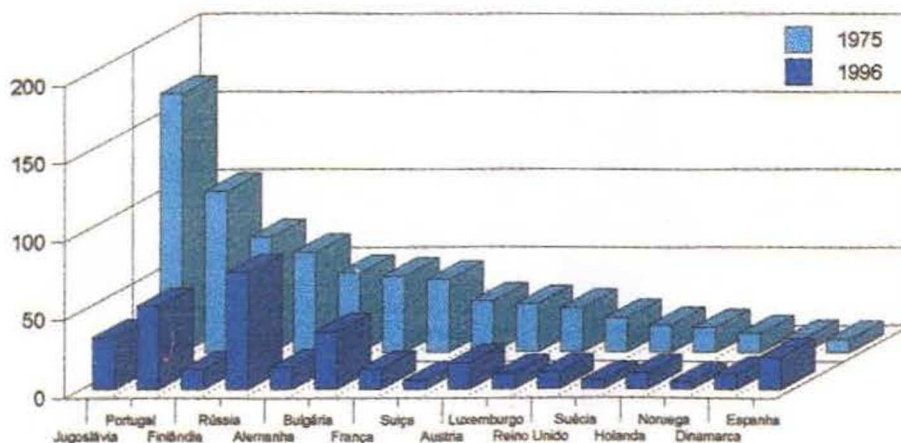


Fig. 3 – Incidência da tuberculose em alguns países europeus

QUADRO II

Taxa de incidência (/100000 hab) de casos novos de tuberculose (todas as formas), 1993-1997 (10)

	1993	1994	1995	1996	1997
Incidência	49,6	51,1	49,8	46,9	45,3

pontos problemáticos da tuberculose nacional a par de Faro e Lisboa (Fig.4) (12,13).

Causas do aumento mundial da tuberculose

As causas mais importantes do aumento mundial da tuberculose são alvo de discussão: i) má aderência ao tratamento, ii) diagnóstico e tratamento inadequado, iii) migração, iv) infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV) e v) auto-administração do tratamento.

Nos últimos anos têm sido descritos numerosos surtos epidémicos de tuberculose multirresistente, especialmente de transmissão nosocomial. Tem-se verificado um aumento das resistências primárias e das secundárias (14). A infecção pelo HIV, más condições sócio-económicas, má aderência à terapêutica, redução dos programas de vigilância nosocomial e extranosocomial têm sido apontados como factores importantes neste aumento da tuberculose multirresistente.

Vários estudos têm descrito medidas para melhorar a aderência à terapêutica. Estas medidas têm sido

dirigidas sobretudo para dois grandes grupos de risco, os indivíduos infectados pelo HIV e doentes com má situação sócio-económica (16,17).

Mas, reconhecidamente, a causa mais preocupante de insucesso no controle da tuberculose é a não aderência ao tratamento. Calcula-se que cerca de 25% dos doentes que iniciam o tratamento, não o completam correctamente (1).

Actualmente, conhecemos o agente etiológico da tuberculose, o seu modo de transmissão, como prevenir e tratar correctamente os indivíduos com esta patologia, apesar disto não temos sucesso na luta contra a tuberculose se não conseguirmos que os doentes cumpram a medicação.

Qual é a base do tratamento antibacilar ?

Num indivíduo com tuberculose a população bacilar é constituída por microrganismos em diferentes estádios metabólicos. Uma população extracelular de multiplicação rápida, normalmente localizada nas cavidades pulmonares onde existe um

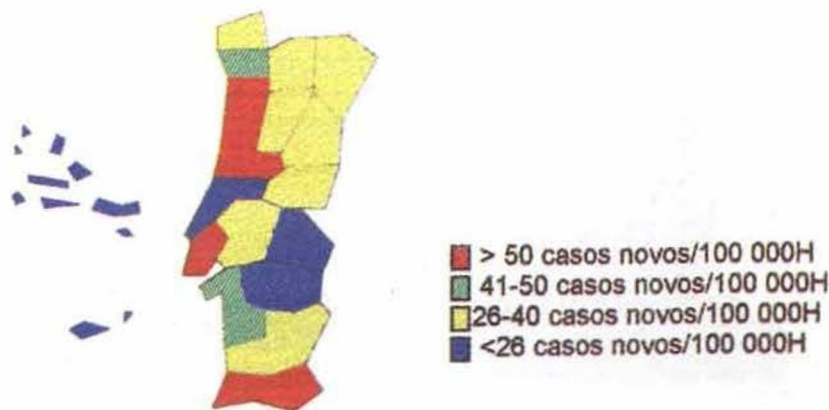


Fig. 4 – Casos novos de tuberculose por distrito em 1995 (taxa nacional = 49,8 casos novos/100 000H)

TUBERCULOSE. QUEM SÃO OS DOENTES QUE NÃO CUMPREM OS TRATAMENTOS?/RAQUEL DE ALMEIDA FERREIRA DUARTE BESSA DE MELO

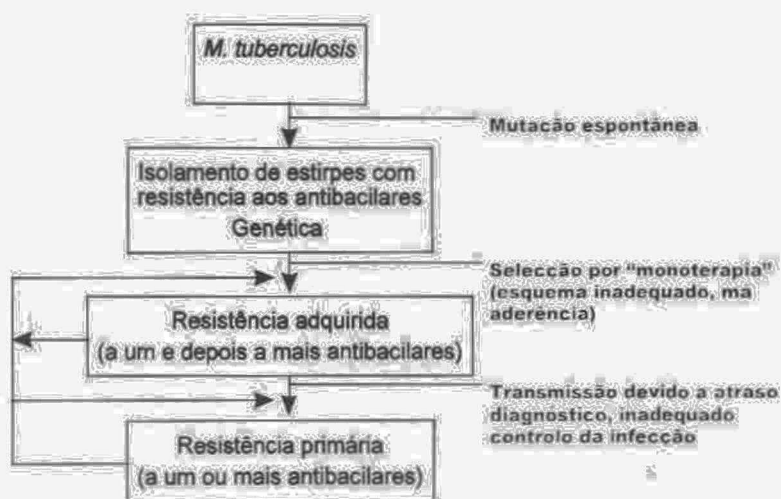


Fig. 5 – Desenvolvimento e transmissão da tuberculose multirresistente (5)

ambiente favorável à sua multiplicação (alto teor em oxigénio e pH neutro). A esta população associam-se duas outras populações de crescimento mais lento ou intermitente, uma localizada no *caseum* e outra no interior dos macrófagos alveolares. Numa cavidade pulmonar que contenha cerca de 10^8 micobactérias, há mutantes resistentes às drogas com uma frequência média de 10^{-6} . Estes bacilos são extracelulares e multiplicam-se activamente graças às condições de suplemento de oxigénio e substâncias nutritivas da cavidade (18).

A aquisição de resistência aos antibióticos deriva de mutações cromossomais. A resistência aos antibióticos reflecte uma acumulação de mutações individuais em vários genes independentes (19).

Em meados de 1940, com a introdução da estreptomomicina verificou-se que num período de três meses, 80% dos doentes tinham organismos resistentes aquela droga. A explicação para este fenómeno era simples: antes do tratamento já existiam na cavidade cerca de 10^1 a 10^2 bacilos mutantes resistentes à estreptomomicina juntamente com os 10^8 organismos sensíveis. Com o tratamento ocorreu selecção dos bacilos resistentes ao fármaco (20).

A supressão dos mutantes resistentes foi possível com o aparecimento do ácido para-aminosalicílico

(Lehmann, 1946) e isoniazida (Bernstein, 1952). Desde 1950 que se tornou regra o tratamento com drogas combinadas.

O objectivo da quimioterapia no tratamento da tuberculose é prevenir as resistências, matar todos, ou quase todos, os organismos sensíveis prevenindo a sua multiplicação e a recaída após o término do tratamento. Inicialmente, dado que um pequeno número de organismos sensíveis sobrevivia apesar da quimioterapia com três drogas (isoniazida + estreptomomicina + pirazinamida), era necessário efectuar tratamentos prolongados durante 18 a 24 meses para eliminar estes organismos persistentes. Apesar disso, a taxa de recaídas após o término do tratamento era grande (cerca de 10%).

Com o aparecimento da rifampicina (Grumbach, 1967) ocorreu uma revolução no tratamento da tuberculose. A rifampicina era eficaz não apenas contra os organismos em fase de multiplicação activa mas também contra aqueles em fase de quiescência responsáveis pelas recaídas após a interrupção do tratamento. A rifampicina, juntamente com a isoniazida e a estreptomomicina obtinham a cura para quase 100% dos doentes com apenas 9 meses de tratamento.

Alguns anos mais tarde foi redescoberta uma droga com uma potente actividade bactericida, a

pirazinamida. Esta droga tem uma potente acção contra os organismos em meio ácido especialmente dentro dos macrófagos. E é com esta droga que se chega às recomendações actuais do tratamento da tuberculose com 6 meses de duração.

Tratamento irregular e emergência de estirpes resistentes

Embora o protocolo actual de tratamento da tuberculose durante 6 meses seja 100% eficaz quando adequadamente prescrita e correctamente cumprida, exige que os doentes estejam altamente motivados.

Quando o tratamento é efectuado de um modo irregular, o que acontece é a existência de períodos em que ocorre a morte dos bacilos (quando os medicamentos estão a ser tomados) e períodos de multiplicação bacilar (quando ocorrem pausas nas tomas). Em cada um destes ciclos existe permanentemente selecção de mutantes resistentes, de modo que quando se entra numa fase de multiplicação pode ocorrer um aumento dos mesmos (21). Existem

modelos matemáticos que podem prever o impacto dos vários parâmetros do tratamento na evolução de resistência (22).

Problema em discussão

A tuberculose, uma doença que nos acompanha há séculos, e que não nos reserva grandes segredos em termos de etiopatogenia, tratamento e prevenção, está longe de ser controlada. Várias causas são apontadas, mas a que parece ser indiscutivelmente mais importante, é a não aderência ao tratamento, onde incluímos os abandonos e os tratamentos irregulares. Estas atitudes implicam:

1. um controle mais tardio da doença com aumento do número de contactos infectados;
2. emergência de estirpes resistentes, e infecção dos contactos com as mesmas.

Esta é uma situação semelhante a uma bola de neve que deve, e tem de ser controlada. Várias medidas têm sido propostas. Mas a questão levanta-se: a quem devem ser dirigidas? Quem são os doentes que não aderem ao tratamento antibacilar?

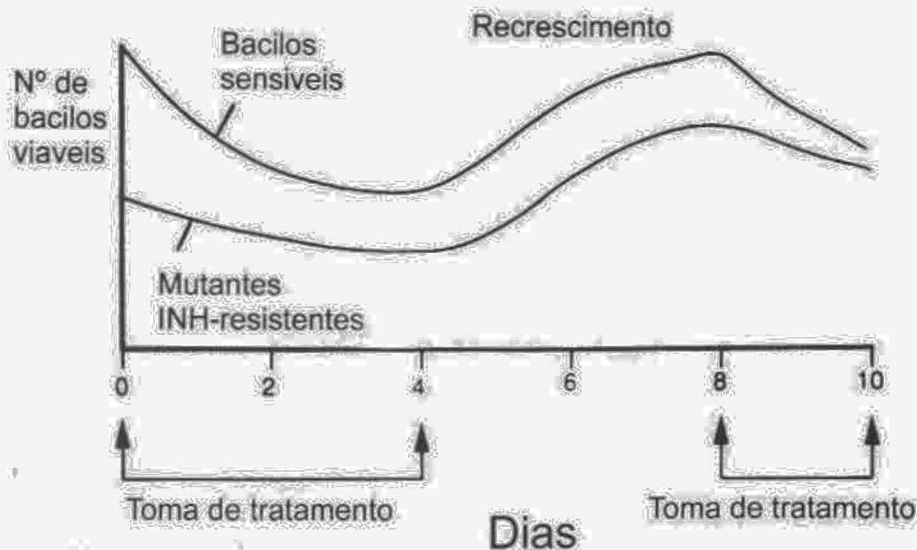


Fig. 6 - Efeitos bactericidas durante dois ciclos de dois dias de tratamento com isoniazida e rifampicina (21).

OBJECTIVOS

Com este trabalho pretendeu-se conhecer melhor os factores determinantes da não aderência ao tratamento. O estudo tem três objectivos:

1. Identificação de factores de risco associados ao sistema de saúde de modo a permitir a proposta de medidas operacionais eficazes.
2. Identificação de factores sócio-demográficos que potenciem a não aderência ao tratamento de modo a permitir a proposta de medidas sociais, económicas ou educacionais dirigidas.
3. Identificação de co-morbilidades associadas à não aderência ao tratamento e esclarecimento da causa de modo a permitir propor medidas em termos de atitude clínica e terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Caracterização do concelho estudado

O concelho de Vila Nova de Gaia é constituído

por 24 freguesias. De acordo com o Censo de 1991, a população adstrita ao Serviço do CDP deste concelho era de 254.270 habitantes.

População

Foram estudados os doentes com tuberculose (pulmonar e extra-pulmonar) seguidos no Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de Vila Nova de Gaia entre 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 1997.

Com base nos dados registados pelos serviços administrativos e relatórios de actividade do CDP de Vila Nova de Gaia, foram consultados todos os processos clínico-radiológicos dos doentes com tuberculose observados e orientados naquele serviço. Sempre que houve dúvidas em relação aos processos foi contactado o médico assistente ou hospitalar (se proveniente de internamento).

Só foram incluídos no estudo os doentes com mais

QUADRO III
População de Vila Nova de Gaia

Freguesia	População	Freguesia	População
Santa Marinha	31.75	Pedroso	17.217
O. do Douro	20.882	Avintes	11.223
Canidelo	17.224	S. Félix Marinha	10.053
Arcozelo	9.847	Vilar do Paraíso	9.811
V. de Andorinho	11.755	Valadares	8.715
Madalena	8.834	Grijo	8.965
Mafamude	33.69	Canelas	8.512
Gulpilhares	7.741	Afurada	3.853
Serzedo	6.654	Lever	3.635
Sendim	6.025	Crestuma	3.054
Perosinho	5.32	Seixezelo	2.35
Olival	5.681	Sermionde	1.29

de 18 anos com confirmação diagnóstica, sem reacções graves aos antibacilares que exigissem a sua interrupção.

Parâmetros avaliados

1. Características demográficas: idade, sexo, estado civil.
2. Características sociais: existência de emprego.
3. Hábitos pessoais: tabágicos, alcoólicos, consumo de drogas.
4. Antecedentes patológicos: existência de comorbilidade associada (doença crónica e doença infecto-contagiosa - infecção pelo HIV e Hepatite B/C), necessidade de tomar outra medicação que não anti-bacilar de forma crónica.
5. Características da doença actual: manifestação e diagnóstico (necessidade de realização de técnicas invasivas).
6. Características do modelo de tratamento: livre *versus* controlado (Centro de Saúde e CDP), distância da residência ao CDP.
7. Esquemas terapêuticos: reacções adversas aos antibacilares (apenas conhecidas as mais graves que motivaram alteração dos regimes terapêuticos).

Análise dos dados

Os dados foram analisados como um estudo caso-controlo para avaliar os factores de risco para não aderência ao tratamento. As proporções foram comparadas utilizando o teste de qui-quadrado, e a magnitude das associações quantificadas calculando o *odds ratio* (OR). Esta análise foi efectuada utilizando o programa *Epi-Info versão 6**. O efeito independente de algumas das variáveis analisadas foi avaliada por regressão logística utilizando o programa *Egret**.

Definições importantes na realização do trabalho

Centro de Diagnóstico Pneumológico

O CDP é responsável pelo diagnóstico, tratamento e vigilância dos doentes com tuberculose e seus contactos residentes na área da sua responsabilidade. O tratamento antibacilar é administrado apenas em Unidades Hospitalares, nos CDP ou nos Centros de Saúde (quando não há CDP responsável por aquela área). Para os CDP vão todos os doentes com o diagnóstico ou suspeita diagnóstica de tuberculose enviados pelos médicos assistentes, médicos hospitalares ou por moto próprio.

Em Vila Nova de Gaia, o tratamento antibacilar é administrado no CDP. Em algumas situações a toma da medicação não é efectuada no CDP sob a orientação da enfermeira, sendo transferida esta tarefa para os Centros de Saúde da área de residência do doente e noutros casos o tratamento é livre (fornecida medicação para algum período de tempo e o doente responsabiliza-se pela sua toma).

O tratamento habitual da tuberculose é de pelo menos 6 a 9 meses, com medicação diária, de acordo com o esquema de tratamento.

Doente

Indivíduo com o diagnóstico de tuberculose (pulmonar ou extra-pulmonar) a fazer tratamento orientado pelo CDP de Vila Nova de Gaia.

Hábitos tabágicos e etílicos

Estes hábitos não foram quantificados por falta de informação nos processos clínicos. Assim sendo considerou-se apenas a sua existência ou não.

Tratamento controlado

Medicação efectuada (administração dos comprimidos)

dos e visualização da sua toma pela enfermeira) no CDP ou Centro de Saúde da área de residência do doente. Quando o tratamento é controlado no Centro de Saúde, o doente vem periodicamente buscar a medicação ao CDP e leva-a ao Centro de Saúde onde se efectuará a toma. O doente fica com uma ficha onde é registada a sua comparência e a realização da terapêutica. Sempre que é feita alteração da medicação pelo médico esta é registada na ficha de enfermagem.

Tratamento livre:

Medicação efectuada em casa. Os comprimidos são fornecidos pelo CDP. O doente recebe os comprimidos necessários para 1 ou 2 semanas de tratamento (conforme combinado com o médico) e responsabiliza-se pela sua toma. No CDP existe uma ficha onde é registada a sua comparência e a sua vinda atempada para não ficar sem tratamento.

Doentes que cumprem o tratamento:

Neste grupo estão incluídos os indivíduos que tomam a medicação conforme prescrita.

Doentes que não cumprem o tratamento

Neste grupo estão incluídos os indivíduos que fazem o tratamento de um modo irregular ou que o abandonam. Considera-se irregular quando o doente falta pelo menos uma semana ao tratamento controlado, ou no tratamento livre vem buscar os medicamentos com mais de uma semana de atraso – equivale a não ter feito medicação pelo menos durante uma semana.

Emprego

Considerado empregado todo aquele que possui

uma actividade remunerada, independentemente do valor da mesma.

Considerado desempregado todo aquele que não possui actividade remunerada. Foram aqui incluídas as mulheres apenas com actividade doméstica.

Considerados ainda os reformados como um grupo à parte.

Doença crónica

Doença prolongada, onde se incluiu, entre outras, a asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes mellitus, insuficiência renal ou insuficiência cardíaca. Estas patologias frequentemente motivam a toma de medicação diária durante vários anos e controle clínico, analítico ou radiológico periódico pelo seu médico assistente. Foram excluídos deste grupo os doentes com infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV) e vírus de hepatite (B ou C).

Infecção pelo HIV ou pelo vírus de hepatite (B ou C)

Só foi considerada nos doentes com serologias positivas para o HIV ou para a hepatite (B ou C).

Consumo de drogas

Incluídos todos os indivíduos com história de consumo de drogas ilegais. Não foi especificado o tipo de droga, a via de administração, nem a utilização concomitante de metadona, uma vez que estes dados frequentemente não constavam nos processos.

RESULTADOS

Dos 540 casos inscritos no CDP de Vila Nova de Gaia no período em estudo, foram analisados 535 processos clínico-radiológicos. Destes, e de acordo com os critérios de inclusão definidos, foram estudados 466 doentes.



Fig. 7— Seleção de doentes para o estudo

QUADRO IV
Características sócio - demográficas

Factor determinante	Tratamento regular		Tratamento irregular		Análise	
	n	%	n	%		
Sexo	Feminino	139	35,6	17	22,4	I OR = 1,91 (1,04 < OR < 3,55) p = 0,027
	Masculino	251	64,4	59	77,6	
Grupo etário	18 < 40	232	59,5	56	73,7	I OR = 0,6 (0,29 < OR < 1,22) p = 0,132 OR = 0,44 (0,19 < OR < 1,02) p = 0,057
	40 < 60	83	21,3	12	15,8	
	60	75	19,2	8	10,5	
Estado civil	casado	127		31		I OR = 0,7 (0,41 < OR < 1,21) p = 0,175 OR = 0,71 (0,22 < OR < 2,13) p = 0,507
	solteiro	234		40		
	Divorciado/viuvo	29		5		
Emprego	Empregado	297	76,1	45	59,2	I OR = 3,77 (2 < OR < 7,1) p = 0,001 OR = 0,91 (0,35 < OR < 2,24) p = 0,82
	Desempregado	42	10,8	24	31,6	
	Reformado	51	13,1	7	9,2	

TUBERCULOSE. QUEM SÃO OS DOENTES QUE NÃO CUMPREM OS TRATAMENTOS?/RAQUEL DE ALMEIDA FERREIRA DUARTE BESSA DE MELO

QUADRO V
Antecedentes pessoais e patológicos

Factor determinante		Tratamento regular		Tratamento irregular		Análise
		n	%	n	%	
Hábitos tabágicos	Não	282	72,3	38	50	1
	Sim	108	27,7	38	50	OR=2,61 (1,53 <OR <4,47) p < 0,001
Hábitos etílicos	Não	344	88,2	59	77,6	1
	Sim	46	11,8	17	22,4	OR=2,15 (1,1 <OR <4,18) p=0,014
Consumo de drogas	Não	363	93,1	49	64,5	1
	Sim	27	6,9	27	35,5	OR=7,41 (3,85 <OR <14,28) p < 0,001
Doença neoplásica	Não	377	96,7	74	97,4	1
	Sim	13	3,3	2	2,6	OR=0,78 (0,12 <OR <3,76) p=0,751
Doença crónica	Não	288	73,8	46	60,5	1
	Sim	102	26,2	30	39,5	OR=1,84 (1,07 <OR <3,17) p < 0,019
Medicação crónica	Não	356	91,3	60	78,9	1
	Sim	34	8,7	16	2,1	OR=2,79 (1,38 <OR <5,62) p < 0,001
HIV	Não	363	93	57	75	1
	Sim	27	7	19	25	OR=4,48 (2,23 <OR <9) p < 0,001
Hepatite B/C	Não	383	98,2	70	92,1	1
	Sim	7	1,8	6	7,9	OR=4,69 (1,35 <OR <16,12) p < 0,003

Quando comparamos as características sócio-demográficas dos doentes que cumpriram o tratamento e aqueles que o fizeram de um modo irregular verificamos que no grupo dos doentes com tratamento irregular são significativamente mais frequentes os indivíduos do sexo masculino e os desempregados.

No grupo de doentes que fazem o tratamento de um modo irregular, são significativamente mais frequentes os indivíduos que apresentam hábitos tabágicos, etílicos e história de consumo de drogas.

No mesmo grupo são também significativamente mais frequentes os doentes com co-infecção pelo HIV ou pelo vírus da hepatite B/C. A existência de doença crónica e a toma de medicação, que não antibacilar, de um modo crónico é também mais frequente no grupo dos doentes com tratamento irregular.

A distância da residência ao CDP e a modalidade de tratamento não diferem nos dois grupos estudados.

A tuberculose pulmonar é a forma de manifestação mais frequente da doença. Curiosamente a doença pleural parece ter um efeito "protector" em relação ao tratamento irregular. Este resultado não é

justificado pela necessidade de realização de técnicas invasivas.

Quando analisamos o efeito independente de algumas das variáveis por regressão logística, verificamos que se mantêm como factores de risco:

1. Consumo de drogas
2. Desemprego

Analisando os doentes que inicialmente foram enquadrados no mesmo grupo, aqueles que abandonaram o tratamento e aqueles que o fizeram de um modo irregular, verificamos que os factores de risco se mantêm nos dois grupos (desemprego e consumo de drogas). No grupo de tratamento irregular, são contudo mais frequentes os doentes com patologia crónica.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com as estatísticas do CDP de Vila Nova de Gaia, foram observados neste período de tempo, 540 doentes. Destes, foram avaliados 535

QUADRO VI
Determinantes próprias do sistema de saúde

Factor determinante	Tratamento regular		Tratamento irregular		Análise	
	n	%	n	%		
Distância da casa ao CDP	≤ 5 Km	336	86,2	68	89,5	1
	> 5 Km	54	13,8	8	10,5	OR=0,73 (0,31<OR<1,69) p=0,436
Modalidade de tratamento	CDP	151	38,7	38	50	1
	CS	143	36,7	22	29	OR=0,61 (0,33<OR<1,12) p=0,91
	Livre	96	24,6	16	21	OR=0,66 (0,33<OR<1,31) p=0,204

TUBERCULOSE. QUEM SÃO OS DOENTES QUE NÃO CUMPREM OS TRATAMENTOS?/RAQUEL DE ALMEIDA FERREIRA DUARTE BESSA DE MELO

QUADRO VII
Características da doença actual

Factor determinante		Tratamento regular		Tratamento irregular		Análise
		n	%	n	%	
Forma clínica	Pulmonar	262	67,2	58	76,3	I
	Pleural	43	11	1	1,3	OR=0,1 (0,01 <OR<0,73) p=0,007
	Pleuropulmonar	11	2,8	5	6,6	OR=2,04 (0,59 <OR<6,67) p=0,195
	Outras	74	19	12	15,8	OR=0,73 (0,35 <OR<1,48) p=0,352
Uso de técnicas invasivas	Não	295	75,6	59	77,6	I
	Sim	95	24,4	16	21,1	OR=0,84 (0,44 <OR<1,59) p=0,574
Tratamento	Primeiro	338	86,7	64	84,2	I
	Retratamento	52	13,3	12	15,8	OR=1,22 (0,58 <OR<2,52) p<0,57

QUADRO VIII
Análise multivariada

Determinante		OR	IC 95%	
Hábitos pessoais	H. Alcoólicos	2,14	1,08-4,25	p=0,029
	Consumo de drogas	5,24	2,6-10,51	p<0,001
Antecedentes patológicos	Doença crónica	1,45	0,80-2,63	p=0,216
Emprego	Desemprego	2,47	1,24-4,93	p=0,01
	Reformado	1,16	0,47-2,81	p=0,75

QUADRO IX
Tratamento irregular

	OR	IC 95%	p
Desemprego	2,04	0,88-4,75	p = 0,097
Consumo de drogas	4,8	2,05-11,23	p < 0,001
Doença crónica	2,19	1,06-4,51	p = 0,033

QUADRO X
Abandono

	OR	IC 95%	p
Desemprego	2,68	0,99-7,25	p = 0,052
Consumo de drogas	5,7	2,12-15,32	p < 0,001

processos clínicos e radiológicos, e incluídos no estudo 466 doentes de acordo com os critérios de inclusão definidos.

O presente estudo avaliou factores associados com a adesão ao tratamento em doentes adultos com tuberculose. Os doentes com idade inferior a 18 anos, tinham uma adesão ao tratamento de 96%. Neste grupo etário, a adesão ao tratamento não advém de características pessoais, nem da sua orientação ou tratamento mas da motivação dos pais em cumprir a medicação proposta. Assim sendo, não entramos em linha de conta com este grupo etário uma vez que se tratou de um trabalho efectuado a partir da revisão de processos, pelo que não tivemos acesso às características dos pais dos doentes.

Por outro lado fomos analisar os doentes com reacções adversas aos antibacilares. Só um deles tinha antecedentes patológicos conhecidos (pneumocóniose). Todos interromperam a medicação por ordem médica e fizeram a sua reintrodução de acordo com o mesmo. Verificaram-se reacções adversas à rifampicina (6), estreptomicina (3) e isoniazida (3). Todo o tratamento destes doentes teve um curso irregular com necessidade por vezes de internamento hospitalar (hepatite, insuficiência renal aguda).

Assim, decidiu-se não incluir este grupo de doentes no estudo de avaliação de adesão à terapêutica.

Neste trabalho só analisamos os doentes com tuberculose que foram orientados no CDP de Vila Nova de Gaia. Falharam aqui eventualmente os grandes não aderentes a qualquer sistema de saúde: i) aqueles que não procuraram o médico; e, ii) os que apesar de orientados para o CDP aí não compareceram.

De seguida vamos analisar separadamente cada uma das características estudadas.

Factores sócio-demográficos

Na nossa população predominaram os doentes do sexo masculino, pertencentes ao grupo etário dos 18 aos 40 anos.

Verificamos que os indivíduos do sexo masculino foram aqueles que mais frequentemente não cumpriram o tratamento. No entanto, quando fazemos uma análise multivariada verificamos que esta característica deixa de ser factor de risco. Esta situação poderá ser justificada pelo facto de os desempregados e toxicodependentes serem na sua grande maioria do sexo masculino.

A classe etária e o estado civil não interferiram significativamente com a aderência ao tratamento. Em alguns trabalhos realizados noutros países, a idade parece ser um factor preditivo importante de não aderência, enquanto que a estabilidade de residência, e viver acompanhado parecem ter alguma influência positiva na aderência, embora sem significado estatístico (23).

Globalmente os dados sócio-demográficos dos doentes têm-se mostrado maus identificadores de não aderência. A raça, nível educacional, nível salarial, religião têm sido avaliados sem que se tenha identificado algum como factor de risco (3).

No entanto, o desemprego entre nós está associado ao não cumprimento do tratamento, mantendo-se a sua importância como factor de risco na análise multivariada. O desemprego evidencia-se como factor de risco para tratamento irregular e abandono.

Antecedentes pessoais e patológicos

Os hábitos tabágicos, alcoólicos e de consumo de drogas estão associados a não aderência ao tratamento. Contudo, o consumo de drogas é sem dúvida o mais importante, mantendo-se como o factor de risco mais forte na análise multivariada. Este hábito é um factor de risco tanto para o abandono como para o tratamento irregular. Teria sido importante na discussão destes resultados saber quantos destes doentes estariam a cumprir um programa de desintoxicação e a fazer metadona.

A infecção pelo HIV e Hepatite B/C, surge num número elevado de doentes não aderentes — particularmente associados a toxicod dependência. Esta é uma situação preocupante quando nos lembramos na dimensão que a tuberculose pode tomar no doente imunodeficiente. Neste grupo de doentes há que ponderar cuidadosamente a forma de abordar a questão do controlo da tuberculose. Os doentes toxicod dependentes vivem frequentemente em comunidades fechadas, aonde é difícil a entrada do médico, ou por outro lado "vivem na rua" onde é impossi-

vel a sua localização. É difícil o apoio exterior da família ou amigos para a sensibilização para o cumprimento do tratamento. Alguns centros têm tentado implementar a associação do tratamento antibacilar ao programa de desintoxicação com a administração de metadona num mesmo local (16).

Estudos nacionais (doentes hospitalizados), evidenciaram uma elevada prevalência de resistências aos antibacilares em doentes com HIV, alcoolismo e toxicod dependência (24).

Quando analisamos a importância da existência de doença crónica verificamos que esta situação é factor de risco para tratamento irregular (mas não abandono). São situações em que o doente, muitas vezes assintomático, perante um tratamento prolongado, por vezes dispendioso, de posologia incómoda e com efeitos secundários desagradáveis tem perante a terapêutica uma atitude negativa.

Não há estudos referentes a estes doentes no âmbito do tratamento antibacilar, não sendo habitualmente considerados grupos de risco. Esta é uma situação estranha, dado que há vários trabalhos analisando a aderência ao tratamento nas doenças crónicas, como asma, diabetes, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, com proposta de formas protocoladas de actuação com vista a melhorar a aderência ao tratamento. Assim sendo, se estes doentes não cumprem habitualmente a sua medicação "crónica", já seria de esperar que não cumprissem também a medicação antibacilar. Para estes doentes tem sido proposta a simplificação da sua medicação, com uma posologia simples, com poucos efeitos colaterais.

Seria importante a avaliação psicológica e o conhecimento da atitude destes doentes face à doença e ao tratamento. A qualidade de relação entre o doente e pessoal de saúde tem neste caso uma importância vital.

Doença actual

A forma de manifestação de tuberculose mais

comum foi a pulmonar. Curiosamente verificamos que a manifestação pleural da doença parece ser "protector" da não aderência. Questionamo-nos sobre a razão. Será pela necessidade frequente de internamento destes doentes com realização de técnicas diagnósticas invasivas? Não. A realização de técnicas invasivas, tais como toracocentese, biópsia pleural, não tem influência na atitude do doente face à medicação. Será por ser esta a forma de manifestação mais dolorosa?

"Illness is the most heeded of doctors, to goodness and wisdom we make only promises, pain we obey" Proust.

Alguns estudos demonstraram que a aderência ao tratamento está fortemente relacionada com a sintomatologia (3).

Em relação à doença actual teria sido importante saber o tempo que mediou entre o início da sintomatologia e a procura de cuidados médicos. É no entanto compreensível que em relação à tuberculose, que se manifesta frequentemente de um modo insidioso, seja difícil a identificação do início dos sintomas. De facto esta era uma informação que constava em poucos processos clínicos, de modo que não foi avaliada.

Determinantes próprias do sistema de saúde

A distância da residência ao CDP não é factor de não aderência ao tratamento. Sendo Vila Nova de Gaia um concelho grande, geograficamente heterogéneo, nem sempre provido de facilidades de transporte público, seria de esperar que a distância da residência ao CDP fosse um motivo de não cumprimento do tratamento. Assim acontece noutros estudos, em que o tempo de viagem e o preço do transporte influencia a aderência ao tratamento, embora sem significado estatístico (25).

A modalidade de tratamento (controlada/livre) não interfere na aderência ao tratamento. Esta situação vem reforçar a ideia de que o tratamento totalmente controlado por si só não resolve o problema de não

aderência ao tratamento. Associada a esta medida terão que haver outras. É indispensável uma intensificação da procura dos doentes não aderentes através de diversos meios: contacto telefónico, procura no domicílio, oferta de incentivos monetários, associado a um programa de educação específico (26,27).

Tem-se tentado avaliar a utilidade de monitorização urinária dos antibacilares, como forma de controlar realmente a toma da medicação (27). Este método é fácil e barato. No entanto, tem de ser usado a par de um bom programa educacional pois poderá ser erradamente interpretado como de natureza policial com intenções punitivas sendo mais prejudicial que benéfico.

Na educação dos doentes várias medidas foram tentadas entre elas a explicação da doença e sua transmissão nas primeiras consultas e administração de pequenos boletins informativos (29). Estudos que visaram analisar a vantagem da administração de incentivos monetários à educação uniformizada sobre tuberculose verificaram que os resultados não foram significativamente diferentes entre si, o que parece focar ainda mais a importância de uma educação específica dirigida a todos os doentes com tuberculose (30).

Existem falhas educacionais documentadas em alguns estudos. Há um desconhecimento global importante sobre a etiologia, transmissão e tratamento da tuberculose (31).

Será importante na criação de um programa de educação focar alguns aspectos:

1. Fornecer ao doente explicação pormenorizada sobre a doença, a importância do cumprimento do tratamento, e o motivo da necessidade de um tratamento prolongado e contínuo.
2. Fazer compreender ao doente a necessidade de uma vigilância que implica a colaboração do médico, do pessoal de enfermagem, da família e do próprio doente.

A instituição de saúde, mais propriamente o médico e pessoal de enfermagem, são uma importante fonte de informação. Mas não nos podemos esque-

cer do impacto dos meios de comunicação social na sensibilização da população para o problema.

Associado a um bom programa de educação, a uma boa sensibilização da população, uma eficaz procura do doente não aderente tem sido mundialmente defendido o sistema de administração de tratamento totalmente controlada (é fornecida a medicação, vê-se e comprova-se a sua toma). Estudos têm demonstrado que este é o único meio de controlar a medicação e detectar atempadamente os casos não aderentes (32,33,34,35,36). No entanto, mesmo este sistema tem desvantagens, pois qualquer atitude de saúde pública tem de ser aceite pela população a que se dirige. Em algumas populações, este sistema não tem sido bem aceite, causando ele próprio uma recusa de procura de cuidados médicos (37).

Mas o que é o Tratamento Totalmente Controlado?

Mais conhecido pela sua sigla inglesa DOT (*Directly Observed Treatment*) consiste numa estratégia de seguimento do doente em que se responsabiliza o Sistema de Saúde pelo cumprimento da medicação. Segundo esta estratégia, e para aqueles que defendem o seu uso universal, o Sistema de Saúde tem de diagnosticar, aconselhar, medicar, observar o doente a tomar a sua medicação e monitorizar a sua evolução até se comprovar a cura.

Em alguns grupos particulares, por exemplo toxicodependentes, tem-se proposto a associação do tratamento controlado com outros programas. É discutida a sua implementação em locais de apoio a toxicodependentes aonde se faz a administração de metadona (16). Esta atitude implica a existência de uma equipa multidisciplinar preparada para lidar com este grupo de doentes, que necessitam frequentemente de apoio psiquiátrico.

Nos doentes que, apesar de todos os esforços, mantém a atitude de não adesão ao tratamento, e dado que este comportamento se reveste de risco para a saúde pública outras medidas têm que ser tomadas (38).

Estudos há, que defendem o encarceramento destes doentes ou tratamento sob hospitalização,

voluntária ou involuntária, associada a serviços médicos, psicossociais e legais, demonstrando a sua eficácia em termos de adesão ao tratamento (39).

Uma grande arma no controle do tratamento e transmissão da tuberculose são os Hospitais. Passaram-se 50 anos desde a descoberta da estreptomina, 25 anos de esquemas terapêuticos perfeitos e não conseguimos controlar a tuberculose. Passaram-se anos a defender o tratamento da tuberculose em ambulatório, mas talvez deva ser revisto seriamente de novo o sistema sanatorial.

Uma importante área na tuberculose tem sido negligenciada, a investigação. A procura de novas drogas, de esquemas terapêuticos mais curtos, mais eficazes que por si melhorem a aderência.

É necessário, para já, aproveitar ao máximo o que temos mas sem esquecer de procurar outras soluções.

CONCLUSÕES

O século XX. O século do progresso tecnológico, das curas magníficas. O século que nos espantou com a evolução da biologia molecular e da genética.

E cá estamos, a chegar ao século XXI sem saber como controlar esta doença clamada por alguns há alguns anos como erradicada.

Enquanto aguardamos o avanço da ciência, a descoberta de novas drogas que venham revolucionar todos os nossos esquemas terapêuticos, precisamos de conseguir aplicar o que sabemos e o que temos.

Precisamos de saber quais as metodologias a aplicar com vista a melhorar a aderência ao tratamento antibacilar. Neste estudo verificamos que:

1. 16,3% dos doentes não aderem ao tratamento antibacilar.
2. 6% abandonam o tratamento, 10,3% cumprem-no de um modo irregular.
3. O desemprego e toxicodependência são duas características fundamentais de risco para tratamento irregular e abandono.
4. A existência de doença crónica é característica de risco para tratamento irregular.

5. Entre nós a grande maioria dos doentes não aderentes não é toxicodependente (64,5%), nem desempregada (68,4%).
6. A modalidade de tratamento não difere nos dois grupos estudados. Esta situação vem reforçar a ideia de que o tratamento totalmente controlado *por si só* não resolve o problema de não aderência ao tratamento.

As medidas de controle do tratamento têm de ser adaptadas às condições psicossociais da população a que se dirigem e a sua aceitabilidade tem de ser levada em consideração antes de se tomarem estratégias de saúde pública. Entre nós, as medidas de controle, têm que ser dirigidas a toda a população.

PLANO DE ACCÃO FUTURA

Este trabalho esteve sujeito às informações contidas nos processos clínicos. Embora o objectivo actual tenha sido cumprido, conhecimento de factores objectivos que pudessem interferir na aderência ao tratamento, outros factores serão importantes para perceber a atitude do doente face ao tratamento antibacilar. As condições psico-sociais, familiares, educacionais, e económicas terão aqui um peso importante.

BIBLIOGRAFIA

1. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Core curriculum on tuberculosis. What the clinician should know. Atlanta: Centers for Disease Control 1994.
2. ELLNER JJ. Pathogenesis and Immunology. in: Rossman MD, Mac Gregor RR (ed). Tuberculosis: Clinical Management and New Challenges. New York: McGraw-Hill 1995.
3. GARAY SM. Pulmonary Tuberculosis. in: Rom WN, Garay S (ed). Tuberculosis. New York: Little Brown and Company 1996.
4. GOMES MIM, MATA JP et al. Tuberculose aspectos actuais. Lisboa: Departamento de Pneumologia, Hospital Pulido Valente, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova 1992.
5. PORTER JDH, MCADAM KP. The re-emergence of tuberculosis. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 303-323.
6. ANTUNES ML, ANTUNES AF. The tuberculosis situation in Portugal: a historical perspective to 1994. *Eurosurveillance* 1996; 2(3): 19-21.
7. RAMALHO A. A tuberculose. Doença do passado, do presente e do futuro. Porto: Laboratórios Bial 1995.
8. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Comissão Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Programa nacional de luta contra a tuberculose. Editorial. *Rev Port Pneumol* 1995; 2(6): 2-6.
9. ANTOINE D, SCHWOEBEL V et al. Surveillance of tuberculosis in the WHO European region, 1995-1996. *Eurosurveillance* 1998; 3(11): 103-107.
10. ANTUNES AF, L. GRACA. A tuberculose notificada. *Saúde em números* 1998; 13(2): 6-7.
11. PILHEU JA. Tuberculosis 2000: problems and solutions. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(9): 696-703.
12. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Tuberculose em Portugal. 1995. Estatísticas e aspectos epidemiológicos. Lisboa: Direcção Geral de Saúde. Núcleo de Tuberculose e Doenças Respiratórias.
13. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Doenças de declaração obrigatória, 1990/1996. Lisboa: Direcção Geral da Saúde, 1998. Disponível em URL: <http://www.dgsaude.pt/html/deb/dtdo>.
14. MENDEZ AP, RAVIGLIONE MC, LAZLO A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-1649.
15. WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: World Health Organization 1997.
16. GOUREVITCH MN, ALCABES P et al. Cost-effectiveness of directly observed chemoprophylaxis of tuberculosis among drug users at high risk for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(7): 531-540.
17. HEYMANN SJ, SELL R et al. The influence of program acceptability on the effectiveness of public health policy: a study of directly observed therapy for tuberculosis. *Am J public Health* 1998; 88(3): 442-445.

TUBERCULOSE. QUEM SÃO OS DOENTES QUE NÃO CUMPREM OS TRATAMENTOS?/RAQUEL DE ALMEIDA FERREIRA DUARTE BESSA DE MELO

18. GROSSET J. Current problems with tuberculosis treatment. *Res microbiol* 1996; 147: 10-16.
19. TELENTI A. Genetics of drug resistant tuberculosis. *Thorax* 1998; 53 (9): 793-799.
20. GROSSET JH. The history of chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (11): 165-166.
21. MITCHISON DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (1): 10-11.
22. LIPSITCH M, LEVIN BR. Population dynamics of tuberculosis treatment: mathematical models of the roles of non compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (3): 187-199.
23. WHITE MC, TULSKY JP, REILLY P et al. A clinical trial of financial incentive to go to the tuberculosis clinic for isoniazid after release from jail. *Int J tuberc Lung Dis* 1998; 2 (6): 506-512.
24. MENDES B, GOMES C et al. Estudo da prevalência da resistência aos antibióticos. *Rev Port Pneumol* 1996; 3 (2): 375-380.
25. COMOLET TM, RAKOTOMALALA R et al. Factors determining compliance with tuberculosis treatment in an urban environment, Tamatave, Madagascar. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (11): 891-897.
26. VOLMINK J, GARNER P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. *BMJ* 1997; 315 (7120): 1403-1406.
27. FALLAB-STUBI CL, ZELLWEGER JP. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (7): 525-530.
28. SONNENBERG P, ROSS MH et al. The effect of dosage cards on compliance with directly observed tuberculosis therapy in hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (2): 168-171.
29. DICK J, LOMBARD C. Shared vision - a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1 (2): 181-186.
30. MANGURA BT, PASSANNANTE BT et al. An incentive in tuberculosis preventive therapy for an inner city population. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1 (6): 576-578.
31. MARINAC JS, WILLSIE SK et al. Knowledge of tuberculosis in high-risk populations: survey of inner city minorities. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (10): 804-810.
32. BURMAN WJ, DALTON CB et al. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs self administered therapy for treatment of tuberculosis. *Chest* 1997; 112 (1): 63-70.
33. BURMAN WJ, CONH DL et al. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis. Epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest* 1997; 111 (5): 1168-1173.
34. CHAULK CP, KAZANDJIAN VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. Consensus Statement of the Public health tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998; 279 (12): 943-948.
35. CROFTON J, CHAULET P, MAHER D, editors. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization 1997.
36. MAHER D, CHAULET P et al. Treatment guidelines for national programmes. Geneva: World Health Organization 1997.
37. BAYER R, STAYTON C et al. Directly observed therapy and treatment completion for tuberculosis in the United States: is universal supervised therapy necessary?. *Am J Public Health* 1998; 88 (7): 1052-1058.
38. BAYER R, DUPUIS L. Tuberculosis, public health, and civil liberties. *Annu Rev Public Health* 1995; 16: 307-326.
39. BURMAN WJ, CONH DL et al. Short-term incarceration for the management of noncompliance with tuberculosis treatment. *Chest* 1997; 112 (1): 57-62.