

# Recidiva de tuberculose na cidade de Jundiaí no período de 2006 a 2011: perfil clínico e epidemiológico

*The tuberculosis recurrence in city of Jundiaí since 2006 to 2011: a clinical and epidemiological profile*

Maine L. D. Bardou<sup>1</sup>, Sandra Ervolino<sup>2</sup>, Iran S. P. Martins Filho<sup>1</sup>, Hyun M. Yang<sup>3</sup>, Saulo D. Passos<sup>3</sup>

## RESUMO

A recidiva de Tuberculose (TB) ocorre quando um paciente apresenta diagnóstico atual de Tuberculose, bacteriologicamente positiva (microscopia ou cultura), com história de TB anterior curada com medicamentos anti-TB.

Avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos da recidiva de Tuberculose é de extrema importância, pois este dado é capaz de nortear e esclarecer a eficiência do Directly Observed Treatment Short (DOTS), o esquema terapêutico utilizado e as características dos pacientes com recidiva.

**Objetivo:** Descrever algumas características do perfil clínico e epidemiológico de casos de recidiva de tuberculose na cidade de Jundiaí no período de 2006 a 2011.

**Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, tipo levantamento de dados do Banco Oficial do Ministério da Saúde do Brasil denominado Tbweb.

**Resultados:** No período de 2006 a 2011 foram notificados 34 casos de recidiva, sendo todos residentes na cidade de Jundiaí. A mediana de idade foi de 51± 17,5 anos. A sorologia antivírus da imunodeficiência humana (HIV) foi realizada em 34 (100%) casos e foi positiva em 10(29,4%) deles. Em relação a outras comorbidades 6 (17,6%) casos eram etilistas, e 1(2,9%), usuário de drogas.

O esquema terapêutico quadruplo (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol) de drogas foi adotado desde 2006. A Estratégia do Tratamento Diretamente Observado (DOTS) foi realizada em 21casos (61,7%).

A forma pulmonar se destaca apresentando 82,3% dos casos. A baciloscopia de escarro foi positiva em 17 (50,0%) casos de acometimento pulmonar e em 6 (17,6%) casos de acometimento extra-pulmonar. A duração do tratamento foi em média 6,5 meses. Os casos se encerram com 29 (85,2%) curados, 2 (5,9%) abandonos do tratamento e 1 (2,9%) óbito em decorrência da tuberculose.

**Conclusão:** A recidiva da tuberculose foi mais frequente nos pacientes HIV-positivos. O emprego do esquema quádruplo(Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol) no tratamento não mostrou redução do número dos casos de recidiva em TB desta amostra. A utilização do DOTS não teve impacto nos casos de recidiva no município de Jundiaí.

Todavia, novos estudos com séries históricas mais longas devem ser realizados para verificar a sua apropriada importância epidemiológica.

**Palavras chaves:** Tuberculose. Recidiva / epidemiologia.

1. Acadêmicos do sexto ano da Faculdade de Medicina de Jundiaí.
2. Médica da Secretaria de Saúde de Jundiaí.
3. Docente do Departamento de Modelagem Matemática em Bio-medicina da UNICAMP.
4. Professor Titular e Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Correspondencia  
Maine Luellah Demaret Bardou,  
Faculdade de Medicina de Jundiaí  
Rua Francisco Telles, 250 - Vila Arens II,  
CEP: 13202-550 - Jundiaí - SP

Recebido em 13/02/2015  
Aprovado em 30/07/2015

## ABSTRACT

The TB recurrence occurs when a patient presents current diagnosis of tuberculosis with positive bacteriology ( microscopy or culture ) , with history of cured TB with anti -TB drugs.

Evaluation of the clinical and epidemiological aspects of TB recurrence is extremely important, because this data is able to guide and clarify the effectiveness of DOTS ( Directly Observed Treatment Short), the pharmacological treatment regimen used and the predisposing factors for recurrence.

**Objective:** Describe some characteristics of clinical and epidemiological profile of tuberculosis recurrence in Jundiá in the period 2006-2011.

**Methods:** This is a descriptive study, type of survey data from the Officer of the Ministry of health of Brazil named Tbweb.

**Results:** In the period from 2006 to 2011 were reported 34 cases of recurrence, all patients being residents in the city of Jundiá. The median age was  $51 \pm 17.5$  years. The serology for human immunodeficiency virus (HIV ) was performed in 34 (100 %) patients and was positive in 10 ( 29.4%) of them. For other comorbidities 6 (17.6%) cases were alcoholics, and 1 (2.9%) , drug user.

The quadruple regimen ( rifampicin , isoniazid , pyrazinamide , ethambutol ) drugs was adopted since 2006. The Strategy Directly Observed Treatment ( DOTS) was held in 21 cases ( 61.7 % ) .

The pulmonary type was the most common, presenting 82.3 % of cases. Tb laboratory tests were positive in 17 ( 50.0 %) cases of pulmonary involvement , and 6 ( 17.6 %) cases of extrapulmonary involvement. The duration of treatment was on average 6.5 months. The pharmacological treatment ended with 29 cases (85.2 %) cured , 2 ( 5.9%) with treatment neglect and 1 (2.9%) death due to tuberculosis.

**Conclusion:** The relapse of TB was more common in HIV-positive patients. The job of the quadruple (rifampicin , isoniazid , pyrazinamide , ethambutol ) schema in the treatment showed no reduction in the number of cases of TB recurrence of this sample. The use of DOTS had no impact on the cases of relapse in the municipality of Jundiá.

However, new studies with longer historical series must be carried out to check their epidemiological significance appropriate.

**Keywords:** Tuberculosis. Recurrence. HIV/epidemiology.

## Introdução

A Tuberculose (TB) continua sendo um importante problema mundial de saúde pública.<sup>1</sup> Estima-se que no mundo 9 milhões de pessoas adoeceram com tuberculose em 2013 e que 1,5 milhões destas morreram de tuberculose, incluindo 360.000 soropositivas para imunodeficiência humana adquirida (HIV).<sup>2,3</sup> No Brasil o total de casos entre 2006 e 2011 foi de 517.493 e a mortalidade por tuberculose foi de 15.961 casos.<sup>4</sup>

Diante desse panorama, em 2006, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a estratégia Stop-TB com metas globais de impacto visando a redução pela metade das taxas de incidência e mortalidade.<sup>3</sup> O primeiro componente proposto foi o de buscar a expansão e o aperfeiçoamento da qualidade da estratégia DOTS (Directly Observed Treatment Short).<sup>3</sup>

Em nosso meio, foram realizadas inúmeras ações para redução da taxa de mortalidade. O di-

agnóstico precoce, adoção do DOTS e a inclusão da quarta droga (Etambutol) ao tratamento reduziu em 45% essa taxa, no período de 1990 e 2012.<sup>5</sup>

Outro aspecto a se destacar e que é o foco deste trabalho é a recidiva de tuberculose. Por definição, a recidiva de tuberculose é confirmada quando um paciente tem diagnóstico de tuberculose por bacteriologia positiva (microscopia e/ou cultura) e possui história de TB anterior curada com medicamentos anti-TB.<sup>6</sup>

Para termos uma ideia da dimensão epidemiológica deste problema, segundo os dados oficiais do Datasus, no Brasil o total de casos de recidiva foi de 31.836 casos. No Estado de São Paulo foram 7.334 casos, com aumento de 527 casos de 2006 para 2011, e na cidade de Jundiá foram 28 casos.<sup>4</sup>

Muito tem sido questionado a respeito da reinfecção como causa de recidiva da tuberculose.<sup>7,8</sup> Lambert et al realizaram uma revisão sobre o tema a partir de trabalhos que utilizaram DNA *finger-*

printing na tentativa elucidar esta causa, concluíram que está relação ainda não está clara.<sup>8</sup> Verver et al. concluíram que as pessoas que foram tratadas com sucesso para a tuberculose tem maior risco de se re-infectarem por Tb do que a população em geral. Desta forma sugeriram que há um subgrupo de indivíduos que são intrinsecamente vulneráveis à tuberculose.<sup>9</sup>

Portanto, avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos da recidiva de Tuberculose é de extrema importância, pois este dado é capaz de nortear e esclarecer a eficiência do DOTS, o esquema terapêutico utilizado e as características dos pacientes com recidiva.

Este estudo foi delineado com o objetivo de descrever algumas características do perfil clínico e epidemiológico de casos de recidiva de tuberculose na cidade de Jundiaí no período de 2006 a 2011.

## Material e Métodos

Realizamos um estudo descritivo, tipo levantamento de dados, para descrever algumas características clínico epidemiológicas dos casos de recidiva de TB, da cidade de Jundiaí no período de 2006 a 2011.

Utilizamos o banco de dados "Tbweb" que contem os dados do programa de Divisão contra Tuberculose da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo (DTSES), que monitora os casos de Tuberculose no Estado.

As seguintes variáveis foram analisadas: idade dos pacientes em anos, sexo, forma clínica, en-

cerramento do caso, critério diagnóstico, resultado do exame anti-HIV, comorbidades e o tratamento empregado.

## Métodos Estatísticos

As características da amostra foram descritas por meio de frequências simples (n) e relativa (porcentagem) e os dados foram estudados através de média, desvio-padrão, mediana, e intervalos de confiança.

## Considerações éticas

A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos estando de acordo com normas internacionais, exigidos pela Declaração de Helsinque de 1964 e de acordo com a resolução 196/96 do Ministério da Saúde, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética da instituição dos autores.

## Resultados

No período de estudo foram notificados 34 casos de recidiva, todos residentes na cidade de Jundiaí. Neste grupo, a mediana de idade foi de 51±17,5 anos; 25 (73,5%) eram do sexo masculino (Tabela 1). A taxa de incidência foi de 0,91 casos/100.000 hab., no período de 2006 a 2011.

A sorologia antívirus HIV foi realizada nos 34 (100%) casos e foi positiva em 10 (29,4%). Em relação a outras comorbidades, 6 (17,6%) casos eram etilistas, 1 (2,9%) usuário de drogas e 27 (79,4%) não apresentavam nenhuma outra comorbidade (Tabela 1).

**Tabela 1: Número de casos de recidiva de TB segundo faixa etária, sexo, comorbidades e a soropositividade HIV, no período de 2006 a 2011.**

Faixa etária	Masculino		Feminino		Total		Comorbidades		HIV	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
20-29	2	8,0	3	33,4	5	14,7	0	0	0	0
30-39	8	32,0	1	11,1	9	26,4	2	28,6	6	60,0
40-49	3	12,0	1	11,1	4	11,8	0	0	2	20,0
50-59	4	16,0	0	0	4	11,8	3	42,8	0	0
60-69	6	24,0	2	22,2	8	23,5	1	14,3	2	20,0
70-79	1	4,0	1	11,1	2	5,9	1	14,3	0	0
≥ 80	1	4,0	1	11,1	2	5,9	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

O esquema terapêutico utilizado foi com as drogas Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E), utilizado desde 2006 (Tabela 2).

A Estratégia do Tratamento Diretamente Observado (DOTS) foi realizada em 21 (61,7%) dos casos e foi efetuado primordialmente nos dois últimos anos (2010 e 2011) (Tabela 2).

Com relação à forma da doença, a forma pulmonar se destaca apresentando 82,3 % dos casos. Entretanto, a baciloscopia de escarro foi positiva em 17 (50,0%) casos de acometimento pulmonar e em 6 (17,6%) casos de acometimento extra-pulmonar (Tabela 3).

A duração do tratamento foi em média 6,5 meses. Os casos se encerram com 29 (85,2%) curados, dois (5,9%) abandonos do tratamento e um (2,9%) óbito em decorrência da tuberculose.

### Discussão

A taxa de incidência da recidiva de tuberculose na cidade de Jundiáí mostrou-se inferior em relação a nacional e estadual, uma vez que a taxa de incidência para Jundiáí foi de 9,5 casos/100.000 hab. e as nacionais e estaduais foram respectivamente 16,6 e 17,7 casos/100.000 hab. Vale ressaltar, entretanto, que os dados do Datasus para o

**Tabela 2: Número de casos de recidiva de TB segundo o esquema terapêutico utilizado, a adoção do DOTS ou a auto-administração dos medicamentos, no período de 2006 a 2011.**

Ano	<i>Diagnóstico</i>											
	Esquema Tríplice (RHZ)				Esquema Quadruplo (RHZE)				Auto-administração			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>2006</b>	5	55,6	3	12,0	8	23,4	1	4,7	7	53,8	8	23,4
<b>2007</b>	1	11,1	5	20,0	6	17,7	3	14,3	3	23,1	6	17,7
<b>2008</b>	1	11,1	5	20,0	6	17,7	3	14,3	3	23,1	6	17,7
<b>2009</b>	0	0	2	8,0	2	5,8	2	9,5	0	0	2	5,8
<b>2010</b>	1	11,1	5	20,0	6	17,7	6	28,6	0	0	6	17,7
<b>2011</b>	1	11,1	5	20,0	6	17,7	6	28,6	0	0	6	17,7
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>

Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E).  
DOTS (Directly Observed Treatment Short)

**Tabela 3: Número de casos de recidiva de TB segundo forma clinica e o método diagnostico, no período de 2006 a 2011.**

<i>Forma Clinica</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Baciloscopia de escarro positiva</i>	<i>Cultura</i>	<i>Baciloscopia com outro material</i>	<i>Sem confirmação por baciloscopia</i>
<b>Pulmonar</b>	28	82,4	17	2	7	2
<b>Ganglionar</b>	4	11,8	4	0	0	0
<b>Disseminada</b>	1	2,9	1	0	0	0
<b>Intestinal</b>	1	2,9	1	0	0	0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	<b>23</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>2</b>

total de casos na cidade de Jundiá foram de 28, e nosso estudo totalizou 34 casos, demonstrando, assim, uma discrepância entre dois bancos de dados oficiais. Talvez essa diferença possa ser explicada, uma vez que o Datasus tem abrangência nacional enquanto o "Tbweb" estadual, além do breve período da coleta.

A população foi composta na sua maioria por adultos jovens e idosos, predominantemente do sexo masculino. Estes dados quando comparados à literatura mostram-se similares tanto para a faixa etária mais acometida quanto para o sexo.<sup>1,7,10-15</sup> Existem várias justificativas para o predomínio no sexo masculino. O trabalho de Oliveira H. B. et al.<sup>15</sup> constatou maiores taxas de abandono do tratamento de TB pelo sexo masculino. Entretanto, Zuñiga et al. levantaram a hipótese de que esta maior ocorrência seja decorrente das diferenças biológicas e aumento da exposição ambiental deste sexo. Um estudo realizado por Kateruttanakul 2013<sup>7</sup> coloca o sexo masculino como fator de risco para recidiva de tuberculose.

A forma pulmonar encontrada em nossa casuística foi semelhante aos estudos da literatura.<sup>1,5,9,11,15</sup> Este fato tem relevância epidemiológica, uma vez que esta forma é responsável pela disseminação da tuberculose.<sup>6</sup>

Outro dado a ser destacado é a elevada positividade da baciloscopia nos casos de recidiva em 50,0% dos casos. Este dado aponta que a baciloscopia ainda persistia positiva em muitos dos casos de recidiva mesmo após o tratamento e da adoção do DOTS. Diante disso, muitos questionamentos têm sido feitos sobre a positividade. Quais seriam os fatores que poderiam gerar o fracasso do tratamento? Muitas são as pesquisas sobre fatores que podem desencadear uma recidiva destacando a resistência à droga principal, a adesão inadequada à terapia, a prescrição de um regime incorreto ou inadequado, os níveis sub-terapêuticos de drogas devido à má absorção ou interações, superinfecção com *M. tuberculosis* resistentes, e a resistência aos medicamentos adquiridos.<sup>5,10,11,12,16,17,18,19</sup> Oliveira et al.<sup>10</sup> citaram que os bacilos persistentes não são resistentes às drogas e sim apresentam metabolismo lento ou irregular ao encontrar condições desfavoráveis. Ao encontrarem condições favoráveis os bacilos se tornam metabolicamente ativos e se multiplicam novamen-

te. Quando esta multiplicação ocorre durante o tratamento da tuberculose, os bacilos podem ser eliminados; se a atividade se der somente após a quimioterapia, irá determinar a recidiva da tuberculose.<sup>10,20</sup> Ruffino-Netto A. cita que nas recidivas precoces seriam causadas reativação endógena do bacilo e as mais tardias estariam relacionadas à reinfeção exógena.<sup>21</sup>

Foi observado também que os medicamentos deveriam ser empregados durante um longo período de tempo para evitar recidivas, principalmente em pacientes que apresentavam cavitações.<sup>10,14</sup> e que pacientes com tuberculose que foram curados em período curto de tratamento em condições experimentais tiveram recorrência após 1 ou 2 anos.<sup>9</sup>

A maioria dos casos de recidiva ocorreu em pacientes que não apresentavam nenhuma outra comorbidade, concordando com a literatura que não traz uma relação relevante.<sup>1,10</sup>

Já com relação ao HIV o cenário muda, pois nosso trabalho mostrou que a segunda maior causa de recidiva ocorreu em pacientes com co-infecção pelo HIV, em concordância com inúmeros trabalhos.<sup>1,10,17,20,22-25</sup> Alguns estudos apontam que o risco da recorrência parece ser um pouco maior nos pacientes soropositivos do que naqueles que não são infectados, mesmo recebendo o mesmo tratamento<sup>16,17</sup> e que em áreas onde a TB é endêmica há maior risco de re-infecção por uma nova cepa de *M. tuberculosis*.<sup>20,21,25</sup>

Várias intervenções foram sugeridas para diminuir o risco da recorrência de TB entre os doentes com HIV: regimes de tratamento mais longos, doses mais frequentes da terapêutica, isoniazida pós-tratamento e uso de terapia antiviral. Porém, nenhuma dessas intervenções tem sido adequadamente avaliada em estudos randomizados.

Entretanto, algumas publicações apontam que apenas o pós-tratamento com Isoniazida demonstrou ser eficaz em ambientes de elevada prevalência em que o risco de re-exposição é alta, o que sugere que esta intervenção diminui o risco de reinfeção.<sup>18,23,24</sup>

Diante da alta prevalência, mortalidade e das inúmeras dificuldades para o tratamento tornou-se um consenso internacional que o DOTS é a estratégia mais eficaz e é o que apresenta os melhores resultados frente à diminuição de recidiva de TB.

Na cidade de Jundiaí, o DOTS foi adotado para todos os casos de recidiva apenas a partir do ano de 2009, apesar de recomendado pelo Ministério da Saúde desde 1999. Todavia, mesmo com a adoção do programa os casos não tiveram uma queda significativa. Este dado poderá ter a sua real importância epidemiológica dentro de uma pesquisa histórica mais longa que observe o impacto em longo prazo desta escolha tardia e se a implantação foi realizada de maneira correta.<sup>27,28,29</sup>

Este estudo possui algumas limitações. O tipo de estudo escolhido não permite identificar os fatores de recidiva da tuberculose, uma vez que precisaríamos de um estudo descritivo-analítico, e portanto, a existência de um grupo controle. Um viés deste estudo foi utilizar uma série histórica reduzida, pois os dados foram inseridos no site oficial ("Tbweb") somente a partir de 2006. Os resultados poderiam ser tendenciosos, pois a maioria da população atendida era procedente de Jundiaí, cidade de um melhor nível socioeconômico da microrregião, podendo não refletir as outras regiões mais pobres e zonas rurais da microrregião.

Novos estudos são necessários sobre o tema e os dados dos bancos oficiais serem uniformes. Desta forma, se torna necessário ampliar e atualizar a divulgação dos casos de recidiva como forma contínua de alerta a população em geral, em especial aos profissionais de saúde para garantir melhores resultados com o tratamento supervisionado e poder interferir na redução da morbimortalidade em nosso país.

## Conclusão

A recidiva da tuberculose foi mais frequente nos pacientes HIV-positivos. O emprego do esquema quádruplo (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) no tratamento não mostrou redução do número dos casos de recidiva em TB desta amostra. A utilização do DOTS não teve impacto nos casos de recidiva no município de Jundiaí.

Todavia, novos estudos com séries históricas mais longas devem ser realizados para verificar a sua apropriada importância epidemiológica.

## Referências

1. Picon PD, Bassanesi SL, Caramori MLA, Ferreira RLT, Jarczewski CA, Vieira PRB. Fatores de risco para a recidiva da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2007;33:572-8
2. World Health Organization (WHO). Tuberculosis WHO global tuberculosis report 2014 [citado 2014 nov 5]. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/factsheet\\_global.pdf](http://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf)
3. World Health Organization (WHO). Implementing the stop Tb strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes [citado 2014 nov 5]. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/2008/who\\_htm\\_tb\\_2008\\_401\\_eng.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2008/who_htm_tb_2008_401_eng.pdf?ua=1)
4. Datasus Tabulação de Dados. Disponível em < <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php>>. [Acesso em: 10 de junho 2014]
5. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Aug; 11:828-37.
6. Conde BM, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009; 35:1021.
7. Kateruttanakul P, Kateruttanakul P. Factors predicting sputum smear conversion and treatment outcomes in new smear-positive pulmonary tuberculosis. *J Med Assoc Thai*. 2013; 96:644-9.
8. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection?. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 282-7.
9. Verver S<sup>1</sup>, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 15;171:1430-5.
10. Oliveira HB, Moreira DC. Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. *Rev Panam Salud Publica*. 2000; 7: 235-6.
11. Kim L, Moonan PK, Yelk Woodruff RS, Kammerer JS, Haddad MB. Epidemiology of recurrent tuberculosis in the United States, 1993-2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:357-60.
12. Crofts JP, Andrews NJ, Barker RD, Delpech V, Abubakar I. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax*. 2010;65:310-14.
13. Bark CM, Dietze R, Okwera A, Quelapio MI, Thiel BA, Johnson JL. Clinical symptoms and microbiological outcomes in tuberculosis treatment trials; 2011; 91:601-4.
14. Paiva VS, Pereira M, Moreira JS. Perfil epidemiológico da tuberculose pulmonar em Unidade Sanitária de referência em Porto Alegre, RS. *Rev. AMRIGS*. 2011; 55: 113-17.
15. Oliveira HB, Moreira DC. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas, SP, Brasil, 1993-1994. *Rev Saúde Pública*. 2000; 34:437-43.
16. Zuñiga JA, Muñoz S, Johnson MZ, García AA. Mexican american men's experience of living with tuberculosis on the U.S.-Mexico Border. *Am J Mens Health*. 2014; 10: 34-6
17. Aidsinfo: guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents Disponível em : [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
18. Severo PF, Leite CQF, Capela MV, Simões MJ. Características clínico-demográficas de pacientes hospitalizados com tuberculose no Brasil, no período de 1994 a 2004. *J Bras Pneumol*. 2007; 33:565-71.
19. Bisaglia JB, Santussi WM, Guedes AGM, Gomes AP, Oliveira PC Siqueira-Batista R. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. *Bol Pneumol. Sanit*. 2003; 11:53-9.
20. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*. 2001; 358(9294):1687-93.
21. Ruffino-Netto A. Editorial Recidiva da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2007; 33: xxvii-xxviii
22. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, Shanmugam S, Narendran G, Hari L, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. 2010; 201:691-703.
23. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD Jr., Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9240):1470-4.
24. Haller L, Sossouhounto R, Coulibaly IM, Dosso M, Kone M, Adom H, et al. Isoniazid plus sulphadoxinepyrimethamine can reduce morbidity of HIV-positive patients treated for tuberculosis in Africa: a controlled clinical trial. *Chemotherapy*. 1999;45:452-65.
25. Liberato IRO, Albuquerque MFPM, Campelo ARL, Melo HRL. Características da tuberculose pulmonar em pacientes com sorologia positiva e negativa para o HIV em uma região do Nordeste do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004; 37:46-50.
26. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:101-12.
27. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA*. 1998; 279:943.
28. Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. *BMJ*. 1997; 315:1403
29. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*. 2001; 357:664.