



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES - CFP
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA - UACV
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MAROPO, VANESSA LISBETHE BEZERRA
NÓBREGA, VANESSA RAMOS
SARMENTO, JOÃO BATISTA VIEIRA

TUBERCULOSE E DIABETES MELLITUS:
ANÁLISE DE CASOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

CAJAZEIRAS - PB

2015

MAROPO, VANESSA LISBETHE BEZERRA
NÓBREGA, VANESSA RAMOS
SARMENTO, JOÃO BATISTA VIEIRA

**TUBERCULOSE E DIABETES MELLITUS:
ANÁLISE DE CASOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como requisito parcial obrigatório à obtenção do grau de Bacharel em Medicina, sob orientação da Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias UACV/CFP/UFCG) e co-orientação do Prof. Dr. Constantino Giovanni Braga Cartaxo.

CAJAZEIRAS – PB

2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação-(CIP)

Perpétua Emília Lacerda Pereira - Bibliotecária- CRB-15/555

Cajazeiras-PB

S246t

Sarmiento, João Batista Vieira

Tuberculose e Diabetes Mellitus: análise de casos em hospital de referência/ João Batista Vieira Sarmiento; Vanessa Lisbethe Bezerra Maropo; Vanessa Ramos Nóbrega. – Cajazeiras –PB, 2015.

41f.

Orientadora: Dr^a. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias.

Monografia (Graduação em Medicina) – UFCG/CFP

1. Tuberculose. 2. Diabetes Mellitus. 3. Morbidade.
4. Epidemiologia.

I. Farias, Maria do Carmo Andrade Duarte de. II. Maropo, Vanessa Lisbethe Bezerra. III. Nóbrega, Vanessa Ramos. IV. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU: 616.24-002.5

MAROPO, VANESSA LISBETHE BEZERRA

NÓBREGA, VANESSA RAMOS

SARMENTO, JOÃO BATISTA VIEIRA

**TUBERCULOSE E DIABETES MELLITUS:
ANÁLISE DE CASOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como requisito parcial obrigatório à obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em ____/____/____

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias (UACV/CFP/UFCG)
(Orientadora)

Profa. Ms. Eliane de Sousa Leite (UAENf/CFP/UFCG)
(Membro)

Profa. Ms. Kévia Katiúcia Santos Bezerra (UACV/CFP/UFCG)
(Membro)

SARMENTO, J.B.V.; MAROPO, V.L.B.; NÓBREGA, V.R. **Tuberculose e diabetes mellitus**: análise de casos em hospital de referência. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Centro de Formação de Professores, Universidade Federal de Campina Grande, 2015.

RESUMO

Introdução: A associação entre diabetes mellitus (DM) e tuberculose (TB) tornou-se re-emergente com a epidemia de diabetes tipo 2 e o duplo fardo TB-DM representa atualmente um grave problema de saúde pública mundial. A incidência de TB tende a se estabilizar ou cair nas próximas décadas. No entanto, devido a uma prevalência crescente do DM, a contribuição relativa dos diabéticos para a epidemia de TB irá aumentar. **Objetivo:** Avaliar as diferenças demográficas, clínicas e diagnósticas em pacientes com tuberculose, com e sem DM, e a sua associação à comorbidades como HIV, AIDS e uso de álcool. **Método:** Trata-se de um estudo ecológico, do tipo descritivo analítico, fundamentado em pesquisa com dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), dos casos de tuberculose e diabetes mellitus diagnosticados e acompanhados no Hospital Clementino Fraga, João Pessoa-PB, no período de 2004 a 2014. A amostra final foi de 3831 pacientes portadores de TB, sendo 314 TB-DM. Para análise de associação foi utilizado o teste chi-quadrado, adotando nível de significância de 5% ($p < 0.05$), sendo calculado o odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. **Resultados:** Indivíduos com TB-DM eram mais velhos que os TB sem DM (média de idade 53.45 vs 38.06 anos); com predomínio da raça parda 76.43% ($n=240$); 91.7% ($n = 287$) apresentaram a forma pulmonar da TB (OR 2.08 IC 1.378-3.14 $p < 0.001$). Entre as formas extrapulmonares, destacou-se a TB pleural com 37% ($n = 10$) no grupo TB-DM. Não houve associação com o resultado dos testes tuberculínicos ($p = 0.423$), radiografia de tórax ($p = 0.21$) e uso de álcool ($p = 0.377$). O HIV não aumentou a chance de DM em pacientes com TB (OR 0.319 IC 0.188-0.542 $p < 0.001$). **Conclusão:** Este estudo destaca a importância do conhecimento do DM em pacientes tuberculosos e que é necessário acrescentar estratégias de rastreio do DM aos programas de controle da tuberculose.

Palavras-Chave: Tuberculose. Diabetes Mellitus. Morbidade. Epidemiologia.

SARMENTO, J.B.V.; MAROPO, V.L.B.; NÓBREGA, V.R. **Tuberculose e diabetes mellitus**: análise de casos em hospital de referência. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Centro de Formação de Professores, Universidade Federal de Campina Grande, 2015.

ABSTRACT

Introduction: The association between diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) has become re-emergent with diabetes type 2 outbreak and the double load TB-DM represents nowadays a severe world public health problem. The incidence of TB tends to stabilize or to drop down in the next decades. However, due to a growing prevalence of DM, the relative contribution of the diabetics to the TB outbreak will increase. **Objectives:** To evaluate the demographics, clinical and diagnoses differences in patients with TB, with or without DM, and the association to comorbidities like HIV, AIDS, and ingestion of alcohol. **Methods:** It is an ecological study, analytical descriptive, based in a research with secondary data from the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), of the tuberculosis and diabetes mellitus cases diagnosed and followed in the Clementino Fraga Hospital in João Pessoa – PB, between the years of 2004 and 2014. The final sampling was composed by 3831 patients with TB, among these 314 had TB-DM. For the analysis of association was used the qui-square test, using significance level of 5% ($p < 0.05$), being calculated the odds ratio (OR) and the trustable gap (IC) of 95%. **Results:** Individuals with TB-DM were older than the TB without DM (average age 53.45 versus 38.06 years old); with predominance of the brown race 76.43% ($n = 240$); 91.7% ($n = 287$) presented the pulmonary type of TB. (OR 2.08 IC 1.378-3.14 $p < 0.001$). Between the extrapulmonary types, pleural TB with 37% ($n = 10$) in the TB-DM group. There was not association with the results of the tuberculin tests ($p = 0.423$), chest X-ray ($p = 0.21$) and the ingestion of alcohol ($p = 0.377$). The HIV didn't increase the chance of DM in patients with TB (OR 0.319 IC 0.188-0.542 $p < 0.001$). **Conclusion:** This study emphasizes the importance of the knowledge of DM in patients with TB and the need of adding strategies of screening of the DM to the control programs of the tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis. Diabetes Mellitus. Morbidity. Epidemiology

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
2 OBJETIVOS	08
2.1 GERAL	08
2.2 ESPECÍFICOS	08
3 REVISÃO DE LITERATURA	09
3.1 DIABETES	09
3.2 TUBERCULOSE	11
3.3 TUBERCULOSE E DIABETES	12
4 MÉTODO	15
4.1 TIPO DE ESTUDO	15
4.2 LOCAL DA PESQUISA	15
4.3 POPULAÇÃO ALVO	15
4.3 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	16
4.4 ARMAZENAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	16
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	16
5 RESULTADOS	17
6 DISCUSSÃO	21
7 CONCLUSÃO	31
8 RECOMENDAÇÕES	32
REFERÊNCIAS	
ANEXO	

1 INTRODUÇÃO

A associação entre diabetes mellitus (DM) e tuberculose (TB) e o papel do seu sinergismo, em causas de doenças humanas, têm sido apreciados há muito tempo, e ultimamente têm sido um importante e fundamental tópico de pesquisa clínica. Enquanto a tuberculose continua sendo um fardo em países desenvolvidos, o aumento da prevalência do DM tipo 2 é rápido e implacável, e o duplo fardo de diabetes e tuberculose representa um grave problema de saúde pública mundial. Há evidências crescentes de que o diabetes é um importante fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose pulmonar ativa (KUMAR et al., 2013).

O DM é causa de importante modificação das defesas imunes, tanto pelas alterações do colágeno, quanto pelo adoecimento vascular, tornando os pacientes mais propensos a contrair TB. Dentre essas modificações estão as alterações de função dos polimorfonucleados, a redução dos monócitos circulantes, permanência de linfócitos na sua forma blástica e opsonização defeituosa do complemento. Sendo o pulmão o sítio da primo-infecção pela TB, ressalta-se que este órgão tem sua mecânica alterada, nos pacientes diabéticos (RUSLAMI et al., 2010).

É conhecido que o DM pode modificar a apresentação clínica da TB. Porém, estudos comparativos de apresentação da TB inicial entre diabéticos e não-diabéticos produziram resultados inconsistentes (NISSAPATORN et al., 2005; SINGLA et al., 2006; BACAKOGLU et al., 2001; RESTREPO et al., 2007). Algumas publicações associam diabetes a um maior risco de TB multirresistente (HOCH et al., 2008) e outros não demonstram esta associação (ALISJAHBANA et al., 2007).

A tuberculose é causa de morte em mais de 3500 pessoas, a cada dia, em todo o mundo, resultando em aproximadamente 1.4 milhão de óbitos por ano. Um terço da população mundial é atualmente infectada com o agente causador da TB, e estima-se que 8.8 milhões de novos casos de TB ativa ocorrem em todo o mundo a cada ano (WHO, 2011).

O número total de pessoas com DM no mundo deverá aumentar de 285 milhões, em 2010, para 439 milhões, em 2030 (IDF, 2013), e estima-se que 70% dos pacientes com diabetes, em 2030, viverão em países endêmicos para tuberculose (WHO, 2009; IDF, 2013). Prevê-se que a incidência de TB, na maior parte do mundo, vai se estabilizar ou cair nas próximas décadas (WHO, 2009). No entanto, devido a uma prevalência crescente do DM, a contribuição relativa dos diabéticos para a epidemia de TB irá aumentar. Supondo um crescimento populacional semelhante e mudança na incidência de TB entre os países, ao

longo do tempo, a proporção estimada de TB atribuível ao DM, em 2030, será de 12.6% (*IC* 95% 9.2-17.3), um aumento relativo de 25.5% quando comparado a 2010. Nos 10 países com maiores números de casos de diabetes, a proporção de novos casos de TB atribuíveis ao DM foi de 11.4% (*IC* 95% 8.3-15.6) em 2010, e está prevista para 14.1% (*IC* 95% 10.3-19.3) em 2030; um aumento relativo de 23.7% (RUSLAMI et al., 2010).

O interesse em realizar essa investigação se deu devido a Região Nordeste brasileira, em especial a cidade de João Pessoa, ser área endêmica para as duas doenças abordadas; e pela percepção da relativa associação entre essas patologias, em pacientes atendidos no Hospital Clementino Fraga, em João Pessoa-Paraíba. Ademais, percebe-se que, embora o tema seja debatido no meio médico, existem poucos estudos publicados, principalmente abordando a relação TB e DM.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Analisar as características clínicas e diagnósticas de pacientes tuberculosos portadores de diabetes mellitus atendidos no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, em João Pessoa – Paraíba, entre 2004 e 2014.

2.2 Específicos

- Identificar a prevalência de diabetes mellitus em pacientes tuberculosos atendidos no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, em João Pessoa – PB, entre 2004 e 2014;
- Verificar a associação entre pacientes tuberculosos diabéticos e HIV/AIDS no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, em João Pessoa – PB, entre 2004 e 2014;
- Identificar a associação entre pacientes tuberculosos diabéticos e o uso do álcool no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, em João Pessoa – PB, entre 2004 e 2014.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Diabetes

O diabetes mellitus (DM) é resultado de uma secreção inapropriada de insulina pelas células beta pancreáticas, de defeitos na ação da insulina ou a associação desses dois distúrbios. Trata-se de uma síndrome que resulta em modificações sistêmicas, fruto de etiologias diversas, tendo como base fisiopatológica o estado hiperglicêmico crônico, alterando principalmente o metabolismo energético celular (LOPES, 2006).

O número de indivíduos diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM (WHO, 2002).

Uma epidemia de diabetes está em curso. Em 1985, estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM no mundo; esse número cresceu para 135 milhões, em 1995, atingindo 173 milhões, em 2002, com projeção de chegar a 300 milhões, em 2030. Cerca de dois terços desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens, coexistindo com o problema que as doenças infecciosas ainda representam (WILD et al., 2004).

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7.6% (MALERBI; FRANCO, 1992); dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 13.5%, em São Carlos-SP (BOSI et al., 2009) e de 15%, em Ribeirão Preto - SP (MORAES et al., 2010). É difícil conhecer a incidência de DM tipo 2 (DM2) em grandes populações, pois envolve seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao DM tipo 1 (DM1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características (ONKAMO, 1999).

O diabetes mellitus tipo 1, a forma presente em 5 a 10% dos casos, é resultante de uma destruição das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria dos casos, o processo de destruição é auto-imune e os marcadores desse processo são os auto-anticorpos: antiinsulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosina fosfatase (IA-2 e IA-2B). Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, na fase pré-clínica da doença e em até 90% dos indivíduos, quando a hiperglicemia é detectada, mas tendem a desaparecer com o decorrer dos anos (LOPES, 2006). Classicamente, os sintomas aparecem de maneira abrupta, no decorrer de alguns dias

ou semanas, em crianças ou adultos jovens não-obesos e previamente saudáveis. Todavia, nos pacientes de idade mais avançada, a doença pode manifestar-se de modo mais gradual. Na época da avaliação inicial, os pacientes com diabetes tipo 1 estão, em maioria, doentes e sintomáticos e comumente apresentam poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Esses pacientes também podem exibir cetoacidose (CECIL et al., 2005).

O diabetes mellitus tipo 2 é responsável por mais de 90% dos casos de diabetes. Os pacientes com este tipo conservam alguma capacidade de secreção endógena de insulina. Todavia, os níveis do hormônio estão baixos em relação aos níveis da glicemia e à magnitude da resistência à insulina (CECIL et al., 2005). O DM tipo 2 não diagnosticado é comum, havendo um retardo de 5 a 7 anos entre o início do diabetes e o seu diagnóstico. Estima-se que em até 30% das pessoas afetadas a doença não seja diagnosticada. Indivíduos com tolerância diminuída à glicose e este tipo de diabetes, sem diagnóstico, apresentam um risco aumentado de doença cardíaca coronariana, acidente isquêmico e doença vascular periférica. Portanto, esse atraso no diagnóstico provoca um aumento das doenças micro e macrovasculares. Além disso, os indivíduos afetados têm maior probabilidade de apresentar dislipidemia, hipertensão e obesidade (WILLIAMS; KRONENBERG, 2010).

As manifestações clínicas do diabetes tipo 2 podem ser muito insidiosas. Os sintomas clássicos podem ser leves (o quadro clínico pode ser dominado por fadiga, fraqueza, tontura, visão embaçada e outras queixas inespecíficas), ou podem ser tolerados durante muitos anos antes que o paciente procure assistência médica. Além disso, se seu grau de hiperglicemia não for suficiente para produzir sintomas, o diagnóstico pode ser estabelecido apenas somente após o desenvolvimento das complicações vasculares ou neuropáticas (CECIL et al., 2005).

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico de DM, com utilização da glicemia (WHO, 2002):

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal, acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições;
- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl. Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia;
- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dl.

2.2 Tuberculose

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Tem algumas características marcantes, como um longo período de latência entre a infecção inicial e a apresentação clínica da doença, preferência pelo acometimento pulmonar (embora outros órgãos possam ser envolvidos), e resposta granulomatosa associada à intensa inflamação e lesão tissular (CECIL et al., 2005).

A via aérea é a única de importância na transmissão ou no contágio. A susceptibilidade à tuberculose é geral na espécie humana e é influenciada por múltiplos fatores, destacando-se: idade, estado nutricional, condições emocionais ou psicológicas, doenças concomitantes (sarcoidose, diabetes, silicose, neoplasias malignas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV), hábitos e estilo de vida (alcooolismo, tabagismo), renda e educação precárias, habitação inadequada e família numerosa, adensamento populacional e fragilidade dos sistemas sociais, difícil acesso aos serviços de saúde (TAVARES; MARINHO, 2007).

A TB ainda é um sério problema de saúde pública. Mesmo em comprovado declínio como a cura de 37 milhões de pessoas entre 2000 e 2013, através do acesso ao tratamento clínico, permanece inaceitável a cifra de mortes pela doença, tratando-se de uma causa evitável. Não obstante as medidas de saúde pública existentes, estimou-se que, em 2013, 9 milhões contraíram TB. Destes, 1.5 milhões evoluíram com óbito, dos quais 360 000 eram soropositivos para o HIV (WHO, 2014).

O Brasil ocupa a 16ª posição no ranking dos países com maior número absoluto de novos casos. Em 2013, foram diagnosticados 71.123 casos novos de tuberculose, gerando ainda uma alta taxa de incidência. Embora seja um coeficiente alto, evidenciou-se uma significativa redução no período de dez anos: de 44.4/100.000 habitantes (hab.) em 2003 para 35.4/100.000 hab. em 2013; uma redução de 20.4%. O Norte, o Nordeste e Sudeste continuam sendo as regiões brasileiras com coeficientes de incidência mais elevados: 45.2, 34.7 e 37.1/100.000 hab., respectivamente (BRASIL, 2014).

Em geral, excluída a influência da infecção por HIV, aproximadamente 80% dos adultos apresentam-se exclusivamente com doença parenquimatosa pulmonar, 15% com doença extrapulmonar, e 5% com atividade simultânea da doença de localização intratorácica e extratorácica (CECIL et al., 2005).

As formas clínicas pulmonares irão depender da carga infectante e das respostas do organismo. Quando as defesas humanas são vencidas no primeiro contato com o bacilo de

Koch (BK), o que ocorre em 5 a 10% das vezes, a doença é chamada tuberculose de primoinfecção. Se as defesas imunes conseguem deter a proliferação bacteriana após a primoinfecção, o adoecimento posterior pode ser resultado da reativação do foco latente (tuberculose de reinfeção endógena) ou de nova infecção (tuberculose de reinfeção exógena) (COURA, 2005).

Os sintomas clássicos envolvem tosse, febre e sudorese. A tosse é praticamente universal; normalmente começa seca e, progressivamente, vai se tornando produtiva, com aumento no volume de secreções purulentas e, por vezes, apresentando hemoptises macroscópicas. Outras queixas comuns abrangem mal-estar, fadiga, perda de peso, dor torácica não pleurítica e dispneia (CECIL et al., 2005).

Segundo a III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, os primeiros exames a serem solicitados para o diagnóstico da TB são a radiografia de tórax e a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro, pesquisa esta que tem elevado valor preditivo positivo, em nosso meio (> 95%), mas baixa sensibilidade (40-60%). Embora a radiografia de tórax seja um importante meio de diagnóstico da TB primária, alterações pulmonares não são demonstradas em até 15% dos casos. A cultura permite a identificação do *M. tuberculosis* e a realização do teste de sensibilidade, além de aumentar o rendimento diagnóstico em 20-40%. A tomografia computadorizada (TC) pode ser indicada em casos com BAAR negativo no escarro ou incapazes de fornecer material para exames micobacteriológicos, quando a radiografia é insuficiente para o diagnóstico (CONDE et al., 2009).

2.3 Tuberculose e diabetes

Desde o início do século XX, os médicos observaram uma associação entre diabetes mellitus e tuberculose, embora fossem muitas vezes incapazes de determinar se o DM causava TB ou se TB levava a manifestações clínicas do DM (JEON; MURRAY, 2008). Dizia-se que pacientes diabéticos que não morressem em decorrência de coma, morreriam por tuberculose. A descoberta da insulina, em 1920, e o início do uso da estreptomicina, em 1944, dando início à quimioterapia da tuberculose, modificaram esse quadro. Ainda assim, estudos anteriores a 1960 indicavam que a tuberculose era duas a quatro vezes mais prevalente em portadores de DM, principalmente o do tipo 1 (RESTREPO, 2007).

A importância epidemiológica e a relevância das questões associadas à relação entre DM e TB motivaram uma revisão sistemática, realizada por epidemiologista da Escola da

Saúde Pública da Universidade de Harvard, publicada em 2008, que resultou na seleção de 13 estudos observacionais que examinaram a relação causal entre DM e tuberculose ativa. O DM esteve associado à ocorrência de TB, em todos os estudos, exceto um; mas as estimativas da quantificação da associação foram altamente variáveis e oscilaram entre nenhum efeito e o aumento de oito vezes no risco. Essa variabilidade foi considerada representativa da variabilidade do risco em diferentes populações, ou poderia ser devida a diferenças metodológicas. Três estudos prospectivos, encontrados nesta revisão sistemática, foram incluídos em uma meta-análise, mostrando que pessoas diabéticas têm três vezes o risco de desenvolver TB ativa, quando comparadas às não diabéticas (JEON; MURRAY, 2008).

Vários estudos têm sido desenvolvidos a fim de elucidar os mecanismos da resposta imunológica que estão alterados no paciente com DM e que aumentam o risco de infecções, como a tuberculose.

Estudo realizado com camundongos em Massachusetts, em 2007, demonstrou que o diabetes, agudamente, não levou a impactos adversos na defesa da TB. Tanto os pulmões dos camundongos com diabetes aguda como os de euglicêmicos tiveram carga similar de bactérias, perfil de expressão de citocinas e histopatologia. Em contraste, camundongos diabéticos crônicos tiveram uma carga 1 log mais elevada de bactérias e mais inflamação no pulmão comparada aos euglicêmicos. Esses dados indicam que a hiperglicemia, por si só, não promove diretamente o crescimento da *Mycobacterium tuberculosis*, nem degrada a imunidade protetora. A formação irreversível de produtos da glicação avançada (AGE – advanced glycation end products) tem sido ligada a várias complicações associadas ao diabetes, como aterosclerose, glomerulopatia, prejuízo na cicatrização de feridas e declínio na função de neutrófilos. AGE são acumulados ao longo do tempo em humanos e camundongos. O achado que a suscetibilidade aumenta com a duração do diabetes sugere que AGE podem contribuir para o prejuízo observado na imunidade protetora. Estudos prévios indicam que três meses de hiperglicemia, período que usaram para o modelo de diabetes crônica em seus estudos, são suficientes para uma acumulação significativa de AGE (MARTENS et al., 2007).

Os diabéticos desenvolvem lesão do lobo inferior com mais frequência em relação ao lobo superior. No entanto, resultados contrastantes foram relatados em outros estudos (SINGLA et al., 2006; PÉREZ-GUZMÁN, 2001). Além disso, O DM tem sido associado a um risco aumentado de falência do tratamento antibacilar, de recidiva da TB e de mortalidade (GUPTAN; SHAH, 2000).

Em estudos experimentais de células do plasma humano, níveis elevados de insulina têm sido mostrados para promover um decréscimo na imunidade Th1 através da redução de

células Th1 em relação às células Th2 e de interferon-gama em relação à interleucina 4 (VIARDOT et al., 2007). Adicionalmente, um estudo *ex-vivo*, comparando a produção de citocinas Th1, mostrou que os níveis de IFN-gama inespecíficos foram significativamente reduzidos em pessoas com diabetes em comparação aos controles sem diabetes (STALENHOEF et al., 2008).

As células Th1 têm papel importante na patogênese da tuberculose em DM. Frequências elevadas de células Th1 podem, na verdade, refletir uma gravidade aumentada da doença ou uma carga de antígeno mais elevada (KUMAR et al., 2013). Além disso, a expansão descontrolada de células Th1 também é conhecida por contribuir para a patologia de várias outras doenças infecciosas e autoimunes (LAZAREVIC; GLIMCHER, 2011).

Tomados em conjunto, esses estudos suportam fortemente a hipótese de que o diabetes prejudica diretamente as respostas imune, inata e adaptativa necessárias para combater a proliferação de TB (JEON; MURRAY, 2008).

4 MÉTODO

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo ecológico, do tipo descritivo analítico, fundamentado em pesquisa com dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), dos casos de tuberculose e diabetes mellitus diagnosticados e acompanhados no Hospital Clementino Fraga, João Pessoa-PB, no período de 2004 a 2014.

Os estudos ecológicos (ou de correlação) são úteis para gerar hipóteses. As unidades de análise são grupos de pessoas ao invés de indivíduos. Um atrativo deste tipo de estudo é que podem ser utilizados dados de diferentes populações com características muito diferentes ou extraídos de diversas fontes de dados (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTROM, 2010).

4.2 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada no Hospital Clementino Fraga, referência no diagnóstico e tratamento de tuberculose em João Pessoa.

O Complexo Hospitalar Clementino Fraga – CHCF foi criado na década de 50 pelo Ministério da Saúde através do Programa Nacional de Tuberculose no atendimento aos usuários portadores de tuberculose. No final da década de 80, o Hospital passou a ser mantido pela Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba denominando-se “Complexo Hospitalar Clementino Fraga”, estendendo-se o atendimento a pneumologia sanitária e dermatologia sanitária e ganhando o status de unidade referência no tratamento de hanseníase, tuberculose, DST /HIV /AIDS, dengue e hepatites virais (JOÃO PESSOA, 2015).

4.3 População Alvo

No estudo, foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar ou extrapulmonar e diabetes mellitus, notificados e tratados no Hospital Clementino Fraga, no período do estudo.

Entre os anos de 2004 e 2014, foram notificados 3876 casos de tuberculose pelo SINAN. Destes, 314 (8.1%) eram portadores de diabetes mellitus. Para fins de análise, foram excluídos 45 (1.2%) por não terem notificação quanto à comorbidade em questão, resultando

numa amostra final de 3831 pacientes. As variáveis foram analisadas comparando os pacientes tuberculosos com e sem DM.

4.4 Procedimentos para coleta de dados

Foram coletados os dados consolidados no SINAN, pelo serviço de informática e epidemiologia do Hospital Clementino Fraga, referente ao período do estudo; foram analisadas as seguintes variáveis: ano da notificação; faixa etária; sexo; raça; padrão da radiografia do tórax (suspeito ou normal); teste tuberculínico; forma da tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar); HIV; AIDS; uso de álcool; diabetes mellitus. O instrumento de coleta de dados foi a ficha padrão do SINAN (ANEXO).

4.5 Armazenamento e Análise dos dados

Os resultados foram armazenados e analisados usando o programa Epi Info 7.0 e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 12.0.

As variáveis foram descritas segundo seus valores absolutos e percentuais, representadas em tabela e, para análise de associação foi utilizado o teste chi-quadrado adotando nível de significância de 5% ($p < 0.05$), sendo calculado o odds ratio (OR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%.

4.6 Aspectos éticos

Ao hospital foi solicitada a autorização para pesquisa no banco de dados. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos, do Hospital Universitário Lauro Wanderley, em João Pessoa, PB e foi aprovado no dia 8 de abril de 2015, CAAE 43307615.0.0000.5183.

5 RESULTADOS

Perfil demográfico

A média de idade nos grupos foi de 53.45 ± 13.74 para os pacientes com DM e de 38.06 ± 15.941 nos pacientes sem DM ($p < 0.001$, IC 13 – 17). Em ambos os grupos houve predomínio da raça parda, sendo 76.43% ($n = 240$) no grupo dos pacientes com DM e 78.34% ($n = 2755$) no grupo sem DM, seguida das raças branca, negra, amarela e indígena. A maioria dos pacientes com TB e DM era do sexo masculino 65% ($n = 204$), e 35% ($n = 110$) eram do sexo feminino ($p = 0.103$) (tabela 1).

Tabela 1 – Perfil demográfico dos pacientes com tuberculose, com e sem diabetes mellitus, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa – PB, 2004 – 2014.

Características		TB - DM		TB		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>
Idade média (DP)		53.45 (± 13.748)		38.06 (± 15.941)		<0.001	-	13 - 17
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	-	-	-
Raça	Parda	240	76.40	2755	78.34	-	-	-
	Branca	57	18.10	504	14.30	-	-	-
	Negra	13	4.10	213	6.00	-	-	-
	Amarela	2	0.60	19	0.50	-	-	-
	Indígena	1	0.30	8	0.23	-	-	-
Sexo	Masculino	204	65.00	2441	70.00	0.103	0.817	0.641-1.042
	Feminino	110	35.00	1076	30.00	-	-	-
Total		314	-	3517	-	-	-	-

Formas clínicas da TB

Em análise comparativa dos grupos, a forma pulmonar foi a mais prevalente, sendo 91.7% ($n = 287$) pacientes com diabetes e 84.15% ($n = 2908$) sem diabetes. Na forma extrapulmonar, havia 8.3% ($n = 26$) com DM e 15.85% ($n = 548$) sem DM ($p < 0.001$, OR 2.08, IC 1.378 – 3.14) (tabela 2). Destas, a TB pleural foi a mais prevalente nos diabéticos com 37% ($n = 10$) dos casos ($p = 0.014$, OR 0.45, IC 0.23 – 0.86), seguida da ganglionar, com 22.2% ($n = 6$) ($p = 0.02$, OR 0.29, IC 0.13 – 0.66). (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise das formas clínicas da tuberculose em pacientes com e sem diabetes mellitus, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa – PB, 2004 – 2014.

Forma clínica	TB - DM		TB		<i>p</i>	OR	IC (95%)
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%			
Pulmonar	287	91.7	2908	84.15	<0.001	2.08	1.378 – 3.14
Extrapulmonar	26	8.3	548	15.85	-	-	-
Total	313		3456		-	-	-

OBS.: 0.32% (*n* = 1) paciente diabético e 1.73% (*n* = 61) pacientes não diabéticos foram excluídos do estudo devido não notificação dos dados.

Tabela 3 – Distribuição das formas extrapulmonares da tuberculose nos pacientes com e sem diabetes mellitus, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa – PB, 2004 – 2014.

Forma extrapulmonar	TB - DM		TB	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Pleural	10	37.0	237	39.04*
Ganglionar	6	22.2	218	35.92**
Geniturinária	-	-	4	0.65
Óssea	3	11.1	24	3.95
Ocular	1	3.7	12	1.98
Miliar	1	3.7	42	6.92
Meningoencefálico	-	-	10	1.65
Cutâneo	-	-	8	1.32
Laríngea	1	3.7	2	0.33
Outras	5	18.51	50	8.24
Total	27	-	607	-

* *p* = 0.014 OR=0,45 IC = 0.23 – 0.86 ** *p* = 0.02 OR=0,29 IC= 0.13-0.66

Exames complementares

Foram analisados os dados referentes à radiografia do tórax e ao teste tuberculínico. Dos pacientes com TB e DM, 95,32% (*n* = 265) tiveram radiografia do tórax considerada suspeita e 4,67% (*n* = 13) tiveram uma radiografia normal. Dos pacientes com tuberculose sem DM, 93,43% (*n* = 2773) tinham radiografia suspeita e 6,57% (*n* = 195) tinham uma

radiografia normal ($p = 0.21$). No tocante ao teste tuberculínico, no grupo de diabéticos, 27.87% ($n = 17$) tiveram teste não reator, 13.11% ($n = 08$) reator fraco e 59% ($n = 36$) reator forte. Nos não diabéticos, 64.13% ($n = 515$) foram reator forte ($p = 0.423$) (tabela 4).

Tabela 4 – Exames complementares nos pacientes com tuberculose com e sem diabetes mellitus, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa – PB, 2004 – 2014.

Exame complementar	Padrão	TB - DM		TB		<i>p</i>
		<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	
Radiografia de tórax	Suspeito	265	95.32	2773	93.43	0.21
	Normal	13	4.67	195	6.57	
Teste tuberculínico (Reator)	Forte	36	59.0	515	64.13	0.20
	Fraco	08	13.11	67	8.34	0.20
	Negativo	17	27.87	221	27.52	0.42

OBS.: No grupo TB-DM, 0.3% ($n = 1$) paciente foi excluído por ter radiografia de tórax sugestiva de outra patologia e 11.14% ($n = 35$) não realizaram o exame. No grupo TB, 15% ($n = 525$) não realizaram a radiografia, 0.35% ($n = 12$) apresentavam outra patologia e 0.35% ($n = 12$) foram excluídos por falta de notificação. No grupo TB-DM, 72% ($n = 228$) dos pacientes não realizaram o teste tuberculínico e em 7.96% ($n = 25$) não houve notificação. No grupo TB, 67,95% ($n = 2390$) não realizaram o teste e em 9,21% ($n = 324$) não houve notificação.

Associação com HIV

No grupo dos pacientes com tuberculose e DM, 5.58% ($n = 15$) eram HIV-positivo. No grupo dos pacientes com TB sem DM, 15.62% ($n = 480$) eram HIV-positivo ($p < 0.001$, *OR* 0.319, *IC* 0.188 – 0.542) (tabela 5). Dos pacientes TB-DM, 0.32% ($n = 1$) estava com o teste em andamento e 14% ($n = 44$) não o realizaram; nos TB, 0.3% ($n = 10$) estavam com o teste em andamento e 12.4% ($n = 435$) não o realizaram (Dados não informados em tabelas).

Tabela 5 – Associação do HIV em pacientes com tuberculose, com e sem diabetes mellitus, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa – PB, 2004 - 2014

HIV	TB - DM		TB		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i> (95%)
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%			
Positivo	15	5.58	480	15.62	<0.001	0.319	0.188 – 0.542
Negativo	254	94.42	2592	84.37	-	-	-
Total	269		3072		-	-	-

Associação com AIDS

Segundo mostra a tabela 6, em ambos os grupos a maioria dos pacientes não possuíam AIDS, sendo 95,25% ($n = 281$) no grupo diabéticos e 85,75% ($n = 2755$) dentre os não diabéticos ($p < 0.001$, OR 0.3, IC 0.174 – 0.517).

Tabela 6 - Associação da AIDS em pacientes com tuberculose com e sem diabetes mellitus, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa – PB, 2004 – 2014.

AIDS	TB - DM		TB		<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Sim	14	4.75	458	14.25	< 0.001	0.3	0.174 – 0.517
Não	281	95.25	2755	85.75	-	-	-
Total	295		3213		-	-	-

OBS.: 6.0% ($n = 19$) pacientes diabéticos e 8.65% ($n = 304$) não diabéticos foram excluídos por falta de notificação.

Uso de álcool

Dentre os pacientes com tuberculose que faziam uso de álcool, 22% ($n = 68$) eram diabéticos e 24.25% ($n = 848$) eram não diabéticos ($p = 0.377$, OR 0.881, IC 0.666 – 1.166) (tabela 7).

Tabela 7 - Associação do uso do álcool em pacientes com tuberculose com e sem diabetes mellitus, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa – PB, 2004 – 2014.

Álcool	TB - DM		TB		<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Sim	68	22.0	848	24.25	0.377	0.881	0.666 – 1.166
Não	241	78.0	2649	75.75	-	-	-
Total	309		3497		-	-	-

OBS.: 1,6% ($n = 5$) diabéticos e 0.57% ($n = 20$) não diabéticos foram excluídos por falta de notificação.

6 DISCUSSÃO

Características da tuberculose associada ao diabetes mellitus

Prevalência

A associação entre tuberculose e diabetes mellitus é descrita na literatura com prevalência variada. Estudo realizado no Brasil, por Santos et al. (2013), analisou 29275 pacientes tuberculosos registrados pelo SINAN. Destes, 6.1% ($n = 1797$) eram diabéticos (*IC* 5.9 – 6.4%). Os autores compararam este resultado com a prevalência de DM encontrada em países com uma taxa semelhante de tuberculose, como México, Índia e Tanzânia (2.7%, 18.4% e 6.7%, respectivamente), e com a prevalência encontrada em países com uma taxa menor, como Canadá (0.14%) e Finlândia (14.6%).

A Índia tem o maior número de casos de TB, estimados globalmente em 2 milhões por ano. Além disso, responde por mais de 60 milhões de pessoas com diabetes tipo 2 (IDF, 2011). Viswanathan et al. (2012), no estado de Tamil Nadu, encontraram uma prevalência de DM de 25.3% (*IC* 22.6-28.5%) entre os pacientes com TB. No estado de Kerala, Balakrishnan et al. (2012) encontraram uma prevalência de 44% (*IC* 38.8 – 49.3%). Porém, a prevalência de DM neste local é maior do que a relatada na Índia e nos outros estados, não podendo este valor ser representativo da situação do país.

Corona et al. (2013), em estudo prospectivo de pacientes com TB, no sul do México, de 1995 a 2010, identificaram 374 pacientes diabéticos entre 1262 pacientes com TB pulmonar (prevalência de 29.63%).

A frequência de DM entre pacientes com TB no estudo feito por Joya et al. (2014), no México (9.17%, *IC* 8.79% - 9.54%) foi duas vezes mais elevada do que a prevalência auto-referida de DM relatada por uma pesquisa domiciliar do cluster entrevistando 46.303 indivíduos mexicanos com mais de 20 anos de idade em 2012, realizada pela Secretaria de Saúde do México.

A incidência de DM nos pacientes recém-diagnosticados com TB, na Tailândia, foi de 16.3%, dos quais 70.3% tinham diagnóstico de DM antes do diagnóstico de TB e 29.7% desenvolveram DM ao serem diagnosticados com TB (DUANGRITHI et al., 2013).

No Hospital Nacional Masan de Tuberculose na República da Coreia, a taxa de diabetes foi maior entre os pacientes que estavam fazendo retratamento de TB (25.2%) do que entre os pacientes com primeiro diagnóstico de TB (REED et al., 2013).

A chance dos pacientes diabéticos, em comparação aos não-diabéticos, desenvolverem tuberculose não pôde ser calculada no presente estudo, pois no banco de dados disponibilizado não possuía uma amostra de pacientes não-tuberculosos.

Jeon e Murray (2008), em uma revisão sistemática, utilizaram os bancos de dados PubMed e EMBASE para identificar estudos (de 1965 a março de 2007) que relatavam uma associação entre DM e TB. Eles analisaram 13 estudos observacionais (1.786.212 participantes) com 17.698 casos de TB. Mostrou-se que o DM foi associado a um aumento do risco de TB (risco relativo 3.11, *IC* 2.27 – 4.26) nos estudos de coorte. Esta metanálise mostrou que o DM aumenta o risco de TB, independentemente dos diferentes desenhos de estudo, incidência de TB ou região geográfica do estudo.

Fiebert et al. (2011) realizaram um estudo utilizando o Inquérito Saúde no Mundo (46 países) da Organização Mundial da Saúde (OMS) 2002-03. Em análises univariáveis, a tuberculose estava positivamente associada com um relato de diagnóstico de diabetes (*OR* 2.39; *IC* 1.84-3.10). No modelo multivariável que incluiu o diabetes, TB foi positivamente associada com diabetes (*OR* 1.81 *IC* 1.37 -2.39). Em multivariáveis restritas a nove países com um fardo elevado de TB e diabetes, a relação entre a tuberculose e diabetes foi ligeiramente reforçada (o *OR* variou de 1.81 a 2.00).

O resultado em relação ao risco, no estudo feito por Wang et al. (2013), concluiu que pacientes com TB tinham maior probabilidade de ter DM, do que os controles que não tinham TB, com um *OR* ajustado (para idade, sexo, IMC, história familiar de diabetes mellitus, nível de educação, tabagismo, consumo de álcool, atividade ao ar livre e estado civil) de 3.17 (*IC* 1.14-8.84).

Em estudo de coorte com 19.9 milhões de australianos e ajustado para importantes fatores de confusão (incidência de TB no país de nascimento, sexo, idade e etnia indígena), Dobler et al. (2012) demonstraram risco 1.5 vezes maior de desenvolvimento de TB em pacientes diabéticos, sendo o *RR* bruto de TB 1.78 (*IC* 1.17-2.73) em todas as pessoas com DM e 2,16 (*IC* 1.19-3.93) em pessoas com DM que fazem uso de insulina. Quando ajustado para idade, incidência de TB no país de nascimento, etnia indígena e sexo, o *RR* de TB foi de 1.48 (*IC* 1.04-2.10) em todas as pessoas com DM e 2.27 (*IC* 1.41-3.66) em indivíduos que usavam insulina. A fração atribuível à população de DM para a TB era muito pequena (1.7%, com base em uma prevalência de diabetes de 3.6%).

Em estudo longitudinal no país de Taiwan, Lee et al. (2013) mostraram que os pacientes com DM desenvolveram mais TB que os pacientes-controle (1.4% *versus* 1.0%, $p <$

0.001). A análise revelou que o DM foi um fator de risco independente para desenvolver tuberculose (*OR* 1.293 *IC* 1.154-1.449).

Baker et al. (2012), em estudo de coorte, envolveram 17715 pessoas de Taiwan. Foram coletados dados de base em 2001 do National Health Interview Survey (SNIS). A TB ocorreu em 57 pessoas, durante o período de acompanhamento; destes, 13 tinham um diagnóstico prévio de DM tratada. O *OR* para TB, entre aqueles com diagnóstico de DM, foi 3.60 (*IC* 1.99-6.48) e entre aqueles que tinham DM tratada foi 4.37 (*IC* 2.35-8.12). Essa associação se manteve depois de ajustados os fatores de confusão. Naqueles com DM, o *OR* para a tuberculose foi de 2.09 (*IC* 1.10-3.95) e entre aqueles com DM tratada, o *OR* foi de 2.60 (*IC* 1.34-5.03).

Leegaard et al. (2011) realizaram um estudo caso-controle de base populacional no norte da Dinamarca. O *OR* para um diagnóstico hospitalar de TB ativa pela primeira vez, em pacientes diabéticos, foi de 1.44 (*IC* 1.19-1.74). Porém, depois de controlarem os fatores de confusão, o *OR* diminuiu para 1.18 (*IC* 0.96-1.45). Deduziu-se que a presença de outras comorbidades foi o mais forte fator de confusão, reduzindo o *OR* bruto de 1.44 para 1.21. Concluiu-se, portanto, que pacientes diabéticos, na Dinamarca, têm um discreto aumento do risco de TB em comparação com indivíduos de todos os outros estudos.

Distribuição por forma clínica

A forma pulmonar foi a prevalente nos dois grupos do nosso estudo, com 91.7% ($n = 287$) pacientes pertencentes ao grupo com diabetes e 84.15% ($n = 2908$) pacientes no grupo sem diabetes.

Nos pacientes com TB-DM ($n = 1797$) do estudo de Santos et al. (2013), encontrou-se uma prevalência de TB pulmonar de 95.8% ($n = 1.601$), de TB extrapulmonar 8.68% ($n = 156$) e de TB pulmonar + extrapulmonar de 2.22% ($n = 40$) ($p < 0.001$). Assim, percebe-se que os pacientes com DM não eram mais propensos do que aqueles sem DM para desenvolver a forma extrapulmonar. Portanto, o DM não parece influenciar no desenvolvimento da TB extrapulmonar. A TB pleural, tal como no nosso estudo, também foi a mais prevalente dentre as formas extrapulmonares.

Balakrishnan et al. (2012) mostraram que, em seu estudo na Kerala, de 128 pacientes com TB extrapulmonar, 28.1% eram diabéticos (*IC* 18.4-37.8).

Um estudo realizado em Guangzhou, na China, analisou 1.589 pacientes com TB. A TB extrapulmonar foi relatada em 1 paciente diabético (0.5%, *OR* 1.18, *IC* 0.18-7.78, *p* 0.5875) em estudo (MI et al. (2013).

Viswanathan et al. (2012) concluíram que a tuberculose extrapulmonar foi mais comum entre os pacientes de TB com normoglicemia (27.9%), em comparação aos pacientes com pré-diabetes (16.3%) e diabetes (12.8%).

No estudo feito por Magee et al. (2014), nos pacientes com TB – DM, a TB pulmonar ocorreu na maioria dos casos, com número absoluto de 74.2% (*n* = 112) e a TB extrapulmonar teve 16.6% (*n* = 25) casos, frequência semelhante ao grupo TB única (73.4%) pulmonar e (20,1%) extrapulmonar, *p* < 0.01.

Suwanpimolkul et al. (2014) avaliaram o impacto do diabetes em pacientes com tuberculose, nascidos nos Estados Unidos, e populações estrangeiras, nascidas em São Francisco. Eles mostraram que entre os pacientes apenas com TB extrapulmonar, 13.9% (*n* = 25) eram diabéticos (*OR* ajustado 1.36, *IC* 0.75-2.45, *p* 0.31) e 86.1% (*n* = 155) não eram diabéticos. Os pacientes foram divididos conforme a forma pulmonar radiográfica (cavitária e não-cavitária). A primeira foi constituída por 21.5% (*n* = 23) diabéticos e por 78.5% (*n* = 84) não-diabéticos com *OR* 1.53 (*IC* 0.84-2.77), *p* 0.16; e a última por 15.5% (*n* = 78) diabéticos e 84.5% (*n* = 426) não-diabéticos.

Distribuição por radiografia de tórax

No presente estudo foi observado elevado percentual de radiografia do tórax considerada suspeita nos dois grupos de pacientes investigados. Dos pacientes com TB – DM estudados por Santos et al. (2013), considerando apenas os padrões suspeito e não-suspeito da radiografia de tórax, a prevalência do padrão suspeito foi de 91.2% e de padrão não suspeito foi de 4.4% (*p*<0.001).

No estudo de Mtwangambate et al. (2014), as radiografias de tórax foram obtidas em 73.5% (*n* = 25/34) pacientes diabéticos com tosse produtiva. Em 80% (*n* = 20/25) radiografias, os achados eram anormais e 56% (*n* =14/25) tiveram múltiplos achados anormais. As anormalidades radiológicas descritas incluíram derrame unilateral (40%), lobo com menor opacidade (35%), cavitações (30%), opacidade do lóbulo superior (30%), edema pulmonar (30%), adenopatia (10%) e enfisema (5%). Em 32% (*n* = 8/25) radiografias os filmes eram de má qualidade.

Reed et al. (2013) não observaram diferenças significativas nas taxas de doença bilateral, cavitação ou zona de baixa opacidade no pulmão, entre indivíduos com tuberculose, diabéticos e não-diabéticos. Porém, houve uma diferença nos escores de gravidade radiográfica, mostrando os não-diabéticos mais propensos a terem uma alteração radiológica mínima do que indivíduos diabéticos (3.6% contra 0.6% respectivamente; p 0.03).

No estudo feito por Magee et al. (2014), os pacientes com TB-DM eram mais propensos a ter doença pulmonar cavitária em comparação com aqueles só com TB (51.0% *versus* 34.7%).

Distribuição por teste tuberculínico

Analisando o estudo de Santos et al. (2013), das pessoas do grupo TB-DM que realizaram o teste tuberculínico ($n=297$), 37.37% ($n = 111$) pacientes tiveram um resultado negativo, enquanto que 62,62% ($n = 186$) tiveram um resultado positivo. Nos pacientes com TB sem DM ($n=4696$), 39,22% ($n = 1842$) tiveram um resultado negativo e 60.77% ($n = 2854$) tiveram um resultado positivo. Ou seja, a proporção de indivíduos que tiveram um teste tuberculínico positivo foi semelhante entre os dois grupos.

Estes resultados nos mostram que a não-reatividade de um teste tuberculínico nos pacientes com diabetes mellitus tem relevância, pois porcentagens consideráveis dos pacientes tiveram um resultado negativo, embora não significante estatisticamente. Ou seja, em pacientes diabéticos deve-se continuar a investigação para tuberculose, mesmo com um teste tuberculínico não-reator. Ainda é necessário um aprofundamento maior quanto a esse assunto, pois esse evento pode ser explicado pelo defeito no sistema imunitário causado tanto pelo diabetes mellitus quanto pela idade avançada da maioria dos pacientes do grupo TB-DM.

Perfil clínico-epidemiológico

Distribuição por sexo, idade e raça

Em nosso estudo, encontramos uma média de idade maior para os pacientes TB com DM. Em ambos os grupos houve predomínio da raça parda. A maioria dos pacientes com TB e DM era do sexo masculino.

No estudo da Balakrishnan et al. (2012) a prevalência foi significativamente associada ao sexo masculino, com *OR* ajustado de 2.3 (*IC* 1.5-3.6) e idade acima de 50 anos, com *OR* ajustado de 2.8 (*IC* 2.0 a 4.0), $p < 0.005$.

O estudo realizado no México, por Joya et al. (2014), mostrou que a maioria dos pacientes tuberculosos com DM era do sexo masculino (55.7%, $p 0.085$), com uma média de idade de 45 ± 10 anos, $p < 0.001$.

A média de idade no estudo feito por Corona et al. (2013), no sul do México, foi de 53.51 anos (12.81%), com $p < 0.001$, e os doentes com diabetes mellitus eram mais propensos a ser do sexo feminino ($p 0.005$) e a ter um nível socioeconômico maior.

No grupo TB-DM do estudo de Santos et al. (2013), o sexo não teve relação com a associação TB-DM: 66.11% ($n = 1188$) eram do sexo masculino e 33.88% ($n = 609$) eram do sexo feminino, com $p 0.334$. A raça branca foi a mais prevalente, com 42.68% ($n = 767$) pacientes, seguidos das raças: parda 33.27% ($n = 598$), negra 9.73% ($n = 175$) e “outras” 1.89% ($n = 34$), $p 0.025$. A média de idade foi de 52.61 anos, diferente do grupo com TB sem DM (38.61 anos), $p 0,001$.

O estudo realizado na Tailândia por Duangrithi et al. (2013), no período de abril de 2010 a julho de 2012, encontrou semelhança nos dados em relação ao sexo, estado civil, história de tabagismo, consumo de álcool e presença de TB extrapulmonar para os dois grupos de pacientes (tuberculosos com e sem DM). Os dados referentes à idade foram: mediana 51.0 anos, intervalo interquartil (IQR): 42.5-60.5, em pacientes com DM contra mediana 36.0 anos, IQR: 27.8-48.0, em pacientes sem DM ($p < 0.001$).

A maioria dos pacientes tuberculosos com DM do estudo de Mi et al. (2013) era do sexo masculino (76.7%, *OR* 1.73, *IC* 1.25-2.38 e $p 0.0006$), com média de idade de 35 a 54 anos (47.6%, *OR* 8.01, *IC* 4.76-13.47 e $p < 0.001$).

O estudo realizado com os pacientes nascidos nos Estados Unidos por Suwanpimolkul et al. (2014) mostrou que, entre a população nascida no norte, com TB, a prevalência de DM variou de acordo com a raça/etnia: 60% (3/5) para a indiana, 33.3% (1/3) para Ilhas do Pacífico, 13.6% (9/66) para afro-americanos, 4.5% (1/22) para hispânicos, 4.1% (1/25) para os asiáticos, e de 1.9% (1/52) para os brancos. Os pacientes com TB e DM foram mais susceptíveis de serem nascidos nas Filipinas (*OR* 2.29 *IC* 1.41-3.72 $p = 0.001$), do sexo masculino (*OR* 1.66 *IC* 1.02-2.68 $p = 0.04$) e idade superior a 45 anos (*OR* 5.78 *IC* 3.13-10.7 $p = 0.001$).

O estudo realizado na Dinamarca, por Leegaard et al. (2011) mostrou que indivíduos diabéticos adultos com menos de 40 anos tiveram um risco 1.86 vezes maior de ter um

diagnóstico hospitalar de TB do que os indivíduos não diabéticos da mesma idade, porém, o intervalo de confiança foi de 0,88 a 3,94. Já nos idosos diabéticos, o risco relativo diminuiu, com estimativas de risco perto de 1 em maiores de 65 anos ou mais de idade. A estimativa de risco tendeu a ser maior em mulheres.

No estudo realizado na Índia por Viswanathan et al. (2012), a média de idade de pacientes tuberculosos com diabetes ($n = 209$) foi de $49.3 \pm 11,5$ anos ($p < 0.001$). Destes, 75.11% ($n = 157$) eram do sexo masculino e 24.88% ($n = 52$) eram do sexo feminino ($p = 0.031$).

No estudo realizado por Magee et al. (2014), houve maior frequência de DM em tuberculosos do sexo masculino, em 68,2% ($n = 103$), em contraste com 31.8% ($n = 48$) no sexo feminino ($p = 0.19$). A raça preta foi a mais prevalente 48.3% ($n = 73$) dos casos. Pacientes TB-DM eram mais propensos a ter doença pulmonar cavitária no momento do diagnóstico de tuberculose (51%) em comparação com pacientes com TB sem DM (34.7%) ($p < 0.01$). A média de idade foi de 57.4 ± 14.4 , com predomínio no grupo entre 45 – 54 anos com 48 pacientes (31.8%), $p < 0.01$.

No estudo feito por Hongguang et al. (2015), o grupo TB-DM tinha característica de ser mais velho com uma média de idade de 53 anos ($IC\ 45-64$), enquanto o grupo sem DM tinha uma média de idade de 34 anos ($IC\ 21-45$) ($p < 0.001$). Não houve significância quanto ao sexo ($p = 0.335$). Ocorreu maior proporção de cavidades pulmonares (39.4%) vs. 18.9% no grupo TB sem DM ($p < 0.001$).

Alladin et al. (2011) realizaram um estudo transversal em Guiana, nos meses de maio e junho de 2006, onde encontraram 14% ($n = 14$) pacientes com TB – DM. Estes pacientes tenderam a ser mais velhos do que os não-diabéticos (idade mediana 44 vs. 36.5 anos). Os dois grupos foram semelhantes quanto ao sexo, sendo masculino correspondente a 64.3% dos TB – DM e 54.7% dos TB sem DM. A maioria dos pacientes no grupo TB - DM (42.9%) era de ascendência indiana, seguido da africana com 35.7%; enquanto no grupo TB houve predomínio da etnia africana (54.7%), ficando a indiana em segundo lugar (30.2%).

A prevalência de DM aumentou com a idade e foi significativamente maior nos pacientes com tuberculose nas faixas etárias acima de 30 anos ($p = 0.05$), no estudo feito na China por Wang et al. (2013). A média de idade foi de 57.81 ± 14.23 anos nos pacientes com DM, 57.11 ± 14.72 anos nos pacientes com pré-DM versus 49.29 ± 18.97 anos nos pacientes sem DM ($p = 0.001$).

Comorbidades

HIV/AIDS em pacientes com TB-DM

Embora a AIDS seja doença potencialmente determinante de imunossupressão, o DM não compromete diretamente a função linfocitária CD4 como na HIV/AIDS, não favorecendo diretamente a proliferação do bacilo de Koch (BK).

Prado et al. (2014) analisaram fatores associados à TB e suas relações com HIV positivo no Brasil, através de estudo transversal de 243.676 pacientes, entre 2007 a 2011. Concluíram que pacientes co-infectados (TB-HIV) tinham menor probabilidade de serem diabéticos ($OR = 0.45$, $IC\ 0.40-0.50$). Tal dado corrobora o achado do presente estudo, em que dos 495 pacientes co-infectados, apenas 5.58% ($n = 15$) eram diabéticos ($p < 0.001$; $OR = 0.319$ $IC\ 0.188-0.542$), sendo o DM um fator protetor para a co-infecção.

O achado de DM como fator protetor para a co-infecção TB-HIV também é evidente no trabalho de Kibirige et al. (2013), ao analisar 260 pacientes com diagnóstico de TB na África, em Uganda, região endêmica para TB e com números crescentes de casos de DM. ($OR\ 0.32$ $IC\ 0.13-0.79$ $p = 0.016$).

Em relação aos dados obtidos sobre os pacientes com AIDS e TB no presente estudo, portadores ou não de DM, houve praticamente o mesmo raciocínio acerca dos pacientes apenas portadores do vírus HIV: DM mostrou-se mais uma vez fator de proteção para o binômio TB-AIDS ($OR\ 0.3$ $IC\ 0.174 - 0.517$ $p < 0.001$).

O estudo de Restrepo et al. (2007) comparou a associação TB e DM no México e no estado americano do Texas, e demonstrou prevalência aumentada de TB em pacientes com AIDS não-diabéticos quando comparados aos diabéticos no Texas, dado em consonância com o achado deste estudo.

Ainda sobre a relação com HIV/AIDS na associação TB-DM, o estudo indiano de Rekha et al. (2007), refere iguais resultados de conversão de escarro, em período intensivo de terapia anti-tuberculínica, em três grupos de pacientes: TB isolada, TB - DM e TB - HIV.

Tais dados demonstram que a ocorrência de AIDS ou HIV em pacientes com DM e TB está associada a outros fatores, tais como sócio-econômicos, condições de vida e higiene, práticas sexuais ou exposição a hemoderivados e não a ocorrência do DM em si.

Associação do uso álcool em pacientes com TB-DM

Nesse estudo, a prevalência de uso de álcool em pacientes tuberculosos com diabetes mellitus foi de 22% ($n = 68/309$), não sendo, porém, estatisticamente significativa a análise da associação do uso do álcool em pacientes tuberculosos e diabéticos ($p = 0.377$ $OR = 0.881$ IC 0.66 – 1.16).

Santos et al. (2013), no Brasil, demonstraram prevalência de 5.8% de uso de álcool entre os pacientes diabéticos com tuberculose (265/4568), sem significância estatística entre os grupos ($p = 0.751$).

Em Corona et al. (2013), estudo prospectivo realizado no sul do México 1995 – 2010, o uso do álcool foi menos frequente entre indivíduos tuberculosos com DM, com 16.13% dos pacientes usuários de mais de 10 bebidas por semana, contrastando com 25.03% dos pacientes com TB sem DM ($p = 0.001$).

Restrepo et al. (2007) analisaram dados retrospectivos durante 6 anos no Sul do Texas e Nordeste do México de pacientes com TB e concluíram que TB – DM foram significativamente menos propensos ao uso do álcool (12.7%), quando comparados ao grupo TB sem DM (23.2%) ($p < 0.005$ OR 0.4 IC 0.2 – 0.6).

Creswell et al. (2011) referem que esse fator é particularmente atribuível na região da Europa onde a prevalência do álcool é muito maior do que a prevalência de HIV e subnutrição.

O consumo de álcool parece estar associado à modificação da resposta imunológica do paciente, bem como a exposição ambiental de risco, favorecendo a ocorrência de tuberculose independente da presença de DM.

Segundo Creswell et al. (2011), Lönnroth et al. (2008) e Rehm et al. (2010), essa associação pode ser explicada pelo fato de bebedores pesados estarem mais expostos ao *Mycobacterium tuberculosis* em bares, prisões, abrigos ou outras instituições de aglomeração.

Santos et al. (2013) mostraram que os pacientes TB – DM possuíam características que distinguem dos controles TB sem DM. Tais pacientes tinham menor probabilidade de terem sido institucionalizados (na prisão, abrigo, orfanato, hospital psiquiátrico) ($OR = 0.74$ IC 0.60 – 0.93), sendo, portanto atenuados fatores para ocorrência de TB, o que pode contribuir para a não associação do TB – DM ao uso do álcool.

Contrariamente, Alladin et al. (2011), em Guiana nos meses de maio e junho de 2006, concluíram que pacientes TB – DM tinham altos níveis de consumo de álcool (50%) e o grupo TB sem DM 43%. Porém, a prevalência de DM em pacientes com TB 14% ($n =$

14/100) foi muito mais baixa do que a encontrada no México 27,83% ($n = 401/1441$). Além disso, pacientes com TB – DM eram mais propensos a terem sido presos no momento do seu diagnóstico de TB, comparado aos não DM (35.7% vs. 15.1%, $p = 0.06$). Isso nos mostra que o fato do paciente ter sido institucionalizado pode ter alto impacto na associação TB – DM e álcool.

Estudos em animais sugerem que o consumo crônico de álcool (>40g/dia) prejudica a imunidade mediada por células e as funções dos macrófagos que são essenciais para a resposta do hospedeiro à infecção por *M. tuberculosis*. Ademais, o uso pesado de álcool pode ser uma causa secundária de deficiência de micro e macronutrientes, a qual pode também prejudicar a imunidade.

Outros autores têm descrito dados relacionados à diabetes e uso do álcool em pacientes com TB multirresistente (TB-MDR). Hoch et al. (2008) estudaram pacientes com TB-MDR e DM no sul do Texas, entre 1996 – 2002 e concluíram que o uso de álcool não foi associado a história de TB-MDR e DM, com 17.5% dos pacientes usuários de álcool ($OR\ 0.48\ IC\ 0.35 - 0.67$). Concluíram ainda que os doentes com DM eram mais propensos a completar a terapia, satisfatoriamente, comparados aos pacientes que possuíam fator de risco, como abuso de álcool ($OR\ 0.65\ IC\ 0.34 - 1.24$).

Magee et al. (2013), em coorte realizado em Lima – Peru, 2005 – 2008, em pacientes TB multirresistente, diferindo dos demais estudos, referem semelhança entre o uso de álcool em pacientes TB-MDR com e sem DM, sendo 5.4% diabéticos usuários do álcool e 8.4% não diabéticos ($p < 0,05$).

Percebemos que, atualmente, ainda poucos estudos foram publicados sobre a associação do álcool em pacientes com TB e DM. Além disso, há significantes diferenças entre os resultados dos mesmos, sugerindo a necessidade de estudos controlados a serem realizados quanto aos fatores associados em pacientes tuberculosos e com diabete mellitus e uso de álcool, bem como as repercussões imunológicas do DM e do alcoolismo para ocorrência de tuberculose.

CONCLUSÕES

Este estudo foi voltado para a análise das consequências quando se associa TB e DM numa população. A prevalência de TB-DM foi de 8.31%. Houve predomínio na faixa etária com média de idade de 53.45 (\pm 13.74) anos, influenciado pelo fato do DM incidir sobre população mais velha. A presença do DM como comorbidade desviou a curva de idade de incidência de TB que, em geral, ocorre em pacientes mais jovens.

A associação TB-DM predominou na raça parda, enquanto a literatura aponta a raça negra e a branca como predominantes em DM e TB, respectivamente, quando estudadas de forma isolada, na população brasileira. Embora predominante no gênero masculino, não houve significância do sexo nos resultados deste estudo. A forma pulmonar também foi a mais prevalente, o que já é esperado em pacientes com TB, independente da presença de DM.

Apesar de não haver associação entre o teste tuberculínico em pacientes tuberculosos diabéticos, este estudo mostrou que aproximadamente 28% dos pacientes TB-DM possuíam teste tuberculínico não reator. Isso nos diz que a não-reatividade de um teste tuberculínico nos pacientes com diabetes mellitus tem relevância e a investigação deve ser continuada caso este resultado seja encontrado.

Nos pacientes tuberculosos coinfectados pelo vírus HIV ou mesmo portadores de AIDS não há maior chance de ocorrência de DM. Além disso, não ocorreu associação entre uso de álcool e TB-DM.

RECOMENDAÇÕES

Diante dos resultados deste estudo, enfatizamos a importância de valorizar teste tuberculínico não reator no diagnóstico de tuberculose em pacientes diabéticos.

Confirmamos ainda a necessidade de adicionar estratégias de rastreio do DM em programas de controle da tuberculose, visto que a concordância de ambas pode acarretar graves implicações para o controle da TB, além de piorar o prognóstico para o paciente em questão.

Referências

- ALISJAHBANA, B. et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 4, p. 428-435, 2007.
- ALLADIN, B. et al. Tuberculosis and diabetes in Guyana. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, p. 818–821, 2011.
- BACAKOGLU, F. et al. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. **Respiration**, v. 68, n. 6, p. 595-600, 2001.
- BAKER, M. A. et al. The risk of tuberculosis disease among persons with Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v.54, n. 6, p. 818–25, 2012.
- BALAKRISHNAN, S. et al. High diabetes prevalence among tuberculosis cases in Kerala, India. **Public Library of Science one**, v. 7, n. 10, 2012.
- BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Epidemiologia básica**. 2ª ed. São Paulo: Santos, 2010.
- BOSI, P. L. et al. Prevalência de diabetes mellitus e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 6, p. 726-32, 2009.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 45, n. 2, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_epidemiologico_numero_2_2014.pdf>.
- CECIL, R. L.; GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- CONDE, M. B. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n.10, 2009.
- CORONA, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. **Thorax Journal**, v. 68, p.214–220, 2013.

COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 1^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

CRESWELL, J. et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. **European Respiratory Journal**, v. 37, p. 1269 – 1282, 2011.

DOBLER, C. C; FLACK, J. R.; MARKS, G. B. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. **BMJ Open**, v. 2, 2012.

DUANGRITHI, D. et al. Impact of diabetes mellitus on clinical parameters and treatment outcomes of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Thailand. **The International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 11, p. 1199-1202, 2013.

FIEBERT, J. D. G. et al. Diabetes and Tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. **International Journal of Epidemiology**, v. 40, n. 2, p. 417-418, 2011.

GUPTAN, A.; SHAH, A. Tuberculosis and diabetes: an appraisal. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 47, n.1, p. 3-8, 2000.

HOCH, F. S. P. et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 40, n. 11-12, p. 888-893, 2008.

HONGGUANG, C. et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. **Epidemiology and Infection Journal**, v. 143, p. 150–156, 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – IDF. **Diabetes Atlas**. 5. ed. Belgium, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – IDF. **Diabetes Atlas**. 6. ed. Belgium, 2013.

JEON, C. Y.; MURRAY, M. B.; Diabetes Mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. **Public Library of Science Medicine**, v. 5, n. 7, p. 1091-1100, jul 2008.

JEPSEN, D. F. et al. The role of diabetes co-morbidity for tuberculosis treatment outcomes: prospective cohort study from Mwanza, Tanzania. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 165, 2012.

JOÃO PESSOA, Secretaria de Saúde. Complexo hospitalar de doenças infectocontagiosas Clementino Fraga. Disponível em:
<http://www.saude.pb.gov.br/web_data/apresentacao.shtml>. Acessado em 28/05/15.

JOYA, M. C. et al. Results of the Implementation of a pilot model for the bidirectional screening and joint management of patients with Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus in Mexico. **Public Library of Science One**, v. 9, n. 9, 2014.

KIBIRIGE et al. Overt diabetes mellitus among newly diagnosed Ugandan tuberculosis patients: a cross sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 122, 2013.

KUMAR, N. P. et al. Expansion of Pathogen-Specific T-Helper 1 and T-Helper 17 Cells in Pulmonary Tuberculosis with Coincident Type 2 Diabetes Mellitus. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 208, p. 739-48, mai. 2013.

LAZAREVIC, V.; GLIMCHER, L. H. T-bet in disease. **Nat Immunol**, v.12, p.597–606, 2011.

LEE, M. C. et al. The impact of diabetes mellitus and its control on the development of tuberculosis: a nationwide longitudinal study in Taiwan. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 22, p.995–1003, 2013.

LEEGAARD, A. et al. Diabetes, glycemic control and risk of tuberculosis: a population-based case-control study. **Diabetes Care**, v. 34, p. 2530–2535, 2011.

LÖNNROTH, K. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. **BMC Public Health**, 8:289, 2008.

LOPES, A. C. **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Roca, 2006.

MAGEE, M. J. et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, p. 404–412, 2013.

- MAGEE, M. J. et al. Diabetes mellitus and risk of all-cause mortality among patients with tuberculosis in the state of Georgia, 2009-2012. **Annals of Epidemiology**, v. 24, p. 369-375, 2014.
- MALERBI, D.; FRANCO, L. J. The Brazilian Cooperative Group on the study of diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.
- MARTENS, G. W. et al. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 37, n. 5, p. 518-524, nov. 2007.
- MI, F. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. **Tropical Medicine and International Health**, v. 18, n. 2, p. 1379-1385, 2013.
- MORAES, A. S. et al. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil 2006: Projeto OBEDIARP. **Caderno de Saúde Pública**, v. 26, n. 5, p. 929-941, 2010.
- MTWANGAMBATE, S. E. et al. 'Cough-triggered' tuberculosis screening among adults with diabetes in Tanzania. **Diabetic Medicine**, v.31, p.600–605, 2014.
- NISSAPATORN, V. et al. Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v.36, n.4, p. 213-220, 2005.
- ONKAMO, P. et al. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. **Diabetologia**, v. 42, n. 12, p.1395-1403, 1999.
- PÉREZ-GUZMÁN, C. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. **Internacional Journal Tuberculosis Lung Diseases**, v. 5, p. 455-461, 2001.
- PRADO, T. N. et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 415, 2014.
- REED, G. W. et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. **Public Library of Science one**, v. 8, n. 2, 2013.

REHM, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease – an overview. **Nacional Institutes of Health Public Access Manuscript**, v. 105, n. 5, p. 817–843, 2010.

REKHA, V. V. B. et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors. **Indian Journal of Medical Research**, v. 126, p. 452 – 458, 2007.

RESTREPO, B. I. et al. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. **Epidemiol Infect**, v. 135, n. 3, p. 483-491, 2007.

RUSLAMI, R. et al. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. **Tropical Medicine and International Health**, Nijmegen, v. 15, n. 2, p. 1289-1299, nov. 2010

SANTOS, B. R. et al. Socio-demographic and clinical differences in subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – a multivariate analysis. **Public Library of Science one**, v. 8, n. 4, 2013.

SINGLA, R. et al. Influence of diabetes on manifestations and treatment out come of pulmonar TB patients. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 1, p. 74-79, jan 2006.

STALENHOEF, J. E. et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectology Diseases**, v. 27, p. 97-103, 2008.

SUWANPIMOLKUL, G. et al. Association between Diabetes Mellitus and Tuberculosis in United States-Born and Foreign-Born Populations in San Francisco. **Public Library of Science one**, v. 9, n. 12, 2014.

TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

VIARDOT, A. et al. Potential anti-inflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. **Endocrinology**, v. 148, p. 346-353, 2007.

VISWANATHAN, V. et al. Prevalence of Diabetes and Pre-diabetes and Associated Risk Factors among Tuberculosis Patients in India. **Public Library of Science one**, v. 7, n. 7, 2012.

WANG, Q. et al. Prevalence of Type 2 Diabetes among Newly Detected Pulmonary Tuberculosis Patients in China: A Community Based Cohort Study. **Public Library of Science one**, v. 8, n. 12, 2013.

WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-53, 2004.

WILLIAMS, R. H.; KRONENBERG, H. M. **Tratado de endocrinologia**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global tuberculosis control 2011**. Geneve, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global tuberculosis report 2014**. Geneva, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing**: WHO report 2009. Geneva, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life**. Geneve, 2002.

ANEXO 1

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

Nº

FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE

TUBERCULOSE PULMONAR: Paciente com tosse com expectoração por três ou mais semanas, febre, perda de peso e apetite, com confirmação bacteriológica por baciloscopia direta e/ou cultura e/ou com imagem radiológica sugestiva de tuberculose.
TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: Paciente com evidências clínicas, achados laboratoriais, inclusive histopatológicos, compatíveis com tuberculose extrapulmonar ativa, ou pacientes com pelo menos uma cultura positiva para M. tuberculosis de material proveniente de localização extrapulmonar.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2 Agravado/doença		TUBERCULOSE		
	4 UF		5 Município de Notificação		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7 Data do Diagnóstico		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade		11 SEXO M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado		
	12 Gestante		13 Raça/Cor		
	14 Escolaridade		15 Número do Cartão SUS		
Dados de Residência	17 UF		18 Município de Residência		
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida, ...)		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		
	28 (DDD) Telefone		29 Zona - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		
	19 Distrito		30 País (se residente fora do Brasil)		
	24 Geo campo 1		27 CEP		
	26 Ponto de Referência		27 CEP		
Dados Complementares do Caso					
Dados complementares	31 Nº do Prontuário		32 Tipo de Entrada		
	33 Populações Especiais		34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo		
	35 Forma		36 Se Extrapulmonar		
	37 Doenças e Agravos Associados		38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)		
	41 Terapia Antiretroviral Durante o Tratamento para a TB		39 Radiografia do Tórax		
	43 Cultura		40 HIV		
	44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB)		42 Histopatologia		
	45 Teste de Sensibilidade		46 Data de Início do Tratamento Atual		
	47 Total de Contatos Identificados		48 Assinatura		
	Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde		
Nome		Função		Assinatura	
Tuberculose		Sinan NET		SVS 14/08/2013	

ANEXO 2



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: DIABETES MELLITUS E TUBERCULOSE; ANÁLISE DE CASOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA		2. Número de Participantes da Pesquisa: 500	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Constantino Giovanni Braga Cartaxo			
6. CPF: 486.626.584-15		7. Endereço (Rua, n.º): GIACOMO PORTO, 200 MIRAMAR APTO 301 JOAO PESSOA PARAIBA 58032110	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (83) 9954-0702	10. Outro Telefone:
		11. Email: constancartaxo@gmail.com	
12. Cargo: <u>PROFESSOR ADJUNTO DE PEDIATRIA UFPA</u>			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>12</u> / <u>03</u> / <u>2015</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Universidade Federal da Paraíba		14. CNPJ: <u>24.098.477/0007-05</u>	15. Unidade/Órgão: Hospital Universitário Lauro Wanderley
16. Telefone: (83) 3216-7964		17. Outro Telefone: <u>3216 7308</u>	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>Sharys</u>		CPF: <u>543.694.604-88</u>	
Cargo/Função: <u>Chefe Unidade Materno-Infantil</u>			
Data: <u>11</u> / <u>03</u> / <u>2015</u>		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			