



Universidade de Brasília  
Faculdade de Medicina  
Núcleo de Medicina Tropical

**Ricardo Gadelha de Abreu**

**Tuberculose e diabetes: análise dos fatores associados à  
comorbidade no Brasil, 2007 a 2011.**

Brasília, 2017

# **Tuberculose e diabetes: análise dos fatores associados à comorbidade no Brasil, 2007 a 2011.**

Ricardo Gadelha de Abreu

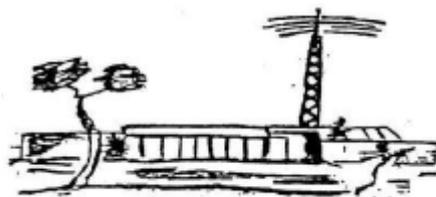
Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora:

Prof.a. Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira

Coorientador:

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez



Brasília, 2017

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

AAB162 ABREU, RICARDO GADELHA DE  
t Tuberculose e diabetes: análise dos fatores  
associados à comorbidade no Brasil, 2007 a 2011. /  
RICARDO GADELHA DE ABREU; orientador MARIA REGINA  
FERNANDES DE OLIVEIRA; co-orientador MAURO NISKIER  
SANCHEZ. -- Brasília, 2017.  
130 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical)  
-- Universidade de Brasília, 2017.

1. TUBERCULOSE. 2. DIABETES MELLITUS. 3.  
COMORBIDADE. 4. ANÁLISE DE REGRESSÃO. 5.  
COMPARABILIDADE DOS DADOS. I. OLIVEIRA, MARIA REGINA  
FERNANDES DE , orient. II. SANCHEZ, MAURO NISKIER ,  
co-orient. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

**Doutor Eduardo Hage Carmo**

Instituto Sul-Americano de Governo em Saúde/Unasul

**Doutor Juan José Cortez-Escalante**

Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde

**Doutor Lenildo de Moura**

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde

**Professor Doutor Rui Moreira Braz**

Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde  
Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina

**Professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo**

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

**Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira – Presidente**

Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho, com respeito, às pessoas que vivem com diabetes e tiveram tuberculose. Que este estudo possa contribuir para a melhoria das políticas de saúde pública para a prevenção e o tratamento dessa importante comorbidade.

## **AGRADECIMENTOS**

Cheguei ao fim. Foram longos e tortuosos caminhos, mas exercitando a paciência e buscando o quase impossível equilíbrio, atingi mais um objetivo. Talvez, o mais demorado! Foram duas cirurgias inesperadas: olho e pé. No entanto, aprendi prematuramente na arte do viver que depois da queda há forças para levantar e seguir, mesmo com sequelas, em frente. Prossegui, duramente, mais uma vez... Quem me conhece de perto, conhece também minha motivação, meu compromisso e meu foco. Sou movido a desafios, a “sangue em ebulição”, a lágrimas de emoção. Sou gente. Dessa vez, não foi fácil. Mas, ouvi inúmeras vezes que se fácil fosse, eu não teria a sensação da vitória. Foram anos de muito estudo, dedicação, dúvidas, incertezas. Certamente, muitos daqueles que têm a “sede do aprender” passaram por isso. A alegria do chegar ao final e de poder contribuir para a melhoria da saúde pública deste nosso Brasil, compensa. Não tenho dúvidas de que a educação é a mais importante herança...

Agradeço este trabalho a Deus, meu guia diário, por me fortalecer e por me ensinar a caminhar firmemente.

Aos meus pais, João Eudes e Jucylair, grandes doutores da vida, que apesar das minhas limitações físicas, fizeram de mim um lutador.

Aos meus filhos, Samuel e Davi, que me mostram todo novo dia o sentido do amor incondicional. A eles, passo exemplos de honestidade, de generosidade, de persistência.

Aos meus irmãos, Eudes, Graziela e Lídia, pelas muitas palavras de incentivo nos momentos de desmotivação.

Às minhas tias, Bili e Lourdinha, exemplos de educadoras e sábias mulheres.

Aos amigos e colegas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, em especial à Rosalia e Socorro, e do Programa de Diabetes e Hipertensão do Ministério da Saúde, pela cessão das bases de dados e apoio.

Aos meus amigos e colegas da Universidade de Brasília, em especial, Juliana, Lucas, Priscila e Rafaella, pelo companheirismo e pelas exaustivas horas de estudo em grupo, compensadas pela alegria de estarmos juntos.

Aos amigos Artur, Lúcia e Líbia pela importante contribuição estatística neste árduo trabalho.

Aos professores da Universidade de Brasília, às bancas de qualificação e examinadora, pelas valiosas colaborações.

Ao meu coorientador Prof. Mauro, pelas palavras de ânimo, confiança e serenidade nas orientações.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Regina, pela responsabilidade, compromisso, dedicação e sapiência para a construção deste estudo, além das lições dadas para minha vida e formação profissional...

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Níveis hierárquicos da análise ajustada- modelo Poisson robusto.....	55
--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição dos percentuais de <i>missing</i> e dos valores válidos para as análises.....	53
Tabela 2.	Número de pares encontrados após relacionamento entre os blocos dos bancos padronizados da tuberculose-Sinan e da diabetes-Hiperdia. Brasil, 2007 a 2011.....	58
Tabela 3.	Distribuição dos pacientes com comorbidade tuberculose e diabetes <i>mellitus</i> , segundo origem do banco de dados e variáveis sociodemográficas. Brasil, 2007 a 2011.....	60
Tabela 4.	Distribuição dos casos de tuberculose com e sem diabetes, segundo características sociodemográficas. Brasil, 2007 a 2011.....	61
Tabela 5.	Distribuição dos casos de tuberculose com e sem diabetes, segundo características de diagnóstico e tratamento. Brasil, 2007 a 2011.....	63
Tabela 6.	Análise multivariada hierárquica da associação entre a comorbidade tuberculose e diabetes e características sociodemográficas, de diagnóstico e tratamento no Brasil, 2007 a 2011.....	64

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estimativas da incidência da tuberculose, 2014.....	24
Figura 2. Estimativa do número de pessoas com diabetes em todo o mundo e por região em 2015 e 2040 (20-79 anos).....	33
Figura 3. Fluxograma da base de dados das pessoas com tuberculose com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes <i>mellitus</i> .....	57
Figura 4. Número de indivíduos com tuberculose com e sem diabetes, segundo base de dados de identificação da comorbidade. Brasil, 2007 a 2011.....	59

## APÊNDICES

Apêndice 1.	Artigo 1 (aprovado). Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre as doenças.....	83
Apêndice 2.	Artigo 2: Comorbidade tuberculose e diabetes: associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento da tuberculose. Brasil, 2007 a 2011.....	105

## ANEXOS

Anexo 1.	Ficha de Notificação/ Investigação da tuberculose (Sinan)..	128
Anexo 2.	Cadastro do hipertenso e/ou diabético (Hiperdia).....	129
Anexo 3.	Gráfico de resíduos padronizados <i>versus</i> preditores lineares.....	130

## ABREVIATÓES

AB	Atenção Básica
CSF	Fator estimulante de colônia para granulócitos e monócitos
Datasus	Departamento de Informática do SUS
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ESF	Estratégia Saúde da Família
<i>Et al.</i>	<i>Et alter</i> (e outro)
Hiperdia	Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes <i>Mellitus</i> da Atenção Básica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IFN- $\gamma$	Interferon gama
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-13	Interleucina 13
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de massa corporal
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MNT	Micobactérias não tuberculosas
MS	Ministério da Saúde
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NOS	Óxido nítrico sintetase

OMS	Organização Mundial da Saúde
Opas	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	Odds Ratio
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	Derivado de proteína purificada
PSF	Programa Saúde da Família
RP	Razão de Prevalência
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
UF	Unidades Federativas
Vigitel	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

# ÍNDICE

## i. Capítulo

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. Situação da tuberculose no mundo e no Brasil.....	23
1.1.1. Diagnóstico e tratamento da tuberculose.....	25
1.1.2. Vigilância epidemiológica da tuberculose.....	28
1.1.3. Prevenção de formas graves da tuberculose.....	31
1.2. Situação da diabetes no mundo e no Brasil.....	32
1.2.1. Diagnóstico e acompanhamento das pessoas com diabetes.....	34
1.2.2. Registro dos casos de diabetes no Brasil.....	36
1.3. Comorbidade tuberculose e diabetes no mundo e no Brasil.....	38

## ii. Capítulo

2. JUSTIFICATIVA.....	44
-----------------------	----

## iii. Capítulo

3. OBJETIVOS.....	45
3.1. Geral.....	45
3.2. Específicos.....	45

## vi. Capítulo

4. MÉTODOS.....	46
-----------------	----

4.1. Tipo de estudo.....	46
4.2. Fontes de dados.....	46
4.3. Relacionamento e organização das bases.....	46
4.4. Variáveis de interesse.....	54
4.5. Processamento e análise dos dados.....	54
4.6. Aspectos éticos.....	55
v. Capítulo	
5. RESULTADOS.....	56
vi. Capítulo	
6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
vii. Capítulo	
7. CONCLUSÕES.....	69
viii. Capítulo	
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
APÊNDICES.....	83
ANEXOS.....	128

## RESUMO

**Introdução:** embora não se conheça de forma definitiva a direcionalidade da associação da tuberculose com a diabetes, as crescentes evidências da comorbidade mostram a atenção e os cuidados mais complexos necessários com os doentes, uma vez que a diabetes pode interferir no metabolismo dos fármacos antituberculose e o risco de uma pessoa com diabetes desenvolver a tuberculose pode variar de 2,44 a 8,33 vezes, quando comparado com uma pessoa sem diabetes, podendo contribuir para a lenta queda da incidência da tuberculose. **Objetivo:** conhecer e analisar as características sociodemográficas e do diagnóstico e tratamento da tuberculose em pessoas com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes no Brasil. **Métodos:** realizou-se um estudo epidemiológico analítico transversal. Foi realizado relacionamento probabilístico com auxílio do software *Reclink* para descrever o perfil das pessoas com a comorbidade tuberculose e diabetes do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e do banco relacionado (Sinan com Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica – Hiperdia, de 2007 a 2011. Posteriormente à análise bivariada, no banco final, na etapa analítica, foi aplicado o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, orientado pelo modelo hierárquico, empregando a razão de prevalência (RP) como medida de associação para analisar as relações entre variáveis independentes relacionadas ao perfil sociodemográfico e as características do diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos casos com a comorbidade tuberculose e diabetes, tendo como grupo-controle os indivíduos sem diabetes, no mesmo período. **Resultados:** foram encontrados 24.443 casos de comorbidade, incluindo 3.181 não registrados no Sinan-tuberculose. Do total de casos recuperados, predominaram

indivíduos do sexo masculino (57,2%), na faixa etária 40 a 59 anos (52,3%), de raça/cor da pele preta/parda (68,4%), com cinco a oito anos de estudo (78,4%), que informaram não realizar uso regular de álcool (86,5%) e com sorologia negativa para HIV (91,8%). 7,2% do total analisado no banco final tinha a comorbidade. O modelo hierárquico mostrou maior prevalência da comorbidade no sexo feminino (RP=1,31; IC95% 1,27–1,35); maior associação nas faixas etárias 40-59 anos e  $\geq$  60 anos (RP=11,70; IC95% 10,21–13,39 e RP=17,49; IC95% 15,26–20,05) e com resultado positivo da baciloscopia–1ª amostra (RP=1,40; IC95% 1,35–1,47). Reingresso após abandono e abandono foram inversamente associados na comorbidade (RP=0,66; IC95% 0,57–0,76 e RP=0,79; IC95% 0,72–0,87). **Conclusão:** o relacionamento dos dados de diferentes sistemas de informações possibilitou a detecção de casos não captados pela vigilância. Os casos captados tiveram perfis semelhantes àqueles registrados no Sinan. Destacam-se os principais achados após a análise da associação entre a comorbidade tuberculose e diabetes e as características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento: maior associação com a comorbidade no sexo feminino, em indivíduos das faixas etárias 40-59 anos e  $\geq$  60 anos, aqueles com resultado positivo da baciloscopia–1ª amostra e em indivíduos que apresentaram resultado suspeito do exame de raio x do tórax. Por sua vez, reingresso após abandono e abandono ao tratamento da tuberculose foram menos associados à comorbidade. Concluiu-se que os resultados reforçam a importância de ações integradas entre os Programas de Controle da Tuberculose e de Diabetes, nos três níveis de gestão, além de uma maior aproximação das vigilâncias das doenças transmissíveis e das doenças não transmissíveis, para mudar o cenário dessa desafiadora comorbidade.

#### **Palavras-chave**

Tuberculose; Diabetes *Mellitus*; Gestão da Informação; Comparabilidade dos Dados; Comorbidade; Análise de Regressão.

## ABSTRACT

**Introduction:** although a direct association between tuberculosis and diabetes, such as increasing evidence of comorbidity, more attention and more complicated care with patients is not known definitively, since diabetes may interfere with the metabolism of antituberculosis drugs and risk of a person with diabetes developing a tuberculosis can range from 2.44 to 8.33 times when compared to a person without diabetes, and can contribute to a slow decline in the incidence of tuberculosis. **Objective:** to know and analyze the sociodemographic characteristics and the diagnosis and treatment of tuberculosis in people with and without tuberculosis and diabetes comorbidity in Brazil. **Methods:** a cross-sectional epidemiological study was carried out. It was conducted probabilistic relationship with Reclink software to describe the profile of people with comorbidity tuberculosis and diabetes with the information of the Brazilian national surveillance system (Sinan) the Hypertension and the related bank (Sinan with and Diabetes Mellitus Primary Care Clinical Management System- Hiperdia, from 2007 to 2011. After the bivariate analysis, the final database in the analytical phase, the Poisson regression model with robust variance was applied, guided by the hierarchical model, using the prevalence ratio (RP) as a measure of association to analyze the relationships between independent variables related to socio-demographic profile and the characteristics of the diagnosis, monitoring and treatment of patients with comorbid diabetes and tuberculosis, with the control group individuals without diabetes in the same period. **Results:** found 24,443 cases of comorbidity, including 3,181 unregistered in Sinan. Of the total number of recovered cases predominated males (57.2%), aged 40-59 years (52.3%), race/color black/brown skin (68.4%), with five to eight years of education (78.4%) who reported not perform regular alcohol use (86.5%) and negative for HIV (91.8%). 7.2% of

the total analyzed at the end bank had comorbidity. The hierarchical model showed a higher prevalence of comorbidity in women (RP=1.31, CI95% 1.27-1.35); largest association in the age groups 40-59 years and  $\geq 60$  years (RP=11.70; CI95% 10.21-13.39 and RP=17.49, CI95% 15.26-20.05) and with positive sputum smear microscopy results-1st sample (RP=1.40, CI95% 1.35-1.47). Return after default and abandonment were inversely associated with the comorbidity (RP=0.66, CI95% 0.57-0.76 and RP=0.79, CI95% 0.72-0.87). **Conclusion:** the relationship of data from different information systems made it possible to detect cases not captured by surveillance. The cases raised were similar profile to those recorded in the Sinan. We highlight the main findings after the analysis of the association between tuberculosis and diabetes comorbidity and the socio-demographic and diagnostic and treatment characteristics: greater association with comorbidity in the female sex, in individuals aged 40-59 years and  $\geq 60$  years, those with a positive smear microscopy-1 sample and in individuals who had a suspected X-ray examination of the thorax. It was concluded that the results reinforce the importance of integrated actions between the Tuberculosis and Diabetes Control Programs at all three levels of management, as well as a closer approximation of the surveillance of communicable diseases and noncommunicable diseases, to change the scenario of this challenging comorbidity.

### **Key words**

Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Information management; Comparability of Data; Comorbidity; Regression Analysis.

## **i. Capítulo**

### **1. INTRODUÇÃO (Revisão de literatura)**

No decorrer dos últimos cem anos, os países industrializados vivenciaram uma grande transformação nos seus perfis epidemiológicos, observada na gradual e progressiva queda das doenças infecciosas e parasitárias e na ascensão das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). No Brasil, o problema emergente do aumento da morbidade e da mortalidade pelas DCNT defronta-se com a permanência ou até mesmo com o agravamento das doenças transmissíveis, verificando-se assim, a existência simultânea de elevadas taxas de morbidade e mortalidade por doenças não transmissíveis e de incidência e prevalência de doenças infecciosas e parasitárias (Araújo, 2012), dentre elas a diabetes mellitus (DM) e a tuberculose (TB), respectivamente.

Embora ainda não se tenha encontrado explicação sobre o fato da presença do bacilo de Koch, causador da tuberculose, tornar-se tão comum em pessoas com diabetes mellitus, essa comorbidade requer atenção e cuidados mais complexos, uma vez que a diabetes pode interferir no metabolismo dos fármacos antituberculose e o risco de uma pessoa com diabetes desenvolver tuberculose pode representar de 2,44 a 8,33 vezes quando comparada com uma pessoa sem diabetes (Organização Pan-Americana da Saúde, 2012; Seiscento, 2012).

No mundo, a diabetes está entre os principais fatores que dificultam o controle da tuberculose. Como a prevalência de diabetes está aumentando globalmente, principalmente em países de baixa renda e de renda média, onde a tuberculose é um problema de saúde pública, esse crescimento cria obstáculos adicionais para a prevenção e o controle da tuberculose (Odone, 2014; Lönnroth, 2014).

A tuberculose é uma doença infecciosa provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, cujo modo de transmissão é de pessoa a pessoa, principalmente pelo ar (Brasil, 2009). Ainda é uma das doenças que mais demonstram relação com a pobreza e a exclusão social, cujo adoecimento pode ser influenciado por fatores demográficos, sociais e econômicos, como urbanização crescente e desordenada, desigualdade na distribuição de renda, moradias precárias e superlotação, insegurança alimentar e baixa escolaridade (Hanson, 2002; Torrens, 2015).

Apesar dos recursos tecnológicos disponíveis, ainda é um grave problema na saúde pública que merece prioridade mundial, principalmente nos países economicamente desfavorecidos (Brasil, 2011a), onde o quadro tem se agravado durante as duas últimas décadas devido à coinfeção tuberculose e vírus da imunodeficiência humana (TB/HIV), bem como, aos problemas da pobreza urbana, à desestruturação dos serviços públicos de saúde e à resistência às drogas utilizadas no tratamento da doença (Dye, 1999; O'Brien, 2001; World Health Organization, 2009).

Desde o ano de 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS), após ter declarado a TB como uma emergência mundial, recomenda o Tratamento Diretamente Observado (TDO) para a resposta global ao controle da doença, considerando que o abandono ao tratamento é um dos maiores desafios e que, de modo geral, as causas estão associadas ao doente, à modalidade do tratamento empregado e à operacionalização dos serviços de saúde. A busca pela expansão dessa estratégia e a melhoria da qualidade do tratamento aos doentes devem ser consideradas para se obter resultados mais satisfatórios. O TDO é um dos cinco componentes da estratégia *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS), quais sejam: 1) compromisso político com fortalecimento de recursos humanos e garantia de recursos financeiros, elaboração de planos de ação (com definição de atividades, metas, prazos e responsabilidades) e mobilização social; 2) diagnóstico de casos por meio de exames bacteriológicos de qualidade; 3) tratamento padronizado com a observação da tomada da medicação e apoio ao paciente; 4) fornecimento e gestão eficaz de medicamentos; e, 5) sistema

de monitoramento e avaliação ágil que possibilite o monitoramento dos casos, desde a notificação até o encerramento do caso (Mathema, 2001; Pungrassami, 2002; Ferreira, 2005; Ministério da Saúde, 2011a; Word Health Organization, 2012).

O ano de 2015 marcou o término do prazo para as metas globais de tuberculose inseridas no contexto dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e foi um ano de transições para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, sendo aprovada na Assembleia Mundial da Saúde a "Estratégia global e metas para a prevenção, atenção e controle da tuberculose pós-2015", com o desafio de, até o ano de 2035 (partindo do ano de 2015): reduzir o coeficiente de incidência para menos de 10 casos por 100 mil habitantes; e, reduzir o número de óbitos por tuberculose em 95%. Para tanto, foram propostos três pilares: prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação (Word Health Organization, 2015).

Em se tratando de diabetes *mellitus*, o termo refere-se a um transtorno metabólico de etiologias heterogêneas, caracterizado por hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina (World Health Organization, 1999). A DM pode permanecer assintomática por longo tempo e sua detecção clínica é frequentemente feita, não pelos sintomas, mas pelos fatores de risco. A abordagem terapêutica dos casos detectados, o monitoramento e o controle da glicemia, bem como o início do processo de educação em saúde são fundamentais para a prevenção de complicações e para a manutenção da qualidade de vida (Ministério da Saúde, 2013).

A DM pode ser classificada em diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2. A primeira é, em geral, repentina e acomete principalmente crianças e adolescentes sem excesso de peso. Na maioria dos casos, a hiperglicemia é acentuada, evoluindo rapidamente para cetoacidose, especialmente na presença de infecção ou outra forma de estresse. A diabetes tipo 2 costuma ter início insidioso, com sintomas mais brandos, manifestando-se, na maioria

das vezes, em adultos com longa história de excesso de peso e com história familiar da doença (Ministério da Saúde, 2013).

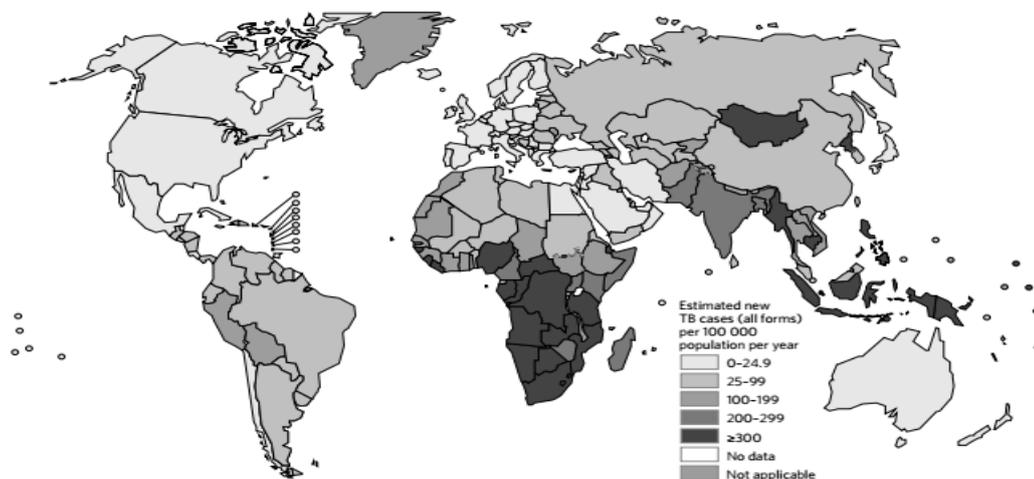
Nesse contexto, torna-se imprescindível aprofundar o conhecimento da comorbidade tuberculose e diabetes com o intuito de aprimorar as discussões do tema, subsidiando as tomadas de decisão no âmbito das três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde, ou em outros sistemas de saúde globalmente, para o aperfeiçoamento ou implantação de novas políticas públicas de prevenção e controle dessas doenças.

### **1.1. Situação da tuberculose no mundo e no Brasil**

No mundo, em 20 anos, desde que a Organização Mundial da Saúde estabeleceu o sistema de comunicação mundial (1995), foram recebidos relatórios de 78 milhões de casos de TB notificados, dos quais 66 milhões foram tratados com sucesso (World Health Organization, 2015).

Em 2014, em todo o mundo, foram estimadas 9,6 milhões de pessoas com tuberculose: 5,4 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e um milhão de crianças. Entretanto, cerca de seis milhões de casos novos da doença, menos de dois terços (62,5%), foram notificados à OMS, indicando que 37,5% dos casos não foram diagnosticados ou não foram relatados. Para o mesmo ano de 2014, foram estimadas 1,5 milhão de mortes por tuberculose (Figura 1) (World Health Organization, 2015).

Figura 1. Estimativas da incidência da tuberculose, 2015.



Fonte: Organização Mundial da Saúde, Report, 2016.

No Brasil, a TB é uma doença de notificação compulsória e as principais medidas para o controle, interrompendo a sua cadeia de transmissão, são o diagnóstico e o tratamento correto e oportuno dos casos de tuberculose pulmonar, evitando também o surgimento de resistência aos fármacos (Ministério da Saúde, 2011a; Ministério da Saúde, 2016a; Maciel, 2016).

De acordo com a nova classificação da OMS 2016-2020, o Brasil ocupa a 20ª posição na lista dos 30 países com alta carga da tuberculose e a 19ª posição na lista dos 30 países com alta carga de TB/HIV (World Health Organization, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde (MS), o coeficiente de incidência de tuberculose passou de 38,7/100 mil hab. em 2006 para 30,9/100 mil hab. em 2015, o que corresponde a uma redução de 20,2%. Apesar disso, ainda foram registrados, entre 2005 e 2014, uma média de 70 mil casos novos/ano e 4.400 mortes/ano por tuberculose, e entre 2012 e 2015, 840 casos novos de tuberculose drogarresistente, que são os casos que apresentam qualquer tipo de resistência aos fármacos utilizados no tratamento (Ministério da Saúde, 2016a).

O risco de adoecer por tuberculose entre as Unidades Federativas (UF) brasileiras é heterogêneo e, em 2015, variou de 10,5/100

mil hab. no Tocantins a 70,1/100 mil hab. no Amazonas. Nas capitais brasileiras, no mesmo ano, foram notificados 23.161 casos novos de tuberculose, o que corresponde a 36,6% do total do país. As capitais Manaus, no Amazonas (98,3/100 mil hab.), Porto Alegre, no Rio Grande do Sul (88,8/100 mil hab.), Recife, em Pernambuco (78,3/100 mil hab.) e Rio de Janeiro, no Rio de Janeiro (66,8/100 mil hab.) destacaram-se por apresentar coeficientes de incidência que excederam o valor nacional (30,9/100 mil hab.) em mais de 100% (Ministério da Saúde, 2016a).

No período de 2004 a 2014, o coeficiente de mortalidade pela doença foi reduzido em 21,4%, passando de 2,8/100 mil habitantes (hab.) para 2,2/100 mil hab. (Ministério da Saúde, 2016a).

### **1.1.1. Diagnóstico e tratamento da tuberculose**

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que os indivíduos com tosse por tempo igual ou superior a três semanas (sintomáticos respiratórios) sejam investigados para tuberculose. Além da tosse, outros sinais e sintomas, tais como irritação, febre baixa, sudorese noturna, inapetência e perda de peso, podem ser considerados na investigação individual da doença (Ministério da Saúde, 2011a).

A pesquisa bacteriológica é um método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico, quanto para o controle de tratamento. Por ser um método simples e seguro, deve ser realizado por todo laboratório público de saúde e pelos laboratórios privados tecnicamente habilitados. A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de tuberculose pulmonar. Já a cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB, podendo aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença e deve ser indicada nos seguintes casos: suspeita clínica e/ou radiológica de TB com baciloscopia

repetidamente negativa; suspeitos de TB com amostras paucibacilares (poucos bacilos); suspeitos de TB com dificuldades de obtenção da amostra (por exemplo, crianças); suspeitos de TB extrapulmonar; e, casos suspeitos de infecções causadas por micobactérias não tuberculosas – MNT. A partir do ano de 2014, o Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB) – teste automatizado, simples, rápido e de fácil execução nos laboratórios, foi recomendado pelo Ministério da Saúde e incorporado na rotina do Sistema Único de Saúde para detectar o *Mycobacterium tuberculosis* e indicar se existe resistência à rifampicina. Além dos referidos exames, existem outros também recomendados pelo Ministério da Saúde, como a radiografia de tórax e a prova tuberculínica, para o diagnóstico de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (Ministério da Saúde, 2008; Ministério da Saúde, 2016a).

Em relação ao tratamento, levando-se em consideração o comportamento metabólico e localização do bacilo, o esquema terapêutico antituberculose deve atender a três grandes objetivos: 1) ter atividade bactericida precoce; 2) ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes; e 3) ter atividade esterilizante. Para tanto, em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) do Brasil revisou o esquema de tratamento da TB no país e com base nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos anti-TB introduziu o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento do esquema básico. A apresentação farmacológica desse esquema passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol). Essa recomendação e a apresentação farmacológica são também as preconizadas pela OMS e utilizadas na maioria dos países, para adultos e adolescentes. Existem ainda outros esquemas terapêuticos que devem ser recomendados, conforme a avaliação criteriosa e evolução dos casos, principalmente em casos de resistência (Ministério da Saúde, 2011a).

A rifampicina, uma dessas drogas citadas para o tratamento da tuberculose, dificulta o controle glicêmico, aumentando o metabolismo de

fármacos antidiabéticos orais, enquanto pacientes com diabetes podem ter menores concentrações de tuberculostáticos, podendo ser um fator que contribui para maior frequência de TB nesses pacientes (Ruslami, 2010).

Em relação às metas, até 2014, a Organização Mundial da Saúde recomendou detectar 70% e curar pelo menos 85% dos casos de tuberculose para que os países comecem a reverter a situação da doença em suas localidades (Ministério da Saúde, 2012a).

No entanto, o abandono ao tratamento da TB ainda é um dos maiores problemas, tendo como principais fatores relacionados nos serviços de saúde: a falta de atendimento e orientação aos doentes, a falha do agendamento, o não seguimento do doente durante o tratamento, a demora no atendimento, os baixos valores investidos na manutenção e no financiamento dos programas, a baixa qualidade e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, a desmotivação e o despreparo dos profissionais, principalmente no manejo com os grupos considerados vulneráveis (Pneumologia e Tisiologia, 1997; Natal, 1999; Vieira, 2001), dentre eles as pessoas com diabetes e HIV/aids.

O que se esperava, no Brasil, com a criação do Programa Saúde da Família (PSF) em 1994, hoje estratégia de Saúde da Família (ESF) (Franco, 2007), era a melhoria desses indicadores de cura e de abandono da tuberculose, uma vez que tais equipes têm entre as suas atribuições a abordagem de pessoas com TB dentro de suas áreas geográficas de atuação, desde a suspeita clínica e a investigação diagnóstica, até o acompanhamento e a alta dos casos confirmados, por meio do TDO. Além do mais, as equipes desenvolvem um trabalho na prevenção e no controle da diabetes.

Essa descentralização das ações de controle da TB para a atenção básica ampliou a discussão sobre a organização dos serviços e as necessidades dos usuários, levando em conta as singularidades do território e o acesso a esses serviços de serviço (Trigueiro, 2011).

No entanto, os Programas Estaduais de Controle da Tuberculose têm tido dificuldades na descentralização das ações de

prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose para a Atenção Básica (AB) devido a vários fatores que podem ter reflexo nos indicadores de cura e de abandono (Ministério da Saúde, 2011b).

No plano operacional, a organização da rede de atenção à pessoa com TB requer o cumprimento de um conjunto de normas (rede laboratorial disponível, abastecimento de medicamentos, oferta de tratamento supervisionado, alimentação e análise de dados), bem como o reordenamento das práticas, tanto no plano do cuidado individual/coletivo como no controle e ordenação do fluxo de trabalho, na articulação da rede assistencial, na adequação tecnológica e na instrumentalização das equipes (Marcolino, 2009).

Embora se reconheça a importância em descentralizar as ações de saúde, o poder decisório para o nível local imprime ao gestor competências, habilidades e compromissos com o diagnóstico e tratamento da doença para que as ações sejam adequadamente planejadas, considerando metas e pactos definidos para o controle da TB, com uma gestão de sistemas e serviços de caráter intersetorial segundo as necessidades individuais e coletivas, (Grabois, 2007), de modo a garantir a efetividade e a sustentabilidade das ações de controle da TB.

### **1.1.2. Vigilância epidemiológica da tuberculose**

A vigilância epidemiológica tem como principal atribuição a coleta de informações, analisando sua qualidade quanto à completude, subnotificação e registros duplicados, para a construção de análises epidemiológicas e contribuição para a tomada de decisão de gestores em saúde.

O objetivo da vigilância epidemiológica da tuberculose é reduzir a morbimortalidade pela doença, conhecendo a magnitude, distribuição e

tendência e os fatores associados, dando subsídios para as ações de controle (Ministério da Saúde, 2016c).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) é o sistema oficial de notificação compulsória no Brasil e a tuberculose é uma das doenças de notificação compulsória (Ministério da Saúde, 2016b). Esse sistema é alimentado regularmente pelos entes da federação.

O Sinan-tuberculose é alimentado pela Ficha de Notificação/Investigação de tuberculose, que contempla informações obtidas do caso, do local de residência, a situação clínica e a classificação de acordo com seu tipo de entrada, entre outras. Para fins da vigilância epidemiológica, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose definiu como caso notificado no Sinan-tuberculose somente os casos confirmados da doença por critério laboratorial: todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular-tuberculose; e/ou por critério clínico-epidemiológico: todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros). O caso descartado é todo aquele que não atende aos critérios de confirmação descritos, principalmente quando há diagnóstico de outra doença (Ministério da Saúde, 2016c).

A detecção ativa, atividade de saúde pública orientada a identificar oportunamente pessoas com tosse por tempo igual ou superior a três semanas, deve ser uma estratégia priorizada nos serviços de saúde para a descoberta dos casos de tuberculose e para a redução da incidência da doença em longo prazo (Ministério da Saúde, 2011a).

Após o diagnóstico confirmado, a pessoa com a tuberculose deve ser acompanhada até o encerramento do caso, por meio do Livro de Registro de Pacientes e Acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose e pelo boletim de acompanhamento, gerado pelo Sinan, periodicamente pelas unidades de saúde (Ministério da Saúde, 2016c).

Para o encerramento oportuno, o Ministério da Saúde recomenda que os casos de tuberculose em tratamento com o esquema básico (de duração de seis meses) sejam encerrados em até nove meses, e que os casos de tuberculose meningoencefálica (de duração de 12 meses) sejam encerrados no sistema em até 15 meses, sendo considerados como critérios de encerramento:

- Cura – paciente que apresentar duas baciloscopias negativas, sendo uma em qualquer mês de acompanhamento e outra ao final do tratamento (5º ou 6º mês). Para os casos com necessidade de ampliar o tempo de tratamento, serão considerados os dois últimos meses. A alta por cura também será dada ao paciente que completou o tratamento sem evidência de falência, e teve alta com base em critérios clínicos e radiológicos, por impossibilidade de realizar exames de baciloscopia ou cultura.

- Abandono – paciente que fez uso de medicamento por 30 dias ou mais e interrompeu o tratamento por mais de 30 dias consecutivos.

- Abandono primário – paciente que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e interrompeu por mais de 30 dias consecutivos ou quando o paciente diagnosticado não iniciou o tratamento.

- Óbito por tuberculose – quando o óbito apresentar a tuberculose como causa básica, que deve estar de acordo com as informações contidas no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) – Sistema desenvolvido em 1975 com a finalidade de reunir dados quantitativos e qualitativos sobre óbitos ocorridos no Brasil.

- Óbito por outras causas – por ocasião do conhecimento da morte do paciente por qualquer causa básica que não seja tuberculose, mesmo que a tuberculose esteja constando como causa associada no SIM. A causa do óbito deve estar de acordo com as informações contidas no SIM.

- Transferência – quando o doente for transferido para outro serviço de saúde.

- Mudança de diagnóstico – quando ocorrer alteração no diagnóstico e for elucidado que não se tratava de um caso de tuberculose.

- Mudança de esquema – quando o paciente necessitar da adoção de regimes terapêuticos diferentes do esquema básico, seja por intolerância e/ou por toxicidade medicamentosa.

- Tuberculose drogarresistente (TBDR) – quando houver confirmação, por meio de teste de sensibilidade antimicrobiana, de resistência a qualquer medicamento antituberculose.

- Falência – será registrada nas seguintes situações:

- persistência da baciloscopia de escarro positiva ao final do tratamento;

- doentes que no início do tratamento apresentavam baciloscopia fortemente positiva (+ + ou + + +) e mantiveram essa situação até o 4º mês;

- baciloscopia positiva inicial seguida de negatificação e de novos resultados positivos por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento (Ministério da Saúde, 2016c).

### **1.1.3. Prevenção de formas graves da tuberculose**

A principal medida para prevenção de formas graves (miliar e meníngea) da tuberculose é a imunização com a vacina BCG que é preparada com bacilos vivos atenuados, a partir de cepas do *M. bovis*, e que apresenta eficácia em torno de 75%, conforme a prevalência da doença e a resposta de cada indivíduo.

Atualmente, no Brasil, a vacina BCG é prioritariamente indicada para crianças de zero a quatro anos de idade, devendo ser administrada o mais precocemente possível. Em crianças prematuras ou com baixo peso ao nascer, a vacinação deve ser adiada até elas atingirem dois quilos e as crianças vacinadas na faixa etária preconizada que não apresentarem cicatriz vacinal após seis meses devem ser revacinadas apenas uma vez. Ademais, crianças filhas de mãe HIV positivo podem

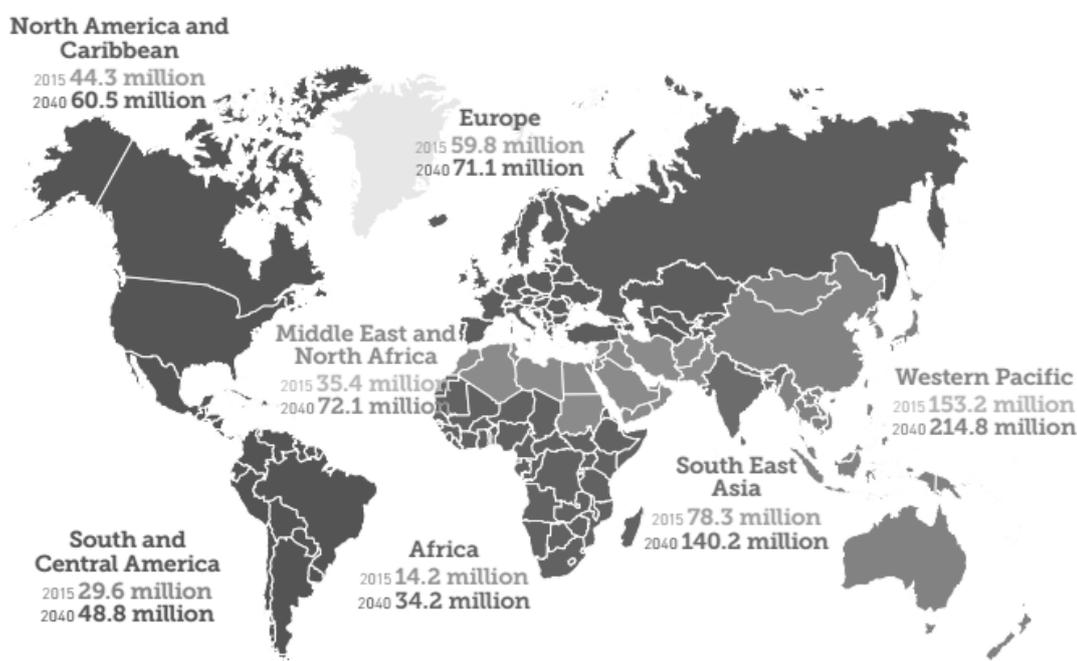
receber a vacina o mais precocemente possível até os 18 meses de idade, se assintomáticas e sem sinais de imunodeficiência e aquelas com idade entre 18 meses e quatro anos, 11 meses e 29 dias, não vacinadas, somente poderão ser vacinadas após sorologia negativa para HIV, sendo contraindicada a revacinação. A partir dos cinco anos de idade, indivíduos vivendo com HIV não devem ser vacinados, mesmo que assintomáticos e sem sinais de imunodeficiência. Além do mais, a vacinação é contraindicada em indivíduos a partir dos cinco anos de idade, com imunodeficiência congênita ou adquirida, mesmo que assintomáticos e sem sinais de imunodeficiência; indivíduos acometidos de neoplasias malignas; pacientes em tratamento com corticosteroides em dose elevada; pessoas em uso de outras terapias imunodepressoras; e, gestantes (Ministério da Saúde, 2016c).

## **1.2. Situação da diabetes no mundo e no Brasil**

Em 2015, no mundo, estimativas da Federação Internacional de Diabetes (IDF) apontavam a existência de 415 milhões de adultos, com idades entre 20 a 79 anos, com diabetes, incluindo 193 milhões que não são diagnosticados, podendo chegar a 642 milhões de pessoas vivendo com a doença em 2040. As complicações agudas e crônicas do diabetes causam alta morbimortalidade, acarretando altos custos para os sistemas de saúde. Essas estimativas demonstram ainda que os custos das despesas dedicadas ao tratamento da diabetes continuam aumentando, em torno de 12%, do total dos custos da saúde global. (International Diabetes Federation, 2015). Os fatores de risco relacionados à alimentação rica em açúcares, gorduras e calorias, resultando em excesso de peso e obesidade, além do estilo de vida adotado pela população, como sedentarismo, estão associados a esse incremento na carga de diabetes globalmente. Essa crescente prevalência da doença no mundo também pode estar relacionada

ao aumento da expectativa de vida e conseqüente crescimento da população de idosos ou ainda à redução da letalidade, pelo maior acesso ao tratamento e/ou ao diagnóstico (Shaw, 2010; World Health Organization, 2016).

Figura 2. Estimativa do número de pessoas com diabetes em todo o mundo e por região em 2015 e 2040 (20-79 anos).



Fonte: International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 2015.

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde, em 2013, apontou que a diabetes atinge nove milhões de pessoas (6,2% da população adulta), 7,0% das mulheres e 5,4% dos homens. Os percentuais de prevalência da doença por faixa etária foram: 0,6% entre 18 a 29 anos; 5% de 30 a 59 anos; 14,5% entre 60 e 64 anos; 19,9% entre 65 e 74 anos e 19,6% em pessoas com 75 anos ou mais de idade (Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2014).

No Brasil, a DM e a hipertensão arterial sistêmica são responsáveis pela primeira causa de mortalidade e de hospitalizações no

SUS e nas 27 capitais brasileiras. Segundo dados da vigilância de fatores de risco e proteção para as doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel), de 2014, das 40.853 entrevistas completadas, a frequência de adultos que referiram diagnóstico médico prévio de diabetes variou entre 4,1% em Palmas a 9,5% em São Paulo. No conjunto dessas cidades, a frequência foi de 8,0%, sendo de 7,3% entre homens e de 8,7% entre mulheres. Em ambos os sexos, o diagnóstico da doença se tornou mais comum com o avanço da idade, em particular após os 45 anos. Aproximadamente um quarto dos indivíduos com 65 ou mais anos de idade referiram diagnóstico médico de diabetes (24,4%). Em ambos os sexos, a frequência de diabetes diminuiu intensamente com o nível de escolaridade dos entrevistados (Rosa, 2008; Ministério da Saúde, 2015b).

Em se tratando das taxas de internação por diabetes, Santos et al. (2015) observaram estabilidade na tendência dessa taxa no período de 2002 a 2012 no Brasil, à exceção da Região Norte, que apresentou elevação significativa da taxa. No país, as taxas de internação também aumentaram proporcionalmente com o avanço da idade, em ambos os sexos, sendo a faixa etária acima dos 70 anos a que apresentou as maiores taxas pela doença. Em relação à mortalidade, em 2010 ocorreram 3.741 óbitos por complicações agudas da doença, correspondendo a 6,8% (IC95%: 6,6; 7,0%) dos 54.857 óbitos por diabetes como causa básica no país, aumentando exponencialmente com a idade e com a razão de taxas feminina/masculina demonstrando que a mortalidade foi 4,9% maior no sexo feminino (Klafke A *et al*, 2014).

### **1.2.1. Diagnóstico e acompanhamento das pessoas com diabetes**

Como a diabetes *mellitus* pode permanecer assintomática por longo período, recomenda-se que o nível primário de atenção esteja atento aos sintomas da doença e aos fatores de risco (hábitos alimentares,

sedentarismo e obesidade). As equipes da Atenção Básica devem estar preparadas para a detecção precoce dos casos, abordagem terapêutica dos casos detectados, além do monitoramento e controle da glicemia das pessoas com diabetes (Ministério da Saúde, 2013).

A Associação Americana de Diabetes, 2010, recomenda critérios para o rastreamento da doença em adultos assintomáticos, quais sejam:

Excesso de peso (IMC  $>25$  kg/m<sup>2</sup>) e um dos seguintes fatores de risco:

- História de pai ou mãe com diabetes;
- Hipertensão arterial ( $>140/90$  mmHg ou uso de anti-hipertensivos em adultos);
- História de diabetes gestacional ou de recém-nascido com mais de 4 kg;
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia ( $>250$  mg/dL) ou HDL-C baixo ( $<35$  mg/dL);
- Exame prévio de HbA1c  $\geq 5,7\%$ , tolerância diminuída à glicose ou glicemia de jejum alterada;
- Obesidade severa, acanthosis nigricans;
- Síndrome de ovários policísticos;
- História de doença cardiovascular;
- Inatividade física;

Ou

Idade  $\geq 45$  anos;

Ou

Risco cardiovascular moderado.

No SUS, as pessoas com fatores de risco para a diabetes deverão ser encaminhadas para consulta e caso sejam diagnosticadas, deverão ser acompanhadas pela equipe da Atenção Básica de acordo com as necessidades gerais previstas no cuidado integral da pessoa com diabetes. O tratamento é feito de acordo com o tipo de diabetes, 1 ou 2, e

exige, além de mudanças nos hábitos de vida, acompanhamento especializado em algumas situações (Ministério da Saúde, 2013).

### **1.2.2. Registro dos casos de diabetes no Brasil**

Até 2013, o Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica (Hiperdia) foi utilizado para cadastramento e acompanhamento das pessoas com diabetes e/ou hipertensão atendidas na rede ambulatorial do SUS. Esse sistema, criado em 2002, permitia gerar informação para subsidiar a necessidade de aquisição, dispensação e distribuição de medicamentos para os cadastrados, além de contribuir para o planejamento eficiente de prevenção e controle de complicações nos indivíduos já diagnosticados com a doença (Ministério da Saúde, 2002a; Ferreira, 2009). O registro com entrada única da pessoa diagnosticada com diabetes no Hiperdia permitia sua identificação e vinculação às unidades de saúde ou equipes da Atenção Básica do SUS que registravam os dados, o que possibilitava gerar informações do desempenho e dos resultados clínicos, durante o acompanhamento (Ministério da Saúde, 2015c).

De acordo com a Portaria Conjunta n.º 2, de 5 de março de 2002, do Ministério da Saúde, no seu art. 5º, o gestor municipal para integrar o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* deveria assinar o Termo de Adesão, responsabilizando-se por integrar o programa de assistência farmacêutica, cadastrar e acompanhar as pessoas com essas doenças no Hiperdia, de forma a assegurar aos cadastrados o recebimento dos medicamentos padronizados prescritos. No referido Termo de Adesão, eram dadas as orientações para o cálculo do número de pessoas com diabetes estimadas no município, que considerava a prevalência de diabetes de 11% na população acima de 40 anos. O indicador era então calculado, considerando o número de pessoas

com diabetes cadastradas pelo município no numerador, dividido pelo número total estimado de pessoas com diabetes, multiplicado por 100 (Ministério da Saúde, 2002b; Ministério da Saúde, 2013).

A alimentação da base de dados nacional do Hiperdia, por parte dos municípios que aderiram ao Programa de Assistência Farmacêutica à Hipertensão Arterial e à Diabetes *Mellitus*, era feita por intermédio do cadastramento dos usuários no Subsistema Centralizador Municipal do sistema ou mediante a exportação de dados de aplicativo próprio. Cada município era responsável em captar para o banco de dados as pessoas com DM que necessitavam do uso de medicamentos ou acompanhamento especializado, de acordo com as estimativas apontadas pelo Ministério da Saúde nos devidos anos da recomendação do uso daquele sistema de informação, ou seja, o número de pessoas com diabetes cadastradas no sistema pelo número de pessoas com diabetes estimadas em cada município. Muitas vezes, quando as pessoas com diabetes chegavam às Unidades Básicas de Saúde já apresentavam comorbidades associadas e provável controle metabólico insatisfatório. No banco, era possível cadastrar as pessoas com diabetes, considerando as variáveis: faixa etária, escolaridade, raça, tabagismo, sedentarismo, sobrepeso/obesidade, antecedentes familiares, sequelas, absenteísmo (Ministério da Saúde, 2002a; Ministério da Saúde, 2002b; Ferreira, 2009).

Com a recomendação de descontinuidade pelo Ministério da Saúde, o Hiperdia foi substituído pelo e-SUS Atenção Básica, ou e-SUS AB: um processo de informatização qualificada, estratégia do Departamento de Atenção Básica, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, para reestruturar as informações da Atenção Básica oferecida pelo Sistema Único de Saúde (Ministério da Saúde, 2015c), ainda em período de implantação no país.

Os municípios que utilizavam o Hiperdia e que ainda não implantaram o novo sistema terão acesso à consulta de todos os dados registrados anteriormente. Esse sistema traz, como uma de suas vantagens, a possibilidade de compilação das informações desagregadas em outros

sistemas. Todas as informações registradas no Hiperdia, como dados pessoais, doses de medicamentos, glicemia, pressão arterial dos usuários, continuarão a ser informadas, sem prejuízos para o acompanhamento das pessoas cadastradas.

### **1. 3. Comorbidade tuberculose e diabetes no mundo e no Brasil**

No início do século XX, foram descritas associações entre a diabetes *mellitus* (DM) e a tuberculose (TB). Embora não se conheça a direcionalidade da associação, se a TB é fator de risco para a DM ou se a DM predispõe os indivíduos à TB, essa comorbidade pode contribuir para a lenta queda da incidência da tuberculose. Para a redução do número de casos novos de tuberculose nos países com alta incidência, deve ser necessário identificar os fatores que aumentam o risco de desenvolvimento da doença, dentre eles a diabetes, cujas estimativas de prevalência tendem a aumentar nos próximos anos. Como dito antes, se a diabetes aumenta o risco de desenvolver a tuberculose, essa comorbidade pode afetar negativamente os esforços globais de controle da tuberculose. (Jeon, 2008; Dooley, 2009; Harries, 2008; Pablos-Mendez, 1997; Perez, 2006).

As dúvidas permanecem devido às observações de que a TB induz hiperglicemia temporária, resolvida com o tratamento da doença (Oluboyo, 1990; Basoglu, 1999). Estudos indicam que a diabetes não controlada está associada a inúmeras complicações, como doenças vasculares, neuropatias e aumento da susceptibilidade às infecções. A hiperglicemia e a diminuição da insulina interferem na resposta imunológica, agindo diretamente na função celular dos macrófagos e dos linfócitos, alterando a função quimiotática, a fagocitose e a apresentação de antígenos (Dooley, 2009).

Acredita-se ser praticamente desconhecida a causa exata da associação TB e DM. Contudo, recentemente, ferramentas da biologia

computacional têm mostrado que a glicagem das subunidades respiratórias da Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase, relativa à ruptura dessa enzima, pode prejudicar a ação da lise intramacrofágica frente ao *M. tuberculosis*. Cabe ressaltar que a glicagem de proteínas, incluindo subunidades de NADPH oxidase está significativamente elevada em pessoas com pé diabético não-controlado e esse fato pode ser um fator importante para a elevada associação da tuberculose em pessoas com diabetes. Análogo ao NADPH oxidase, o óxido nítrico sintetase (NOS) tem comprovada ação na destruição de patógeno intracelular como o *M. tuberculosis*. Com base nessas premissas supracitadas, a glicagem de vários domínios da NOS pode prejudicar a atividade da enzima NADPH oxidase e esse fenômeno pode acontecer no diabético crônico, que pode tornar o hospedeiro suscetível à tuberculose (Bhattacharyya, 2011).

Embora essa base biológica para o aumento da susceptibilidade das pessoas com diabetes à tuberculose permaneça obscura, o mundo está passando por um tipo de pandemia de diabetes 2, associada à obesidade, e a hipótese é que a hiperglicemia crônica leve à imunossupressão, facilitando a progressão para a tuberculose ativa. Para avaliar essa possibilidade, uma pesquisa no Texas e no Nordeste do México, em 2008, estudou se as pessoas com tuberculose e diabetes (especialmente aquelas com hiperglicemia crônica medida pela hemoglobina glicosilada elevada), em comparação àquelas com tuberculose que não tinham diabetes, apresentavam respostas de citocinas alteradas para um antígeno da micobactéria; ambos os grupos foram estimulados *in vitro* com derivado protéico purificado do *Mycobacterium tuberculosis*. As citocinas foram classificadas como inata- interleucina 1 beta (IL-1  $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 8 (IL-8) e fator estimulante de colônia para granulócitos e monócitos (CSF), adquirida do tipo 1- interleucina 12 (IL-12), interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ou adquirida do tipo 2- interleucina 4 (IL-4), interleucina 10 (IL-10) e interleucina 13 (IL-13) para proporcionar uma visão de conjunto do tipo de

resposta de cada um dos grupos de estudo. A explicação biológica subjacente para o aumento da frequência de tuberculose entre os pacientes com diabetes não foi compreendida. No entanto, após o controle de possíveis fatores de confusão, o estudo mostrou que, entre os pacientes com tuberculose, há diferenças nas respostas dessas citocinas à estimulação com o derivado de proteína purificada (PPD) de *M. tuberculosis* que são associadas com diabetes. Assim, esses dados fornecem evidências preliminares de que a diabetes tipo 2, especialmente com hiperglicemia crônica, está associada a uma resposta imune alterada para *M. tuberculosis* (Restrepo, 2008).

Existem grandes preocupações sobre as epidemias de TB e DM em grupos de maior risco, principalmente em países em desenvolvimento, como a Índia e a China, que apresentam um rápido aumento na prevalência de DM e cargas elevadas de tuberculose (Wild, 2004; Jeon, 2008).

Ao revisarem o conhecimento atual sobre a TB e DM e avaliarem a implicação do aumento global de diabetes no controle da TB, Ruslami *et al.* (2010) usando bases públicas de dados, estimaram que, em 2030, 12,6% dos casos novos de tuberculose nos 10 países com maior carga da doença serão atribuídos à DM, um aumento relativo de 25,5% em relação à 2010 (Ruslami, 2010).

Segundo Pablos-Mendez, Blustein e Knirsch (1997), em estudo de caso controle realizado na Califórnia, foi encontrada associação entre diabetes e tuberculose na raça branca (OR=1,31, IC95% 1,19-1,45), sendo maior para os hispânicos (OR=2,95, IC95% 2,61-3,33). No mesmo estudo, entre os indivíduos com menos de 25 anos, a diabetes *mellitus* aumentou a chance da tuberculose em quase oito vezes (OR=7,84, IC95% 4,72-13,02), enquanto entre aqueles com 55 anos ou mais, a chance foi relativamente pequena (OR=1,26, IC95% 1,17-1,36) (Pablos-Mendez, 1997).

Com as crescentes evidências de que a diabetes *mellitus* é um importante fator de risco para a tuberculose e pode afetar a forma de apresentação da doença e a resposta ao tratamento, além da tuberculose

poder induzir a intolerância à glicose e piorar o controle glicêmico em pessoas com diabetes, foi realizado um estudo de coorte retrospectiva em Maryland em pacientes com tuberculose ativa confirmada por cultura para determinar o impacto da diabetes nos resultados do tratamento da tuberculose, 14% (42/297) tinham também diabetes. O insucesso do tratamento ocorreu em 4,1% dos pacientes sem diabetes e em 6,7% daqueles com diabetes, sendo o OR=2,0, ou seja, duas vezes a chance de morte das pessoas com diabetes em relação às aquelas sem diabetes (IC95% 0,74-5,2, p=0,18). Ajustando para o HIV, idade, peso e nascimento fora dos Estados Unidos, o OR foi de 6,5, ou seja, os pacientes com diabetes tiveram 6,5 vezes as chances de morte dos pacientes sem diabetes (IC95% 1,1-38,0, p=0.039) (Dooley, 2009).

Stevenson *et al.* (2007a) identificaram em uma revisão de literatura nove estudos (uma coorte prospectiva, quatro estudos caso-controle e quatro estudos baseados em dados de serviços de rotina) que estimaram a associação entre TB e DM. Os estudos foram em diferentes localizações geográficas – dois nos Estados Unidos da América, um no Reino Unido, um no Canadá, um no México, um na Rússia, um na Coreia, um na Indonésia e um na Índia. Todos os estudos encontraram associações estatisticamente significativas e clinicamente importantes entre TB e DM, com o aumento do risco ou de chances de TB variando em cerca de 1,5 a 7,8 vezes nos estudos individuais (Stevenson, 2007).

Dye *et al.* (2011) levantaram dados publicados no período de 1998 a 2008 para analisar a relação da tuberculose com o índice de massa corporal (IMC), diabetes, idade e urbanização em dois países contrastantes, Índia e República da Coreia. O primeiro país, que está em uma fase relativamente precoce no que se refere à transição epidemiológica e demográfica, tem uma alta carga de tuberculose *per capita* e um aumento da prevalência de diabetes e, o segundo tem uma carga inferior de tuberculose e uma prevalência estável ou em declínio de diabetes. A baixa massa corporal e a diabetes têm sido tratadas como fatores de risco para a tuberculose. Enquanto a diabetes pode aumentar o risco de TB pulmonar,

um maior IMC é protetor, e ainda o diabetes é mais frequente entre as pessoas que estão acima do peso. Na Coréia o efeito do aumento do IMC e urbanização, em conjunto, geraram uma queda de 8% (3-13%) na incidência de tuberculose em 10 anos. Na Índia, o aumento do IMC na população urbana e em mulheres em áreas rurais teria reduzido a incidência de TB; mas este efeito do aumento do IMC não foi capaz de reduzir a incidência de TB nesse país, uma vez que houve uma queda no IMC entre a maioria dos homens que ainda vive em áreas rurais (85% em 2005), e entre os quais a incidência de TB por habitante é mais do que duas vezes a incidência em mulheres. Os resultados ainda mostraram que nesse país os casos de tuberculose teriam aumentado 28% mais rapidamente do que o tamanho da população (22%) devido aos efeitos adversos do envelhecimento, urbanização, mudanças do IMC e aumento da prevalência de diabetes, gerando um aumento na incidência de TB *per capita* de 5,5% em 10 anos. A crescente prevalência de diabetes aumentou o número anual de casos de tuberculose em pessoas com diabetes em 46% no período estudado (Dye, 2011). Outros estudos mostraram que a incidência da tuberculose entre as pessoas com diabetes é três vezes superior ao da população em geral na Índia (Rieder, 2001; Harries, 2011). Já no México, 20% dos casos de tuberculose estão associados com diabetes *mellitus* (Pérez-Navarro, 2011). É importante ressaltar que como a diabetes associa-se positivamente o aumento do índice de massa corporal, enquanto que o risco de tuberculose associa-se negativamente, pode haver em alguns países uma potencial subvalorização do risco de tuberculose nas pessoas com diabetes (Rieder, 2001).

Mesmo com os dados subestimados, a DM faz uma contribuição substancial para a carga de TB no mundo, podendo piorar a gravidade da doença tuberculose e o resultado do tratamento. A comorbidade é um desafio e deve ser abordada tanto em ambientes de baixa quanto de alta renda, porque a tendência da diabetes crescente em todo o mundo representa uma ameaça ao controle da TB globalmente (Bailey, 2011; Hall, 2011).

Sabe-se que a incidência da TB é maior entre as pessoas com a imunidade comprometida e a Índia está enfrentando uma epidemia dupla de HIV e DM, ambas fortemente associadas com imunossupressão. Assim, ao analisarem a prevalência da tuberculose pulmonar e extrapulmonar em pessoas vivendo com HIV e em pessoas com diabetes no sul da Índia, Gupta *et al.* (2011) encontraram uma comorbidade de TB pulmonar/DM de 31,8% contra 8,9% de TB/HIV, na faixa etária de 41-60 anos, reforçando a atenção que deve ser dada a essa comorbidade, além da relevância maior entre TB/DM do que TB/HIV (Gupta, 2011).

Araújo (1990) relatou em um estudo realizado em Salvador, Bahia, de 1986 a 1988, uma mortalidade de 22,5% em pessoas que tinham TB e DM, e de 14,2% ( $p < 0,05$ ) naquelas que tinham somente tuberculose (Araújo, 1990), resultados semelhantes foram encontrados entre as causas de mortes relacionadas à tuberculose no estado do Rio de Janeiro entre 1999 e 2001 (Santo, 2006). Outro estudo que identificou a diabetes como potencial preditor do óbito, foi realizado por Orofino *et al.* (2012), no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, no Rio de Janeiro, que analisou o desfecho do tratamento em um estudo longitudinal de coorte de pacientes com tuberculose tratados, entre 2004 e 2006, incluindo a troca de regime de tratamento em função do evento adverso (Orofino, 2012).

No Brasil, estudo que comparou as informações obtidas pelo suplemento saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), em 1998, e as estimadas pelo estudo Projeto Carga Global de Doença no Brasil, sobre as prevalências de cinco doenças crônicas – cirrose, depressão, diabetes, insuficiência renal crônica e tuberculose – apontou prevalências elevadas dessas doenças no país (Leite, 2012).

Apesar da importância clínico-epidemiológica do problema, pouco se sabe sobre como a diabetes prejudica a imunidade protetora da pessoa com tuberculose. Todavia é sabido que o aumento da susceptibilidade às infecções, incluindo a TB, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com diabetes (Martens, 2007).

## ii. Capítulo

### 2. JUSTIFICATIVA

No Brasil, mesmo diante da importância do controle da tuberculose e de todo o esforço envidado nas últimas décadas, a tuberculose ainda continua sendo um sério problema, principalmente quando associada a outras doenças.

Não obstante a preocupação mundial direcionada às medidas de prevenção da diabetes, na busca da melhoria da qualidade de vida das pessoas, a natureza crônica da doença e a gravidade de suas complicações permanecem como grandes desafios e obstáculos para o seu controle e para o aumento da sobrevivência dos indivíduos.

Em se tratando da comorbidade tuberculose e diabetes *mellitus*, uma vez que ainda há relativa escassez de estudos no país, torna-se fundamental intensificar a investigação epidemiológica devido aos consideráveis coeficientes de incidência e de prevalência das duas doenças no Brasil.

Este estudo tem como propósito, contribuir para o conhecimento do problema e ampliar as discussões para subsidiar as tomadas de decisão no âmbito das três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) ou em outros sistemas de saúde, para o aperfeiçoamento ou implantação de novas políticas públicas de prevenção e controle da tuberculose e diabetes.

Com o estudo espera-se responder a pergunta:

*Existem diferenças nas características sociodemográficas e do diagnóstico e tratamento da tuberculose em pessoas com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes?*

### **iii. Capítulo**

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Geral**

Conhecer e analisar as características sociodemográficas e do diagnóstico e tratamento da tuberculose em pessoas com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes, no período de 2007 a 2011.

### **3.2. Específicos**

3.2.1. Descrever as características sociodemográficas e do diagnóstico e tratamento dos casos com a comorbidade tuberculose e diabetes.

3.2.2. Analisar as relações entre variáveis independentes referentes às características sociodemográficas e do diagnóstico e tratamento dos casos com a comorbidade tuberculose e diabetes, em comparação aos indivíduos sem diabetes.

## **iv. Capítulo**

### **4. MÉTODOS**

#### **4.1. Tipo de estudo**

Realizou-se um estudo epidemiológico analítico transversal.

#### **4.2. Fontes de dados**

Os dados dos casos notificados por tuberculose foram obtidos a partir das bases nacionais do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e os casos registrados de diabetes foram provenientes do Sinan e complementados por meio do Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica (Hiperdia).

A base de dados do Sinan-tuberculose considerou os casos notificados de 01/01/2001 até 31/12/2012, e a base de dados do Hiperdia foi de 01/01/2007 a 31/12/2011.

#### **4.3. Relacionamento e organização das bases**

O relacionamento nominal de bases de dados é normalmente realizado com a aplicação de métodos probabilísticos que utilizam processos de relacionamento de duas ou mais bases, com probabilidades de concordância – ou não – entre um conjunto de variáveis comuns a essas

bases, buscando pares de registros referentes à mesma pessoa, ademais da padronização e qualificação dessas informações (Silveira, 2009).

O relacionamento de dados de bases distintas depende da existência, em cada base, de variáveis comuns, cujo conteúdo é o mesmo, de forma que se possa obter concordância entre essas distintas bases. Para a escolha do método de relacionamento, determinístico ou probabilístico, deve-se levar em consideração a natureza e a qualidade das variáveis inseridas nos distintos sistemas. O relacionamento determinístico considera equivalentes registros que forem iguais em uma determinada chave e é indicado para situações em que exista uma chave unívoca entre os registros. Considerando a variação no manejo humano na coleta das informações de identificação do indivíduo, como por exemplo, o nome, o nome da mãe, a data de nascimento, entre outras, um método mais robusto na comparação de tais informações passa a ser necessário. Esse método é o probabilístico, uma vez que permite a comparação de variáveis comuns às duas bases distintas, onde uma probabilidade de concordância é calculada entre essas variáveis selecionadas para o pareamento (Machado, 2008; Silveira, 2009; Queiroz, 2009; Queiroz, 2010).

Neste estudo, para reduzir erros no processo de relacionamento das bases de dados, realizou-se uma preparação prévia das bases com a exclusão de registros duplicados no Hiperdia e a padronização (aplicação da mesma grafia para as primeiras sílabas de nomes com a mesma fonética) e codificação dos campos. Para melhorar a qualidade de variáveis nominais utilizadas no processo, foi necessária a remoção de informações ou caracteres, tais como &, #, @, entre outros equivocadamente inseridos pelos municípios, adicionados ao nome da pessoa.

Visando obter uma base conjunta, contemplando os casos de tuberculose e diabetes, e diminuir o número de comparações entre os registros, foram utilizados, em ambas as bases, procedimentos probabilísticos estabelecidos pelo aplicativo *Reclink* versão 3.1.6.3160, empregando-se campos comuns para verificar se os registros pareados

pertenciam ao mesmo indivíduo. Foram adotadas as seguintes rotinas para a padronização dos campos comuns: (i) comparação de 'nome da pessoa', 'nome da mãe' e 'data de nascimento', e aplicação de algoritmos para comparação aproximada de cadeias de caracteres, com o objetivo de contornar erros fonéticos e de grafia; (ii) blocagem, dividindo-se as bases em blocos mutuamente exclusivos, com comparações restritas aos registros de um mesmo bloco e otimização da comparação entre registros; (iii) cálculo de escores, para indicar o grau de concordância entre registros de um mesmo par; e (iv) definição de limiares para classificação dos pares de registros e sua identificação como verdadeiros ou não pares. (Coeli, 2002; Lucena, 2006).

Os procedimentos probabilísticos também foram aplicados na identificação de possíveis duplicidades na base de dados do Hiperdia. Previamente à cessão dos dados da tuberculose, a rotina de remoção de duplicidade foi aplicada na base do Sinan pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, utilizando a chave fonética – campos idênticos: primeiro e último nome, data de nascimento e sexo – gerando o relatório de possíveis duplicidades. Essa rotina é trabalhada juntamente com as Secretarias Estaduais e Municipais da Saúde (Ministério da Saúde, 2006).

Para agilizar o processamento dos bancos, utilizou-se a blocagem em múltiplos passos, uma vez que os bancos somavam mais de 1.000.000 (1 milhão) de registros e os computadores utilizados não dispunham de memória e velocidade suficientes para o processamento de tantos dados. Portanto, foi realizada uma divisão do banco do Hiperdia em seis blocos – considerando-se a primeira letra do nome da pessoa –, para serem relacionados com o banco Sinan-tuberculose:

1º Nomes iniciados por A até C

2º Nomes iniciados por D até I

3º Nomes iniciados por J até L

4º Nomes iniciados por M

5º Nomes iniciados por N até R

6º Nomes iniciados por S até Z

Esses blocos foram constituídos de forma a aumentar a probabilidade de que os registros neles contidos representassem pares verdadeiros. Com o uso de diferentes chaves em passos sequenciais, ou seja, com o emprego de diferentes chaves buscou-se obter um maior número de pares verdadeiros. Nesse sentido, os registros não pareados na etapa anterior foram então novamente comparados empregando-se para tanto uma nova chave.

Adicionalmente, os campos que formaram a chave deveriam apresentar baixa probabilidade de ocorrência de erros. Estes últimos fizeram com que os registros relativos a um mesmo indivíduo fossem alocados em blocos diferentes, impossibilitando a comparação dos registros, e levando a classificação dos mesmos como falsos não pares. Essa estratégia buscou minimizar simultaneamente o custo com o processamento e a perda de pares verdadeiros.

A comparação dos registros dentro de cada bloco considerou três passos:

1) Comparação do nome completo do paciente, nome completo da mãe do paciente e data de nascimento utilizando-se a chave de blocagem: PBLOCO (Primeiro nome)+UBLOCO (Último nome)+SEXO.

2) Comparação do nome completo do paciente, nome completo da mãe do paciente e data de nascimento utilizando-se a chave de blocagem: PBLOCO (Primeiro nome)+UBLOCO (Último nome).

3) Comparação do nome completo do paciente, nome completo da mãe do paciente e data de nascimento utilizando-se a chave de blocagem: PBLOCO (Primeiro nome)+SEXO.

Os relacionamentos probabilísticos requerem maior atenção aos pares duvidosos, situados na fronteira de incerteza, conhecida como zona cinza (Queiroz, 2009). Para maximizar a capacidade da ferramenta em identificar os pares verdadeiros, os parâmetros de relacionamento foram estimados com a aplicação da ferramenta disponível do *Reclink*, procedimentos 'gera matriz' e 'calcula parâmetros' – sobre as informações

das próprias bases de dados, gerando a distribuição teórica do escore de - 1,6843 a 30,0763.

Como as bases de dados eram muito extensas, com mais de 1 milhão de registros cada, utilizou-se aleatoriamente a fração amostral (determinada em função do tamanho das bases de dados) de 1% com o propósito de escolher os melhores parâmetros no relacionamento, ou seja, capacidade de melhor discriminar os pares dos não pares. Geralmente, utiliza-se a de menor tamanho para a indicação desse valor a amostral. Quanto maior o banco, menor poderá ser a fração amostral, pois bancos muito extensos exigem um longo gasto de tempo se for escolhida uma fração maior. Inicialmente, tentou-se utilizar uma fração amostral de 5%, mas sem sucesso, pois os computadores não conseguiram gerar a matriz de parâmetros. Na sequência, foram utilizados 3% e 2%, respectivamente, também sem sucesso. O processo só foi realizado quando foi utilizado uma fração de 1%, o que seria algo em torno de 10.000 registros/notificações em cada uma das bases, considerados na ocasião, suficientes para estimação dos parâmetros. Desse modo, realizou-se uma inspeção na base, com o objetivo de identificar o melhor limiar para classificação dos pares: os registros com valores de escore maiores ou iguais a 24,9 foram considerados pares verdadeiros e os com escores inferiores a 24,9 foram considerados não pares ou pares duvidosos. Com os parâmetros estimados, alcançou-se um bom desempenho na identificação dos pares verdadeiros, permitindo supor que a revisão manual da chamada zona cinza não acrescentaria um volume substancial de registros ao conjunto dos pareados. Assim, optou-se por não revisar a zona cinza e chamar os pares duvidosos de não pares. (Peres, 2014).

Após o processamento dos seis blocos relacionados ao banco do Sinan-TB, os respectivos blocos foram juntados novamente, resultando em um único banco, cujas denominações para as origens dos dados foram codificadas por:

01=banco Sinan-tuberculose.

10=banco Hiperdia.

11=banco comorbidade tuberculose e diabetes (relacionado).

Para o banco final, foram incluídos no estudo os códigos 01 e 11 (respectivamente: casos de tuberculose sem a comorbidade tuberculose-diabetes notificados no Sinan de 1<sup>o</sup>/1/2007 até 30 de junho de 2011; e casos com comorbidade tuberculose-diabetes – casos notificados no Sinan-tuberculose com a informação da comorbidade com a diabetes e casos recuperados após o relacionamento dos bancos do Sinan-tuberculose e do Hiperdia). Foram considerados sem comorbidade os casos de tuberculose notificados no Sinan-tuberculose sem diabetes associada, ou seja, casos de tuberculose cuja variável ‘doenças e agravos associados – diabetes’ da ficha do Sinan apresentasse o código ‘2’ (Não); foram excluídos os casos com código ‘9’ (ignorado) ou sem preenchimento (em branco) para a mesma variável. Para os casos com a comorbidade tuberculose-diabetes, foram considerados, pelo menos uma das seguintes condições:

- caso de tuberculose notificado no Sinan em que a variável ‘doenças e agravos associados – diabetes’ apresentava o código ‘1’ (Sim);
- caso de diabetes registrado no Hiperdia antes de o caso de tuberculose ser notificado no Sinan; e
- casos de diabetes e tuberculose registrados e notificados no mesmo ano em ambos os sistemas – Hiperdia e Sinan.

Foram excluídos os casos de tuberculose registrados no Sinan após junho de 2011, uma vez que os indivíduos diagnosticados no segundo semestre de 2011 deveriam concluir o tratamento recomendado (de seis meses) somente em 2012, período fora do estudo e sem informações dos registros de diabetes.

Antes do processamento e análise dos dados no banco final, foi realizada a limpeza e adequações das variáveis a serem utilizadas, sendo excluídos os campos em branco e com preenchimento com código ignorado (9) das características sociodemográficas (sexo, raça/cor de pele, uso regular de álcool) e das características de diagnóstico e tratamento da

tuberculose (sorologia para o vírus da imunodeficiência humana, baciloscopia com a primeira amostra de escarro, cultura de escarro, baciloscopia após sexto mês de tratamento, raio x de tórax, realização de tratamento supervisionado). Além disso, foram feitos ajustes nas variáveis, quais sejam:

#### Características sociodemográficas:

- faixa etária (0-19; 20-39; 40-59; 60+): categorização em estratos, a partir da data de nascimento;
- raça/cor de pele (branca; preta/parda; outras): categorização das raças preta e parda em um estrato e das raças amarela e indígena em outro. Manteve-se a categoria raça branca em separado;
- anos de estudo ( $\leq 4$ ; 5 a 8;  $> 8$ ): a variável 'escolaridade' foi transformada e categorizada em anos de estudo.

#### Características de diagnóstico e tratamento da tuberculose:

- sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (positivo; negativo): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;
- baciloscopia com a primeira amostra de escarro (positiva; negativa): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;
- cultura de escarro (positiva; negativa): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;
- baciloscopia após sexto mês de tratamento (positiva; negativa): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;

- raio x de tórax (normal; suspeito): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado normal ou suspeito;
- tipo de entrada para o tratamento (caso novo; recidiva; reingresso após abandono): foram excluídos os campos 'não sabe' e 'transferência' e 'pós-óbito';
- situação no encerramento do tratamento (cura; abandono; óbito por tuberculose): foram excluídos os campos 'óbito por outras causas', 'transferência', 'mudança de diagnóstico', 'mudança de esquema', 'falência' e 'TB DR'.

Os campos excluídos foram classificados como *missing*, conforme tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos valores válidos para as análises e percentuais de *missing*.

Características (n=338.825)	*Valores válidos	<i>Missing</i>	% de <i>missing</i>
Sexo	338.805	20	0,01
Faixa etária	334.281	4.544	1,3
Raça/cor de pele	294.473	44.352	13,1
Anos de estudo	185.875	152.950	45,1
Uso regular de álcool	333.346	5.479	1,6
Sorologia para o vírus da imunodeficiência adquirida	198.941	139.884	41,3
Baciloscopia com a primeira amostra de escarro	269.718	69.107	20,4
Cultura de escarro	64.424	274.401	81,0
Baciloscopia após sexto mês de tratamento	92.716	246.109	72,6
Raio x de tórax	286.243	52.582	15,5
Realização de tratamento supervisionado	278.452	60.373	17,8
Tipo de entrada para o tratamento	322.861	15.964	4,7
Situação no encerramento do tratamento	279.694	59.131	17,5

\*Valores analisados

Embora houvesse percentuais de *missing* considerados altos, em alguns campos, optou-se em realizar as análises para conhecer as características entre as pessoas com e sem comorbidade tuberculose e diabetes.

#### **4.4. Variáveis de interesse**

Neste estudo, a presença e a ausência de comorbidade tuberculose e diabetes *mellitus* foi considerada como variável dependente. Os dois grupos foram comparados tendo como variáveis independentes, as características sociodemográficas: sexo, faixa etária, raça/cor da pele, anos de estudo e uso regular de álcool; e características de diagnóstico e tratamento da tuberculose, como: sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), baciloscopia com a primeira amostra de escarro, cultura de escarro, baciloscopia após sexto mês de tratamento, raio x de tórax, realização de tratamento supervisionado, tipo de entrada para o tratamento e situação no encerramento do tratamento.

#### **4.5. Processamento e análise dos dados**

Para descrever o perfil das pessoas com a comorbidade e para realizar a análise bivariada para estimar as diferenças entre as proporções das variáveis nos grupos com e sem comorbidade, para processar os dados, utilizou-se o software *Microsoft Excel*® e o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20, com aplicação do teste qui-quadrado de Pearson, considerando-se o nível de decisão estatística a 5%.

Posteriormente à análise bivariada, na etapa analítica, foi aplicado o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, orientado pelo modelo hierárquico mostrado no Quadro 1, empregando a razão de prevalência (RP) como medida de associação. Utilizou-se na seleção dos modelos, o critério de Akaike, desenvolvido a partir da distância entre o modelo verdadeiro e o modelo candidato mais próximo ao verdadeiro, facilitando a decisão de inserir e remover variáveis. Em cada um dos níveis hierárquicos para seleção das variáveis independentes, utilizou-se o método

*backward*. Esse método incorpora inicialmente todas as variáveis e depois, por etapas, vai eliminando ou não cada uma delas. Variáveis que apresentaram associação com  $p \leq 0,05$  foram mantidas no modelo, com o objetivo de controlar fatores de confusão. Foram calculados intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo, foram empregados os resíduos padronizados para investigar se as suposições do modelo, tais como homocedasticidade e erros normalmente distribuídos, foram violadas. Gerou-se um gráfico desses resíduos padronizados *versus* os preditores lineares (os pontos ficaram dispersos aleatoriamente entre -2 e 2) (Anexo 3), verificando-se a normalidade, sugerindo que o modelo foi adequado. As análises foram feitas com auxílio do software STATA 12 (StataCorp, 2011).

Quadro 1. Níveis hierárquicos da análise ajustada- modelo Poisson robusto.

Níveis hierárquicos	Variáveis
Nível 1	Sexo, faixa etária, raça/cor
Nível 2	Nível 1 (significativas) + HIV, baciloscopia - 1ª amostra, raio x do tórax
Nível 3	Nível 2 (significativas) + tipo de entrada
Nível 4	Nível 3 (significativas) + encerramento

#### 4.6. Aspectos éticos

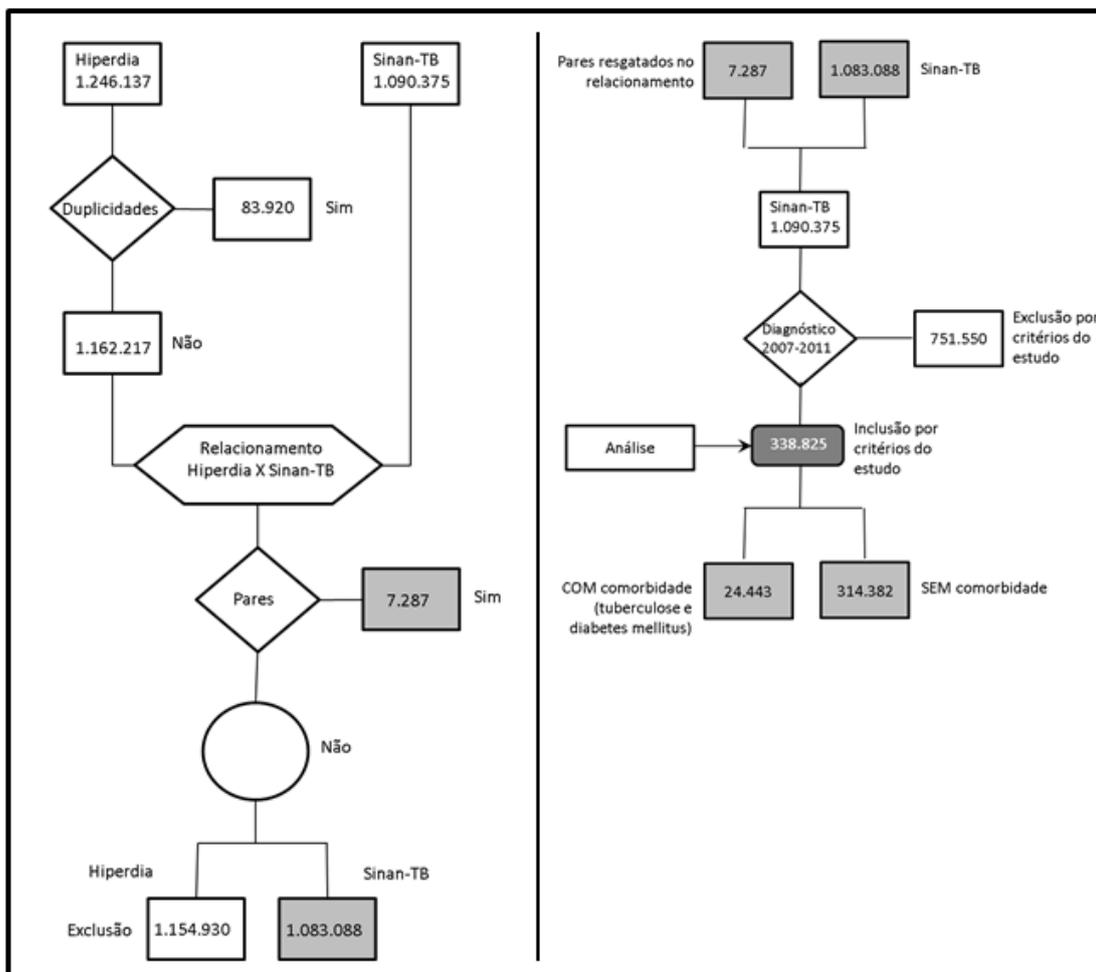
As bases de dados nominais do Sinan e do Hiperdia foram disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e do Departamento de Informática do SUS (Datusus), mediante assinatura de Termo de Responsabilidade pelo pesquisador. O projeto da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília: Parecer nº 552.561, de 11 de março de 2014.

## v. Capítulo

### 5. RESULTADOS

Após organização das bases, foram contabilizados 1.090.375 registros de casos de tuberculose e 1.246.137 de cadastros de diabetes, relativos ao período estudado. Foram removidas 83.920 duplicidades do banco Hiperdia e foram então relacionados 1.162.217 registros desse banco aos 1.090.375 registros do Sinan-TB. Após o relacionamento, foram analisados no estudo 338.825 registros, sendo 24.443 com comorbidade tuberculose e diabetes *melittus* e 314.382 sem essa comorbidade. (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma da base de dados das pessoas com tuberculose com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes *mellitus*.



Legenda:

Sinan-TB: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Tuberculose

Hiperdia: Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica

Do primeiro bloco, de A a C, do banco Hiperdia, de 209.370 cadastros, foram removidas 13.347 (6,4%) duplicidades. Do segundo bloco, de D a I do banco Hiperdia, de 225.089 cadastros, foram removidas 15.497 (6,9%) duplicidades. Do terceiro bloco, de J a L do banco Hiperdia, de 238.660 cadastros, foram removidas 14.795 (6,2%) duplicidades. Do quarto bloco, letra inicial M do banco Hiperdia, de 284.337 cadastros, foram removidas 20.387 (7,2%) duplicidades. Do quinto bloco, de N a R, do banco Hiperdia, de 146.261 cadastros, foram removidas 10.746 (7,3%) duplicidades. Por fim, do total do sexto bloco, de S a Z do banco Hiperdia, de

142.412 cadastros, foram removidas 9.148 (6,4%) duplicidades. Ao todo, foram removidas 83.920 (6,7%) duplicidades. Outrossim, do total de cadastros de diabetes (n=1.246.137), oito continham informação não válida no campo 'nome do indivíduo' para criação do bloco, sendo esses excluídos da análise.

Após o relacionamento entre os bancos do Sinan-tuberculose e do Hiperdia, foram encontrados 7.287 registros de pessoas em ambos os bancos, ou seja, com a comorbidade tuberculose-diabetes (Tabela 2).

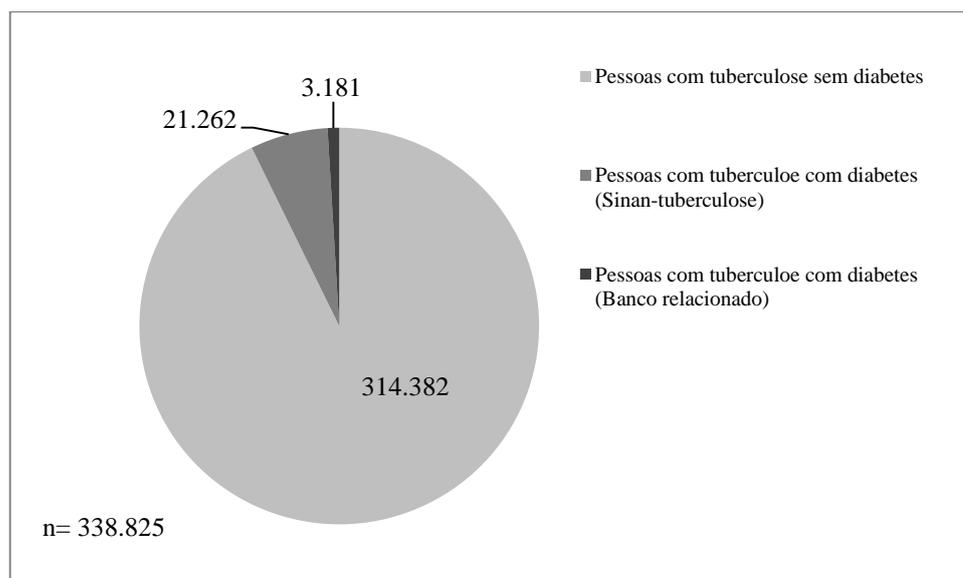
Tabela 2 – Número de pares encontrados após relacionamento entre os blocos dos bancos padronizados da tuberculose-Sinan e da diabetes-Hiperdia. Brasil, 2007 a 2011.

<b>Blocos (iniciais dos nomes)</b>	<b>Total de casos nas bases de dados</b>	<b>Pares encontrados</b>
A-C	Hiperdia = 195.172 Sinan-tuberculose = 206.645	1.057
D-I	Hiperdia = 208.749 Sinan-tuberculose = 206.840	987
J-L	Hiperdia = 222.301 Sinan-tuberculose = 248.411	2.097
M	Hiperdia = 262.531 Sinan-tuberculose = 140.690	1.765
N-R	Hiperdia = 134.891 Sinan-tuberculose = 145.100	734
S-Z	Hiperdia = 132.736 Sinan-tuberculose = 135.498	647
<b>Total de pares</b>		<b>7.287</b>

Conforme a origem do banco (Sinan-tuberculose; e relacionamento Sinan-Hiperdia) e considerando-se os critérios de inclusão de casos para o estudo, resultaram para análise 335.644 casos de tuberculose com ou sem comorbidade no Sinan e 3.181 casos da comorbidade diabetes e tuberculose recuperados no relacionamento, ou seja, que não estavam com o campo da informação da associação tuberculose e diabetes assinalado no Sinan-tuberculose, totalizando 338.825

casos. Desse total, 314.382 não apresentavam a comorbidade e 24.443 tinham tuberculose e diabetes (21.262 (86,9%) provenientes do Sinan-tuberculose e 3.181 (13,1%) do banco relacionado) (Figuras 3 e 4).

Figura 4 – Número de indivíduos com tuberculose com e sem diabetes, segundo base de dados de identificação da comorbidade. Brasil, 2007 a 2011.



Entre os casos de comorbidade tuberculose-diabetes identificados após o relacionamento, observou-se predominância do sexo masculino (57,2%), faixa etária de 40 a 59 anos (52,3%), raça/cor da pele preta/parda (68,4%), cinco a oito anos de estudo (78,4%), uso não regular de álcool (86,5%) e sorologia negativa para HIV (91,8%). Entre os casos de comorbidade registrados no banco Sinan-tuberculose, predominaram indivíduos do sexo masculino (63,1%), faixa etária de 40 a 59 anos (53,1%), raça/cor da pele preta/parda (56,1%), cinco a oito anos de estudo (87,0%), uso não regular de álcool (84,9%) e sorologia negativa para HIV (91,4%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com comorbidade tuberculose e diabetes *mellitus*, segundo origem do banco de dados e variáveis sociodemográficas. Brasil, 2007 a 2011.

Características*	Comorbidade tuberculose e diabetes <i>mellitus</i>		p**
	Relacionamento Sinan-tuberculose e Hipertensão e Diabetes Mellitus n (%)	Sinan-tuberculose n (%)	
Sexo	Masculino	1.820 (57,2)	<0,001
	Feminino	1.361 (42,8)	
Faixa etária	0-19	34 (1,1)	0,002
	20-39	385 (12,3)	
	40-59	1.643 (52,3)	
	60+	1.078 (34,3)	
Raça/cor da pele	Branca	876 (30,3)	<0,001
	Preta/parda	1.978 (68,4)	
	Outras	39 (1,3)	
Anos de estudo	≤ 4	428 (19,7)	<0,001
	5 a 8	1.705 (78,4)	
	> 8	43 (2,0)	
Uso regular de álcool	Sim	369 (13,5)	0,029
	Não	2.356 (86,5)	
HIV	Positivo	120 (8,2)	0,583
	Negativo	1.347 (91,8)	

\* Número de observações válidas

\*\* Teste qui-quadrado

- Sinan-Tuberculose: Sistema de Informação de Agravos de Notificação da tuberculose.

- Hipertensão: Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica.

- HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Na análise bivariada, para comparar os grupos com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes, foram analisados 338.825 registros de pessoas com tuberculose. Desse total, 7,2% tinham a comorbidade tuberculose e diabetes e 92,8% tinham somente a tuberculose. Do total de registros do sexo masculino (224.661), 6,8% apresentaram a comorbidade. Em relação ao sexo feminino, do total de registros (108.144), 8,1% tinham a comorbidade. Dentre as faixas etárias consideradas no estudo, a de maiores de 60 anos de idade foi a que apresentou a maior proporção de pessoas com a comorbidade, 17,6% e a proporção da raça/cor da pele branca entre os indivíduos com tuberculose e diabetes também foi a maior, 7,5%,

diferentemente das pessoas somente com tuberculose, onde outras raças/cores da pele foram mais prevalentes, 94,2%. Indivíduos com menos ou com quatro anos de estudo apresentaram a maior proporção entre aqueles com comorbidade e no grupo sem, a proporção maior foi de 95,3% nos com mais de oito anos de estudo. Todos esses estatisticamente significativos,  $p < 0,001$ . O uso do álcool foi a única variável não estatisticamente significativa, com valor de  $p = 0,735$ , com proporções semelhantes dentro de cada grupo. Chama-se atenção para o percentual de 1,1% das pessoas com comorbidade na faixa etária de 0 a 19 anos, possivelmente considerado erro de registro, devido a observação de outros campos nos mesmos indivíduos, como o uso regular de álcool (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos casos de tuberculose com e sem diabetes, segundo características sociodemográficas. Brasil, 2007 a 2011.

Características* (n)		Comorbidade tuberculose e diabetes <i>mellitus</i>		p (**)
		Sim	Não	
		n (%)	n (%)	
Sexo (338.805)	Masculino	15.230 (6,8)	209.431 (93,2)	<0,001
	Feminino	9.211 (8,1)	104.933 (91,9)	
Faixa etária (334.281)	0-19	331 (1,1)	29.245 (98,9)	<0,001
	20-39	3.303 (2,2)	146.358 (97,8)	
	40-59	12.763 (11,5)	98.681 (88,5)	
	60+	7.671 (17,6)	35.929 (82,4)	
Raça/cor (294.473)	Branca	8.698 (7,5)	106.966 (92,5)	<0,001
	Preta/parda	12.424 (7,2)	159.717 (92,8)	
	Outras	388 (5,8)	6.280 (94,2)	
Anos de estudo (210.177)	≤ 4 anos	1.852 (11,0)	14.917 (89,0)	<0,001
	5 a 8 anos	13.418 (7,2)	172.301 (92,8)	
	> 8 anos	362 (4,7)	7.327 (95,3)	
Álcool (333.346)	Sim	3.277 (6,5)	46.784 (93,5)	0,735
	Não	18.659 (6,6)	264.626 (93,4)	

(\*) Valores válidos

(\*\*) Teste qui-quadrado de Pearson

Quando analisadas as distribuições dos casos com e sem diabetes no tocante aos exames de diagnóstico, acompanhamento e

tratamento da tuberculose, observou-se que o resultado positivo da sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi de 2,9% no grupo com a comorbidade; e, o resultado negativo foi de 7,2% no grupo com diabetes. Em se tratando da baciloscopia da primeira amostra de escarro, a proporção do resultado negativo no grupo com comorbidade foi 6,4%; o resultado positivo nos indivíduos com TB e DM foi de 8,1%. O exame de raio x de tórax suspeito teve proporção de 7,6% entre as pessoas com comorbidade; o resultado normal do raio x foi em 5,1% das pessoas com comorbidade. No que se refere ao tipo de entrada – caso novo, as pessoas com comorbidade tiveram proporção de 7,4%; a proporção de indivíduos com recidiva de tuberculose foi 7,2% no grupo com comorbidade; e, o reingresso após abandono foi de 4,0% nos indivíduos com TB e DM. Na análise da situação de encerramento, considerando cura, abandono e óbito por tuberculose, no grupo com tuberculose e diabetes, as proporções foram de 7,4%, 4,1% e 10,2%, respectivamente. A associação com a comorbidade foi estatisticamente significativa, exceto na realização de tratamento supervisionado, cujo  $p=0,682$  (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos casos de tuberculose com e sem diabetes, segundo características de diagnóstico e tratamento. Brasil, 2007 a 2011.

Características* (n)		Comorbidade tuberculose e diabetes <i>mellitus</i>		p (**)
		Sim	Não	
		n (%)	n (%)	
HIV (198.941)	Positivo	1.086 (2,9)	36.180 (97,1)	<0,001
	Negativo	11.605 (7,2)	150.070 (92,8)	
Baciloscopia – 1ª amostra (269.718)	Positiva	14.737 (8,1)	167.661 (91,9)	<0,001
	Negativa	5.587 (6,4)	81.733 (93,6)	
Cultura de escarro (64.424)	Positiva	2.634 (6,6)	36.987 (93,4)	0,055
	Negativa	1.554 (6,3)	23.249 (93,7)	
Baciloscopia – 6º mês (92.716)	Positiva	214 (9,7)	2.000 (90,3)	0,002
	Negativa	7.126 (7,9)	83.376 (92,1)	
Raio x do tórax (286.243)	Normal	940 (5,1)	17.557 (94,9)	<0,001
	Suspeito	20.340 (7,6)	247.406 (92,4)	
Tratamento supervisionado (278.452)	Sim	9.512 (7,4)	118.531 (92,6)	0,682
	Não	11.235 (7,5)	139.174 (92,5)	
Tipo de entrada (322.861)	Caso novo	20.896 (7,4)	261.698 (92,6)	<0,001
	Recidiva	1.513 (7,2)	19.545 (92,8)	
	Reingresso após abandono	775 (4,0)	18.434 (96,0)	
Encerramento (279.694)	Cura	17.059 (7,4)	214.292 (92,6)	<0,001
	Abandono	1.536 (4,1)	35.839 (95,9)	
	Óbito por tuberculose	1.114 (10,2)	9.854 (89,8)	

(\*) Valores válidos

(\*\*) teste qui-quadrado de Pearson

- HIV: vírus da imunodeficiência humana.

A Tabela 6 apresenta a análise ajustada por meio do modelo hierárquico Poisson com variância robusta da associação entre a comorbidade tuberculose e diabetes e as variáveis independentes. A prevalência da comorbidade foi maior no sexo feminino (RP=1,31; IC 95% 1,27–1,35) quando comparada ao sexo masculino. O modelo hierárquico mostrou ainda que indivíduos das faixas etárias 40-59 anos e  $\geq 60$  anos apresentaram maior associação com a comorbidade, RP=11,70; IC 95% 10,21–13,39 e RP=17,49; IC 95% 15,26–20,05, respectivamente. Da mesma forma, aqueles com resultado positivo da baciloscopia–1ª amostra (RP=1,40; IC 95% 1,35–1,47). Ademais, indivíduos que apresentaram resultado

suspeito do exame de raio x do tórax também tiveram maior associação com a comorbidade (RP=1,22; IC 95% 1,09–1,37), se comparados aos indivíduos que apresentaram resultado normal no exame. Por sua vez, indivíduos com resultado positivo para o HIV foram menos associados à comorbidade (RP=0,53; IC 95% 0,49–0,58). Os casos de reingresso após abandono e abandono também foram inversamente associados nas pessoas com comorbidade, RP=0,66; IC 95% 0,57–0,76 e RP=0,79; IC 95% 0,72–0,87, respectivamente.

Tabela 6 – Análise multivariada hierárquica da associação entre a comorbidade tuberculose e diabetes e características sociodemográficas, de diagnóstico e tratamento no Brasil, 2007 a 2011.

Níveis	Características* (n)		Análise ajustada-modelo Poisson robusto		
			RP (**)	p	(IC:95%)
Nível 1	Sexo (338.805)	Masculino	1,00		
		Feminino	1,31	<0,001	1,27 - 1,35
	Faixa etária (334.281)	0-19	1,00		
		20-39	2,15	<0,001	1,86 - 2,47
		40-59	11,70	<0,001	10,21 - 13,39
		60+	17,49	<0,001	15,26 - 20,05
	Raça/cor (294.473)	Branca	1,00		
		Preta/parda	1,04	0,030	1,00 - 1,07
Outras		0,84	0,005	0,75 - 0,95	
Nível 2	HIV (198.941)	Negativo	1,00		
		Positivo	0,53	<0,001	0,49 - 0,58
	Baciloscopia – 1ª amostra (269.718)	Negativo	1,00		
		Positivo	1,40	<0,001	1,35 - 1,47
	Raio x do tórax (286.243)	Normal	1,00		
		Suspeito	1,22	0,001	1,09 - 1,37
Nível 3	Tipo de entrada (322.861)	Caso novo	1,00		
		Recidiva	0,87	<0,001	0,80 - 0,94
		Reingresso após abandono	0,66	<0,001	0,57 - 0,76
Nível 4	Encerramento (279.694)	Cura	1,00		
		Abandono	0,79	<0,001	0,72 - 0,87
		Óbito por tuberculose	0,95	0,426	0,84 - 1,08

(\*) Valores válidos

(\*\*) Razão de prevalência

- HIV: vírus da imunodeficiência humana.

## vi. Capítulo

### 6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, o relacionamento probabilístico entre as bases de dados possibilitou a melhoria da captação da informação sobre a comorbidade tuberculose-diabetes não registrada na base nacional do Sinan-tuberculose. Seus resultados evidenciam a importância do trabalho de integração do Sinan-tuberculose com outros bancos de dados, principalmente com aqueles que detêm informações dos agravos associados à tuberculose, caso da diabetes. (Oliveira, 2012). Mesmo sendo o Hiperdia o sistema utilizado para o cadastramento das pessoas com diabetes no período de 2002 a 2013 e existindo, no Sinan, a diabetes como campo-gravo associado à tuberculose, não foram encontrados estudos na literatura, tampouco publicações do Ministério da Saúde que abordassem o relacionamento entre esses bancos.

Mesmo diante da indisponibilidade, neste estudo, de computadores com memória suficiente para processar bancos de dados com grandes quantidades de registros, a divisão dos bancos em seis blocos possibilitou o relacionamento, no *Reclink*, entre o Sinan-tuberculose e o Hiperdia sem causar prejuízos aos resultados encontrados. Não obstante, para estudos futuros, recomenda-se utilizar uma estratégia mais eficiente de relacionamento das bases, por meio do emprego, em todos os passos, de uma chave de blocagem (indexação) formada de, no mínimo, quatro campos: *soundex* do primeiro nome, do último nome, do primeiro nome da mãe; ano de nascimento; sexo; e município de residência. A aplicação dessa estratégia no relacionamento de bases de dados permitiria a formação de diferentes chaves, com pelo menos quatro campos.

Uma alternativa para a vinculação dos bancos poderia ser a utilização do *Fine-Grained Record Integration and Linkage Tool* – FRIL, uma

ferramenta de código aberto que também permite esse relacionamento. A ferramenta estende ferramentas de vinculação de registro tradicionais com um conjunto de parâmetros.

Independentemente da região onde estudos foram realizados, há um risco aumentado de tuberculose entre as pessoas com diabetes. Estudo realizado na Índia sugeriu que 14,8% dos casos de tuberculose podem ser atribuíveis à diabetes (Stevenson, 2007b). Nos Estados Unidos, em 1991, estudo revelou que o risco de tuberculose associado à diabetes *mellitus* entre os hispânicos de meia-idade foi de 25,2% (Pablos-Mendez, 1997). Entre os casos de tuberculose notificados em 2009 no Sinan, Reis-Santos *et al.* encontrou uma prevalência de diabetes de 5,4%, abaixo dos achados neste estudo, 7,2%, para o período (Reis-Santos, 2013). Em outro estudo no Texas, nas fronteiras com o México, pessoas com diabetes tinham quase duas vezes mais probabilidade de ter tuberculose (Perez, 2006).

Diferentemente de outros achados que mostraram não existir diferença nas frequências entre sexo quando comparados os grupos com e sem a comorbidade ou apontarem uma maior proporção do sexo masculino entre aqueles indivíduos com comorbidade, (Ruslami, 2010; Singla, 2006; Ponce-De-Leon, 2004), neste estudo houve a predominância do sexo feminino, provavelmente pelo maior percentual de mulheres relatarem o diagnóstico de diabetes nas Unidades Básicas de Saúde do Sistema Único de Saúde (Ministério da Saúde, 2014; Silva, 2011).

Na Índia, Indonésia, Malásia, Arabia Saudita, Taiwan e México estudos demonstraram a predominância da comorbidade com o avanço da idade. Resultado semelhante encontrado neste estudo, possivelmente devido a uma associação de diabetes *mellitus* tipo 2 com idade mais avançada (Singla, 2006; Ponce-De-Leon, 2004; Jain, 2006; Alisjahbana, 2007; Chang, 2011; Guptan, 1984; Tripathy, 1984; Raghuraman, 2014).

Quando se fala em escolaridade entre as pessoas com comorbidade, observou-se neste estudo que indivíduos com quatro anos ou menos de escolaridade apresentaram a maior proporção. No grupo sem comorbidade, as pessoas com mais de oito anos de estudo tiveram maior

proporção. Ainda no grupo com comorbidade, as pessoas com raça/cor da pele branca foram mais prevalentes, achados semelhantes no estudo de Reis-Santos (Reis-Santos, 2013).

Em se tratando dos exames radiológicos, alguns estudos não encontraram diferenças nos padrões de raio-x suspeitos de tuberculose pulmonar em pessoas com e sem diabetes (Morris, 1992), diferentemente de outros estudos, cujos achados demonstraram características radiográficas atípicas nos indivíduos com a comorbidade (Rawat, 2011; Bukhary, 2008; Kishan, 2010; Pereira e Silva, 1985).

O presente estudo revelou que a baciloscopia da primeira amostra de escarro apresentou maior frequência de resultado positivo no grupo com comorbidade, do mesmo modo que em outros estudos (Reis-Santos, 2013; Alisjahbana, 2007; Restrepo, 2007; Guler, 2007; Araújo, 1990). Além disso, a diabetes *mellitus* pode afetar negativamente o resultado do tratamento da tuberculose (Ponce-De-Leon, 2004; Bukhary, 2004; Mboussa, 2003).

Em relação à recidiva da tuberculose em pessoas com diabetes, os achados em alguns estudos têm sido variados. Alguns relataram uma maior recidiva em indivíduos com diabetes (Mboussa, 2003; Morsy, 2003) e outros relataram não existir diferença (Singla, 2006; Kameda, 1990; Zhang, 2009).

Semelhante aos achados no estudo de Reis-Santos, em 2009, este estudo também revelou que indivíduos com a comorbidade menos frequentemente tiveram reingresso após o abandono do tratamento da TB, possivelmente porque também abandonam menos o tratamento (Reis-Santos, 2013), uma vez que o abandono ao tratamento no grupo com comorbidade foi fator protetor, provavelmente porque as pessoas com diabetes têm um maior vínculo com as unidades básicas de saúde. Isso se deve, porque desde a década do ano 2000, o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes *Mellitus*, do Ministério da Saúde propôs a atualização dos profissionais da rede básica, com garantia de diagnóstico e ações para ampliar a adesão das pessoas com diabetes

nas unidades de saúde para tratamento e acompanhamento (Ministério da Saúde, 2001).

A discordância de registros encontrada entre os dois sistemas demonstra a necessidade de melhorar a integração e o fluxo de dados entre sistemas de informações em saúde, também observada em estudos com outros sistemas oficiais (Bartholomay, 2014; Queiroz, 2010).

Como limitação deste estudo, uma vez que na ficha do Sinan, o campo 'agravo associado à tuberculose' não é de preenchimento obrigatório, pode-se citar o grande percentual em branco desse registro. Assim, é possível que esta análise esteja prejudicada e, por conseguinte, o desconhecimento das pessoas sobre a comorbidade tenha dificultado uma melhor assistência, além de prejudicar a investigação intradomiciliar de novos casos. Ressalta-se que o registro do referido campo é de extrema importância: o aumento dessa comorbidade vem crescendo e as condutas clínicas e o monitoramento dos casos tornam-se cada dia mais necessários. Destaca-se ainda como limitação a não completude de variáveis utilizadas para o relacionamento e a utilização de dados secundários, e conseqüentemente, a possibilidade de subnotificações, não se podendo afirmar que o universo de pessoas com as duas doenças esteja representado na base única de dados.

Ainda em relação aos altos percentuais de *missing* em algumas variáveis, como 'cultura de escarro' (81,0%) ou 'baciloscopia após sexto mês de tratamento' (72,6%), que incluem a não realização desses exames, reforça-se a importância de uma vigilância mais atuante e do cumprimento das normas preconizadas pelo Ministério da Saúde. A realidade demonstrada foi observada também em outros estudos, demonstrando a necessidade do monitoramento permanente e da avaliação de completude dos campos para qualificar os sistemas de informações em saúde (Braz, 2013).

## vii. Capítulo

### 7. CONCLUSÕES

Frente à gravidade da situação mundial e nacional do perfil epidemiológico da tuberculose e de resultados de cura e de abandono inferiores aos ideais (85% e <5%, respectivamente), incluindo aqueles nas pessoas expostas à diabetes, tornam-se necessárias medidas mais efetivas nos três âmbitos da gestão pública, para romper a cadeia de transmissão da doença. Além disso, se as devidas medidas de prevenção e promoção da saúde não forem aplicadas oportunamente, a tendência de redução da tuberculose pode ser afetada pelo crescimento da comorbidade tuberculose e diabetes *mellitus* no mundo e no Brasil.

Os resultados do presente estudo reiteram a importância de relacionar informações advindas de diferentes sistemas de informações em saúde, principalmente na detecção e qualificação de casos registrados em outros sistemas, não captados pela vigilância da doença –, contribuindo para o aperfeiçoamento da gestão no Sistema Único de Saúde. Além disso, a aplicação desses relacionamentos de bancos de dados pode se transformar em uma ferramenta importante para o monitoramento da situação de saúde das pessoas com tuberculose e com diabetes em tratamento.

Destacam-se os principais achados após a análise da associação entre a comorbidade tuberculose e diabetes e as características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento: maior associação com a comorbidade no sexo feminino, em indivíduos das faixas etárias 40-59 anos e  $\geq 60$  anos, aqueles com resultado positivo da baciloscopia–1ª amostra e em indivíduos que apresentaram resultado suspeito do exame de raio x do tórax. Por sua vez, indivíduos com resultado positivo para o HIV, reingresso após abandono e abandono ao tratamento da tuberculose foram menos associados à comorbidade.

Apesar de muito já ter sido feito, os resultados deste estudo podem ainda apontar para a importância da implantação e do monitoramento de medidas mais efetivas nos três âmbitos da gestão pública, incluindo adoção de atividades de promoção à saúde e de medidas que favoreçam a prevenção e o diagnóstico precoce da comorbidade, com investimentos em futuras pesquisas e no cuidado integral da população.

Em conclusão, este estudo permitiu também conhecer e analisar as características sociodemográficas e do diagnóstico e tratamento das pessoas com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes, no período proposto, descrevendo o método utilizado para o relacionamento das bases de dados e a associação entre os principais indicadores de interesse, reforçando a importância de ações integradas de cuidado nos serviços de saúde para evitar futuros casos e mudar o cenário dessa desafiadora comorbidade, além de ter confirmado a hipótese de que existem diferenças nas características sociodemográficas e do diagnóstico e tratamento da tuberculose em pessoas com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes.

## viii. Capítulo

### 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, *et al.* The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:428-35.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Rev (Alex).* 2010;33(1):S62-9.
3. Araújo JD. Polarização epidemiológica no Brasil. *Epidemiol. serv. saúde.* 2012;21(4):533-538. Retratação. *Inf. epidemiol. SUS.* 1992;1(2):6-15.
4. Araújo LMB, Costa MS, Barcia T, Pinheiro E, Cruz Filho A, Silva IS, *et al.* Tuberculose e diabete melito. *J. bras. pneumol.* 1990;16(4):193-6.
5. Bailey SL, Grant P. The tubercular diabetic: the impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control. *Clin Med (Lond).* 2011;11(4):344-7.
6. Bartholomay P, Oliveira GP, Pinheiro RS, Vasconcelos AMN. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados. *Cad. saúde pública.* 2014;30(11):2459-69.
7. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;54:307-10.
8. Bhattacharyya R, Banerjee D. Glycation of calmodulin binding domain of iNOS may increase the chance of occurrence of tuberculosis in chronic diabetic state. *Bioinformation.* 2011;7(7):324-27.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 18 fev 2016b; Seção 1:23.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n.º 02/SPS/SE, de 05 de março de 2002. Disponibiliza, no âmbito da atenção básica, instrumento de cadastro e acompanhamento dos portadores de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, Sishiperdia, para utilização pelos municípios. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 20 mar 2002a; Seção 1:38.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n.º 112/SPS/SE, de 19 de junho de 2002. Aprova o fluxo de alimentação da base nacional do Hiperdia, obrigatório para todos os municípios que aderirem ao Programa de Assistência Farmacêutica à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus conforme estabelecido no anexo da Portaria. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 20 jun 2002b; Seção 1:60.
12. Braz RM, Oliveira PTR, Reis AT, Machado NMS. Avaliação da completude da variável raça/cor nos sistemas nacionais de informação em saúde para aferição da equidade étnico-racial em indicadores usados pelo Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde. Saúde debate. 2013;37(99):554-62.
13. Bukhary ZA. Rediscovering the Association Between Tuberculosis and Diabetes Mellitus: A Perspective. J T U Med Sc. 2008;3(1):1-6.
14. Chang JT, Dou HY, Yen CL, Wu YH, Huang RM, Lin HJ, *et al.* Effect of type 2 diabetes mellitus on clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: A potential role in the emergence of multi-drug resistance. J Formos Med Assoc. 2011; 110:372-81.

15. Coeli CM, Camargo Jr KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. Rev. bras. epidemiol. 2002;5(2):185-96.
16. Deshmukh PA, Shaw T. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. Ind J Tuberc. 1984;31:114-7.
17. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet Infect Dis. 2009;9(12):737-46.
18. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. Am J Trop Med Hyg. 2009;80(4):634-9.
19. Dye C, Bourdin TB, Lönnroth K, Roglic G, Williams BG. Nutrition, diabetes and tuberculosis in the epidemiological transition. PLoS One. 2011;6(6):e21161.
20. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA. 1999;282(7):677-86.
21. Ferreira CLRA, Ferreira MG. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde—análise a partir do sistema Hiperdia. Arq. bras. endocrinol. metab. 2009;53(1):80-6.
22. Ferreira SMB, Silva AMC, Botelho C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá- MT- Brasil. J. bras. pneumol. 2005;31(5):427-35.
23. Franco TB, Merhy EE. Programa de Saúde da Família (PSF): Contradições de um Programa destinado à mudança do modelo tecnoassistencial. In: Merhy EE, *et al.* O trabalho em saúde: olhando e experienciando o SUS no cotidiano. 2007;4:55-124.
24. Graboys V, Ferreira SCC. Gestão em Saúde: perspectiva e desafios para a construção da integralidade. In: Ferreira SCC, Moken MM, organizadores. Gestão em Saúde: contribuições para a análise da integralidade. Rio de Janeiro: EPSJV. 2009;157-71.

25. Guler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract.* 2007;61:231-5.
26. Gupta S, Shenoy VP, Bairy I, Srinivasa H, Mukhopadhyay C. Diabetes mellitus and HIV as co-morbidities in tuberculosis patients of rural south India. *J Infect Public Health.* 2011;4(3):140-4.
27. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and Diabetes: An Appraisal. *Ind J Tub.* 2000;47(3):2-8.
28. Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: epidemiology and public health implications. A systematic review. *BMC Public Health.* 2011;11:564.
29. Hanson CL. Tuberculosis, poverty and inequity: a review of the literature and discussion of issues. Stop TB Partnership. Geneva: World Health Organization;2002.
30. Harries AD, Billo N, Kapur A. Links between diabetes mellitus and tuberculosis: should we integrate screening and care? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;103(1):1-2.
31. Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lönnroth K, Li L, Wilson N, *et al.* The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(11):1436-45.
32. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, seventh edition.* Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
33. Jain MK, Baghel PK, Agrawal R. Study of impaired glucose tolerance in pulmonary tuberculosis. *Indian J Community Med.* 2006;31(3):137-9.
34. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):e152.
35. Kameda K, Kawabata S, Masuda N. Follow-up study of short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus. *Kekkaku.* 1990;12(12):791-803.

36. Kishan J, Garg K. Tuberculosis and diabetes mellitus: a Case Series of 100 Patients. SAARC J Tuber Lung Dis HIV/Aids. 2010;7(2):34-8.
37. Klafke A, Duncan BB, Rosa RS, Moura L, Malta DC, Schmidt MI. Mortalidade por complicações agudas do diabetes melito no Brasil, 2006-2010. Epidemiol. serv. saúde. 2014;23(3):455-62.
38. Leite IDC, Schramm JMDA, Gadelha AMJ, Valente JG, Campos MR, Portela MC, *et al.* Comparação das informações sobre as prevalências de doenças crônicas obtidas pelo suplemento saúde da PNAD/98 e as estimadas pelo estudo Carga de Doença no Brasil. Ciênc. saúde coletiva. 2002;7(4):733-41.
39. Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):730-39.
40. Lucena FFA, Fonseca MGP, Sousa AIA, Coeli CM. O relacionamento de bancos de dados na implementação da vigilância da aids. Relacionamento de dados e vigilância da aids. Cad. saúde pública. 2006;14(2):305-312.
41. Machado JP, Silveira DP, Santos IS, Piovesan MF, Albuquerque C. Aplicação da metodologia de relacionamento probabilístico de base de dados para a identificação de óbitos em estudos epidemiológicos. Ver. bras. Epidemiol. 2008;11(1):43-54.
42. Maciel ELN, Sales CMM. A vigilância epidemiológica da tuberculose no Brasil: como é possível avançar mais? Epidemiol. serv. saúde. 2016;25(1):175-8.
43. Marcolino ABL, Nogueira JA, Ruffino-Netto A, Moraes RM, Sá LD, Villa TCS, *et al.* Avaliação do acesso às ações de controle da tuberculose no contexto das equipes de saúde da família de Bayeux - PB. Rev. bras. epidemiol. 2009;12(2):144-57.
44. Martens GW, Arikan MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007;37(5):518-24.

45. Mathema B, Pande SB, Jochem K, Houston RA, Smith I, Bam DS, *et al.* Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:912-9.
46. Mboussa J, Monabeka H, Kombo M, Yokolo D, Yoka-Mbio A, Yala F. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics. *Rev. pneumol. clin.* 2003;12(1):39-44.
47. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília: 2013. 160 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n.36).
48. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
49. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Volume único. Brasília: Ministério da Saúde, 2016c.
50. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.
51. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras microbactérias. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
52. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. *Bol Epidemiol.* 2016a;47(13):1-15.
53. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. 63 p.:il.
54. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Roteiro para análise da base de dados de tuberculose do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan e cálculo de

- indicadores básicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Doenças Endêmicas, Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
55. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para as doenças crônicas por inquérito telefônico, VIGITEL 2014. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.
  56. Ministério da Saúde (BR). Grupo Hospitalar Conceição Tuberculose na atenção primária à saúde. Porto Alegre: Hospital Nossa Senhora da Conceição, 2011b.
  57. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus da Atenção Básica (Hiperdia). Brasília: 2015c [citado em 2016 jul 21]. Disponível em: <http://hiperdia.datasus.gov.br/>.
  58. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2014.
  59. Morris JT, Seaworth BJ, McAllister CK. Pulmonary tuberculosis in diabetics. *Chest*. 1992;102:539-41.
  60. Morsy AM, Zaher HH, Hassan MH, Shouman A. Predictors of treatment failure among tuberculosis patients under DOTS strategy in Egypt. *East Mediterr Health J*. 2003;12(4):689-701.
  61. Natal S, Valente J, Gerhardt G, Penna ML. Situação bacteriológica dos doentes de tuberculose que abandonaram o tratamento. *Bol. pneumol. sanit*. 1999;7:65-78.
  62. O'Brien RJ, Nunn PP. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1055-58.

63. Odone A, Houben RMGJ, White RG, Lönnroth K. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):754-64.
64. Oliveira GP, Pinheiro RS, Coeli CM, Barreira D, Codenotti SB. Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. *Rev. bras. epidemiol.* 2012;15:468-77.
65. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1990;71:135-8.
66. Organização Mundial da Saúde. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação. Brasília: OMS, 2003.
67. Organização Pan-Americana da Saúde. Manejo conjunto de tuberculose e diabetes mellitus: enfoque colaborativo nos serviços de saúde das cidades de Tijuana (México) e a Bahia e São Paulo (Brasil), 2012. Brasília: OPAS; 2012 [citado em 2016 jul 21]. Disponível em:  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=22820&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22820&Itemid=) Acesso em 21 jul. 2016.
68. Orofino RDL, Dalcolmo M, Brasil PEAD, Trajman A, Schmaltz CAS, Rolla VC. Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose. *J. bras. pneumol.* 2012;38(1):88-97.
69. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The Role of Diabetes Mellitus in the Higher Prevalence of Tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health.* 1997;87(4):574-9.
70. Pereira e Silva, Araujo Neto CA, Ramos EAG. Tuberculose pulmonar de apresentação atípica e diabetes mellitus. *J. bras. pneumol.* 1985;11:164.
71. Peres SV, Latorre MRDO, Michels FAS, Tanaka LF, Coeli CM, Almeida MF. Determinação de um ponto de corte para a identificação de pares verdadeiros pelo método probabilístico de linkage de base de dados. *Cad. saúde colet.* 2014;22(4):428-36.

72. Perez A, Brown HS, Restrepo BI. Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:604-11.
73. Pérez-Navarro LM, Fuentes-Domínguez F, Morales-Romero J, Zenteno-Cuevas R. Factors associated to pulmonar tuberculosis in patients with diabetes mellitus from Vera Cruz, México. *Gac Med Mex.* 2011;147(3):219-25.
74. Pneumologia e Tisiologia SB. Consenso sobre tuberculose: abandono do tratamento. *Jornal de Pneumologia.* 1997;23:313-16.
75. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia ML, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, *et al.* Tuberculosis and Diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1584-90.
76. Punggrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sorensen HT. Practice of directly observed treatment (DOT) for tuberculosis in southern Thailand: comparison between different types of DOT observers. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:389-95.
77. Queiroz OV, Júnior AAG, Machado CJ, Andrade EIG, Júnior WM, Acúrcio FA, *et al.* Relacionamento de registros de grandes bases de dados: estimativa de parâmetros e validação dos resultados, aplicados ao relacionamento dos registros das autorizações de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade com os registros de sistema de informações hospitalares. *Cad. saúde colet.* 2010;18(2):298-308.
78. Queiroz OV, Júnior AAG, Machado CJ, Andrade ELG, Júnior WM, Acúrcio FA, *et al.* A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) - Brasil, 2000-2004. *Epidemiol. serv. saúde.* 2009; 18(2):107-20.

79. Raghuraman S, Vasudevan KP, Govindarajan S, Chinnakali P, Panigrahi KC. Prevalence of Diabetes Mellitus among Tuberculosis. *N Am J Med Sci.* 2014;6(1):30.
80. Rawat J, Sindhwani G, Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of non diabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung.* 2011;28(3):187-90.
81. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, *et al.* Socio-Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e62604.
82. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, Salinas A, Rahbar MH, Mora F, *et al.* Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):634-41.
83. Restrepo BI, Fisher-Hock SP, Crespo JG, *et al.* Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect.* 2007;135:483-91.
84. Rieder HL. Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde. 2001;168.
85. Rosa, R. S. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. *Epidemiol. serv. saúde.* 2008;17(2):131-4.
86. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, Van Der Vem AJ, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health.* 2010;15(11):1289-99.
87. Santo AH. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro entre 1999 e 2001. *J. bras. pneumol.* 2006;32(6):544-52.
88. Santos MAS, Oliveira MM, Andrade SSCA, Nunes ML, Malta DC, Moura L. Tendências da morbidade hospitalar por doenças crônicas

- não transmissíveis no Brasil, 2002 a 2012. *Epidemiol. serv. saúde.* 2015;24(3):389-98.
89. Seiscento M. Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. *Pulmão RJ.* 2012;21(1):23-6.
  90. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
  91. Silva ZP, Ribeiro MCSA, Barata RB, Almeida MF. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização dos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), 2003-2008. *Ciênc. saúde coletiva.* 2011;16(9):3807-16.
  92. Silveira DP, Artmann E. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. *Ver. saúde pública.* 2009;43(5):875-82.
  93. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;12(1):74-9.
  94. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C, *et al.* Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? *Chronic Illn.* 2007;3(3):228-45.
  95. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, *et al.* Diabetes and tuberculosis: the impact of the DM epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health.* 2007;7(1):234.
  96. Torrens AW. Efetividade do Programa Bolsa Família na cura da tuberculose. Brasília. Dissertação [Mestrado em Medicina Tropical] - Universidade de Brasília; 2015.
  97. Trigueiro JVS, Nogueira JA, Sá LD, Palha PF, Villa TCS, Trigueiro DRSG. Controle da tuberculose: descentralização, planejamento local e especificidades gerenciais. *Rev. latinoam. enferm.* 2011;19(6):1289-96.

98. Tripathy SR, Kar KP, Chakraborty DC, Mazumdar AK. Diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis – a prospective study. *Ind J Tuberc.* 1984;31:122-5.
99. Vieira AA, Ribeiro SA. Adesão ao tratamento da tuberculose após a instituição da estratégia de tratamento supervisionado no município de Carapicuíba, Grande São Paulo. *J. bras. pneumol.* 2011;37(2):223-31.
100. Wild S, Sicree R, Roglic G, King H, Green A. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 200 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-53.
101. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Switzerland: WHO;2009.
102. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2012. Geneva: WHO;2012.
103. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO;1999.
104. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: WHO; 2016.
105. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. 20th edition. Geneva: WHO;2015.
106. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO;2016.
107. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO;2016.
108. Zhang Q, Xiao H, Sugawara I. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at Shanghai pulmonary hospital, China. *Jpn J Infect Dis.* 2009;12(5):390-1.

## APÊNDICES

1. Apêndice I. Artigo 1 (aprovado) – Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças.

**Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças \***

**Tuberculosis and diabetes: a databases probabilistic linkage to study the association between the diseases**

**La tuberculosis y la diabetes: la relación probabilística de las bases de datos para estudiar la asociación entre la enfermedades**

**Título resumido:** *Integração de bases de dados de tuberculose e diabetes*

**Ricardo Gadelha de Abreu<sup>1</sup>**

**Artur Iuri Alves de Sousa<sup>2</sup>**

**Maria Regina Fernandes de Oliveira<sup>3</sup>**

**Mauro Niskier Sanchez<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF, Brasil

<sup>2</sup> Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília-DF, Brasil

<sup>3</sup> Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília-DF, Brasil

<sup>4</sup> Universidade de Brasília, Departamento de Saúde Coletiva, Brasília-DF, Brasil

**Endereço eletrônico de todos os autores:**

ricardo.gadelha@gmail.com

aia.desousa@gmail.com

regifer@unb.br

mauro.sanchez4@gmail.com

**Autor correspondente:**

Ricardo Gadelha de Abreu, CA09, lotes 1, 3 e 5, torre 3, 206, Lago Norte, Brasília-DF, CEP 71503-509, ricardo.gadelha@gmail.com, (61)8104.1230, (61)3213.8375.

\* Este artigo compõe a tese de Doutorado em Medicina Tropical de Ricardo Gadelha de Abreu, defendida junto à Universidade de Brasília em 2016.

**Resumo**

**Objetivo:** descrever o perfil dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil.

**Métodos:** estudo descritivo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – tuberculose (Sinan-tuberculose) e do Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica (Hiperdia), de 2007 a 2011; o relacionamento probabilístico foi realizado com auxílio do *software* Reclink.

**Resultados:** foram encontrados 24.443 casos de comorbidade, incluindo 3.181 não registrados no Sinan-tuberculose; do total de casos recuperados, predominaram indivíduos do sexo masculino (57,2%), faixa etária de 40 a 59 anos (52,3%), raça/cor da pele preta/parda (68,4%), cinco a oito anos de estudo (78,4%), uso não regular de álcool (86,5%) e sorologia negativa para o vírus da imunodeficiência humana – HIV (91,8%).

**Conclusão:** os casos captados tiveram perfil semelhante àqueles registrados Sinan-tuberculose e o relacionamento dos dados de diferentes sistemas de informações possibilitou a detecção de casos não captados pela vigilância.

**Palavras-chave:** Tuberculose; Diabetes *Mellitus*; Sistemas de Informação; Relacionamento Probabilístico; Epidemiologia descritiva.

## **Abstract**

**Objective:** To describe the profile of cases of tuberculosis and diabetes comorbidity in Brazil.

**Methods:** A descriptive study of linkage data on Brazilian national surveillance system (Sinan- tuberculosis) with the information of the Hypertension and Diabetes Mellitus Primary Care Clinical Management System, 2007-2011. Probabilistic linkage was done with Reclink software.

**Results:** 24,443 cases of comorbidity were recovered, including 3,181 cases y not registered in SINAN- tuberculosis. Of the total number of recovered cases predominated males (57.2%), aged 40-59 years (52.3%), black/brown (68.4%), five to eight years of study (78.4%), do not use alcohol (86.5%) and negative serology for the aids virus (91.8%).

**Conclusion:** the cases raised had similar profile to SINAN-tuberculosis cases and the methodology was appropriate, given the need to link information from many different information systems, describing the detection of cases not captured by surveillance.

## **Key words**

Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Information Systems; Probabilistic Linkage; Epidemiology, Descriptive.

## **Resumen**

**Objetivo:** Describir el perfil de los casos de tuberculosis y diabetes comorbilidad en Brasil.

**Métodos:** estudio descriptivo de los datos de relación de la información de los casos de tuberculosis de la tuberculosis (Sinan-tuberculosis) y el Sistema de Gestión Clínica de Hipertensión y Diabetes Mellitus de atención primaria, 2007-2011. La relación probabilística se realizó con el software *Reclink*.

**Resultados:** Encontraron 24,443 casos de comorbilidad, incluyendo 3.181 casos no registrado en Sinan-tuberculosis. Del número total de casos recuperados predominaron varones (57,2%), edades entre 40-59 años

(52,3%), negro/ mulato (68,4%), cinco a ocho años de estudio (78,4%), no use alcohol (86,5%) y serología negativa para el virus del SIDA (91,8%).

**Conclusión:** los casos planteados fueron perfil similar a los casos de Sinan-tuberculosis y la metodología fue adecuada, dada la necesidad de vincular la información de diferentes sistemas de información, que describe la detección de los casos no recogidos por la vigilancia.

### **Palabras-clave**

Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Sistemas de Información; Relación Probabilística; Epidemiología, Descriptiva.

### **Introdução**

Tuberculose e diabetes são problemas de Saúde Pública de grande relevância. O risco de uma pessoa com diabetes desenvolver tuberculose pode representar de 2,44 a 8,33 vezes o mesmo risco para uma pessoa sem diabetes.<sup>1</sup> Ainda não foi encontrada explicação sobre a maior ocorrência da infecção pelo bacilo de Koch, causador da tuberculose, entre diabéticos. A comorbidade tuberculose-diabetes requer atenção e cuidados mais complexos, uma vez que a diabetes pode interferir no metabolismo dos fármacos antituberculose.<sup>2</sup>

A tuberculose é um agravo de notificação compulsória. As principais medidas para o controle da doença e interrupção de sua cadeia de transmissão são o diagnóstico e o tratamento correto e oportuno dos casos de tuberculose pulmonar.<sup>3,4</sup>

Em 2014, em todo o mundo, foram estimadas 9,6 milhões de pessoas com tuberculose: 5,4 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1 milhão de crianças. Entretanto, cerca de 6 milhões de casos novos da doença – menos de dois terços (62,5%) – foram notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS), indicando que 37,5% dos casos não foram diagnosticados ou não foram relatados. Para o mesmo ano de 2014, foram estimadas 1,5 milhões de mortes por tuberculose.<sup>5</sup>

De acordo com a OMS, em 2015, o Brasil foi um dos 22 países que concentraram 80% da carga mundial de tuberculose, ocupando a 18ª

posição em número absoluto de casos novos e a 22ª em relação ao coeficiente de incidência. Segundo o Ministério da Saúde, de 2003 a 2012, a taxa de incidência da tuberculose apresentou declínio de 38,7%; e a taxa de mortalidade, redução de 33,6%.<sup>5-7</sup>

O crescimento no número de pessoas com diabetes no mundo, de 171 milhões de casos em 2000 para uma estimativa de 440 milhões em 2030, pode representar um fator adicional a dificultar o controle da tuberculose.<sup>2</sup>

Em 2012, entre os países da América Central e do Sul, a prevalência de diabetes foi estimada em 26,4 milhões de pessoas, sendo projetada para 40 milhões em 2030. No Brasil, a prevalência de diabetes foi estimada em 4,6% no ano 2000 (8ª posição entre os referidos países). A estimativa para 2030 aponta uma prevalência de 11,3% (6ª posição) em 2030.<sup>8,9</sup>

No Brasil, os casos de tuberculose são registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). O cadastramento e o acompanhamento das pessoas com diabetes eram feitos pelo Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica (Hiperdia), até 2013. A partir de então, o Hiperdia foi substituído pelo e-SUS Atenção Básica, ou e-SUS AB: um processo de informatização qualificada, estratégia do Departamento de Atenção Básica, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, para reestruturar as informações da Atenção Básica oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>10-14</sup>

A crescente disponibilidade de sistemas informatizados capazes de armazenar dados de abrangência nacional, sem que haja um identificador unívoco nas bases de dados para associar registros dos diferentes sistemas de informações em saúde existentes, requer a utilização de metodologias que relacionem esses dados de forma a obter bases mais robustas para análises epidemiológicas.<sup>15,16</sup>

Visando garantir a qualidade das fontes de registro que auxiliam a vigilância da tuberculose, o relacionamento entre bases de dados justifica-se pela qualificação das informações de forma não onerosa e com baixo custo operacional, possibilitando detectar casos identificados por outros sistemas, embora não captados pela vigilância da doença.<sup>17-19</sup>

Este estudo objetivou descrever o perfil dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil, no período de 2007 a 2011.

## **Métodos**

Foi realizado estudo descritivo com dados dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil, obtidos a partir do relacionamento probabilístico das bases de dados do Sinan referentes às notificações por tuberculose (Sinan-tuberculose), e do Hiperdia, estas referentes aos registros de casos por diabetes. A base de dados do Sinan-tuberculose considerou os casos notificados de 1º/1/2001 até 31/12/2012, e a base de dados do Hiperdia, de 1º/1/2007 a 31/12/2011.

O Sinan-tuberculose é alimentado pela Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose, que contempla informações obtidas do caso, seu local de residência, a situação clínica e a classificação de acordo com seu tipo de entrada, entre outras. Para fins de vigilância epidemiológica, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose definiu como caso notificado no Sinan-tuberculose somente o caso confirmado da doença.<sup>20</sup>

O Hiperdia era utilizado para cadastramento e acompanhamento das pessoas com diabetes e/ou hipertensão atendidas na rede ambulatorial do SUS. Criado em 2002, o sistema permitia gerar informações que subsidiassem a aquisição, dispensação e distribuição de medicamentos para os cadastrados, além de contribuir para o planejamento eficaz de prevenção e controle de complicações nos indivíduos já diagnosticados com a doença.<sup>10-13</sup> O registro com entrada única da pessoa diagnosticada com diabetes no Hiperdia possibilitava sua identificação e vinculação às unidades de saúde ou equipes da Atenção Básica do SUS, que registravam os dados, permitindo a geração de informações sobre o desempenho e os resultados clínicos durante o acompanhamento.<sup>21</sup>

De acordo com a Portaria Conjunta nº 2, do Ministério da Saúde, de 05 de março de 2002, em seu art. 5º, o gestor municipal, para integrar o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus*, deveria assinar um Termo de Adesão responsabilizando-se por

integrar o programa de assistência farmacêutica, cadastrar e acompanhar as pessoas com essas doenças no Hiperdia, de forma a assegurar aos cadastrados o recebimento dos medicamentos padronizados prescritos.<sup>22</sup>

A alimentação da base de dados nacional do Hiperdia, a cargo dos municípios que aderiram ao Programa de Assistência Farmacêutica à Hipertensão Arterial e à Diabetes *Mellitus*, era feita via cadastramento dos usuários no Subsistema Centralizador Municipal do sistema ou mediante a exportação de dados de aplicativo próprio.<sup>13,23</sup>

Na fase de pareamento, para reduzir possíveis erros, realizou-se uma preparação prévia das bases com a exclusão de registros duplicados e a padronização (aplicação da mesma grafia para as primeiras sílabas de nomes com a mesma fonética) e codificação dos campos. Para melhorar a qualidade de campos de 'nome' utilizados no processo, foi necessária a remoção de informações ou caracteres, tais como &, #, @, entre outros equivocadamente adicionados ao nome da pessoa.

Visando obter uma base conjunta, contemplando os casos de tuberculose e diabetes, e diminuir o número de comparações entre os registros, foram utilizados, em ambas as bases, procedimentos probabilísticos estabelecidos pelo aplicativo Reclink versão 3.1.6.3160, empregando-se campos comuns para verificar se os registros pareados pertenciam ao mesmo indivíduo. Foram adotadas as seguintes rotinas para a padronização dos campos comuns: (i) comparação de 'nome da pessoa', 'nome da mãe' e 'data de nascimento', e aplicação de algoritmos para comparação aproximada de cadeias de caracteres, com o objetivo de contornar erros fonéticos e de grafia; (ii) blocagem, dividindo-se as bases em blocos mutuamente exclusivos, com comparações restritas aos registros de um mesmo bloco e otimização da comparação entre registros; (iii) cálculo de escores, para indicar o grau de concordância entre registros de um mesmo par; e (iv) definição de limiares para classificação dos pares de registros e sua identificação como verdadeiros ou não pares.<sup>24,25</sup>

Os procedimentos probabilísticos também foram aplicados na identificação de possíveis duplicidades na base de dados do Hiperdia. A rotina de

remoção de duplicidade não foi aplicada na base do Sinan-tuberculose, porque foi feita pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose previamente à cessão dos dados.

Para agilizar o processamento dos bancos, utilizou-se a blocagem em múltiplos passos, uma vez que os bancos somavam mais de 1.000.000 (1 milhão) de registros e os computadores utilizados não dispunham de memória e velocidade suficientes para o processamento de tantos dados. Assim, foi realizada uma divisão do banco do Hiperdia em seis blocos – considerando-se a primeira letra do nome da pessoa –, para serem relacionados com o banco Sinan-tuberculose:

1º Nomes iniciados por A até C

2º Nomes iniciados por D até I

3º Nomes iniciados por J até L

4º Nomes iniciados por M

5º Nomes iniciados por N até R

6º Nomes iniciados por S até Z

A comparação dos registros dentro de cada bloco considerou três passos:

- 1) Comparação do nome completo do paciente, nome completo da mãe do paciente e data de nascimento utilizando-se a chave de blocagem  
PBLOCO+UBLOCO+SEXO
- 2) Comparação do nome completo do paciente, nome completo da mãe do paciente e data de nascimento utilizando-se a chave de blocagem  
PBLOCO+UBLOCO
- 3) Comparação do nome completo do paciente, nome completo da mãe do paciente e data de nascimento utilizando-se a chave de blocagem  
PBLOCO+SEXO

Os relacionamentos probabilísticos requerem maior atenção aos pares duvidosos, situados na fronteira de incerteza, conhecida como zona cinza.<sup>26</sup>

Para maximizar a capacidade da ferramenta em identificar os pares verdadeiros, os parâmetros de relacionamento foram estimados com a aplicação da ferramenta disponível do Reclink – procedimentos ‘gera matriz’

e ‘calcula parâmetros’ – sobre as informações das próprias bases de dados, gerando a distribuição teórica do escore: -1,6843 a 30,0763.

Como as bases de dados eram muito extensas, utilizou-se a fração amostral de 1% com o propósito de escolher os melhores parâmetros no relacionamento, ou seja, a capacidade de melhor discriminar os pares dos não pares. Realizou-se uma inspeção na base, com o objetivo de identificar o melhor limiar para classificação dos pares: os registros com valores de escore maiores ou iguais a 24,9 foram considerados pares verdadeiros e os com escores inferiores a 24,9 foram considerados não pares ou pares duvidosos. Com os parâmetros estimados, alcançou-se um bom desempenho na identificação dos pares verdadeiros, permitindo supor que a revisão manual da chamada zona cinza não acrescentaria um volume substancial de registros ao conjunto dos pareados. Assim, optou-se por não revisar a zona cinza e chamar os pares duvidosos de não pares.<sup>27</sup>

Após o processamento dos seis blocos relacionados ao banco do Sinan-TB, os respectivos blocos foram juntados novamente, resultando em um único banco, cujas denominações para as origens dos dados foram codificadas por:

01 = banco Sinan-tuberculose

10 = banco Hiperdia

11 = banco comorbidade tuberculose-diabetes (relacionado)

Para o banco final, foram incluídos no estudo os códigos 01 e 11 (respectivamente: casos de tuberculose sem a comorbidade tuberculose-diabetes notificados no Sinan de 1º/1/2007 até 30 de junho de 2011; e casos com comorbidade tuberculose-diabetes – casos notificados no Sinan-tuberculose com a informação da associação com a diabetes e casos recuperados após o relacionamento dos bancos do Sinan-tuberculose e do Hiperdia). Foram considerados sem comorbidade os casos de tuberculose notificados no Sinan-tuberculose sem diabetes associada, ou seja, casos de tuberculose cuja variável ‘doenças e agravos associados – diabetes’ da ficha do Sinan apresentasse o código ‘2’ (Não); foram excluídos os casos com código ‘9’ (ignorado) ou sem preenchimento (em branco) para a mesma

variável. Para os casos com a comorbidade tuberculose-diabetes, foram considerados:

- caso de tuberculose notificado no Sinan em que a variável 'doenças e agravos associados – diabetes' apresentava o código '1' (Sim);
- caso de diabetes registrado no Hiperdia antes de o caso de tuberculose ser notificado no Sinan; e
- casos de diabetes e tuberculose registrados e notificados no mesmo ano em ambos os sistemas – Hiperdia e Sinan.

Foram excluídos os casos de tuberculose registrados no Sinan após junho de 2011, uma vez que os indivíduos diagnosticados no segundo semestre de 2011 deveriam concluir o tratamento recomendado (de seis meses) somente em 2012, período fora do estudo e sem informações dos registros de diabetes.

Para descrever o perfil sociodemográfico das pessoas com a comorbidade tuberculose-diabetes, foram consideradas as seguintes variáveis da ficha de notificação do Sinan-tuberculose:

- sexo (masculino; feminino);
- faixa etária (em anos: até 19; 20 a 39; 40 a 59; 60 ou mais);
- raça/cor de pele (branca; preta/parda; outras);
- escolaridade (em anos de estudo: até 4; 5 a 8; 8 ou mais);
- uso regular de álcool (sim; não); e
- sorologia para o vírus da imunodeficiência humana, o HIV (positivo; negativo).

As análises foram feitas pelo teste de qui-quadrado, para comparação das proporções entre o grupo do relacionamento e o do Sinan-tuberculose, considerando-se o nível de significância estatística de 5%.

As bases de dados nominais do Sinan e do Hiperdia foram disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e do Departamento de Informática do SUS (Datasus), mediante assinatura de Termo de Responsabilidade pelo pesquisador. O projeto da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de

Ciências da Saúde da Universidade de Brasília: Parecer nº 552.561, de 11 de março de 2014.

## **Resultados**

Após organização das bases, foram contabilizados 1.090.375 registros de casos de tuberculose e 1.246.137 cadastros de diabetes relativos ao período estudado. (Figura 1)

Do primeiro bloco, de A a C do banco Hiperdia, de 209.370 cadastros, foram removidas 13.347 duplicidades. Do segundo bloco, de D a I do banco Hiperdia, de 225.089 cadastros, foram removidas 15.497 duplicidades. Do terceiro bloco, de J a L do banco Hiperdia, de 238.660 cadastros, foram removidas 14.795 duplicidades. Do quarto bloco, letra inicial M do banco Hiperdia, de 284.337 cadastros, foram removidas 20.387 duplicidades. Do quinto bloco, de N a R do banco Hiperdia, de 146.261 cadastros, foram removidas 10.746 duplicidades. Por fim, do total do sexto bloco, de S a Z do banco Hiperdia, de 142.412 cadastros, foram removidas 9.148 duplicidades. Ao todo, foram removidas 83.920 duplicidades. Outrossim, do total de cadastros de diabetes (n=1.246.137), oito continham informação não válida no campo 'nome do indivíduo' para criação do bloco, sendo esses excluídos da análise.

Após o relacionamento entre os bancos do Sinan-tuberculose e do Hiperdia, foram encontrados 7.287 registros de pessoas em ambos os bancos, ou seja, com a comorbidade tuberculose-diabetes (Tabela 1):

- bloco 1 [A a C], 1.057 pares;
- bloco 2 [D a I], 987 pares;
- bloco 3 [J a L], 2.097 pares;
- bloco 4 [M], 1.765 pares;
- bloco 5 [N a R], 734 pares; e
- bloco 6 [S a Z], 647 pares.

Afinal, conforme a origem do banco (Sinan-tuberculose; relacionamento Sinan-Hiperdia) e considerando-se os critérios de inclusão de casos para o estudo, resultaram para análise 335.644 casos de tuberculose com ou sem

comorbidade no Sinan e 3.181 casos da comorbidade diabetes-tuberculose recuperados no relacionamento, ou seja, que não estavam com o campo da informação da associação tuberculose-diabetes assinalado no Sinan-tuberculose, totalizando 338.825 casos. Desse total, 314.382 não apresentavam a comorbidade e 24.443 tinham tuberculose e diabetes (21.262 provenientes do Sinan-tuberculose e 3.181 do banco relacionado) (Figuras 1 e 2).

Entre os casos de comorbidade tuberculose-diabetes identificados após o relacionamento, observou-se predominância do sexo masculino (57,2%), faixa etária de 40 a 59 anos (52,3%), raça/cor da pele preta/parda (68,4%), cinco a oito anos de estudo (78,4%), uso não regular de álcool (86,5%) e sorologia negativa para HIV (91,8%). Entre os casos de comorbidade registrados no banco Sinan-tuberculose, predominaram indivíduos do sexo masculino (63,1%), faixa etária de 40 a 59 anos (53,1%), raça/cor da pele preta/parda (56,1%), cinco a oito anos de estudo (87,0%), uso não regular de álcool (84,9%) e sorologia negativa para HIV (91,4%). Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os casos de comorbidade identificados após o relacionamento e os casos identificados exclusivamente no Sinan, no que concerne à sorologia para HIV (Tabela 2).

## **Discussão**

O relacionamento nominal de bases de dados é normalmente realizado com a aplicação de métodos probabilísticos que utilizam processos de pareamento de duas ou mais bases, com probabilidades de concordância – ou não – entre um conjunto de variáveis comuns a essas bases, buscando pares de registros referentes à mesma pessoa, ademais da padronização e qualificação dessas informações.<sup>28</sup>

No presente estudo, o relacionamento probabilístico entre as bases de dados possibilitou a melhoria da captação da informação sobre a comorbidade tuberculose-diabetes não registrada na base nacional do Sinan-tuberculose. Seus resultados evidenciam a importância do trabalho de integração do Sinan-tuberculose com outros bancos de dados,

principalmente com aqueles que detêm informações dos agravos associados à tuberculose, caso da diabetes.<sup>29</sup> Mesmo sendo o Hiperdia o sistema utilizado para o cadastramento das pessoas com diabetes no período de 2002 a 2013 e existindo, no Sinan, a diabetes como campo-agravo associado à tuberculose, não foram encontrados estudos na literatura, tampouco publicações do Ministério da Saúde que abordassem o relacionamento entre esses bancos.

Uma vez que na ficha do Sinan, o campo 'agravo associado à tuberculose' não é de preenchimento obrigatório, esse registro apresentou-se com grande percentual em branco. Assim, é possível que esta análise esteja prejudicada e por conseguinte, o desconhecimento das pessoas sobre a comorbidade tenha dificultado uma melhor assistência, além de prejudicar a investigação intradomiciliar de novos casos. Ressalta-se que o registro do referido campo é de extrema importância: o aumento dessa comorbidade vem crescendo e as condutas clínicas e o monitoramento dos casos tornam-se cada dia mais necessários.

A discordância de registros encontrada entre os dois sistemas demonstra a necessidade de melhorar a integração e o fluxo de dados entre sistemas de informações em saúde, também observada em estudos com outros sistemas oficiais.<sup>18,30</sup>

Mesmo diante da indisponibilidade, neste estudo, de computadores com memória suficiente para processar bancos de dados com grandes quantidades de registros, a divisão dos bancos em seis blocos possibilitou o relacionamento entre o Sinan-tuberculose e o Hiperdia sem causar prejuízos aos resultados encontrados. Não obstante, para estudos futuros, recomenda-se utilizar uma estratégia mais eficiente de relacionamento das bases, por meio do emprego, em todos os passos, de uma chave de blocagem (indexação) formada de, no mínimo, quatro campos: soundex do primeiro nome, do último nome, do primeiro nome da mãe; ano de nascimento; sexo; e município de residência. A aplicação dessa estratégia no relacionamento de bases de dados permitiria a formação de diferentes chaves, com pelo menos quatro campos.

Como limitações deste estudo, destacam-se a não completude de variáveis utilizadas para o relacionamento e a utilização de dados secundários, e conseqüentemente, a possibilidade de subnotificações, não se podendo afirmar que o universo de pessoas com as duas doenças esteja representado na base única de dados.

Entre os indivíduos com tuberculose e diabetes, assim como observaram outros estudos sobre tuberculose, houve predominância da raça/cor da pele preta/parda e do sexo masculino; diferentemente da diabetes no Brasil, para a qual a maior prevalência é feminina.<sup>5,6</sup> Possivelmente, as mulheres com diabetes registradas no Hiperdia mantiveram um maior vínculo com os serviços, daí sua maior participação no banco relacionado quando comparados os dois grupos de gênero.

Os resultados do presente estudo reiteram a importância de relacionar informações advindas de diferentes sistemas de informações em saúde, principalmente para a detecção e qualificação de casos registrados em outros sistemas – não captados pela vigilância da doença –, contribuindo para o aperfeiçoamento da gestão no SUS.

Em conclusão, a aplicação de relacionamentos de bancos de dados pode se transformar em uma ferramenta importante para o monitoramento da situação de saúde das pessoas com tuberculose e com diabetes em tratamento. Estudos futuros devem aprofundar o conhecimento dos diferentes perfis dessa comorbidade.

### **Contribuições dos autores**

Abreu RG e Sousa AIA contribuíram no delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, elaboração de versões preliminares e redação final do manuscrito.

Oliveira MRF e Sanchez MN contribuíram no delineamento do estudo, na interpretação dos dados e na revisão da redação.

Todos os autores aprovaram a versão final para publicação e se responsabilizam integralmente por seu conteúdo.

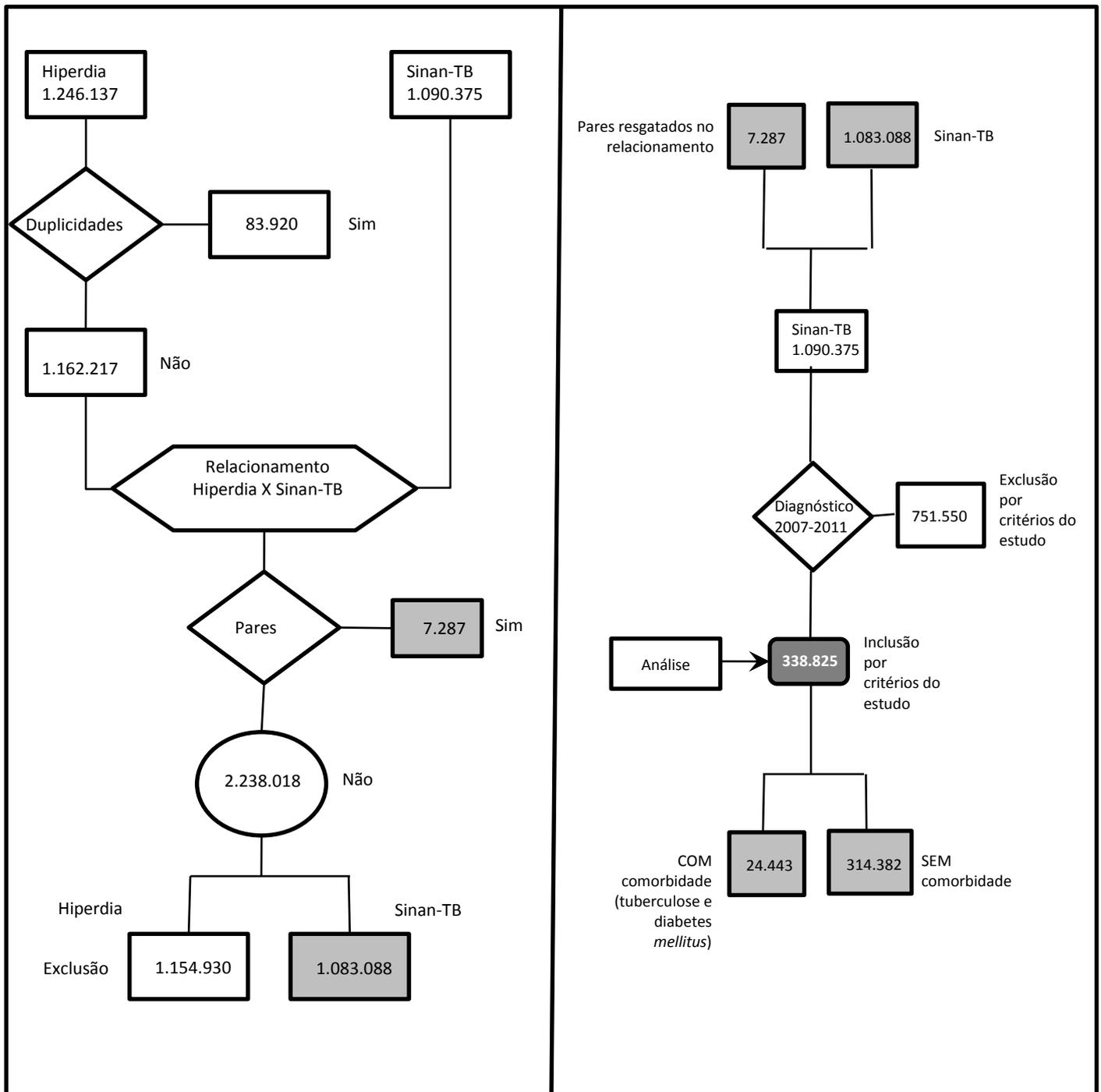
## Referências

1. Seiscento M. Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. *Pulmão RJ*. 2012; 21(1): 23-26.
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Manejo conjunto de tuberculose e diabetes mellitus: enfoque colaborativo nos serviços de saúde das cidades de Tlhuana (México) e a Bahia e São Paulo (Brasil).  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=22820&Itemid=.](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22820&Itemid=)
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2016 fev 18; Seção 1: 23.
4. Maciel ELN, Sales CMM. A vigilância epidemiológica da tuberculose no Brasil: como é possível avançar mais? *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2016 jan-mar; 25(1):175-178.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. 20th edition.
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 46. nº 9; 2015.
8. Organização Mundial da Saúde. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação. Brasília: Organização Mundial da Saúde; 2003.
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da

- peessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 160 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36).
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
  11. Laguardia J, Domingues CMA, Carvalho C, Lauerma CR, Macário E, Glatt R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiol Serv Saude*. 2004 jul-set; 13(3): 135-146.
  12. Ferreira CLRA, Ferreira MG. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde – análise a partir do sistema Hiperdia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53 (1): 80-86.
  13. Ministério da Saúde (BR). Hiperdia – Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos. Manual de Operação. Rio de Janeiro; 2002.
  14. Brasil. Ministério da Saúde. e-SUS Atenção Básica (e-SUS AB). Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/esus.php>.
  15. Machado JP, Silveira DP, Santos IS, Piovesan MF, Albuquerque C. Aplicação da metodologia de relacionamento probabilístico de base de dados para a identificação de óbitos em estudos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2008; 11(1): 43-54.
  16. Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo Jr KR. Conquistas e desafios para o emprego das técnicas de record linkage na pesquisa e avaliação em saúde no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015; 24(4):795-802.
  17. Pinheiro RS, Andrade VL, Oliveira GP. Subnotificação da tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): abandono primário de bacilíferos e captação de casos em outras fontes de informação usando linkage probabilístico. *Cad Saude Publica*. Rio de Janeiro; 2012 ago; 28(8): 1559-1568.
  18. Bartholomay P, Oliveira GP, Pinheiro RS, Vasconcelos AMN. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do

- relacionamento entre bases de dados. Cad Saude Publica. Rio de Janeiro; 2014 nov; 30(11): 2459-2469.
19. Pinheiro RS, Andrade VL, Oliveira GP. Subnotificação da tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): abandono primário de bacilíferos e captação de casos em outras fontes de informação usando linkage probabilístico. Cad. Saude Publica. 2012; 28(8): 1559-1568.
  20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
  21. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus da Atenção Básica (Hiperdia). Disponível em: <http://hiperdia.datasus.gov.br/>.
  22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n.º 02/SPS/SE, de 05 de março de 2002. Disponibiliza, no âmbito da atenção básica, instrumento de cadastro e acompanhamento dos portadores de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, Sishiperdia, para utilização pelos municípios. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2002 mar 20; Seção 1: 38.
  23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n.º 112/SPS/SE, de 19 de junho de 2002. Aprova o fluxo de alimentação da base nacional do Hiperdia, obrigatório para todos os municípios que aderirem ao Programa de Assistência Farmacêutica à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus conforme estabelecido no anexo da Portaria. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2002 jun 20; Seção 1: 60.
  24. Coeli CM, Camargo Jr KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. Rev Bras Epidemiol. 2002. 5(2).
  25. Lucena FFA, Fonseca MGP, Sousa AIA, Coeli CM. O relacionamento de bancos de dados na implementação da vigilância da aids. Relacionamento de dados e vigilância da aids. Cad Saude Publica. 2006; 14(2): 305-312.

26. Queiroz OV, Júnior AAG, Machado CJ, Andrade ELG, Júnior WM, Acúrcio FA *et al.* A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) - Brasil, 2000-2004. *Epidemiol Serv Saude.* 2009 abr-jun; 18(2):107-120.
27. Peres SV, Latorre MRDO, Michels FAS, Tanaka LF, Coeli CM, Almeida MF. Determinação de um ponto de corte para a identificação de pares verdadeiros pelo método probabilístico de linkage de base de dados. *Cad. Saude Colet.* 2014; 22 (4): 428-36.
28. Silveira DP, Artmann E. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. *Rev Saude Publica.* 2009; 43(5): 875-82.
29. Oliveira GP, Pinheiro RS, Coeli CM, Barreira D, Codenotti SB. Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2012; 15: 468-477.
30. Queiroz OV, Júnior AAG, Machado CJ, Andrade EIG, Júnior WM, Acúrcio FA *et al.* Relacionamento de registros de grandes bases de dados: estimativa de parâmetros e validação dos resultados, aplicados ao relacionamento dos registros das autorizações de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade com os registros de sistema de informações hospitalares. *Cad Saude Colet.* 2010; 18 (2): 298-308.



Legenda:

Sinan-TB: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Tuberculose

Hiperdia: Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica

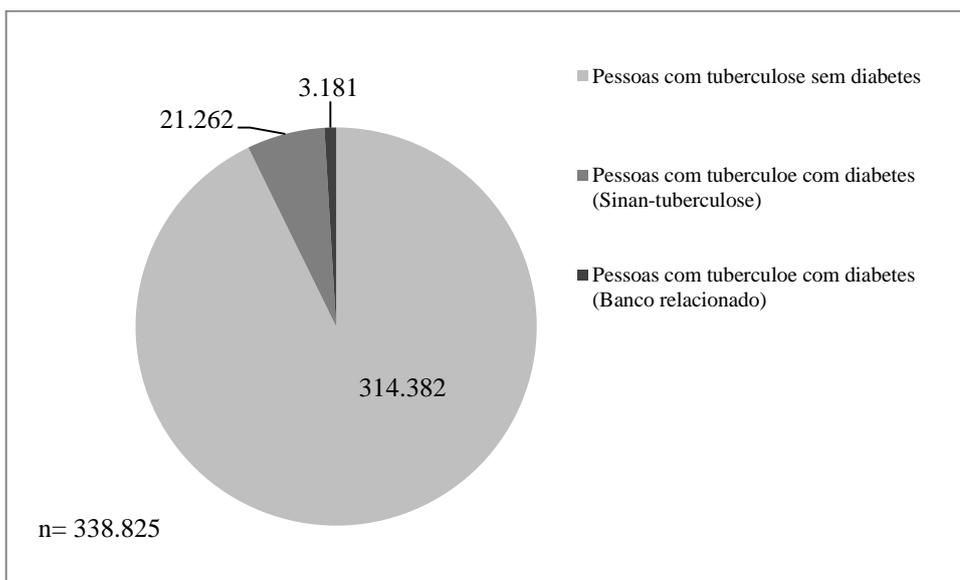
**Figura 1 – Fluxograma da base de dados das pessoas com tuberculose, com e sem a comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus***

**Tabela 1 – Número de pares encontrados após relacionamento entre os blocos dos bancos padronizados do Sinan-tuberculose<sup>a</sup> e do Hiperdia.<sup>b</sup> Brasil, 2007-2011**

<b>Blocos (iniciais dos nomes dos pacientes)</b>	<b>Total de casos nas bases de dados</b>	<b>Pares encontrados</b>
<b>A-C</b>	Hiperdia = 195.172 Sinan-tuberculose = 206.645	1.057
<b>D-I</b>	Hiperdia = 208.749 Sinan-tuberculose = 206.840	987
<b>J-L</b>	Hiperdia = 222.301 Sinan-tuberculose = 248.411	2.097
<b>M</b>	Hiperdia = 262.531 Sinan-tuberculose = 140.690	1.765
<b>N-R</b>	Hiperdia = 134.891 Sinan-tuberculose = 145.100	734
<b>S-Z</b>	Hiperdia = 132.736 Sinan-tuberculose = 135.498	647
<b>TOTAL de pares</b>		<b>7.287</b>

a) Sinan-tuberculose: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Tuberculose

b) Hiperdia: Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica



**Figura 2 – Número de indivíduos com tuberculose, com e sem diabetes, segundo base de dados de identificação da comorbidade. Brasil, 2007-2011**

**Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com comorbidade tuberculose-diabetes *mellitus* segundo origem do banco de dados e variáveis sociodemográficas. Brasil, 2007-2011**

Variáveis sociodemográficas <sup>a</sup>		Comorbidade tuberculose-diabetes <i>mellitus</i>		Valor de p <sup>d</sup>
		Relacionamento Sinan-tuberculose <sup>b</sup> e Hiperdia <sup>c</sup>	Sinan-tuberculose <sup>b</sup>	
		n (%)	n (%)	
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	1.820 (57,2)	13.410 (63,1)	<0,001
	<b>Feminino</b>	1.361 (42,8)	7.850 (36,9)	
<b>Faixa etária (em anos)</b>	<b>≤19</b>	34 (1,1)	297 (1,4)	0,002
	<b>20-39</b>	385 (12,3)	2.918 (13,9)	
	<b>40-59</b>	1.643 (52,3)	11.120 (53,1)	
	<b>≥60</b>	1.078 (34,3)	6.593 (31,5)	
<b>Raça/cor da pele</b>	<b>Branca</b>	876 (30,3)	7.822 (42,0)	<0,001
	<b>Preta/parda</b>	1.978 (68,4)	10.446 (56,1)	
	<b>Outras</b>	39 (1,3)	349 (1,9)	
<b>Escolaridade (em anos de estudo)</b>	<b>≤4</b>	428 (19,7)	1.424 (10,6)	<0,001
	<b>5-8</b>	1.705 (78,4)	11.713 (87,0)	
	<b>≥8</b>	43 (2,0)	319 (2,4)	
<b>Uso regular de álcool</b>	<b>Sim</b>	369 (13,5)	2.908 (15,1)	0,029
	<b>Não</b>	2.356 (86,5)	16.303 (84,9)	
<b>HIV <sup>e</sup></b>	<b>Positivo</b>	120 (8,2)	966 (8,6)	0,583
	<b>Negativo</b>	1.347 (91,8)	10.258 (91,4)	

a) Número de observações válidas

b) Sinan-tuberculose: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Tuberculose

c) Hiperdia: Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica

d) Teste de qui-quadrado

e) HIV: vírus da imunodeficiência humana

**2. Apêndice II. Versão preliminar do Artigo 2 – Comorbidade tuberculose e diabetes: associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento da tuberculose. Brasil, 2007 a 2011.**

**Comorbidade tuberculose e diabetes: associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento da tuberculose. Brasil, 2007 a 2011.**

**Comorbidity tuberculosis and diabetes: association with sociodemographic characteristics and diagnosis and treatment of tuberculosis. Brazil, 2007-2011.**

**La tuberculosis y la diabetes comorbilidad: asociación con características sociodemográficas y el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Brasil, 2007-2011.**

**Ricardo Gadelha de Abreu<sup>1</sup>**

**Lúcia Santana Rolim<sup>2</sup>**

**Artur Iuri Alves de Sousa<sup>3</sup>**

**Maria Regina Fernandes de Oliveira<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF, Brasil

<sup>2</sup> Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF, Brasil

<sup>3</sup> Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília-DF, Brasil

<sup>4</sup> Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília-DF, Brasil

## Resumo

**Objetivo:** analisar o perfil sociodemográfico e as características do diagnóstico e tratamento dos grupos de indivíduos com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes no Brasil. **Métodos:** estudo transversal, com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação e do Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica, no período de 2007 a 2011. Modelo de regressão de Poisson com variância robusta foi utilizado para estimar a razão de prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança. **Resultados:** a comorbidade estudada foi encontrada em 7,2% dos casos. Modelo hierárquico mostrou maior RP entre indivíduos do sexo feminino (RP=1,31; IC95% 1,27–1,35); maior associação nas faixas etárias 40-59 anos e  $\geq 60$  anos (RP=11,70; IC95% 10,21–13,39 e RP=17,49; IC95% 15,26–20,05) e com resultado positivo da baciloscopia–1ª amostra (RP=1,40; IC95% 1,35–1,47). Reingresso após abandono e abandono foram inversamente associados na comorbidade (RP=0,66; IC95% 0,57–0,76 e RP=0,79; IC95% 0,72–0,87). **Conclusão:** os achados, como a relação inversa do abandono ao tratamento da tuberculose no grupo das pessoas com comorbidade, reforçam a importância de ações integradas nos serviços para mudar o cenário dessa desafiadora comorbidade.

## Palavras-chave

Tuberculose; Diabetes *Mellitus*; Comorbidade; Gestão da Informação; Análise de Regressão.

## Abstract

**Objective:** to analyze the sociodemographic profile and characteristics of the diagnosis and treatment of groups of individuals with and without tuberculosis and diabetes comorbidity in Brazil. **Methods:** cross-sectional study to compare the two groups, with the information of the Brazilian national

surveillance system and of the Hypertension and Diabetes Mellitus Primary Care Clinical Management System, 2007-2011. Poisson regression model with robust variance was used to estimate the prevalence ratio (PR) and their respective confidence intervals. **Results:** the studied comorbidity was found in 7.2% of the cases. Hierarchical model showed a higher prevalence of comorbidity in women (RP=1.31; CI95% 1.27–1.35); largest association in the age groups 40-59 years and  $\geq 60$  years (RP=11.70; CI95% 10.21–13.39 and RP=17.49; CI95% 15.26–20.05) and with positive sputum smear microscopy results-1st sample (RP=1.40; CI95% 1.35–1.47). Return after default and abandonment were inversely associated with the comorbidity (RP=0.66; CI95% 0.57–0.76 and RP=0.79; CI95% 0.72–0.87). **Conclusion:** the findings, such as the inverse relationship of abandonment to tuberculosis treatment in the group of people with comorbidity, reinforce the importance of integrated actions in the services to change the scenario of this challenging comorbidity.

### **Key words**

Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Comorbidity; Information management; Regression Analysis.

### **Resumen**

**Objetivo:** analizar el perfil sociodemográfico y las características del diagnóstico y tratamiento de los grupos de personas con y sin diabetes comorbilidad y la tuberculosis en Brasil. **Métodos:** estudio transversal de comparar los dos grupos, con los datos del Sistema de Información de Enfermedades de Declaración y el el Sistema de Gestión Clínica de Hipertensión y Diabetes Mellitus de atención primaria, 2007-2011. Modelo de Regresión de Poisson con varianza robusta se utilizó para estimar la razón prevalencia (RP) y sus intervalos de confianza. **Resultados:** resultados: comorbilidad estudiados se encontraron en el 7,2% de los casos. RP mostró

mayor modelo jerárquico de los sujetos femeninos (RP=1,31; IC95% 1,27–1,35); la asociación más grande en los grupos de edad de 40-59 años y ≥ 60 años (RP=11,70; IC95% 10,21–13,39 y RP=17,49; IC95% 15,26–20,05) y con los resultados de esputo positivo-1ª muestra (RP=1,40; IC95% 1,35–1,47). Volver después del incumplimiento y abandono se asoció inversamente con la comorbilidad (RP=0,66; IC95% 0,57–0,76 y RP=0,79; IC95% 0,72–0,87). **Conclusión:** los resultados, tales como la relación inversa de abandono al tratamiento de la tuberculosis en el grupo de personas con comorbilidad, refuerzan la importancia de las acciones integradas en los servicios para cambiar la configuración de esta comorbilidad desafiante.

### **Palabras-clave**

Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Comorbilidad; Gestión de la Información; Análisis de regresión.

### **Introdução**

No início do século XX, foram descritas associações entre a diabetes *mellitus* (DM) e a tuberculose (TB). Embora não se conheça a direcionalidade da associação, se a TB é fator de risco para a DM ou se a DM predispõe os indivíduos à TB, essa comorbidade requer atenção e cuidados mais complexos, uma vez que a diabetes pode interferir no metabolismo dos fármacos antituberculose e o risco de uma pessoa com diabetes desenvolver a tuberculose pode variar de 2,44 a 8,33 vezes, quando comparado com uma pessoa sem diabetes, podendo contribuir para a lenta queda da incidência da tuberculose.<sup>1, 2, 3, 4</sup>

As dúvidas permanecem devido às observações de que a TB induz hiperglicemia temporária, resolvida com o tratamento dessa doença<sup>5, 6</sup> e a diabetes não controlada está associada a inúmeras complicações, como doenças vasculares, neuropatias e aumento da susceptibilidade às infecções.<sup>2</sup>

No Brasil, estudo que comparou as informações obtidas pelo suplemento saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), em 1998, e as estimadas pelo estudo Projeto Carga Global de Doença no Brasil, sobre as prevalências de cinco doenças crônicas – cirrose, depressão, diabetes, insuficiência renal crônica e tuberculose – apontou prevalências elevadas dessas doenças no país.<sup>7</sup>

Estimativas da Federação Internacional de Diabetes (IDF) indicavam, em 2015, a existência de 415 milhões de adultos com idades entre 20 a 79 com diabetes em todo o mundo, incluindo 193 milhões que não são diagnosticados, podendo chegar a 642 milhões de pessoas vivendo com a doença em 2040. É possível que em áreas de alta prevalência de diabetes, o impacto dessa doença sobre a tuberculose possa ser tão elevado quanto o do vírus da imunodeficiência humana (HIV).<sup>8, 9</sup>

Nas 27 capitais do Brasil, segundo dados da vigilância de fatores de risco e proteção para as doenças crônicas por inquérito telefônico – Vigitel, de 2014, das 40.853 entrevistas completadas, a frequência de adultos que referiram diagnóstico médico prévio de diabetes variou entre 4,1% em Palmas a 9,5% em São Paulo. No conjunto dessas cidades, a frequência foi de 8,0%, sendo de 7,3% entre homens e de 8,7% entre mulheres. Em ambos os sexos, o diagnóstico da doença tornou-se mais comum com o avanço da idade, em particular após os 45 anos. Aproximadamente um quarto dos indivíduos com 65 ou mais anos de idade referiram diagnóstico médico de diabetes (24,4%). Em ambos os sexos, a frequência de diabetes diminuiu intensamente com o nível de escolaridade dos entrevistados.<sup>10</sup>

Com relação à tuberculose, no mundo, em 20 anos, desde que a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu o sistema de comunicação mundial (1995), foram recebidos relatórios de 78 milhões de casos de TB notificados, dos quais 66 milhões foram tratados com sucesso. Em 2014, foi registrado um aumento de 6%, pouco mais de seis milhões nas notificações mundiais da doença.<sup>11</sup>

No Brasil, em 2015, segundo estimativas da OMS, o coeficiente de incidência foi de 44 casos para cada 100.000 habitantes, ficando na 18ª

posição entre os 22 países com maiores números de casos de tuberculose, responsáveis por 80% da carga da doença no mundo.<sup>11</sup>

Este estudo objetivou conhecer, descrever e analisar o perfil sociodemográfico e as características do diagnóstico, acompanhamento e tratamento das pessoas notificadas com e sem a comorbidade tuberculose e diabetes, no período de 2007 a 2011, após relacionamento probabilístico de bases de dados de diferentes sistemas de informação de tuberculose e diabetes do Sistema Único de Saúde. As informações geradas ampliarão o conhecimento quanto à magnitude do problema e poderão contribuir para as discussões do tema, subsidiando as tomadas de decisão no âmbito das três esferas de gestão para o aperfeiçoamento ou implantação de novas políticas públicas de prevenção e controle dessas doenças.

## **Métodos**

### **Tipo de estudo**

Realizou-se um estudo epidemiológico analítico transversal.

### **Populações do estudo e fontes de dados**

As populações do estudo foram compostas pelos casos notificados de tuberculose e os casos registrados de diabetes nos sistemas de informação no Brasil. Os dados dos indivíduos com tuberculose e sem diabetes foram obtidos a partir das bases nacionais do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da tuberculose (Sinan-tuberculose) e os dados das pessoas com essa comorbidade foram provenientes das bases nacionais do Sinan e de banco relacionado, após o relacionamento probabilístico dos bancos de dados com casos de tuberculose notificados no Sinan-tuberculose com os casos de diabetes registrados no Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* da Atenção Básica (Hiperdia).

O Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) é o sistema oficial de notificação compulsória no Brasil e a tuberculose é um dos agravos de notificação compulsória.<sup>12</sup> O Hiperdia, até o ano de 2013, foi o sistema oficial

utilizado para o registro de diabetes, gerando informações do desempenho e dos resultados clínicos, durante o acompanhamento.<sup>13</sup>

Para o relacionamento probabilístico e a verificação dos possíveis casos da comorbidade que não estavam notificados no Sinan-tuberculose, a base de dados do Sinan-tuberculose considerou os casos notificados de 1º/01/2001 até 31/12/2012, e a base de dados do Hiperdia de 1º/01/2007 a 31/12/2011. Para o banco final, foram incluídos no estudo os casos de tuberculose sem a comorbidade tuberculose e diabetes notificados no Sinan de 1º/01/2007 até 30 de junho de 2011 e os casos com comorbidade tuberculose e diabetes – casos notificados no Sinan-tuberculose com a informação da associação com a diabetes e os casos recuperados após o relacionamento desses bancos. Foram excluídos os casos de tuberculose registrados no Sinan após junho de 2011, pois os casos diagnosticados após aquela data deveriam ter encerrado o tratamento recomendado de seis meses<sup>14</sup> somente em 2012 (fora do período do estudo e sem informações dos registros de diabetes, no Hiperdia).

Assim, no banco final foram consideradas 24.443 pessoas com a comorbidade tuberculose e diabetes, a partir dos bancos do Sinan-tuberculose e do banco relacionado e 314.382 pessoas com tuberculose e sem diabetes, do banco do Sinan-tuberculose.

### **Variáveis de interesse**

Neste estudo, a presença e a ausência de comorbidade tuberculose e diabetes mellitus foi considerada como variável dependente. Os dois grupos foram comparados tendo como variáveis independentes, as características sociodemográficas: sexo, faixa etária, raça/cor da pele, anos de estudo e uso regular de álcool; e características de diagnóstico e tratamento da tuberculose, como: sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), baciloscopia com a primeira amostra de escarro, cultura de escarro, baciloscopia após sexto mês de tratamento, raio x de tórax, realização de tratamento supervisionado, tipo de entrada para o tratamento e situação no encerramento do tratamento.

## **Processamento e análise dos dados**

Antes do processamento e análise dos dados no banco final, foi realizada a limpeza e adequações das variáveis a serem utilizadas, sendo excluídos os campos em branco e com preenchimento com código ignorado (9) das características sociodemográficas (sexo, raça/cor de pele, uso regular de álcool) e das características de diagnóstico e tratamento da tuberculose (sorologia para o vírus da imunodeficiência humana, baciloscopia com a primeira amostra de escarro, cultura de escarro, baciloscopia após sexto mês de tratamento, raio x de tórax, realização de tratamento supervisionado). Além disso, foram feitos ajustes nas variáveis, quais sejam:

Características sociodemográficas:

- faixa etária (0-19; 20-39; 40-59; 60+): categorização em estratos, a partir da data de nascimento;
- raça/cor de pele (branca; preta/parda; outras): categorização das raças preta e parda em um estrato e das raças amarela e indígena em outro. Manteve-se a categoria raça branca em separado;
- anos de estudo ( $\leq 4$ ; 5 a 8;  $> 8$ ): a variável 'escolaridade' foi transformada e categorizada em anos de estudo.

Características de diagnóstico e tratamento da tuberculose:

- sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (positivo; negativo): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;
- baciloscopia com a primeira amostra de escarro (positiva; negativa): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;
- cultura de escarro (positiva; negativa): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;

- baciloscopia após sexto mês de tratamento (positiva; negativa): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado positivo ou negativo;
- raio x de tórax (normal; suspeito): para fazer a comparação entre os grupos, optou-se em considerar somente os exames realizados e com resultado normal ou suspeito;
- tipo de entrada para o tratamento (caso novo; recidiva; reingresso após abandono): foram excluídos os campos 'não sabe', 'transferência' e 'pós-óbito';
- situação no encerramento do tratamento (cura; abandono; óbito por tuberculose): foram excluídos os campos 'óbito por outras causas', 'transferência', 'mudança de diagnóstico', 'mudança de esquema', 'falência' e 'TB DR'.

Após a organização do banco realizou-se análise bivariada para estimar as diferenças entre as proporções das variáveis nos grupos com e sem comorbidade. Os dados foram processados no *software Microsoft Excel®* e no programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 20, com aplicação do teste qui-quadrado de Pearson, considerando-se o nível de significância estatística de 5%.

Posteriormente à análise bivariada, na etapa analítica, foi aplicado o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, orientado pelo modelo hierárquico mostrado no Quadro 1, empregando a razão de prevalência (RP) como medida de associação. O critério de Akaike foi utilizado na seleção dos modelos. Utilizou-se o método *backward* em cada um dos níveis hierárquicos para seleção das variáveis independentes. Variáveis que apresentaram associação com  $p \leq 0,05$  foram mantidas no modelo, com o objetivo de controlar fatores de confusão. Foram calculados intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo, foram empregados os resíduos padronizados para investigar se as suposições do modelo, tais como homocedasticidade e erros normalmente

distribuídos, foram violadas. As análises foram feitas com auxílio do software STATA 12 (*StataCorp*, 2011).

### **Aspectos éticos**

As bases de dados nominais do Sinan e do Hiperdia foram disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e do Departamento de Informática do SUS (Datasus), mediante assinatura de Termo de Responsabilidade pelo pesquisador. O projeto da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília: Parecer nº 552.561, de 11 de março de 2014.

### **Resultados**

Na análise bivariada, no período de 2007 a 2011, foram analisados 338.825 registros de pessoas com tuberculose. Desse total, 7,2% tinham a comorbidade tuberculose e diabetes e 92,8% tinham somente a tuberculose. Do total de registros do sexo masculino (224.661), 6,8% apresentaram a comorbidade e em relação ao sexo feminino, do total de registros (108.144), 8,1% apresentavam a comorbidade. Dentre as faixas etárias consideradas no estudo, a de maiores de 60 anos de idade foi a que apresentou a maior proporção de pessoas com a comorbidade, 17,6%; e a proporção da raça/cor da pele branca entre os indivíduos com tuberculose e diabetes também foi a mais frequente, 7,5%, diferentemente das pessoas somente com tuberculose, onde outras raças/cores da pele foram mais prevalentes, 94,2%. Indivíduos com menos ou com até quatro anos de estudo apresentaram a maior proporção entre aqueles com comorbidade e no grupo sem comorbidade, a proporção maior foi de 95,3% nos com mais de oito anos de estudo. Todas as análises foram estatisticamente significativas, com  $p < 0,001$ . O uso do álcool foi a única variável não estatisticamente significativa, com valor de  $p = 0,735$ , com proporções semelhantes dentro de cada grupo (Tabela 1).

Quando analisadas as distribuições dos casos com e sem diabetes no tocante aos exames de diagnóstico, acompanhamento e tratamento da tuberculose, observou-se que o resultado positivo da sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi de 2,9% no grupo com a comorbidade; e, o resultado negativo foi de 7,2% no grupo com diabetes. Em se tratando da baciloscopia da primeira amostra de escarro, a proporção do resultado negativo no grupo com comorbidade foi 6,4%; o resultado positivo nos indivíduos com TB e DM foi de 8,1%. O exame de raio x de tórax suspeito teve proporção de 7,6% entre as pessoas com comorbidade; o resultado normal do raio x foi em 5,1% das pessoas com comorbidade. No que se refere ao tipo de entrada – caso novo, as pessoas com comorbidade tiveram proporção de 7,4%; a proporção de indivíduos com recidiva de tuberculose foi 7,2% no grupo com comorbidade; e, o reingresso após abandono foi de 4,0% nos indivíduos com TB e DM. Na análise da situação de encerramento, considerando cura, abandono e óbito por tuberculose, no grupo com tuberculose e diabetes, as proporções foram de 7,4%, 4,1% e 10,2%, respectivamente. Todas essas variáveis foram estatisticamente significativas, exceto a realização de tratamento supervisionado, cujo  $p=0,682$  (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta a análise ajustada por meio do modelo hierárquico Poisson com variância robusta da associação entre a comorbidade tuberculose e diabetes e as variáveis independentes. A prevalência da comorbidade foi maior no sexo feminino (RP=1,31; IC95% 1,27–1,35) quando comparada ao sexo masculino. O modelo hierárquico mostrou ainda que indivíduos das faixas etárias 40-59 anos e  $\geq 60$  anos apresentaram maior associação com a comorbidade, RP=11,70; IC95% 10,21–13,39 e RP=17,49; IC95% 15,26–20,05, respectivamente. Da mesma forma, aqueles com resultado positivo da baciloscopia–1ª amostra (RP=1,40; IC95% 1,35–1,47). Ademais, indivíduos que apresentaram resultado suspeito do exame de raio x do tórax também tiveram maior associação com a comorbidade (RP=1,22; IC95% 1,09–1,37), se comparados aos indivíduos que apresentaram resultado normal no exame. Por sua vez, indivíduos com

resultado positivo para o HIV foram menos associados à comorbidade (RP=0,53; IC95% 0,49–0,58). Os casos de reingresso após abandono e abandono também foram inversamente associados nas pessoas com comorbidade, RP=0,66; IC95% 0,57–0,76 e RP=0,79; IC95% 0,72–0,87, respectivamente.

## **Discussão**

No mundo, a diabetes está entre os principais fatores que dificultam o controle da tuberculose. Como a prevalência de diabetes está aumentando globalmente, principalmente em países de baixa renda e de renda média, onde a tuberculose é um problema de saúde pública, esse crescimento cria obstáculos adicionais para a prevenção e o controle da tuberculose.<sup>15, 16</sup>

Independentemente da região onde estudos foram realizados, há um risco aumentado de tuberculose entre as pessoas com diabetes. Estudo realizado na Índia sugeriu que 14,8% dos casos de tuberculose podem ser atribuíveis à diabetes.<sup>17</sup> Nos Estados Unidos, em 1991, estudo revelou que o risco de tuberculose associado à diabetes mellitus entre os hispânicos de meia-idade foi de 25,2%.<sup>4</sup> Entre os casos de tuberculose notificados em 2009 no Sinan, Reis-Santos *et al.* encontrou uma prevalência de diabetes de 5,4%, abaixo dos achados neste estudo, 7,2%, para o período.<sup>18</sup> Em outro estudo no Texas, nas fronteiras com o México, pessoas com diabetes tinham quase duas vezes a probabilidade de ter tuberculose, em comparação aos que não tinham diabetes.<sup>19</sup>

Diferentemente de outros achados que mostraram não existir diferença nas frequências entre sexo quando comparados os grupos com e sem a comorbidade ou apontarem uma maior proporção do sexo masculino entre aqueles indivíduos com comorbidade<sup>20,21,22</sup>, neste estudo houve a predominância do sexo feminino, provavelmente pelo maior percentual de mulheres relatarem o diagnóstico de diabetes nas Unidades Básicas de Saúde do Sistema Único de Saúde e procurarem com maior frequência os serviços de saúde, ao contrário do sexo masculino. Resultado semelhante

encontrado no Vigitel 2014 em relação ao percentual de mulheres que relataram diabetes.<sup>10, 23, 24</sup>

Na Índia, Indonésia, Malásia, Arabia Saudita, Taiwan e México estudos demonstraram a predominância da comorbidade com o avanço da idade. Resultado semelhante encontrado neste estudo, possivelmente devido a uma associação de diabetes mellitus tipo 2 com idade mais avançada.<sup>21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30</sup>

Quando se fala em escolaridade entre as pessoas com comorbidade, observou-se neste estudo que indivíduos com quatro anos ou menos de escolaridade apresentaram a maior proporção. No grupo sem comorbidade, as pessoas com mais de oito anos de estudo tiveram maior proporção. Ainda no grupo com comorbidade, as pessoas com raça/cor da pele branca foram mais prevalentes, achados semelhantes no estudo de Reis-Santos.<sup>18</sup>

Em se tratando dos exames radiológicos, alguns estudos não encontraram diferenças nos padrões de raio-x suspeitos de tuberculose pulmonar em pessoas com e sem diabetes<sup>31</sup>, diferentemente de outros estudos, cujos achados demonstraram características radiográficas atípicas nos indivíduos com a comorbidade.<sup>8, 32, 33, 34</sup> Neste estudo, os indivíduos com resultado suspeito do exame de raio x do tórax tiveram maior associação com a comorbidade, quando comparados aos indivíduos com resultado normal no exame.

Provavelmente pelo número maior de exames realizados no grupo com a comorbidade, este estudo revelou que a baciloscopia da primeira amostra de escarro apresentou maior frequência de resultado positivo no grupo com comorbidade, do mesmo modo que em outros estudos.<sup>18, 26, 35, 36, 37</sup> Além disso, a diabetes *mellitus* pode afetar negativamente o resultado do tratamento da tuberculose.<sup>22, 32, 38, 39</sup>

Em relação à recidiva da tuberculose em pessoas com diabetes, os achados em alguns estudos têm sido variados. Alguns relataram uma maior recidiva em indivíduos com diabetes<sup>38, 39</sup> e outros relataram não existir diferença.<sup>21, 40, 41</sup> Este estudo revelou que o grupo com comorbidade apresentou a recidiva como fator protetor no tipo de entrada.

Semelhante aos achados no estudo de Reis-Santos, em 2009, este estudo também revelou que indivíduos com a comorbidade menos frequentemente tiveram reingresso após o abandono do tratamento da TB, possivelmente porque também abandonam menos o tratamento<sup>18</sup>, uma vez que o abandono ao tratamento no grupo com comorbidade foi fator protetor, provavelmente porque as pessoas com diabetes têm um maior vínculo com as unidades básicas de saúde. Isso se deve, porque desde a década do ano 2000, o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes *Mellitus*, do Ministério da Saúde propôs a atualização dos profissionais da rede básica, com garantia de diagnóstico e ações para ampliar a adesão das pessoas com diabetes nas unidades de saúde para tratamento e acompanhamento.<sup>42, 43</sup>

Como limitações deste estudo, uma vez que na ficha do Sinan, o campo 'agravo associado à tuberculose' não é de preenchimento obrigatório, pode-se citar o grande percentual em branco desse registro. Dessa forma, é possível que esta análise esteja prejudicada e, por conseguinte, o desconhecimento das pessoas sobre a comorbidade tenha dificultado uma melhor assistência, além de prejudicar a investigação de novos casos. Ressalta-se que o registro do referido campo é de extrema importância, pois o aumento dessa comorbidade vem crescendo e as condutas clínicas e o monitoramento dos casos tornam-se cada dia mais necessários. Destaca-se ainda como limitação a não completude de variáveis utilizadas para o relacionamento e a utilização de dados secundários, e consequentemente, a possibilidade de subnotificações dos casos de diabetes registrados no Sinan-tuberculose no período do estudo – que pode ter sido amenizado após o relacionamento dos bancos –, elevado número de exames de baciloscopia da primeira amostra de escarro, cultura e raio x do tórax não realizados. Além disso, houve casos de tuberculose sem registro da situação de encerramento. Assim, não se pode afirmar que o universo de pessoas com as duas doenças esteja representado na base única de dados.

## **Conclusão**

Frente à gravidade da situação mundial e nacional do perfil epidemiológico da tuberculose e de resultados de cura e de abandono inferiores aos ideais (85% e <5%, respectivamente), incluindo aqueles nas pessoas expostas à diabetes, tornam-se necessárias medidas mais efetivas nos três âmbitos da gestão pública, para romper a cadeia da doença. Além disso, se as devidas medidas de prevenção e promoção da saúde não forem aplicadas oportunamente, a tendência de redução da tuberculose pode ser afetada pelo crescimento da comorbidade tuberculose e diabetes *mellitus* no mundo e no Brasil.

Apesar de muito já ter sido feito, existe ainda a necessidade de investimentos em estudos e da adoção de ações de prevenção da comorbidade tuberculose e diabetes, incluindo atividades de promoção à saúde, busca ativa de casos, tratamento e prevenção, melhor monitoramento das pessoas doentes, e, conseqüentemente o maior sucesso na terapêutica adotada.

Este estudo permitiu conhecer o perfil epidemiológico dos casos notificados de tuberculose e da comorbidade tuberculose e diabetes, descrevendo a associação entre os principais indicadores de interesse, reforçando a importância de ações integradas de cuidado nos serviços de saúde para evitar futuros casos e mudar o cenário dessa desafiadora comorbidade.

### **Contribuições dos autores**

Os autores Ricardo Gadelha de Abreu, Lúcia Santana Rolim e Artur Iuri Alves de Sousa contribuíram no delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, além da elaboração de versões preliminares e redação final do manuscrito. A autora Maria Regina Fernandes de Oliveira contribuiu no delineamento do estudo, na interpretação dos dados e na revisão da redação. Todos os autores aprovaram a versão final para publicação e se responsabilizam integralmente pelo seu conteúdo.

### **Referências**

1. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):e152.
2. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-46.
3. Harries AD, Billo N, Kapur A. Links between diabetes mellitus and tuberculosis: should we integrate screening and care? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;103(1):1-2.
4. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The Role of Diabetes Mellitus in the Higher Prevalence of Tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health.* 1997;87(4):574-9.
5. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1990;71:135-8.
6. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;54:307-10.
7. Leite IDC, Schramm JMDA, Gadelha AMJ, Valente JG, Campos MR, Portela MC, *et al.* Comparação das informações sobre as prevalências de doenças crônicas obtidas pelo suplemento saúde da PNAD/98 e as estimadas pelo estudo Carga de Doença no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva.* 2002;7(4):733-41.
8. Rawat J, Sindhwani G, Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of non diabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung.* 2011;28(3):187-90.
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, seventh edition.* Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
10. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigilância de fatores de risco e proteção para as doenças crônicas por inquérito telefônico, VIGITEL 2014.* Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
11. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2015.* 20th edition. Geneva: WHO;2015.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 18 fev 2016b; Seção 1:23.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n.º 02/SPS/SE, de 05 de março de 2002. Disponibiliza, no âmbito da atenção básica, instrumento de cadastro e acompanhamento dos portadores de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, Sishiperdia, para utilização pelos municípios. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 20 mar 2002a; Seção 1:38.
14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
15. Odone A, Houben RMGJ, White RG, Lönnroth K. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):754-64.
16. Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):730-39.
17. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, *et al.* Diabetes and tuberculosis: the impact of the DM epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health.* 2007;7(1):234.
18. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, *et al.* Socio-Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e62604.

19. Perez A, Brown HS, Restrepo BI. Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:604-11.
20. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, Van Der Vem AJ, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health.* 2010;15(11):1289-99.
21. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;12(1):74-9.
22. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia ML, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, *et al.* Tuberculosis and Diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1584-90.
23. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2014.
24. Silva ZP, Ribeiro MCSA, Barata RB, Almeida MF. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização dos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), 2003-2008. *Ciênc. saúde coletiva.* 2011;16(9):3807-16.
25. Jain MK, Baghel PK, Agrawal R. Study of impaired glucose tolerance in pulmonary tuberculosis. *Indian J Community Med.* 2006;31(3):137-9.
26. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, *et al.* The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:428-35.
27. Chang JT, Dou HY, Yen CL, Wu YH, Huang RM, Lin HJ, *et al.* Effect of type 2 diabetes mellitus on clinical severity and treatment outcome

- in patients with pulmonary tuberculosis: A potential role in the emergence of multi-drug resistance. *J Formos Med Assoc.* 2011; 110:372-81.
28. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and Diabetes: An Appraisal. *Ind J Tub.* 2000;47(3):2-8.
  29. Deshmukh PA, Shaw T. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *Ind J Tuberc.* 1984;31:114-7.
  30. Tripathy SR, Kar KP, Chakraborty DC, Mazumdar AK. Diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis – a prospective study. *Ind J Tuberc.* 1984;31:122-5.
  31. Raghuraman S, Vasudevan KP, Govindarajan S, Chinnakali P, Panigrahi KC. Prevalence of Diabetes Mellitus among Tuberculosis. *N Am J Med Sci.* 2014;6(1):30.
  32. Morris JT, Seaworth BJ, McAllister CK. Pulmonary tuberculosis in diabetics. *Chest.* 1992;102:539-41.
  33. Bukhary ZA. Rediscovering the Association Between Tuberculosis and Diabetes Mellitus: A Perspective. *J T U Med Sc.* 2008;3(1):1-6.
  34. Kishan J, Garg K. Tuberculosis and diabetes mellitus: a Case Series of 100 Patients. *SAARC J Tuber Lung Dis HIV/Aids.* 2010;7(2):34-8.
  35. Pereira e Silva, Araujo Neto CA, Ramos EAG. Tuberculose pulmonar de apresentação atípica e diabetes mellitus. *J. bras. pneumol.* 1985;11:164.
  36. Restrepo BI, Fisher-Hock SP, Crespo JG, *et al.* Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect.* 2007;135:483-91.
  37. Guler M, Unsal E, Dursun B, Aydin O, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *Int J Clin Pract.* 2007;61:231-5.
  38. Araújo LMB, Costa MS, Barcia T, Pinheiro E, Cruz Filho A, Silva IS, *et al.* Tuberculose e diabete melito. *J. bras. pneumol.* 1990;16(4):193-6.

39. Mboussa J, Monabeka H, Kombo M, Yokolo D, Yoka-Mbio A, Yala F. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics. *Rev. pneumol. clin.* 2003;12(1):39-44.
40. Morsy AM, Zaher HH, Hassan MH, Shouman A. Predictors of treatment failure among tuberculosis patients under DOTS strategy in Egypt. *East Mediterr Health J.* 2003;12(4):689-701.
41. Kameda K, Kawabata S, Masuda N. Follow-up study of short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus. *Kekkaku.* 1990;12(12):791-803.
42. Zhang Q, Xiao H, Sugawara I. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at Shanghai pulmonary hospital, China. *Jpn J Infect Dis.* 2009;12(5):390-1.
43. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

## Anexos

**Quadro 1** – Níveis hierárquicos da análise ajustada- modelo Poisson robusto.

Níveis hierárquicos	Variáveis
Nível 1	sexo, faixa etária, raça/cor
Nível 2	Nível 1 (significativas) + HIV, baciloscopia - 1ª amostra, raio x do tórax
Nível 3	Nível 2 (significativas) + tipo de entrada
Nível 4	Nível 3 (significativas) + encerramento

**Tabela 1** – Distribuição dos casos de tuberculose com e sem diabetes, segundo características sociodemográficas. Brasil, 2007 a 2011.

Características* (n)		Comorbidade tuberculose e diabetes <i>mellitus</i>		p (**)
		Sim	Não	
		n (%)	n (%)	
Sexo (338.805)	Masculino	15.230 (6,8)	209.431 (93,2)	<0,001
	Feminino	9.211 (8,1)	104.933 (91,9)	
Faixa etária (334.281)	0-19	331 (1,1)	29.245 (98,9)	<0,001
	20-39	3.303 (2,2)	146.358 (97,8)	
	40-59	12.763 (11,5)	98.681 (88,5)	
	60+	7.671 (17,6)	35.929 (82,4)	
Raça/cor (294.473)	Branca	8.698 (7,5)	106.966 (92,5)	<0,001
	Preta/parda	12.424 (7,2)	159.717 (92,8)	
	Outras	388 (5,8)	6.280 (94,2)	
Anos de estudo (210.177)	≤ 4 anos	1.852 (11,0)	14.917 (89,0)	<0,001
	5 a 8 anos	13.418 (7,2)	172.301 (92,8)	
	> 8 anos	362 (4,7)	7.327 (95,3)	
Álcool (333.346)	Sim	3.277 (6,5)	46.784 (93,5)	0,735
	Não	18.659 (6,6)	264.626 (93,4)	

(\*)Valores válidos

(\*\*) teste qui-quadrado de Pearson

**Tabela 2** – Distribuição dos casos de tuberculose com e sem diabetes, segundo características de diagnóstico e tratamento. Brasil, 2007 a 2011.

Características* (n)		Comorbidade tuberculose e diabetes <i>mellitus</i>		p (**)
		Sim	Não	
		n (%)	n (%)	
HIV (198.941)	Positivo	1.086 (2,9)	36.180 (97,1)	<0,001
	Negativo	11.605 (7,2)	150.070 (92,8)	
Baciloscopia – 1ª amostra (269.718)	Negativo	5.587 (6,4)	81.733 (93,6)	<0,001
	Positivo	14.737 (8,1)	167.661 (91,9)	
Cultura de escarro (64.424)	Positiva	2.634 (6,6)	36.987 (93,4)	0,055
	Negativa	1.554 (6,3)	23.249 (93,7)	
Baciloscopia – 6º mês (92.716)	Positivo	214 (9,7)	2.000 (90,3)	0,002
	Negativo	7.126 (7,9)	83.376 (92,1)	
Raio x do tórax (286.243)	Normal	940 (5,1)	17.557 (94,9)	<0,001
	Suspeito	20.340 (7,6)	247.406 (92,4)	
Tratamento supervisionado (278.452)	Sim	9.512 (7,4)	118.531 (92,6)	0,682
	Não	11.235 (7,5)	139.174 (92,5)	
Tipo de entrada (322.861)	Caso novo	20.896 (7,4)	261.698 (92,6)	<0,001
	Recidiva	1.513 (7,2)	19.545 (92,8)	
	Reingresso após abandono	775 (4,0)	18.434 (96,0)	
Encerramento (279.694)	Cura	17.059 (7,4)	214.292 (92,6)	<0,001
	Abandono	1.536 (4,1)	35.839 (95,9)	
	Óbito por tuberculose	1.114 (10,2)	9.854 (89,8)	

(\*) Valores válidos

(\*\*) teste qui-quadrado de Pearson

HIV: vírus da imunodeficiência humana.

**Tabela 3** – Análise multivariada hierárquica da associação entre a comorbidade tuberculose e diabetes e características sociodemográficas, de diagnóstico e tratamento no Brasil, 2007 a 2011.

Níveis	Características* (n)		Análise ajustada-modelo Poisson robusto		
			RP (**)	p	(IC:95%)
Nível 1	Sexo (338.805)	Masculino	1,00		
		Feminino	1,31	<0,001	1,27 - 1,35
	Faixa etária (334.281)	0-19	1,00		
		20-39	2,15	<0,001	1,86 - 2,47
		40-59	11,70	<0,001	10,21 - 13,39
		60+	17,49	<0,001	15,26 - 20,05
	Raça/cor (294.473)	Branca	1,00		
		Preta/parda	1,04	0,030	1,00 - 1,07
Outras		0,84	0,005	0,75 - 0,95	
Nível 2	HIV (198.941)	Negativo	1,00		
		Positivo	0,53	<0,001	0,49 - 0,58
	Baciloscopia – 1ª amostra (269.718)	Negativo	1,00		
		Positivo	1,40	<0,001	1,35 - 1,47
	Raio x do tórax (286.243)	Normal	1,00		
		Suspeito	1,22	0,001	1,09 - 1,37
Nível 3	Tipo de entrada (322.861)	Caso novo	1,00		
		Recidiva	0,87	<0,001	0,80 - 0,94
		Reingresso após abandono	0,66	<0,001	0,57 - 0,76
Nível 4	Encerramento (279.694)	Cura	1,00		
		Abandono	0,79	<0,001	0,72 - 0,87
		Óbito por tuberculose	0,95	0,426	0,84 - 1,08

(\*) Valores válidos

(\*\*) Razão de prevalência ajustada

HIV: vírus da imunodeficiência humana.

# ANEXOS

## Anexo 1 – Ficha de Notificação/ Investigação da tuberculose (Sinan).

**SINAN**  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

Nº

**FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE**

**CRITÉRIO LABORATORIAL** - A todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose.  
**CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO** - A todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Base de definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravo/doença <b>TUBERCULOSE</b>		3 Código (CID10) <b>A16.9</b>		4 Data de Notificação	
	5 UF	6 Município de Notificação					7 Código (BGE)	
	8 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)					9 Código		10 Data do Diagnóstico
Notificação Individual	11 Nome do Paciente						12 Data de Nascimento	
	13 (ou) Idade 1 - Hom 2 - Do 3 - Men 4 - Out		14 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado		15 Escolaridade 1 - Não sabe 2 - 1ª série incompleta do EP (nível primário ou 1º grau) 3 - 2ª série incompleta do EP (nível primário ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (nível médio ou 2º grau) 5 - Ensino médio incompleto (nível médio ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (nível médio ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica		16 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 6 - Ignorado	
	17 Número do Cartão SUS				18 Nome de mãe			
	19 UF		20 Município de Residência		21 Código (BGE)		22 Distrito	
Dados de Localização	23 Bairro		24 Logradouro (rua, avenida, ...)			25 Código		
	26 Número		27 Complemento (apto, casa, ...)			28 Geo campo 1		
	29 Geo campo 2		30 Ponto de Referência			31 CEP		
	32 (DDD) Telefone		33 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Perturbada 9 - Ignorado		34 País (se residente fora do Brasil)			
	<b>Dados Complementares do Caso</b>							
	35 Nº do Prontuário		36 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe 5 - Transferência 6 - Pós-óbito					
37 População Especial 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		38 População Privada de Liberdade 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		39 Profissional de Saúde 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		40 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
41 Forma 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar		42 Sítio Extrapulmonar 1 - Pleural 2 - Gang. Perif. 3 - Genitúria 4 - Óssea 5 - Ocular 6 - Miliar 7 - Meningoencefálica 8 - Cutânea 9 - Laringea 10 - Outras						
43 Doenças e Agravos Associados 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado								
44 Aids		45 Alcoolismo		46 Diabetes		47 Doença Mental		
48 Uso de Drogas Ilícitas		49 Tabagismo		50 Outras				
51 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada 4 - Não se aplica		52 Radiografia do Tórax 1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado		53 HIV 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado				
54 Terapia Antimicrobiana Durante o Tratamento para a TB 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		55 Histopatologia 1 - Baixa Positivo 2 - Suggestivo de TB 3 - Não Suggestivo de TB 4 - Em Andamento 5 - Não Realizado						
56 Cultura 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado		57 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB) 1 - Detectável sensível à Rifampicina 2 - Detectável Resistente à Rifampicina 3 - Não Detectável 4 - Inconclusivo 5 - Não Realizado		58 Teste de Sensibilidade 1 - Resistente somente à Isoniazida 2 - Resistente somente à Rifampicina 3 - Resistente à Isoniazida e Rifampicina 4 - Resistente a outras drogas de 1ª linha 5 - Sensível 6 - Em andamento 7 - Não realizado				
59 Data de Início do Tratamento Atual				60 Total de Contatos Identificados				
Município/Unidade de Saúde						Cód. de Unit. de Saúde		
Nome			Função			Assinatura		

Tuberculosis Sinan NET

SVS 00100014



**Anexo 3 – Gráfico de resíduos padronizados versus preditores lineares.**

