



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

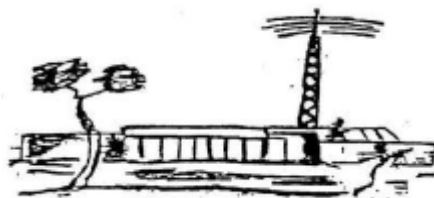
Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

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

## ABREVIações

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.