

VALÉRIA MARIA AUGUSTO

**FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE PULMONAR COM CONFIRMAÇÃO
BACTERIOLÓGICA, EM BELO HORIZONTE, DE 2006 A 2008**

Belo Horizonte
2011

VALÉRIA MARIA AUGUSTO

**FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE PULMONAR COM CONFIRMAÇÃO
BACTERIOLÓGICA, EM BELO HORIZONTE, DE 2006 A 2008**

Tese apresentada ao Programa Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

Orientadora: Profa. Dra. Margareth Maria Pretti Dalcolmo

Belo Horizonte
2011

Augusto, Valéria Maria.
A923f Fatores de risco para tuberculose pulmonar com confirmação bacteriológica, em Belo Horizonte, de 2006 a 2008 [manuscrito]. / Valéria Maria Augusto. - - Belo Horizonte: 2011.
181f.: il.
Orientador: Dirceu Bartolomeu Greco.
Co-Orientadora: Margareth Maria Pretti Dalcolmo.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tuberculose Pulmonar/epidemiologia. 2. Fatores de Risco. 3. Vigilância Epidemiológica. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Greco, Dirceu Bartolomeu. II. Dalcolmo, Margareth Maria Pretti. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: WF 300

REITOR

Professor Clélio Campolina Diniz

VICE-REITORA

Professora Rocksane de Carvalho Norton

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor Renato de Lima dos Santos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Francisco José Penna

VICE-DIRETOR

Professor Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

**COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - ÊNFASE EM
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Professor Vandack Alencar Nobre Júnior (coordenador)
Professor Manoel Otávio da Costa Rocha (subcoordenador)
Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Professor José Roberto Lambertucci
Professor Ricardo Amorim Correa
Estella Sala Soares Lima (representante discente titular)
Ladislau José Fernandes Júnior (representante discente suplente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Dirceu Bartolomeu Greco, Margareth Maria Pretti Dalcolmo, Ricardo de Amorim Correa, Mariângela Carneiro, Pedro Dorneles Picon e Valéria Cavalcanti Rolla, aprovou a defesa de tese intitulada: **“FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE PULMONAR COM CONFIRMAÇÃO BACTERIOLÓGICA EM BELO HORIZONTE 2006-2008”** apresentada pela doutoranda **VALÉRIA MARIA AUGUSTO** para obtenção do título de Doutora em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 04 de fevereiro de 2011.

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco
Orientador

Profa. Margareth Maria Pretti Dalcolmo

Prof. Ricardo de Amorim Correa

Profa. Mariângela Carneiro

Prof. Pedro Dorneles Picon

Profa. Valéria Cavalcanti Rolla



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de VALÉRIA MARIA AUGUSTO, nº de registro 2009654360. Às quatorze horas do dia quatro do mês de fevereiro de dois mil e onze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: "FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE PULMONAR COM CONFIRMAÇÃO BACTERIOLÓGICA EM BELO HORIZONTE 2006-2008", requisito final para a obtenção do grau de doutora em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Dirceu Bartolomeu Greco, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco /Orientador	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Margareth Maria Pretti Dalcolmo/Coorientadora	Instit: FIOCRUZ RJ	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Ricardo de Amorim Correa	Instit: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Mariângela Carneiro	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Pedro Dorneles Picon	Instit: HS Partenon da SES RS	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Valéria Cavalcanti Rolla	Instit: FIOCRUZ RJ	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 04 de janeiro de 2011.

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco/Orientador _____
 Profa. Margareth Maria Pretti Dalcolmo _____
 Prof. Ricardo de Amorim Correa _____
 Profa. Mariângela Carneiro _____
 Prof. Pedro Dorneles Picon _____
 Profa. Valéria Cavalcanti Rolla _____
 Prof. Vandack Alencar Nobre Junior/Coordenador _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

À minha mãe, que me ensinou a trabalhar e a ter fé.

À memória de meu pai, farol para sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dirceu Bartolomeu Greco, cuja postura ética motivou a minha escolha pela sua orientação, por sua capacidade científica e pela referência como ser humano e homem de ciência.

À Dra. Margareth M. P. Dalcolmo, cuja capacidade e erudição iluminaram o caminho desta tese e transformaram o meu saber.

Ao Dr. Joseney Santos, então coordenador do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), cujo parecer foi pela aprovação do estudo na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Ao Dr. Francisco Panadés Rubió, pelo empenho junto à SVS/MS.

Ao Dr. Waldir Silva, da SVS/MS, que orientou o caminho administrativo do projeto junto à SVS/MS.

Aos então acadêmicos de medicina e hoje médicos: Ana Carolina Sarquis Salgado, Antônio Eduardo Santos Stroppa, Ariane Flávia de Almeida Lage, Carolina Maria de Oliveira e Silva, Carolina Noses Espínola, Danniell Campos Linhares, Daniele Chaves Padilha Costa, David Queiroz Borges Muniz, Diana Duarte Utsch, Elisa Seiler Poelman, Fernanda Santos Soares Vaz, João Paulo Solar Vasconcelos, Júlia Pereira Torga, Kamila Coutinho Camargos, Leonardo do Prado Lima, Lílian Figueiredo Ribas, Luiz Guilherme Neves, Maria Isabel Jardim Pereira, Rafael Abreu Moraes e Thiago Marconi de Souza Maia, que trabalharam na pesquisa de campo.

Ao pessoal dos mais de cem Centros de Saúde visitados, das Unidades de Pronto Atendimento de Belo Horizonte e dos laboratórios da rede pública, gerentes, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, técnicos, agentes comunitários de saúde, médicos e outros, cuja ajuda foi fundamental na realização deste estudo.

À Mônica Ferreira Alves da Silva, pela coordenação da logística.

Ao Cláudio Augusto, da Fundação Ezequiel Dias (FUNED), que acompanhou a realização das culturas de escarro e dos testes de sensibilidade.

À FUNED, pela realização das culturas de escarro e testes de sensibilidade.

Ao Dr. Bruno Horta de Andrade, pela ajuda no trabalho braçal diário.

À Dra. Maria das Graças Oliveira, coordenadora do Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH), que interferiu muitas vezes no sentido de viabilizar o estudo na rede pública.

À Dra. Helena Rachel Weinreich, então coordenadora do Serviço de Pneumologia do Hospital Júlia Kubitscheck (HJK), pela cooperação na logística.

À Dra. Silvana Eloi, por várias contribuições, inclusive a estocagem dos soros dos sujeitos da pesquisa.

Aos Prof. Dr. Cid Sérgio Ferreira e ao Professor José Nelson Mendes Vieira, pela interpretação das radiografias de tórax.

Ao Prof. Dr. Ivan Barbosa Sampaio, por reflexões estatísticas clareadoras.

À Jacqueline Tibúrcio, pelo treinamento no “software SPSS”.

À enfermeira Edneusa Feitosa de Andrade, do Setor de Imunização GRS-BH da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG), que selecionou as enfermeiras, qualificadas em teste tuberculínico, e as substituiu em diferentes momentos; participou do treinamento dos acadêmicos da pesquisa e forneceu a tempo e hora o material necessário à realização da prova tuberculínica.

À SES-MG, pelo material para a prova tuberculínica e o uso do espaço físico para o treinamento de acadêmicos pesquisadores.

À assistente social Sônia Sporck Farias, que participou de várias etapas do treinamento dos pesquisadores.

À enfermeira Dorothea Herweg Lopez Velásquez, cujo papel na pesquisa de campo se estendeu muito além do previsto ao prestar apoio profissional e humano aos pacientes e aos acadêmicos.

À Jane Aparecida de Santos da Cunha, que acudiu de diferentes formas.

Às técnicas de enfermagem Maria de Fátima Rodrigues Batista e Maria Auxiliadora Rodrigues Barbosa, pelo desempenho e por algumas madrugadas.

À Dra. Lúcia Miana M. Paixão, que contribuiu na busca dos dados epidemiológicos da SMSA-BH.

À Ana Cristina de Vasconcellos, pela doação do seu manual para normalização de publicações técnicas.

À minha filha Marina, que orientou a organização dos questionários para o banco de dados.

À minha irmã Alda Mirian Augusto de Oliveira, pela edição de figuras e por seu olhar de esteta.

À SVS/MS, pelos recursos financeiros.

Ao Dr. Ricardo Amorim Correa, pela primeira e atenta leitura.

A Luiz Henrique Vidigal, que me ajuda a ter novo olhar.

*Two roads diverged in a wood and I
I took the one less traveled by
and that has made all the difference.*

Robert Frost

RESUMO

A tuberculose (TB) é doença infecciosa cujo controle, até o momento, permanece um desafio. O Brasil está entre os 20 países responsáveis por 80% dos casos do mundo. A forma pulmonar é responsável pela disseminação da doença, particularmente em regiões urbanas, o que vem sendo atribuído a fatores como pobreza, aglomeração domiciliar, instabilidade social e infecção pelo HIV. **Objetivos:** avaliar fatores de risco para TB pulmonar com baciloscopia positiva em Belo Horizonte; avaliar os níveis dos marcadores proteína C reativa (PCR), albumina e lactato desidrogenase (LDH) nesses pacientes; descrever suas manifestações clínicas e radiológicas; avaliar a frequência de tuberculose multirresistente na população estudada. **Métodos:** estudo caso-controle pareado; pacientes com baciloscopia de escarro positiva e controles procedentes da mesma unidade de saúde, de mesmo sexo e idade (\pm cinco anos), sem sintomas respiratórios. Foram investigados, através de um questionário estruturado, as características demográficas, aglomeração domiciliar, classificação sócio-econômica, tabagismo, história de infecções sexualmente transmissíveis, uso de drogas, exposição à sílica e à fumaça de fogão a lenha, história de transfusão sanguínea, hepatite, diabetes, contato com TB nos dois anos anteriores, história pregressa de TB, história familiar de TB e alcoolismo. Amostras de sangue foram colhidas em jejum para a determinação da glicemia e para sorologias para HIV, hepatites B e C, além de dosagens de (PCR), albumina, (LDH), aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, creatinina e hemograma. As radiografias do tórax foram examinadas. Cultura e teste de sensibilidade foram realizados em 158 (70,5%) casos. As análises estatísticas foram feitas através dos testes de McNemar, Wilcoxon e regressão logística condicional. A probabilidade de significância foi inferior a 5%. **Resultados:** Duzentos e vinte e quatro casos e 224 controles foram incluídos, dos quais 150 (67,0%) eram homens. A média de idade dos casos e dos controles foi de 39,3 (\pm 13,0) e 39,5 (\pm 12,9) anos, respectivamente. Foram fatores de risco independentes para TB pulmonar: alcoolismo (OR = 6,65, IC 95% 5,74 - 7,56; $p < 0,001$), história prévia de TB (OR = 6,43, IC 95% 5,31 - 7,56; $p = 0,001$), diabetes (OR = 5,90, IC 95% 4,70 - 7,10; $p = 0,004$), sorologia antiHbC IgG positiva (OR = 5,15 IC 95% 4,22 - 6,08; $p = 0,001$), história familiar de TB (OR = 4,71, IC 95% 3,98 - 5,44; $p = 0,001$), tabagismo atual (OR = 4,36, IC 95% 3,65 - 5,07; $p < 0,001$), e não ser casado (OR = 2,73, IC 95% 2,06 - 3,40; $p = 0,003$). PCR quantitativa e albumina foram significativamente alteradas. Manifestações pulmonares ocorreram em mais de 90% e sistêmicas em mais de 70% dos casos. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi, em média, de 16,26 (\pm 18,75) semanas. As radiografias do tórax evidenciaram cavitações em 67,1% dos casos. TBMR foi encontrada em três de 158 (1,9%) casos que realizaram cultura. **Conclusão:** Alcoolismo, história prévia de TB, diabetes, sorologia positiva anti HbC, história familiar de TB, tabagismo atual, ser não casado foram fatores de risco para TB pulmonar. A PCR e a albumina podem ser marcadores de atividade da doença. O diagnóstico da tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva foi tardio e a apresentação clínica foi de doença avançada, com elevada frequência de lesões cavitárias na radiografia do tórax. TB multirresistente foi observada em 1,9% dos casos que realizaram a cultura de escarro. **Palavras-chave:** tuberculose pulmonar; TB pulmonar, fatores de risco; TB pulmonar, epidemiologia; TB pulmonar, manifestações.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) control is still defying the world. Brazil is one of the 20 high burden countries. Pulmonary TB is responsible for the maintenance of the dissemination of the disease. TB rates are particularly high in urban areas associated mainly with factors such as poverty, crowded living conditions, social instability and HIV infection.

Objective: to evaluate risk factors for positive pulmonary tuberculosis in Belo Horizonte; to evaluate the levels of inflammatory markers C-reactive protein (CRP), albumin and lactate dehydrogenate (LDH) in pulmonary TB patients; to describe clinical and radiological manifestations of pulmonary TB in the same setting; to measure the resistance to chemotherapy in the studied group. **Methods:** design: matched case control study; patients with positive smear and controls from the same health unit matched by sex and age (± 5 years), with no respiratory symptom. Demographic data, domiciliary crowding, social status, smoking, history of sexually transmitted infections and use of illicit drugs, exposition to silica or to biomass smoke, blood transfusion, hepatitis, diagnosis of diabetes, contact with TB in the previous two years, previous TB, family history of TB and a validated version in Portuguese of the CAGE alcoholism screening test were investigated utilizing a structured questionnaire. Blood samples were drawn for the determination of glucose level and for HIV, hepatitis B and C serology. Chest radiographs (CXR) – were examined. Sputum specimens were cultured. **Results:** Two hundred and twenty four cases and 224 controls were included. One hundred and fifty cases (67.0%) were male. Age of cases and of controls had mean of 39.3 (± 13.0) and of 39.5 (± 12.9) respectively. The conditional logistic regression model showed that alcoholism (OR = 6.65, IC 95% 5.74 - 7.56; $p < 0.001$), previous history of TB (OR = 6.43, IC 95% 5.31 - 7.56; $p = 0.001$), diabetes (OR = 5.90, IC 95% 4.70 - 7.10; $p < 0.004$), positive anti HbC IgG serology (OR = 5.15 IC 95% 4.22 - 6.08; $p < 0.001$), family history of TB (OR = 4.71, IC 95% 3.98 - 5.44; $p < 0.001$), tobacco smoking (OR = 4.36, IC 95% 3.65 - 5.07; $p < 0,001$) and being not married (OR = 2.73, IC 95% 2.06 - 3.40; $p = 0,003$) were independently associated with pulmonary TB. C-reactive protein and albumin were significantly altered. Pulmonary manifestations occurred in more than 90% of the patients and systemic in more than 70%. Time from beginning of symptoms and diagnosis was 16.26 (± 18.75) weeks. CXR showed cavitations in 67.1% of cases. TBMR occurred in three of 158 of those who had sputum cultured (1,9%). **Conclusion:** Alcoholism, previous history of TB, diabetes, positive anti HbC serology, smoking, family history of TB, and being not married were risk factors for pulmonary TB. CRP and albumin may be used as markers of disease activity. Contrarily to what is thought to be, the sputum positive pulmonary TB may be a late diagnosed disease made when clinical presentation is advanced and cavitary lesions are frequent. Multiresistant TB was observed in 1.9%.

Key words: pulmonary tuberculosis; risk factors for pulmonary TB; pulmonary TB epidemiology; pulmonary TB manifestations.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1:	Trajectoria da endemia da tuberculose em nove regiões epidemiologicamente diferentes do mundo.....	32
GRÁFICO 2:	Taxa de incidência de casos novos de tuberculose notificados e modelo regressivo <i>log normal</i> . Brasil, 1980-2006.	35
GRÁFICO 3:	Avaliação dos resíduos de Pearson para o modelo da regressão logística condicional da Tabela 54.	101
GRÁFICO 4:	Avaliação dos resíduos de Pearson para o modelo da regressão logística condicional da Tabela 55.	102
GRÁFICO 5:	Distribuição dos valores da PCR em casos e controles.....	103
GRÁFICO 6:	Distribuição dos valores de albumina em casos e controles.....	104
GRÁFICO 7:	Distribuição dos valores de LDH (U/l) em casos e controles.	104
GRÁFICO 8	Localização das variáveis, segundo o primeiro e segundo eixo na análise de correspondência múltipla.	113

LISTA DE FLUXOGRAMAS

FLUXOGRAMA 1: Inclusão de casos.	68
FLUXOGRAMA 2: Inclusão de controles.	69
FLUXOGRAMA 3: Processo de inclusão dos casos.....	79

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1: Distribuição espacial das ocorrências de tuberculose em casos e controles. Belo Horizonte, 2006-2008. 83
- FIGURA 2: Distribuição espacial dos casos de tuberculose em Belo Horizonte, por regional. Belo Horizonte, 2007-2008. 84

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	Taxa notificada de tuberculose por 100.000 habitantes, segundo a forma, por unidade federada. Brasil, 2005.	34
TABELA 2:	Epidemiologia da tuberculose em grandes cidades européias.	39
TABELA 3:	Coefficientes de incidência de tuberculose em algumas capitais brasileiras. Brasil, 2002-2006.....	40
TABELA 4:	Distribuição de casos segundo o sexo – casos confirmados notificados no SINAN. Brasil, 2002-2006.	43
TABELA 5:	Distribuição de casos segundo o sexo – casos confirmados notificados no SINAN. Minas Gerais, 2002-2006.....	43
TABELA 6:	Distribuição de casos segundo o sexo - casos confirmados notificados no SINAN. Belo Horizonte, 2002-2006.	43
TABELA 7:	Estudos recentes sobre diabetes <i>mellitus</i> como fator de risco para tuberculose pulmonar.	51
TABELA 8:	Estudos recentes sobre álcool como fator de risco para tuberculose pulmonar.....	58
TABELA 9:	Avaliação comparativa entre o grupo caso (linhas) e o grupo controle (colunas).	76
TABELA 10:	Casos excluídos e critérios para exclusão.....	80
TABELA 11:	Casos incluídos segundo informações de cultura*.	80
TABELA 12:	Distribuição de casos e controles segundo procedência e naturalidade.	81
TABELA 13:	Caracterização dos grupos segundo o local de avaliação.	81
TABELA 14:	Caracterização de casos e controles segundo região de Belo Horizonte onde foram avaliados.	82
TABELA 15:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto a sexo e faixa etária.	85
TABELA 16:	Distribuição de casos e controles segundo estado civil.	85
TABELA 17:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao estado civil.	86
TABELA 18:	Caracterização de casos e controles quanto ao tipo de moradia.	86

TABELA 19:	Caracterização de casos e controles quanto à escolaridade	87
TABELA 20:	Distribuição de casos e controles segundo escolaridade em categorias.	87
TABELA 21:	Caracterização de casos e controles quanto à classificação sócio-econômica.	88
TABELA 22:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à classe sócio-econômica.	88
TABELA 23:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à presença de aglomeração domiciliar.	89
TABELA 24:	Caracterização de casos e controles quanto aos tipos de infecções sexualmente transmissíveis (IST).	89
TABELA 25:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à história de infecções sexualmente transmissíveis (IST).	89
TABELA 26:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à presença de tabagismo atual.	90
TABELA 27:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à presença de tabagismo.	90
TABELA 28:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto à presença de tabagismo e carga tabágica em anos-maço.	90
TABELA 29:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à presença de alcoolismo	91
TABELA 30:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto ao tipo de drogas utilizadas.	91
TABELA 31:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto ao uso de drogas.	92
TABELA 32:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à história de diabetes <i>mellitus</i>	92
TABELA 33:	Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à história familiar (pai/mãe) de diabetes <i>mellitus</i>	92
TABELA 34:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história de hepatite.	93
TABELA 35:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história de transfusão sanguínea.	93
TABELA 36:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à exposição à sílica.	93

TABELA 37:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto à exposição à sílica.....	94
TABELA 38:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à exposição à fumaça de fogão a lenha.....	94
TABELA 39:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à exposição à fumaça de fogão a lenha dentro de casa.....	94
TABELA 40:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história familiar de tuberculose (HFTB).....	95
TABELA 41:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história de contato com portador de tuberculose.....	95
TABELA 42:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história prévia de tuberculose (HPTB).....	95
TABELA 43:	Caracterização dos indivíduos segundo o tempo decorrido (meses) entre o tratamento anterior e o atual, por grupo.....	96
TABELA 44:	Caracterização dos indivíduos segundo o tempo decorrido (meses) entre o tratamento anterior e o atual, por grupo.....	96
TABELA 45:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o HIV.....	96
TABELA 46:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o HBsAg.....	97
TABELA 47:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o Anti HBc IgG.....	97
TABELA 48:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o Anti HBc IgM.....	97
TABELA 49:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o Anti HCV.....	97
TABELA 50:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto à glicemia.....	98
TABELA 51:	Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da glicemia.....	98
TABELA 52:	Estudo dos possíveis fatores de risco para tuberculose: análise comparativa entre os grupos caso e controle.....	99
TABELA 53:	Estudo dos fatores de risco para tuberculose – regressão logística (modelo cheio).....	100
TABELA 54:	Estudo dos fatores de risco para tuberculose – regressão logística (modelo final).....	100

TABELA 55:	Estudo dos fatores de risco para tuberculose – regressão logística (modelo final – após retirada de três unidades amostrais).	101
TABELA 56:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto aos marcadores PCRq, albumina e LDH.	103
TABELA 57:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto aos marcadores PCRq, albumina e LDH.	103
TABELA 58:	Caracterização dos portadores de tuberculose pulmonar quanto à ocorrência de manifestações pulmonares.	105
TABELA 59:	Caracterização dos portadores de tuberculose pulmonar quanto à apresentação radiológica.	106
TABELA 60:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto às manifestações sistêmicas.	106
TABELA 61:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto aos dados antropométricos e sinais vitais.	107
TABELA 62:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto ao estado mental.	108
TABELA 63:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto à presença de cicatriz de BCG.	108
TABELA 64:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto ao teste tuberculínico.	108
TABELA 65:	Caracterização dos grupos caso e controle quanto à classificação do teste tuberculínico.	109
TABELA 66:	Exames bioquímicos em portadores de tuberculose pulmonar e controles. Belo Horizonte, 2006-2008.	110
TABELA 67:	Caracterização dos grupos caso e controle com relação aos dados do hemograma.	112

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

°C	graus Celsius
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> [Síndrome da Imunodeficiência Adquirida]
ALAT	alanina aminotransferase
ALC-	não bebem
ALC+	alcoolismo
ANE-	não anêmicos
ANE+	anêmicos
Anti-HBc IgG	anticorpos IgG contra o antígeno <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBc IgM	anticorpos IgM contra o antígeno <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBc total	anticorpos IgM e IgG contra o antígeno <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBc	anticorpos contra o antígeno <i>core</i> do vírus da hepatite B
anti-HBs	anticorpos contra o antígeno <i>s</i> do vírus da hepatite B
Anti-HCV	anticorpos contra o vírus da hepatite C
Anti-HIV	anticorpos contra o vírus da imunodeficiência humana
ASAT	aspartato aminotransferase
AUC	<i>area under the receiver operating curve</i> [área sob a curva]
BAAR	bacilo álcool-ácido resistente
BCG	bacilo Calmette-Guérin
bpm	batimentos por minuto
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CEP	Código de Endereçamento Postal
CHCM	concentração de hemoglobina corpuscular média

CI	coeficiente de incidência
CS	Centro de Saúde
DM	diabetes <i>mellitus</i>
DNA	ácido desoxirribonucléico
d.p.	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
E	especificidade
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	fosfatase alcalina
FC	freqüência cardíaca
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
fl	fentolitros
FR	freqüência respiratória
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
g/dl	gramas por decilitro
GEEPI/SMSA-BH	Gerência de Epidemiologia e Informação da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
gl	grau de liberdade
Hb	hemoglobina
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	<i>hepatitis B virus</i> [vírus da hepatite B]
HCM	hemoglobina corpuscular média
HC-UFGM	Hospital das Clínicas da UFGM
HCV	<i>hepatitis C virus</i> [vírus da hepatite C]
HF	história familiar
HFTB	história familiar de tuberculose

HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> [vírus da imunodeficiência humana]
HP	história pregressa
HPTB	história pregressa de tuberculose
Ht	hematócrito
IBGE	Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	intervalo de confiança
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IMC	índice de massa corporal (peso/altura ²)
irpm	incursões respiratórias por minuto
IST	infecções sexualmente transmissíveis
kg	quilogramas
LBA	lavado broncoalveolar
LDH	desidrogenase láctica
m	metros
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MDRTB	<i>multidrug resistant tuberculosis</i> [tuberculose multirresistente]
mg	miligrama
mg/dl	miligrama por decilitro
mg/l	miligrama por litro
ml	mililitro
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
MMP-1	metaloproteinase 1 da matriz
MNTB	micobactéria não tuberculosa
MS	Ministério da Saúde
ND	não disponível

NTSS	<i>National Tuberculosis Surveillance System</i>
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	Odds ratio [razão de chance]
<i>P. carinii</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>P. jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	Posto de Atendimento Médico
PAS	pressão arterial sistólica
PBH	Prefeitura de Belo Horizonte
PCh	fosfocolina
PCR	proteína C reativa
PCRq	proteína C reativa quantitativa
pg	picogramas
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	<i>protein purified derivate</i> [derivado protéico purificado]
PSF	Programa Saúde da Família
PT	prova tuberculínica
RAI	risco anual de infecção
RDW	<i>red diameter width</i> [diâmetro das hemácias]
RHZ	rifampicina, isoniazida, pirazinamida
RNA	ácido ribonucleico
RNAm	RNA mensageiro
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
S	sensibilidade
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

SES-MG	Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificações
SMSA-BH	Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
SO ₂	saturação da hemoglobina
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
TB	tuberculose
TBMR	tuberculose multirresistente
TNF α	fator de necrose tumoral alfa
TQP	taquipnéia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
VCM	volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
2	REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1	<i>HISTÓRICO ATÉ A SITUAÇÃO ATUAL</i>	28
2.2	<i>A TUBERCULOSE E SEUS FATORES DE RISCO</i>	37
2.2.1	Urbanização – as grandes cidades	38
2.2.2	Fator genético	41
2.2.3	Gênero	41
2.2.4	HIV	44
2.2.5	Diabetes <i>mellitus</i>	47
2.2.6	Hepatite C	51
2.2.7	Hepatite B	53
2.2.8	Tabagismo	55
2.2.9	Etilismo	57
2.3	<i>MARCADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA</i>	59
2.3.1	O fenômeno da resposta de fase aguda	59
2.3.1.1	Proteína C reativa (PCR)	59
2.3.1.2	Lactato desidrogenase (LDH)	61
2.3.1.3	Albumina	63
3	OBJETIVOS	64
3.1	<i>OBJETIVO PRIMÁRIO</i>	64
3.2	<i>OBJETIVOS SECUNDÁRIOS</i>	64
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	65
4.1	<i>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</i>	65
4.2	<i>POPULAÇÃO DO ESTUDO</i>	65
4.3	<i>DESENHO</i>	65
4.4	<i>CÁLCULO AMOSTRAL</i>	66
4.5	<i>DEFINIÇÃO DE CASOS E CONTROLES</i>	66
4.6	<i>MÉTODO DE INCLUSÃO DE CASOS E CONTROLES</i>	66
4.7	<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</i>	69
4.7.1	Inclusão de casos	69

4.7.2	Exclusão de casos	69
4.7.3	Inclusão de controles.....	70
4.7.4	Exclusão de controles	70
4.8	MÉTODO DE COLETA DE DADOS	70
4.8.1	Pesquisa bibliográfica	75
4.8.2	Análise estatística	75
4.8.3	Análise estatística pelo método de análise de dados multidimensionais	76
5	RESULTADOS	79
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E ANÁLISES UNIVARIADAS DOS FATORES DE RISCO	79
5.2	ANÁLISE MULTIVARIADA	99
5.3	MARCADORES DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA	102
5.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E LABORATORIAIS	105
5.5	ANÁLISE PELO MÉTODO DE DADOS MULTIDIMENSIONAIS	112
5.6	RESISTÊNCIA	114
6	DISCUSSÃO	115
6.1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	115
6.2	FATORES DE RISCO	116
6.2.1	Alcoolismo	116
6.2.2	História prévia de tuberculose	117
6.2.3	Diabetes <i>mellitus</i>	118
6.2.4	Vírus B.....	118
6.2.5	Tabagismo	120
6.2.6	História familiar	121
6.2.7	Estado civil	121
6.2.8	Outros fatores.....	122
6.2.9	HIV	122
6.2.10	Vírus C.....	123
6.3	MARCADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA	124
6.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	125
6.5	TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE	130

6.6	<i>ANÁLISE PELO MÉTODO DE DADOS MULTIDIMENSIONAIS</i>	131
6.7	<i>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</i>	131
7	CONCLUSÕES	133
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	134
	REFERÊNCIAS	135
	APÊNDICE A - NÚMERO DE CASOS SEM INFORMAÇÃO NAS VARIÁVEIS AVALIADAS NO MODELO LOGÍSTICO	153
	APÊNDICE B - CARACTERIZAÇÃO DOS OITO PARES EXCLUÍDOS POR FALTA DE INFORMAÇÃO SOBRE AGLOMERAÇÃO DOMICILIAR POR SEREM MORADORES DE RUA	154
	ANEXO A - QUESTIONÁRIO	155
	ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO	163
	ANEXO C - APROVAÇÕES	165
	ANEXO D - ITENS PARA O CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (CCEB) E PONTUAÇÃO	172
	ANEXO E - RELAÇÃO DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO UNIDADES DE SAÚDE	173
	ANEXO F - PASSOS DA REGRESSÃO LOGÍSTICA CONDICIONAL	175

1 INTRODUÇÃO

O estudo da epidemiologia da tuberculose parece não ter justificativa para se esgotar, ainda que muito já tenha sido publicado a respeito. Diferentes fases epidemiológicas vêm se sucedendo ao longo de séculos, ora motivadas pelas características de imunidade das populações não expostas ao bacilo, ora motivadas pelo grau de pobreza e condições sociais de promiscuidade e exposição ao bacilo, e, mais recentemente, pelo surgimento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, entre outros. O somatório de fatores que determinam as características clínicas e epidemiológicas da tuberculose em diferentes sub-populações humanas necessita, portanto, de estudos particularizados para diferentes grupos (LÖNNROTH *et al.*, 2009).

Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, o adoecimento é determinado geneticamente e também por condições objetivas de vida dos grupos humanos (SCHMIDT, 2008).

A descoberta precoce e efetiva de casos novos de tuberculose (TB) pulmonar – em particular os bacilíferos, por serem a principal fonte de infecção de TB – é um dos principais objetivos a serem atingidos para o controle da doença (WHO, 2008a).

No ano de 2008, 196 países notificaram 5,6 milhões de casos de tuberculose – novos ou recorrentes –, dos quais 2,6 milhões (46%) foram casos novos com escarro positivo (WHO, 2009).

A pesquisa de fatores de risco para a tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva pode ser uma estratégia para indicar a investigação mais dirigida em grupos determinados (SCHMIDT, 2008).

No Brasil, o esforço do MS vem se dando no sentido de integrar a busca de casos, o diagnóstico e o tratamento da tuberculose ao Programa Saúde da Família (PSF), criado em 1994. Belo Horizonte é uma das cidades brasileiras que conta com implantação adiantada do PSF: 535 equipes do PSF cobrem cerca de 75% da população (BELO HORIZONTE, 2010).

Belo Horizonte é a quinta maior cidade do país, o que, por si só, a coloca entre as áreas de maior risco para a tuberculose, já que a associação entre urbanização e tuberculose está bem documentada (ENARSON, WANG, DIRKS, 1989).

Isto é ainda mais importante em um país cuja população é considerada de grande carga da doença, a 14^a do mundo (WHO, 2009).

Belo Horizonte se comporta, entretanto, de forma diferente das demais grandes capitais brasileiras no que diz respeito à prevalência da tuberculose. Entre os dez *clusters* de maior risco, detectados pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) – os quais envolvem 218 municípios e 50% dos casos do país – nove incluem as capitais dos estados em que se situam. Em Minas Gerais encontra-se a 10^a região de maior risco do país, situada na Zona da Mata mineira, a qual não inclui a capital do estado (PENNA, 2007).

É possível, portanto, que a situação da TB em Belo Horizonte, a despeito de se tratar de uma grande cidade, tenha peculiaridades que a coloquem em posição intermediária, onde a prevalência de fatores de risco e o comportamento da doença sejam diferentes.

Portadores de tuberculose pulmonar apresentam manifestações sistêmicas, cujos mecanismos envolvem a ocorrência da resposta de fase aguda, própria de processos inflamatórios agudos e crônicos. Entre os marcadores de atividade inflamatória sistêmica estão as proteínas de fase aguda, cuja concentração aumenta (proteína C reativa) ou diminui (albumina) durante o processo (PERESI *et al.*, 2008; MATOS; LEMOS, 2006).

A dosagem da enzima desidrogenase láctica (LDH) em pacientes com infecções pulmonares – em especial a pneumocistose – vem sendo utilizada como parâmetro para diagnóstico e acompanhamento, constituindo-se em ferramenta útil no diagnóstico diferencial com a tuberculose no portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (TASAKA *et al.*, 2007).

A descrição atual da apresentação clínica da tuberculose pulmonar em população urbana brasileira agrega dados ao conhecimento publicado.

O presente estudo é uma iniciativa para integrar a pesquisa clínica e epidemiológica da tuberculose ao modelo assistencial do PSF, num esforço de unir universidade e assistência em unidades de saúde, na busca de respostas sobre fatores de risco e características clínicas e laboratoriais da tuberculose em Belo Horizonte.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO ATÉ A SITUAÇÃO ATUAL

A tuberculose (TB) é uma doença milenar de eminente caráter social, cuja situação atual no mundo reflete as diferenças de condições econômicas e sociais que ocorrem entre os países.

Sendo doença de notificação compulsória, a incidência de TB ativa pode ser inferida com razoável aproximação, e esse é o dado mais usado atualmente para monitorar a situação epidemiológica. Extratos podem ser identificados, tendo como base a incidência anual por 100.000 habitantes. A TB é considerada epidêmica quando a incidência é superior a 1.000. Países com incidência superior a 100 são chamados de alto risco e aqueles com incidência inferior a 10 são chamados de baixo risco. Quando a incidência é inferior a um fala-se em fase de eliminação e quando inferior a 0,1 a TB pode ser considerada controlada (ENARSON; MURRAY, 1996).

Dadas as incertezas sobre a extensão da TB em todo o mundo no passado, muitas dúvidas persistem acerca das variações epidemiológicas que possam ter ocorrido ao longo dos anos. Existem, entretanto, dados suficientes para que se façam inferências acerca da tendência secular em alguns países.

Um modelo conceitual da evolução epidemiológica da TB foi proposto por Grigg (1958). Após a introdução do *M. tuberculosis* em uma população não exposta previamente, a incidência da doença se eleva rapidamente e atinge um pico, que reflete a taxa de casos novos que ocorrem logo após a infecção inicial. A partir de então, e uma vez que a comunidade tenha sido infectada em sua maioria, a incidência deve cair a uma taxa de 3 a 5% ao ano, até atingir um platô. O pico de mortalidade por TB em Londres ocorreu antes da metade do século XVIII e em Estocolmo cerca de 60 anos após. A maioria das cidades da Europa ocidental teve seu pico de mortalidade na primeira metade do século XIX e, antes do final desse mesmo século, a maior parte das Américas do Sul e do Norte tinha atingido o platô de morbidade e mortalidade. No início do século XX, apenas um número limitado de populações, localizadas na Ásia e na África, estariam ainda por atingir seu pico (GRIGG, 1958).

A evolução da TB nos primeiros 80 anos do século XX evidenciou que, nos países desenvolvidos, cujos registros de casos eram confiáveis, as taxas apresentavam-se em queda antes mesmo da descoberta dos medicamentos efetivos. Isso foi registrado em um trabalho clássico publicado na Noruega em 1930 e, recentemente, traduzido para o inglês (ANDVORD; WIJSMULLER; BLOMBERG, 2002; BLOMBERG; RIEDER; ENARSON, 2002). Nos países desenvolvidos, o processo chamado de “auto-eliminação” da tuberculose tornou-se um fenômeno estável, com redução de 50% no risco de infecção a cada 10-15 anos. O mesmo fenômeno não pode ser observado nos países em desenvolvimento. Apesar da escassez de dados confiáveis, relatos procedentes de Lesoto, Uganda e países do norte da África sugeriam que não havia redução das taxas anuais de infecção naqueles países (STYBLO, 1976).

O advento da quimioterapia teve alto impacto sobre as taxas de infecção, acelerando ainda mais a sua queda. O principal mecanismo a que foram atribuídas as quedas destas taxas foi a redução dramática da transmissão da infecção, resultante do tratamento dos casos bacilíferos, com conseqüente redução da probabilidade de contato entre não infectados e infectantes (GRIGG, 1958).

A partir de meados da década de 1980, em contraste com a queda já estabilizada que se observava nos marcadores da tuberculose nos anos 60 e 70, até início de 80, em quase todo o mundo, e a despeito das diferenças entre os países, percebeu-se uma redução dessa queda, seguida de elevação das taxas de incidência em vários países. Isso foi documentado na atualização dos dados da tuberculose publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1992, na qual foi feita comparação entre a média das taxas de notificação em diferentes regiões do mundo, no período de 1983-1987 e no ano de 1990. Ainda que as taxas de notificação pudessem refletir o esforço de detecção de casos e as atividades dos programas nacionais de controle, o relatório considerou fora de dúvida o fato de que nos Estados Unidos da América (EUA) e em vários países africanos o aumento das notificações representava aumento das taxas de incidência (WHO, 1992). Embora os números exatos permanecessem duvidosos, as evidências eram fortes de que teria havido recrudescimento da tuberculose nos 10-15 anos anteriores, bem como de que as taxas continuariam aumentando nos anos vindouros (DOLIN; RAVIGLIONE; KOCHI, 1994).

Em 1993, a OMS declarou a TB emergência mundial em saúde pública, tendo sido ela a primeira doença a merecer esta designação (DUCATI *et al.*, 2006).

Em publicação de 1999, destinada a fornecer indicadores da TB no mundo, a OMS afirmou que, naquele ano, o número de pessoas que morreriam da doença seria superior ao de qualquer outro ano da história; que a cada 10 minutos morria uma pessoa no mundo por TB e que um terço da população mundial estava infectada pelo *M. tuberculosis* (WHO, 1999).

Em 2005, a incidência estimada de TB se encontrava estável ou em queda, em cinco das seis regiões delimitadas pela OMS, embora globalmente ainda estivesse crescendo 0,6% ao ano. A região africana era a exceção, onde a incidência ainda se encontrava em elevação, junto com o aumento de incidência da infecção pelo HIV (WHO, 2007).

Em 2006, foram estimados 9,2 milhões de casos novos, dos quais 709.000 estavam co-infectados pelo HIV. Estes números representam um incremento em relação aos de 2005 e refletem também o crescimento populacional na Ásia, África e Europa. Os cinco países com o maior número de casos foram Índia, China, Indonésia, África do Sul e Nigéria. A África tem 12 dos 15 países com as maiores taxas de incidência e o maior coeficiente de incidência (CI) *per capita*, o que está sendo relacionado à prevalência da infecção pelo HIV naquele continente. Foram estimadas 1,7 milhões de mortes em 2006, em todo o mundo, das quais 200 mil em portadores do HIV, e prevalência de 14,4 milhões de casos em todo o mundo. Esses dados demonstram que a TB permanece um problema de grandes proporções (WHO, 2008b).

Com relação ao objetivo colocado pela OMS em 1991 – detectar 70% dos casos novos (ou incidentes) de TB pulmonar com baciloscopia de escarro positiva e tratar com sucesso 85% destes – o relatório de 2005 informa sucesso global do tratamento de 84,7%, taxa que esconde o fato de que os índices de cura permanecem bem abaixo das metas nas regiões européias e das Américas (WHO, 2008b).

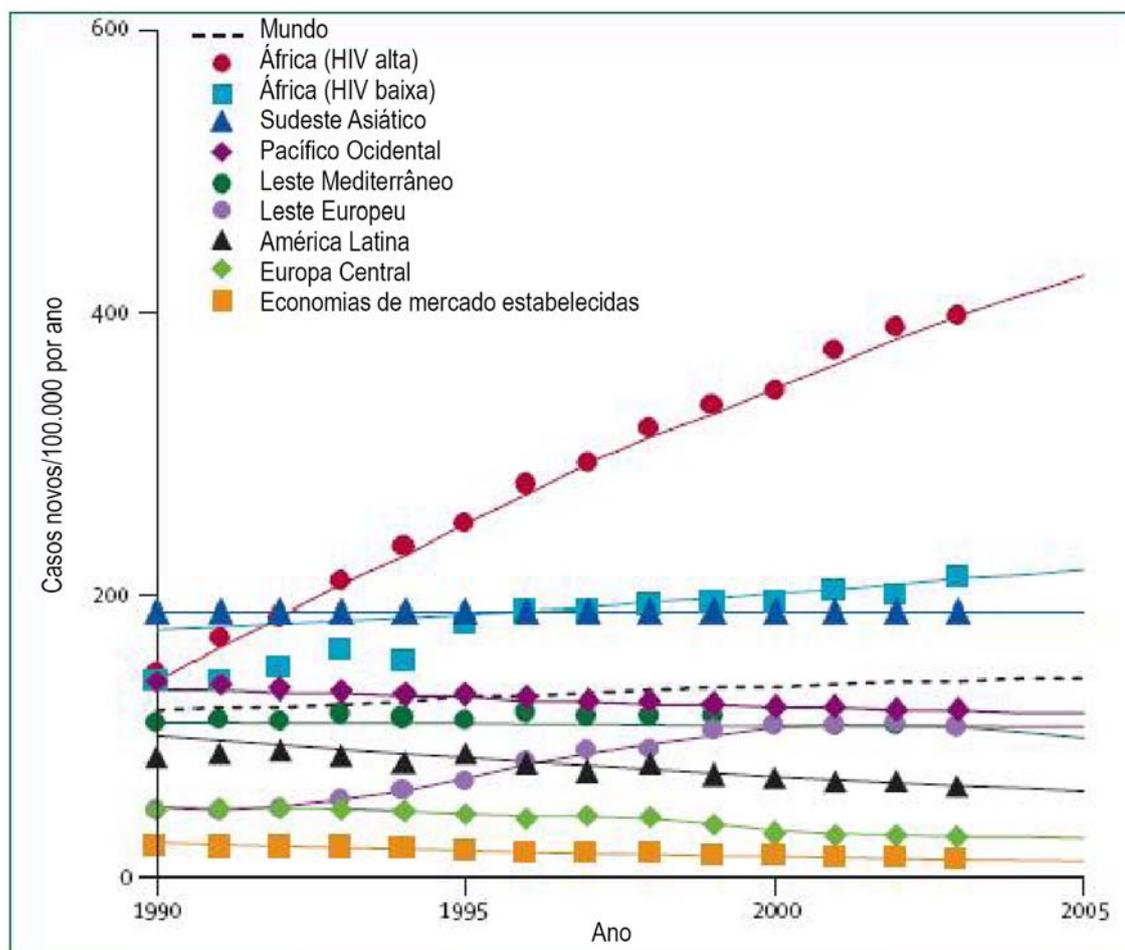
Em 2009, a OMS estimou em 9,4 milhões o número de casos novos de TB ocorridos em 2008 (CI = 139/100.000). A prevalência estimada foi de 11,1 milhões (164/100.000). Havia 1,4 milhões de casos infectados pelo HIV (15%), dos quais 78% em países africanos. Oitenta por cento dos casos novos estimados ocorrem em 22 países. Foram estimadas 1,3 milhões de mortes em casos novos com sorologia

negativa para o HIV (dos quais 0,5 milhão em mulheres) e 0,5 milhão de mortes em casos novos com sorologia positiva para o HIV, totalizando 1,8 milhões de mortes por TB em 2008. O Brasil, embora com CI menor do que os demais (47/100.000), foi o 19º país do mundo em número de casos novos (89.210), com prevalência de HIV estimada em 21% dos casos (WHO, 2009).

É importante realçar a mortalidade por TB em mulheres, neste último relatório, já que, segundo Smith, a mortalidade por TB em mulheres jovens é maior do que a devida a todas as demais causas combinadas (SMITH, 2004).

As taxas de incidência da TB entre 1990 e 2003, estimadas a partir de registros de casos, levaram a cálculos baseados em prevalência e duração da doença para diferentes regiões do mundo e projeções foram realizadas para o ano de 2015. Essas análises, realizadas por um grupo de peritos da OMS, mostraram que as taxas de incidência se elevaram nos países do sul e leste da África, onde parecem se relacionar com a dinâmica da infecção pelo HIV. Caso persistam as tendências daquele período, as taxas de incidência nestas regiões excederão 500/100.000 no ano de 2015, com prováveis conseqüências epidemiológicas em todo o mundo. Nos países do Leste Europeu – principalmente aqueles da antiga União Soviética – as taxas se elevaram a partir de 1990, atingindo um pico em 2001 e vêm caindo desde então, embora desigualmente entre os países. As projeções mais recentes estimam que, a partir de 2003, as taxas de incidência nesta região manterão queda de 4% ao ano. Nas demais regiões do mundo as taxas de incidência se mantiveram estáveis ou em descenso contínuo. As regiões de mais rápida queda foram a América Latina, a Europa Central e os países de economia mais estável (Gráfico 1) (DYE *et al.*, 2005).

GRÁFICO 1: Trajetória da endemia da tuberculose em nove regiões epidemiologicamente diferentes do mundo.



N. do T. No gráfico, os pontos marcam tendências das incidências estimadas, derivadas das notificações de casos feitas de 1990-2003. Agrupamentos de países baseados em regiões da OMS. Incidência de HIV alta = > 4% em adultos de 15-49 anos de idade em 2003; incidência de HIV baixa = < 4%. Economias de mercado estabelecidas = todos os 30 países da Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), com exceção de México, Eslováquia, Turquia e Singapura.

Fonte: DYE, 2006 (traduzida com permissão do autor).

A mortalidade por TB nos 20 países com a maior carga da doença varia de 7,5/100.000 no Brasil a 140/100.000 no Quênia e 130/100.000 no Zimbábue. Esta diferença tem sido atribuída às diferenças nas taxas de infecção pelo HIV (WHO, 2007).

As características clínicas e epidemiológicas da TB variam em diferentes estágios ao longo de sua ocorrência nas populações. Em situação de epidemia, a maior parte dos casos decorre de infecção recente e a doença é mais comum em jovens. A incidência anual é elevada e considera-se que não existem grupos de risco. Por outro lado, em comunidades nas quais a tuberculose é incomum, a maior

parte dos casos decorre de infecção antiga ou remota, e a doença afeta principalmente os idosos. Aqui, os casos de adoecimento ocorrem principalmente em grupos de alto risco, sendo o principal fator de risco a exposição prévia. A apresentação clínica se modifica de “formas precoces”, ou seja, que ocorrem em jovens, para “formas tardias”, mais comuns em idosos (ENARSON; MURRAY, 1996).

No Brasil, a doença foi considerada estabilizada desde o final da década de 1980, com cerca de 90.000 casos novos por ano, por quase 20 anos (TOLEDO JÚNIOR, 1998).

Segundo Ruffino-Neto, aqui a doença não pode ser considerada emergente ou re-emergente, mas sim um problema de muito longa duração (RUFFINO-NETO, 2002).

Os últimos dados oficiais do Ministério da Saúde (MS) registraram, em 2008, 70.834 casos de tuberculose (para uma estimativa de 92.000), com coeficiente de incidência de 37,1/100.000 para todas as formas. Estes dados significam queda nas taxas do país como um todo (BARREIRAS, 2010).

Com relação aos desfechos dos casos diagnosticados no Brasil, documento técnico contendo a consolidação dos resultados de avaliação das políticas, planos e projetos em saúde, desenvolvidos para o controle da tuberculose no país até o ano de 2006, informa que em 2005 foram notificados 101.886 casos, cuja situação de encerramento foi: cura 60.857 (59,73%), abandono 8.918 (8,75%), óbito 6.371 (6,61%), transferência 8.945 (8,78%), mudança de diagnóstico 1.894 (1,86%) e tuberculose multirresistente 157 (0,15%) (PENNA, 2007).

O número de casos novos foi de 82.877, dos quais 70.210 eram de localização pulmonar e 2.627 tinham localização pulmonar + extra-pulmonar, perfazendo um total de 72.837 (87,89%) que incluíam a forma pulmonar (PENNA, 2007).

Entre os 70.210 casos de tuberculose pulmonar 44.696 (64%) tinham baciloscopia positiva, 14.521 (21%) tinham baciloscopia negativa e 10.991 (16%) não realizaram baciloscopia. A cultura de escarro foi realizada em 20,4% dos casos novos pulmonares (PENNA, 2007).

A distribuição dos casos nos vários estados do Brasil é bastante desigual. A TAB. 1 mostra a taxa notificada por 100.000 habitantes segundo a forma, por unidade federada. Verifica-se que as maiores taxas são do Rio de Janeiro

(84,7/100.000 para todas as formas) e as menores são as de Tocantins (16,77) e Goiás (16,37). Minas Gerais tem taxa de 35,43/100.000 dos quais 27,49/100.000 são da forma pulmonar (77,59%) e 18,66/100.000 são da forma pulmonar positiva.

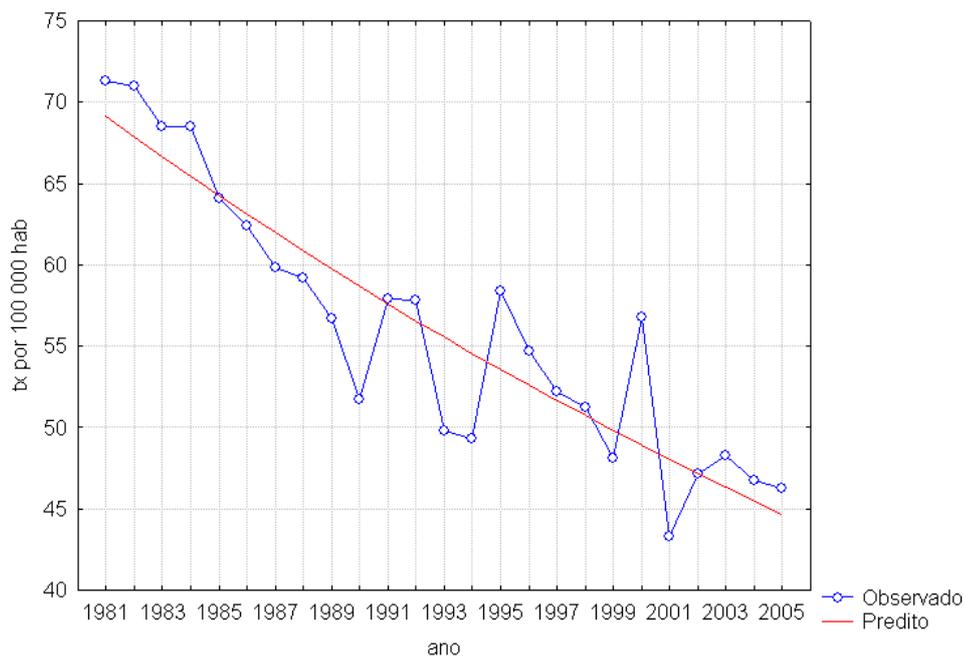
TABELA 1: Taxa notificada de tuberculose por 100.000 habitantes, segundo a forma, por unidade federada. Brasil, 2005.

UF	Pulmonar positiva	Pulmonar	% de forma pulmonar	Extra-pulmonar	Pulmonar e extra-pulmonar	Todas as formas
RO	20,98	31,87	86,55	4,24	0,72	36,82
AC	23,89	39,2	91,64	3,43	0,15	42,85
AM	36,66	57,3	81,48	11,82	1,21	70,32
RR	40,38	63,12	80,46	12,27	3,07	78,45
PA	34,33	45,29	88,83	4,45	1,25	50,99
AP	28,59	34,98	89,27	4,2	0	39,19
TO	10,88	14,78	88,13	1,84	0,15	16,77
MA	20,94	39,49	91,53	3,23	0,43	43,14
PI	21,02	36,12	81,84	7,22	0,8	44,13
CE	37,91	54,73	87,87	6,57	0,99	62,29
RN	17,55	33,00	86,55	4,23	0,9	38,13
PB	15,71	29,65	85,35	4,56	0,53	34,73
PE	28,75	46,73	85,76	6,17	1,59	54,50
AL	24,44	36,41	86,05	5,31	0,6	42,31
SE	22,77	30,80	85,47	4,22	1,02	36,03
BA	28,35	43,41	87,65	5,23	0,88	49,52
MG	18,66	27,49	77,59	6,69	1,25	35,43
ES	25,00	31,54	80,83	5,9	1,58	39,02
RJ	41,84	69,82	82,44	11,5	3,37	84,70
SP	24,35	36,74	78,60	8,47	1,53	46,75
PR	13,93	21,86	80,71	4,07	1,15	27,08
SC	12,77	20,37	77,25	4,7	1,3	26,37
RS	24,77	33,51	75,66	8,18	2,6	44,29
MS	23,05	36,74	83,53	6,36	0,88	43,98
MT	23,94	40,45	86,70	5,17	1,03	46,66
GO	9,88	13,45	82,17	2,42	0,5	16,37
DF	10,80	18,22	73,15	5,83	0,86	24,9

Fonte: PENNA, 2007.

A série histórica dos casos novos notificados no país entre 1980 e 2006 evidencia queda estável entre 1980 e 1990 e queda com algumas variações numéricas a partir da década de 1990. A aplicação de modelo linear permitiu observar queda média de aproximadamente 2% ao ano (GRÁF. 2).

GRÁFICO 2: Taxa de incidência de casos novos de tuberculose notificados e modelo regressivo *log* normal. Brasil, 1980-2006.



Fonte: PENNA, 2007.

Com relação aos tipos de resistência do *M. tuberculosis*, pode-se classificá-la em: natural, decorrente de mutação espontânea, independente de exposição prévia a fármacos e diretamente proporcional ao número de bacilos, inicial, observada imediatamente antes do início do tratamento, podendo ser primária ou adquirida, primária, observada em pacientes sabidamente não tratados, ou seja, infectados a partir de uma fonte doente com a forma resistente e adquirida ou secundária, quando resulta de uso prévio de medicação. Estudo realizado no Brasil, entre 1986 e 1989, sobre a resistência primária aos fármacos, mostrou percentuais de resistência à isoniazida de 6,1 a 6,8% e à rifampicina, de 0,4 a 0,6%. A resistência a dois ou mais fármacos alcançou quase 3%. O total de resistência primária, considerados todos os resistentes a pelo menos um fármaco, foi de 15,2% em 1986 e 11,5% em 1989 (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007).

As análises preliminares do segundo inquérito brasileiro de resistência do *M. tuberculosis*, cuja captação de dados se encerrou em 2008, informam a ocorrência de resistência primária à isoniazida em 5,96% dos casos e à rifampicina em 1,53%. A tuberculose multirresistente (TBMR) ocorreu em 1,38% dos casos novos e 7,54% dos retratamentos. O principal preditor de multirresistência na análise multivariada foi a história de tratamento prévio para TB (RR 1,8 IC 95% 1,4 - 2,2; $p < 0,001$) (BARREIRAS, 2010).

Há cerca de 5.000 óbitos anuais, 14 mortes por dia no país, atribuíveis à doença, o que significa redução das taxas (BARREIRAS, 2010).

Segundo o relatório de 2008 da OMS, o controle da tuberculose no Brasil é, atualmente, adequadamente financiado e integrado ao sistema de saúde, com o cuidado primário de saúde progressivamente descentralizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os vários sistemas de informação dos programas do MS estão sendo progressivamente integrados. Entretanto, registros tardios e entradas duplicadas comprometem algumas informações, sobretudo as relacionadas aos desfechos de tratamento. O Brasil foi o primeiro entre os 22 países de maior número de casos a oferecer a terapia antirretroviral a todos os pacientes portadores da co-infecção tuberculose-HIV e o tratamento dos casos de tuberculose multirresistente expandiu: 400 casos foram tratados em 2006 e estima-se que 1.000 casos tenham sido tratados em 2007 (WHO, 2008a).

As estratégias atuais de controle da doença – descentralização da assistência aos pacientes com tuberculose, o tratamento supervisionado e a volta do ensino da doença nas escolas de medicina – vêm contribuindo para o melhor controle da doença. A produção de dados recentes que procedam de regiões urbanas certamente poderá ser útil para o acompanhamento deste processo.

É importante ressaltar que as recomendações dos organismos internacionais são para que os programas de pesquisa não sejam dissociados da capacidade do sistema de saúde, especialmente nos países com a maior carga de casos. Tal engajamento depende de novas formas de colaboração entre as comunidades de pesquisa e o setor público. A pesquisa adequada na área de TB não pode ser realizada sem o desenvolvimento de uma competência localmente integrada à assistência (ONYEBUJOH; RODRIGUEZ; MWABA, 2006).

Em Minas Gerais foram notificados em 2006, 2007 e 2008, respectivamente 4.923, 4.556 e 4.421 casos de tuberculose, dos quais 2.742 (55,7%), 2.558 (56,4%) e 2.358 (53,3%) tinham baciloscopia positiva (BELO HORIZONTE, 2010).

Em Belo Horizonte foram notificados em 2006, 2007 e 2008, respectivamente 1.356, 1.415 e 1.253 casos de TB, dos quais 1.079 (80,4%), 1.132 (80,0%) e 999 (79,7%) incluíram a forma pulmonar (BRASIL, 2010a).

O município de Belo Horizonte vem descentralizando desde 1994 o atendimento aos portadores de TB, na rede pública, de tal forma que em 2008 havia 146 Centros de Saúde (CS) no município, todos capacitados para a assistência ao

paciente de TB. Apesar desta descentralização, os casos atendidos em centros de referência como Hospital Júlia Kubitscheck, Centro de Saúde Osvaldo Cruz, Hospital Eduardo de Menezes e Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) ainda correspondem a cerca de 50% do total (BELO HORIZONTE, 2009).

2.2 A TUBERCULOSE E SEUS FATORES DE RISCO

O ressurgimento da tuberculose a partir dos anos 80-90 pode ser atribuído a modificações nas inter-relações de mecanismos envolvidos na antiga batalha entre o *M. tuberculosis* e o homem (DUCATI *et al.*, 2006). Nos EUA esse ressurgimento foi atribuído ao advento da infecção pelo HIV, bem como a fatores como empobrecimento, aglomeração populacional, desabrigo e imigração de pessoas procedentes de países com altas taxas de infecção (CANTWELL *et al.*, 1994; SNIDER; ROPER, 1992). Outros fatores como aumento da resistência a fármacos, aumento do uso de drogas injetáveis, envelhecimento da população mundial e degradação da qualidade dos serviços de saúde têm sido relacionados (DUCATI *et al.*, 2006; RUFFINO-NETTO, 2002).

Dentre os fatores relacionados à permanência da tuberculose como doença infecciosa que mais mata em todo o mundo e também às mudanças de suas características clínicas e epidemiológicas, alguns, como condições sociais e econômicas, fatores genéticos vêm sendo registrados desde os primeiros estudos (LIENHARDT, 2001). Outros, como a infecção pelo HIV, são recentemente reconhecidos ou detectados. Entretanto, ainda que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tenha profundo efeito sobre a epidemiologia da tuberculose, outros potenciais fatores de risco podem estar sendo, de alguma forma, negligenciados. A interação entre a tuberculose e doenças crônicas como o diabetes *mellitus* (DM), a desnutrição e doenças respiratórias outras causadas pelo tabaco e por poluição ambiental, necessitam maior atenção (CORBETT *et al.*, 2003).

Em qualquer discussão sobre o controle da tuberculose, é vital lembrar que entre os determinantes da lenta dinâmica da endemia de tuberculose estão fatores como o estado nutricional, alcoolismo e tabagismo, a presença de outros agentes infecciosos e fatores genéticos, todos merecedores de estudos adicionais (DYE *et al.*, 2005).

2.2.1 Urbanização – as grandes cidades

Entre as previsões da Organização das Nações Unidas (ONU) para o século 21 encontrava-se a de que, em 2007, pela primeira vez na história da humanidade, a maior parte da população mundial estaria vivendo em área urbana. Trata-se da concretização de um processo de migração que vem se instalando há mais de 250 anos, manifestado inicialmente nos países industrializados e, em seguida, na América Latina. As conseqüências deste processo para a saúde das pessoas são diversas, entre elas o aumento das taxas de doenças transmissíveis, particularmente a tuberculose (SCLAR; GARAU; CAROLINI, 2005).

Paralelamente, nos últimos 15 anos, o peso da tuberculose nos países da Europa ocidental foi sentido principalmente nas grandes cidades como Londres, onde a proporção de casos se elevou de 37% em 1993 – 1.743 de 5.104 casos registrados em toda a Inglaterra e País de Gales juntos – para 43%, 3.479 de 8.037, e 42%, 3.362 de 8.051, em 2005 e 2006, respectivamente (HPA, 2007).

Em Paris foram registrados 45% de 6.098 e 44% de 5.374 casos de toda a França, em 2003 e 2005, respectivamente (FARGE *et al.*, 2007).

Estudo de todos os casos de tuberculose multirresistente (n = 235) e extrarresistentes (n = 54) registrados na Estônia, entre 2003 e 2005 evidenciou que moradores de centros urbanos apresentavam maior risco de desfechos negativos do tratamento e especulou que o ambiente urbano interferia com a adesão ao tratamento (KLIIMAN; ALTRAJA, 2009).

A análise da situação epidemiológica da tuberculose em Ottawa constatou que a taxa de incidência, 7,5/100.000, era superior à taxa nacional canadense e que a sorologia para o HIV foi realizada em 139 de 584 casos (23,80%), tendo sido positiva em 12% (KIM *et al.*, 2008).

Em levantamento, feito em 2002, das taxas anuais de notificação em 20 cidades da Europa, essas variavam de menos de 10/100.000 em Reykjavik e Belfast a mais de 70/100.000 em Lisboa. Em oito dessas cidades – Bruxelas, Copenhague, Paris, Tessalônica, Milão, Amsterdã, Haia e Londres – as taxas de notificação eram mais do que o dobro das taxas nacionais (TAB. 2) (HAYWARD *et al.*, 2003).

A situação de Nova York, no início da década de 1990, foi emblemática do que vem ocorrendo em muitas grandes cidades do mundo. Em 1992, a situação daquela cidade em relação à tuberculose era grave, o número de casos havia

triplicado em relação a 15 anos antes e a região do Harlem chegou a registrar uma taxa de 222 casos por 100.000 habitantes, superior, por exemplo, à do Rio de Janeiro. A taxa para toda a cidade de Nova York no mesmo ano foi de 52,0/100.000, correspondendo a 3.811 casos (FRIEDEN *et al.*, 1995).

TABELA 2: Epidemiologia da tuberculose em grandes cidades européias.

País	Taxas nacionais em 1999	Cidade	Notificação anual*	Notificação anual 10 anos antes*
Bélgica	13	Antuérpia	10-19	10-19
		Bruxelas	30-39	30-39
Dinamarca	10	Copenhague	30-39	20-29
		Aarhus	10-19	< 10
Finlândia	11	Helsinque	10-19	ND
França	11	Paris	40-49	50-59
Grécia	9	Atenas	10-19	< 10
		Tessalônica	60-69	60-69
Islândia	4	Reykjavik	< 10	< 10
Irlanda	13	Cork	20-29	ND
		Dublin	10-19	10-19
Itália	8	Milão	20-29	20-29
		Roma	10-19	10-19
Holanda	10	Amsterdã	20-29	20-29
		Haia	20-29	20-29
Portugal	52	Lisboa	> 70	> 70
Reino Unido	11	Belfast	< 10	< 10
		Cardiff	10-19	< 10
		Glasgow	10-19	10-19
		Londres	30-39	20-29

Legenda: (*) Por 100.000; ND = Não disponível.

Fonte: HAYWARD *et al.*, 2003.

A tuberculose em grandes cidades está associada principalmente a fatores como pobreza, aglomeração domiciliar, instabilidade social e infecção pelo HIV (FUJIWARA; FRIEDEN, 1996). De fato, ela é reconhecida historicamente como doença associada à privação sócio-econômica, o que vem sendo confirmado em tempos recentes (SPENCE *et al.*, 1993). A redução da sua taxa de mortalidade, que se iniciou antes da disponibilidade de um tratamento efetivo, foi atribuída, principalmente, a melhorias de condições sociais e nutricionais e a menor aglomeração domiciliar (McKEOWN; RECORD, 1962).

Outra característica das grandes cidades é a de serem cosmopolitas, para onde pacientes portadores de tuberculose migram de regiões do mundo com alta prevalência. Dados publicados do monitoramento ao longo de 10 anos, realizado em Paris, detectaram 1.127 pacientes, dos quais 445 (40%) eram procedentes de países do sul da África, 200 (18%) da Ásia, 175 (16%) do norte da África, 184 (16%) da França, 79 (7%) de outros países da Europa ocidental e 41 (3,6%) de países da Europa não ocidental. Ao todo 221 (20%) pacientes tinham nacionalidade francesa (FARGE *et al.*, 2007).

Os cálculos dos CI para algumas capitais brasileiras, realizados a partir dos registros de casos do Sistema de Informações de Agravos de Notificações (SINAN) (SINAN, 2009) e das estimativas de população do Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2008b) para os anos de 2002 a 2006, estão mostrados na TAB. 3. Também, segundo os dados do SINAN, o Brasil teve, em 2006, 78.147 casos de tuberculose, com um CI de 41,8/100.000 hab. Observa-se que Recife, Rio de Janeiro e Belém apresentam CI duas vezes maiores que o nacional. Das 15 capitais referidas, apenas Belo Horizonte e Curitiba apresentam CI inferiores ao da média nacional (TAB. 3).

TABELA 3: Coeficientes de incidência de tuberculose em algumas capitais brasileiras. Brasil, 2002-2006.

Município	CI				
	2002	2003	2004	2005	2006
Belém	95	94	94	87	84
São Luís	81	77	78	74	66
Teresina	45	45	47	46	40
Fortaleza	68	70	70	76	63
Natal	57	61	58	54	49
João Pessoa	47	51	57	56	41
Recife	77	98	106	108	95
Maceió	57	56	55	58	52
Salvador	67	106	91	90	80
Belo Horizonte	49	44	43	39	32
Vitória	57	51	57	45	46
Rio de Janeiro	109	109	105	100	91
São Paulo	60	57	55	53	49
Curitiba	32	31	28	30	25
Florianópolis	43	44	46	39	40
Brasil					41,8

Fonte: Cálculos feitos pelo pesquisador a partir de registros de incidência do SINAN (BRASIL, 2008) e dos registros populacionais do IBGE (IBGE, 2008a).

Belo Horizonte é uma cidade com área territorial de 331 km², população de 2.412.937 habitantes em 2007, podendo, portanto, ser incluída entre as grandes cidades (IBGE, 2008b). Os CI nos últimos sete anos mostram redução gradual de 49 em 2002 para 32 em 2006 (TAB. 3).

Belo Horizonte tem, portanto, CI semelhante ao do estado de Minas Gerais e inferior ao nacional, o que a diferencia da maioria das capitais brasileiras.

2.2.2 Fator genético

Em estudo denominado Proplit, publicado em 1963, Simonds acompanhou prospectivamente 200 pares de gêmeos, dos quais pelo menos um tinha recebido o diagnóstico de tuberculose ativa. A taxa de tuberculose nos pares monozigóticos – 32% – foi significativamente maior do que nos pares dizigóticos – 14%. A autora concluiu que fatores ambientais, e não hereditários, foram responsáveis pela diferença. Comstock, em 1978, reanalisou o estudo Proplit utilizando métodos estatísticos avançados e concluiu que a maior taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos indicava que a hereditariedade era um determinante maior para o desenvolvimento da tuberculose clínica. Em 2007, van der Eijk e colaboradores publicam uma nova análise do mesmo estudo, utilizando a regressão logística, e concluem que fatores ambientais e o contexto de transmissão devem receber maior ênfase no estudo da suscetibilidade a doenças infecciosas como a tuberculose (van der EIJK *et al.*, 2007).

Evidências atuais da variabilidade genética da suscetibilidade humana ao *M. tuberculosis* são difíceis de encontrar. Uma delas foi a observação de uma epidemia de tuberculose, com alta taxa de anergia ao teste tuberculínico, documentada entre índios Yanomami da Amazônia brasileira, que não tinham fatores de risco para imunossupressão tais como HIV, alcoolismo, desnutrição ou outras infecções virais (SOUZA *et al.*, 1997).

2.2.3 Gênero

A tuberculose é, nos dias atuais, primariamente uma doença de homens.

O Relatório de 2009 sobre a tuberculose, da OMS, informa que foram notificados 2,55 milhões de casos de tuberculose pulmonar positiva, procedentes de

170 países, dos quais 1,65 milhões de homens e 0,9 milhões de mulheres, dando uma relação homem:mulher de 1.8:1. Proporção mais elevada de homens foi verificada nas nove sub-regiões avaliadas pela OMS, para pacientes com mais de 14 anos, embora não seja a mesma em todas. Para os casos de tuberculose extrapulmonar notificados – 375.312 casos – a relação entre homens e mulheres foi de 1:1 (WHO, 2009).

Estudos recentes avaliam a influência do gênero sobre retardo no diagnóstico, estigmatização e outros fatores epidemiológicos em pacientes com diagnóstico de tuberculose e concluem que eles são associados a diferenças culturais de papéis masculino e feminino em diferentes países (WEISS *et al.*, 2008; GOSONIU *et al.*, 2008; SOMMA *et al.*, 2008; ALLOTEY; GYAPONG, 2008).

Outros consideram que, ainda que em algumas circunstâncias as diferenças de taxas possam refletir menor acesso das mulheres aos recursos de diagnóstico, o mais provável é que sejam sinal de reais diferenças epidemiológicas entre os sexos, no que diz respeito tanto à exposição quanto à suscetibilidade à evolução para a doença (DYE, 2006; BORGDORFF *et al.*, 2000).

A relação mulher/homem das taxas de incidência, quando agrupadas de acordo com as regiões delimitadas pela OMS, ficam em 0,3 para o sudeste asiático, 0,5 para países do Pacífico sul e 1,0 para a África abaixo do Saara (BORGDORFF *et al.*, 2000).

Nos EUA, estudo sobre fatores de risco para a tuberculose em diferentes grupos populacionais indicou que os pacientes eram do sexo masculino em 56,1% dos casos quando se tratavam de procedentes do sudeste asiático, 65,5% quando se tratavam de americanos nativos e 59,6% quando avaliados os demais subgrupos de não americanos (ASGHAR *et al.*, 2008).

Os registros de indicadores de saúde nas 47 maiores cidades dos EUA, em 1997, evidenciaram que Nova Iorque, São Francisco, Houston e Atlanta tiveram as maiores taxas de incidência de tuberculose, respectivamente, 40,9, 38,7, 37,5 e 36,5/100.000, as quais, quando analisadas separadamente para homens e mulheres mostraram uma relação entre as incidências de 2,1, 2,0, 2,7 e 3,1 para as referidas cidades. Em todas as cidades pesquisadas a incidência foi maior em homens do que em mulheres (BENBOW; WANG; WHITMAN, 1998).

No Brasil, os dados notificados entre 2002 e 2006 mostram que a relação do número de casos entre homens e mulheres é de 1,8 a 1,9, mantendo-se estável ao longo dos anos (BRASIL, 2008) (TAB. 4).

TABELA 4: Distribuição de casos segundo o sexo – casos confirmados notificados no SINAN. Brasil, 2002-2006.

Sexo	Ano				
	2002	2003	2004	2005	2006
Masculino (%)	60.042 (64,7)	60.559 (64,6)	60.438 (65,0)	59.825 (65,3)	55.564 (65,3)
Feminino	32.720	33.164	32.491	31.810	29.562
Relação masculino/feminino	1,8	1,8	1,8	1,9	1,9
Total	92.843	93.743	92.945	91.673	85.131

Fonte: SINAN-net.

Fenômeno que se repete com os dados relativos ao estado de Minas Gerais (TAB. 5).

TABELA 5: Distribuição de casos segundo o sexo – casos confirmados notificados no SINAN. Minas Gerais, 2002-2006.

Sexo	Ano				
	2002	2003	2004	2005	2006
Masculino (%)	3.901 (66,1)	3.967 (66,1)	4.084 (66,8)	4.014 (67,1)	3.717 (67,1)
Feminino	2000	2027	2027	1964	1822
Relação masculino/feminino	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Total	5.901	5.994	6.111	5.978	5.536

Fonte: SINAN-net.

E, da mesma forma, em Belo Horizonte (TAB. 6).

TABELA 6: Distribuição de casos segundo o sexo - casos confirmados notificados no SINAN. Belo Horizonte, 2002-2006.

Sexo	Ano				
	2002	2003	2004	2005	2006
Masculino (%)	900 (64,2)	881 (64,5)	1.102 (65,8)	1.029 (66,7)	843 (64,3)
Feminino	501	484	572	514	469
Relação masculino/feminino	1,8	1,8	1,9	2,0	1,8
Total	1.401	1.365	1.674	1.543	1.312

Fonte: SINAN-net.

2.2.4 HIV

O surgimento do HIV foi responsável pela reemergência da tuberculose em varias regiões do mundo, notadamente nos EUA, onde a doença se encontrava a caminho de ser controlada, e nos países da África subsaariana. Poucos anos após o diagnóstico do primeiro caso de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (em 1981), a tuberculose se tornou – e permanece sendo – a primeira causa de morte em portadores do HIV em várias regiões do mundo, especialmente as mais pobres (DYE, 2006).

É possível que a epidemia da SIDA tenha estimulado a emergência da tuberculose multirresistente, levando ao surgimento de uma terceira epidemia, a da TBMR (PALMERO, 2007). O primeiro surto de tuberculose multirresistente associada à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi relatado nos EUA, no início da década de 1990 (FRIEDEN *et al.*, 1995). Revisão dos testes de sensibilidade de 4.681 pacientes realizados em Nova Iorque ao longo de 20 anos, mostrou aumento da resistência à isoniazida mais rifampicina de 2,5 em 1971 para 16% em 1991. Dos casos multirresistentes, 50% tinham história de tratamento prévio para tuberculose. Entretanto, dos pacientes soropositivos para o HIV, 77% não tinham história de tratamento prévio, levando a supor aumento de suscetibilidade à multirresistência nos imunodeprimidos (NEVILLE *et al.*, 1994). Dados procedentes de dois países da antiga União Soviética mostraram associação significativa entre infecção pelo HIV e tuberculose multirresistente (WHO, 2008a). Grande estudo populacional recente, realizado na Inglaterra e País de Gales, embora não tenha confirmado a observação de que pacientes portadores da co-infecção tenham risco aumentado de resistência, mostrou risco de multirresistência em pacientes brancos tratados para tuberculose e portadores do HIV (FRENCH *et al.*, 2008). Esta associação pode estar mais relacionada a fatores ambientais do que biológicos. Embora mais investigações sejam necessárias, é possível que situações de aglomerações de pacientes, tais como hospitais e prisões, sejam fatores importantes (WHO, 2008b).

Segundo estudo publicado por Corbett *et al.* (2003), dos cerca de 8,3 milhões de casos novos de tuberculose que foram registrados no ano de 2000, em todo o mundo, nove por cento (7 a 12%) de todos os casos em adultos – de 15 a 49 anos – foram atribuíveis à infecção pelo HIV. A proporção era muito maior na região

africana (31%) e em alguns países industrializados, notadamente nos EUA (26%). Um milhão e oitocentas mil mortes por tuberculose ocorreram naquele ano, das quais 12%, ou 216 000, foram atribuíveis à infecção pelo HIV. Por sua vez, a tuberculose foi responsável por 11% das mortes relacionadas à SIDA, em adultos (CORBETT *et al.*, 2003; CORBETT *et al.*, 2004). Em 2006, os dados procedentes da OMS informam a ocorrência de 39,5 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo e dois bilhões de pessoas infectadas pelo bacilo da tuberculose, com uma ocorrência de 9,2 milhões de casos novos. A prevalência mundial da co-infecção tuberculose-HIV é de 0,36% – 11 milhões de pessoas (WHO, 2008b).

Estudos publicados por Dye *et al.* (2005) relataram que muito do aumento observado na incidência de tuberculose no mundo, após 1980, decorre da disseminação do HIV na África. Em termos mundiais, cerca de 13% dos casos novos de tuberculose em adultos estavam infectados pelo HIV em 2004, com grandes variações entre regiões – de 34% na região africana a 1,4% na região do Pacífico Oeste (DYE *et al.*, 2005; DYE, 2006).

Estudo sobre a tendência da prevalência da infecção pelo HIV, monitorizada a partir da avaliação de 252.092 mulheres atendidas em clínicas de pré-natal em 40 países da África subsaariana revelou que a prevalência média varia de 1 a 39%, em diferentes países, e não apresenta tendência de queda, com exceção de alguns países do leste da África (ASAMOAH-ODEI; GARCIA CALLEJA; BOERMA, 2004).

A tuberculose tem comportamento diferente em pacientes com e sem SIDA e estas diferenças têm importância para o diagnóstico, tratamento e prognóstico (HENN; NAGEL; DAL PIZZO, 1999).

A apresentação da tuberculose se dá de maneira semelhante à da população geral nas fases iniciais da infecção pelo HIV. Entretanto, ela difere com o grau de imunodepressão. Nos estágios iniciais, quando as contagens de linfócitos T CD4 + estão acima de 300, a apresentação pulmonar localizada é a mais comum. Nos imunodeprimidos graves, embora a tuberculose pulmonar ainda seja a forma mais freqüente de apresentação, formas disseminadas e meningite tuberculosa são encontradas, sendo a mortalidade significativamente mais elevada (MURRAY, 1998).

Com o objetivo de estimar a prevalência da infecção pelo HIV nas diferentes formas clínicas de tuberculose e comparar a apresentação clínica desta infecção nos pacientes soropositivos e soronegativos, estudo transversal foi realizado, na Santa

Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, com 127 pacientes internados que preencheram os critérios diagnósticos de tuberculose do MS do Brasil. A prevalência da infecção pelo HIV foi de 42% (53 pacientes). A forma pulmonar foi a apresentação clínica mais freqüente (102 pacientes, dos quais 42 estavam infectados pelo HIV) (BELO *et al.*, 1996).

No Brasil, a AIDS tem se configurado como epidemia concentrada (quando o número de casos, novos ou antigos, em qualquer população de risco é maior que 5%, mas menor que 5% naquelas que não apresentam risco). No início da década de 1980, a epidemia atingiu principalmente os usuários de drogas injetáveis, gays e outros homens que fazem sexo com homens, assim como os indivíduos que receberam transfusão de sangue e hemoderivados. Já nos últimos anos da década de 1980 e início dos anos 1990, a epidemia assumiu outro perfil. A transmissão heterossexual passou a ser a principal via de transmissão do HIV, a qual vem apresentando maior tendência de crescimento em anos recentes, acompanhada de expressiva participação das mulheres na dinâmica da epidemia. Os últimos anos são marcados também pelo processo de interiorização e pauperização da epidemia. Passou dos estratos sociais de maior escolaridade para os menos escolarizados.

O país acumulou cerca de 205 mil mortes por aids até junho de 2007. Até meados da década de 1990, os coeficientes de mortalidade eram crescentes. Hoje, o índice se mantém estável com cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento antirretroviral, a mortalidade caiu e a sobrevida aumentou (BRASIL, 2010b).

No Brasil, desde o início da epidemia no início da década de 1980 até junho de 2008, foram identificados, aproximadamente, 506 mil casos da doença (BRASIL, 2010b).

A estabilização das taxas de prevalência do HIV certamente está associada ao acesso à informação, prevenção e diagnóstico precoce, bem como ao tratamento universal e às mudanças de comportamento, práticas e atitudes da população brasileira frente às questões relacionadas à transmissão do HIV (OKIE, 2006).

Segundo relatório de avaliação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, 48% dos casos novos de tuberculose registrados em 2005 não realizaram sorologia para o HIV ou não possuem informação a respeito. Apenas os estados do Espírito Santo, São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato

Grosso do Sul e Distrito Federal apresentam mais de 50% dos pacientes com resultados registrados (PENNA, 2007).

O estado de Minas Gerais apresenta positividade para o HIV superior a 30% entre os pacientes que realizaram sorologia em 2005, cerca de 20% do total de casos, o que sugere que o exame esteja sendo solicitado em pacientes de alto risco para a infecção (PENNA, 2007).

2.2.5 Diabetes mellitus

A associação entre tuberculose e DM foi documentada, segundo Restrepo, por Avicenna, nome ocidental dado ao sábio persa Ibn Sina, que viveu entre 980 e 1027. Durante o início do século XX, se dizia que pacientes diabéticos que não morressem em decorrência de coma morreriam por tuberculose. A partir de 1927, vários estudos relacionaram o DM e a tuberculose, muitos deles procedentes da Joslin Clinic de Boston, Massachusetts, que concentrava grande número de pacientes e estudiosos de DM. A descoberta da insulina em 1920 e o início do uso da estreptomicina em 1944, dando início à quimioterapia da tuberculose, modificaram esse quadro. Ainda assim, estudos anteriores a 1960 indicavam que a tuberculose era duas a quatro vezes mais prevalente em portadores de DM, principalmente o do tipo 1 (RESTREPO, 2007).

A literatura recente a respeito da relação entre DM e TB é favorável à relação positiva entre estas duas patologias (CDC, 2000; VILLARINO; CLARY, 2001).

Estudo retrospectivo caso-controle de 60 pacientes portadores de tuberculose e DM e 84 portadores de TB sem DM, realizado na Tunízia, observou que os casos de DM ocorriam em pacientes mais idosos e foram mais freqüentes em mulheres. Em 91,5% dos casos o DM era do tipo 2. História de contato prévio com TB foi significativamente menos freqüente em portadores de DM (13,3% versus 30,5%, $p = 0,03$). A proporção de pacientes com descontrole do DM foi elevada e 50% necessitaram do uso de doses freqüentes de insulina (MAÂLEJ *et al.*, 2009).

Estudo caso-controle procedente da Indonésia avaliou 454 casos e 556 controles pareados por sexo, idade e condição sócio-econômica e evidenciou que o DM se encontra fortemente associado à tuberculose em pacientes jovens não obesos (ALISJAHBANA *et al.*, 2006).

Posteriormente, a prevalência de DM confirmado em uma coorte de portadores de tuberculose da Indonésia foi de 14,8%, comparada a 3,2% na população geral. Este estudo prospectivo fornece fortes evidências do efeito deletério do DM sobre o tratamento da tuberculose e sobre o seu controle. Sua principal conclusão em análise multivariada foi de que, após seis meses de tratamento, pacientes portadores de DM tinham probabilidade de ter culturas positivas para *M. tuberculosis* 7,65 vezes maior que o grupo controle (ALISJAHBANA *et al.*, 2007).

Restrepo e colaboradores avaliaram pacientes com diagnóstico de tuberculose, com idade superior a 20 anos, e observaram a frequência de DM informado em 27,8% de 1543 pacientes procedentes do Texas e 17,8% de 3506 pacientes do México significativamente acima da prevalência nacional das duas regiões, respectivamente, 7,9 para o Texas e 9,5 para o México (RESTREPO *et al.*, 2008; RESTREPO, 2007).

Estudo prospectivo de 42.116 indivíduos com idade superior a 65 anos acompanhados entre 2000 e 2005, em Hong Kong, identificou 477 casos de TB ativa, 68,3% (326) dos quais confirmados por cultura. Nesse estudo, o DM foi associado a moderado risco de tuberculose pulmonar, e tuberculose pulmonar confirmada por cultura, mas não de tuberculose extra-pulmonar. O risco foi observado predominantemente nos indivíduos diabéticos cuja Hb glicosilada no momento do diagnóstico da TB era $\geq 7\%$ (RR 2,16; IC 95% 1,64 - 2,84; $p < 0,001$). Este estudo revela não apenas a relação entre TB pulmonar – e não entre TB extra-pulmonar – e DM, mas também a relação entre descontrole do DM e a ocorrência de TB pulmonar (LEUNG *et al.*, 2008).

No México, estudo retrospectivo realizado com a finalidade de avaliar a relação de gênero, em diferentes faixas etárias, em pacientes com tuberculose e a presença de DM, observou que, após os 50 anos, houve declínio significativo da porcentagem de homens nos portadores de TB e DM, concluindo que a presença deste modifica relação de prevalência entre os sexos (PÉREZ-GUZMÁN *et al.*, 2000).

Em Taiwan, estudo sobre a apresentação clínica e radiológica em 461 portadores de tuberculose pulmonar verificou que o DM afetou de forma independente o padrão radiológico e foi associado a maior probabilidade de apresentação nodular com cavitação (WANG; LEE; HSUEH, 2005).

Ainda em Taiwan, o estudo retrospectivo de 154 pacientes com idade superior a 18 anos que haviam recebido o diagnóstico de tuberculose pulmonar entre agosto de 2003 e julho de 2006, e que tinham pelo menos uma cultura de escarro positiva para *M. tuberculosis*, registrou o DM em 31,2% dos casos, tendo este sido o mais freqüente para TB. A idade média dos pacientes foi de 59,5 anos e 13,6% dos casos foram de retratamento (WANG *et al.*, 2008).

Estudo retrospectivo caso-controle que teve como base os diagnósticos de alta do período de 1999 a 2001, de 15 municípios do Texas situados na fronteira com o México, observou que a associação entre DM e tuberculose era forte naquela população (OR = 1,82; IC 95% = 1,57 - 2,12), embora também positiva nos demais municípios do estado (OR = 1,51; IC 95% = 1,36 - 1,67), sugerindo que a força da relação entre DM e tuberculose deve variar entre populações ou grupos de indivíduos, de acordo com a exposição ao *M. tuberculosis* (PÉREZ; BROWN; RESTREPO, 2006).

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

Com relação à interação das duas doenças, o DM é considerado fator de risco tanto para a reativação de focos quiescentes como para a mortalidade por tuberculose ativa (KIM *et al.*, 1995).

O DM foi associado ao desenvolvimento de multirresistência em pacientes procedentes da cidade de Nova Iorque (BASHAR *et al.*, 2001).

Além disso, ele é provavelmente fator significativo na evolução clínica da doença em idosos (PÉREZ-GUZMÁN *et al.*, 1999).

Estudo da farmacocinética da rifampicina em pacientes da Indonésia, com e sem DM, durante a fase de estabilidade do tratamento, mostrou que tanto a concentração máxima do fármaco como a área sob a curva concentração/tempo eram significativamente menores em pacientes portadores de DM (NIJLAND *et al.*, 2006).

A expressão de citocinas em leucócitos periféricos de portadores de TB, com e sem DM, foi avaliada em 66 pacientes com tuberculose pulmonar, 29 deles portadores de DM tipo 2. Foram excluídos portadores de HIV e pacientes tratados por mais de oito dias. Pacientes portadores de TB e DM tiveram resposta de citocinas inatas e do tipo 1 significativamente maior que os demais, e este achado foi mais evidente naqueles com hiperglicemia crônica, detectada por meio da dosagem da hemoglobina glicosilada. Estes dados sugerem que o DM tipo 2, principalmente nos pacientes com hiperglicemia crônica, está associado a resposta imune alterada ao *M. tuberculosis* (RESTREPO *et al.*, 2008).

Na Arábia Saudita, o estudo da série retrospectiva de 168 casos de TB, com baciloscopia positiva, detectou a presença de DM em 42% de 135, e não observou relação entre a presença de DM e a apresentação radiológica da tuberculose pulmonar. Nessa série de casos, a história de contato com portadores de TB foi menos frequente nos casos com DM (AL-TAWFIQ; SAADEH, 2009).

Na Cidade do Cabo, crianças e adolescentes de 0 a 21 anos, portadores de DM tipo 1, foram avaliados entre setembro de 2006 e janeiro de 2007. A prevalência de TB neste grupo foi 6,8 vezes aquela observada para a mesma faixa etária, em crianças não diabéticas (WEBB *et al.*, 2009).

João Paulo Cantalice Filho, Bóia e Sant'Anna (2007), do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro, compararam retrospectivamente 581 pacientes com diagnóstico de tuberculose, registrados entre 1980 e 1996, dos quais 117 – casos – com idade superior a 60 anos e 464 – controles – com idade entre 15 e 49 anos. A associação com o DM no grupo de maior idade foi significativa, com OR = 3,98 (2,07 - 7,65; $p = 0,001$).

Os principais trabalhos recentes sobre a associação entre tuberculose e DM estão relacionados na TAB. 7.

TABELA 7: Estudos recentes sobre diabetes *mellitus* como fator de risco para tuberculose pulmonar.

Autor (local)	Ano	Desenho	Estatística
Al-Tawfiq e Saadeh (Arábia Saudita)	2009	Série retrospectiva 168 casos, todas as idades, média 52,3	57/135 (42,2%)
Webb <i>et al.</i> (Cidade do Cabo)	2009	Transversal em crianças de adolescentes de 0 a 21 anos	3.448 / 100.000 (620/100.000 na população pediátrica)
Leung <i>et al.</i> (Hong Kong)	2008	Coorte prospectivo de 42.116 > 65 anos	RR = 1,42 (1,12 - 1,80; $p = 0,003$)
Wang <i>et al.</i> (Taiwan)	2008	Série retrospectiva 154 casos; adultos, idade média 59,5 anos	48/154 (31,2%)
Cantalice Filho, Bóia e Sant'Anna (Rio de Janeiro)	2007	Caso-controle: TBP > 60 anos X 15-49 anos	OR = 3,98 (2,07 - 7,65; $p = 0,001$)
Restrepo (México e Texas)	2007	Série retrospectiva: 1543 do Texas e 3506 do México	DM = 27,8% (taxa nacional = 7,9%) e 17,8% (9,5%)
Alisjahbana <i>et al.</i> (Jacarta)	2007	Coorte prospectivo de 737 casos de TB, 14,8% com DM	Cultura+ após seis meses OR = 7,65 (1,89 - 30,95; $p = 0,004$)
Alisjahbana <i>et al.</i> (Jacarta. Bandung)	2006	Caso-controle pareado por idade, sexo e condição sócio- econômica.	OR = 4,7 (2,7 - 8,1)

2.2.6 Hepatite C

Descoberto em 1989 o vírus da hepatite C é um RNA vírus da família *Flaviviridae*, não cultivado até o presente momento. Testes de *screening* para hepatite C detectam anticorpos para proteínas do vírus C geralmente presentes após 80 dias da infecção. Pacientes imunocomprometidos ou em diálise podem, embora raramente, não ter níveis detectáveis de anticorpos (NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY; LABORATORY MEDICINE PRACTICE GUIDELINES, 2000).

A prevalência do antívirus da hepatite C (anti-HCV) avaliada nos EUA, entre 1999 e 2002, a partir de pesquisa em domicílio com 15.079 participantes, foi de 1,6%, perfazendo uma estimativa de 4,1 milhões de pessoas infectadas em todo o país e tendo sido significativamente mais alta em homens (2,1%) do que em mulheres (1,1%). Esses números podem ser ainda maiores quando forem levados em consideração a população carcerária e moradores de rua (ARMSTRONG *et al.*, 2006).

A transmissão do vírus se dá principalmente por via sanguínea e os principais fatores de risco para a infecção são: o uso de drogas injetáveis e ter recebido transfusão de sangue antes de 1990. Outros fatores de risco possíveis são: exposição por tatuagens, pela colocação de *piercings* e por práticas sexuais traumáticas (BLACKARD *et al.*, 2008).

As evidências de transmissão sexual e intrafamiliar fornecem dados conflitantes (CAVALHEIRO, 2007).

No que diz respeito à relação entre tuberculose e vírus C, em estudo de 1.127 pacientes que tiveram diagnóstico de tuberculose em Paris, entre 1996 e 2005, a sorologia para hepatite C foi realizada em 658 (58%), dos quais 38 (5,8%) foram positivos (FARGE *et al.*, 2007).

A prevalência do vírus da hepatite C (HCV) na população geral, na França, estimada a partir de investigação conduzida em 2004, em pessoas que têm cobertura de seguro nacional de saúde, é de 0,9%. Em Lion, numa população sem cobertura de seguro social ela foi de 4,7% (44 de 944) (SAHAJIAN *et al.*, 2007).

Estudo caso-controle realizado nos EUA, sobre a associação da hepatite C com outras doenças infecciosas, utilizou as informações da base de dados do Departamento de Veteranos sobre pacientes internados entre 1992 e 1999 e concluiu que, mesmo após a exclusão de pacientes potencialmente imunocomprometidos e portadores do HIV, o vírus da hepatite C é significativamente associado à tuberculose, justificando o *screening* dirigido para o HCV nesses pacientes (EL-SERAG *et al.*, 2003).

Estudo retrospectivo, no Japão, de 456 pacientes com diagnóstico de hepatite C, confirmado por biópsia, encontrou 45 (9,9%) com história prévia de tuberculose e atribuiu o achado a história de transfusão sanguínea prévia, registrada em 31 (68,9%) dos pacientes e relacionada à realização de cirurgia para tratamento da tuberculose. A evolução para fibrose hepática nos grupos com e sem história prévia de tuberculose não foi diferente. Os autores recomendam que a infecção pelo vírus da hepatite C seja investigada em pacientes com diagnóstico de tuberculose (KANDA *et al.*, 2004).

Estudo realizado em quatro cidades da Geórgia encontrou, em 272 pacientes internados com o diagnóstico de tuberculose, sorologia positiva para o vírus C em 61 (22%) e para o HIV em três (1%) (RICHARDS *et al.*, 2006).

Estudo prospectivo realizado na Flórida, em centro de referência para tratamento hospitalar de pacientes com tuberculose e outros problemas sociais graves, encontrou HIV em 44 e HCV em 40 de 128 pacientes e observou que tanto a infecção pelo HIV como pelo HCV desempenham papel importante na hepatotoxicidade induzida por fármacos anti-TB. Levando-se em consideração a possibilidade de que a infecção pelo vírus C esteja presente em número significativo de tuberculosos, o autor considera que poderá chegar o momento em que o *screening* para o vírus C seja indicado para todos os pacientes que venham a receber quimioterapia para tuberculose (UNGO *et al.*, 1998).

Estudo prospectivo conduzido na Espanha, em pacientes previamente usuários de drogas que receberam isoniazida como quimioprofilaxia, acompanhou 415 pacientes, com a finalidade de avaliar o papel do vírus C na ocorrência de hepatotoxicidade. Vinte (4,8%) tiveram hepatotoxicidade e seis (1,4%) desenvolveram hepatite clínica. A presença de HCV foi associada à hepatotoxicidade apenas na análise univariada. Os fatores associados de forma independente à hepatotoxicidade foram alcoolismo e níveis séricos prévios de alanina aminotransferase (ALAT) elevados. É possível que a hepatotoxicidade da isoniazida em portadores de tuberculose possa ser acentuada pela infecção pelo HCV (FERNÁNDEZ-VILLAR *et al.*, 2003; FERNÁNDEZ-VILLAR *et al.*, 2004).

A prevalência do vírus C avaliada em estudo populacional em Salvador, em 1.308 amostras de soro de indivíduos com idade entre seis meses e 98 anos, foi de 1,5%: 20 pessoas, das quais 19 tinham 35 anos ou mais e 14 eram mulheres (ZARIFE *et al.*, 2006).

2.2.7 Hepatite B

Os estudos clínicos e epidemiológicos que levaram à diferenciação dos vários tipos de hepatite aguda ocorreram na década de 1960 (KRUGMAN; GILES; HAMMOND, 1967).

O vírus da hepatite B (HBV) é o protótipo da família dos DNA vírus hepatotrópicos *Hepadnaviridae*, que apresentam forte preferência por infectar células hepáticas. Embora possam ser encontrados no rim, no pâncreas e em células mononucleares, a infecção destes locais não está relacionada a doença extra-hepática. A sua replicação não é diretamente tóxica para as células, o que

explica porque a maioria dos portadores do HBV são assintomáticos e apresentam lesão hepática mínima ou ausente, a despeito de intensa replicação viral.

A resposta imune à presença do HBV e seu papel na patogenia da hepatite B são ainda incompletamente compreendidos. O HbsAg se torna detectável no soro entre quatro e 10 semanas e, logo em seguida, o anticorpo contra o antígeno central do HBV, o anti-HBc, também se torna positivo. A infecção primária em hospedeiros não imunes é, na maioria dos casos, assintomática e autolimitada, tendo como resultado final o completo desaparecimento do vírus, tanto da corrente sanguínea como do fígado, e o desenvolvimento de imunidade perene à re-infecção. Nesses casos, que somam 95% dos casos de infecção aguda, ocorre a queda progressiva dos níveis de HbsAg no soro, até o seu desaparecimento, em torno da 15ª semana, permanecendo positiva a presença do anticorpo anti-HBc, inicialmente IgM e, posteriormente, IgG. Curiosamente, na infecção autolimitada, definida pelo desaparecimento dos antígenos virais e pelo aparecimento dos anticorpos, níveis baixos de DNA viral podem permanecer no sangue por anos, senão por toda a vida, os quais não parecem, entretanto, ser infectantes (PRINCE; LEE; BROTMAN, 2001).

Cerca de 5% dos infectados desenvolvem infecção crônica. Nesses casos, a replicação viral se mantém no fígado e a viremia é contínua, embora os títulos possam variar. A persistência do HBV no organismo pode ser sintomática ou não. Indivíduos com infecção sub-clínica persistente, enzimas hepáticas normais e achados de biópsia hepática normais ou quase normais são chamados de portadores crônicos assintomáticos. Aqueles que apresentam enzimas hepáticas alteradas e alterações histopatológicas características são considerados portadores de hepatite B crônica (DON; PRINCE, 2004).

Estudos sobre o tratamento da tuberculose em pacientes portadores de HbsAg sugerem que a hepatotoxicidade, induzida pelos fármacos usados no tratamento do *M. tuberculosis*, é mais freqüente nesses indivíduos e que, embora o tratamento possa ser feito com os medicamentos habituais do esquema RHZ, testes de função hepática devem ser feitos mensalmente (LEE *et al.*, 2005).

Por outro lado, em pacientes portadores do HIV, o uso de antirretrovirais foi associado com hepatotoxicidade em pacientes portadores de HbsAg que se encontravam em tratamento de tuberculose (HOFFMANN *et al.*, 2007).

Embora estudos existentes sejam insuficientes para uma conclusão, existem dados suficientes para estimular a preocupação com a possibilidade de que a

hepatite B seja fator de risco para hepatotoxicidade mais frequente ou mais grave pelas drogas usadas no tratamento da tuberculose (SAUKKONEN *et al.*, 2006).

Com relação às características clínicas, 1.127 pacientes que tiveram diagnóstico de tuberculose em Paris, entre 1996 e 2005, 860 (76%) tinham tuberculose pulmonar, 267 (24%), extra-pulmonar. Entre os 662 (59%) que haviam realizado sorologia para hepatite B, 61 (9,2%) tiveram resultados positivos (FARGE *et al.*, 2007).

2.2.8 Tabagismo

Alta prevalência de exposição ao fumo foi observada, desde 1918, em estudo sobre fatores de risco para tuberculose. A associação entre o tabagismo e a tuberculose vem sendo, entretanto, pouco enfatizada no manejo clínico desses pacientes. Sob a pressão das campanhas atuais contra o tabagismo, a sua relação com a tuberculose tem sido alvo de reavaliações (WHO; IUATLD, 2007).

O papel da fumaça do cigarro na patogenia das infecções pulmonares foi atribuído a inibição da atividade fagocítica dos macrófagos alveolares, com comprometimento desta função de defesa da membrana alveolar (GREEN; CAROLIN, 1967).

Wang, Hsueh e Lee (2007), em levantamento retrospectivo conduzido em hospital terciário de Taiwan, entre julho de 2002 e dezembro de 2003, identificaram 523 pacientes portadores de tuberculose com cultura positiva, dos quais 388 (74,2%) tinham tuberculose pulmonar. Quanto à apresentação radiológica, a análise multivariada mostrou que pacientes fumantes tiveram maior probabilidade de ter comprometimento pulmonar em lobos superiores (OR = 1,58; IC 95% 1,02 - 2,44), cavitações (OR = 1,98; IC 95% 1,06 - 3,7), nódulos ou massa múltiplos (OR = 4,00; IC 95% 1,47 - 10,87) e disseminação miliar (OR = 5,29; IC 95% 1,23 - 22,73). A porcentagem de abandono de tratamento foi maior no grupo de fumantes – 14% (29/207) – do que no grupo de não fumantes – 7,6% (24:316) com OR = 2,45; IC 95% 1,22 - 4,93 (WANG; HSUEH; LEE, 2007).

Tanto a exposição passiva como ativa à fumaça do cigarro parecem estar associadas a maior risco de infecção e de adoecimento pela micobactéria (CHIANG; SLAMA; ENARSON, 2007).

Revisão qualitativa sistemática, publicada em 2007, põe em evidência a forte relação entre o tabagismo e o adoecimento por tuberculose e também moderada relação entre tabagismo passivo e adoecimento por tuberculose, bem como necessidade de retratamento (SLAMA *et al.*, 2007).

Estudo caso-controle de amostra de representatividade nacional, realizado na Índia, comparou a prevalência de tabagismo em 33.000 mulheres e 41.000 homens falecidos e em 35.000 mulheres e 43.000 homens vivos e revelou que o tabagismo foi fator de risco de morte para portadores de tuberculose (JHA *et al.*, 2008).

Dois outros estudos indianos avaliaram alcoolismo e tabagismo como fator de risco para TB pulmonar e concluíram que a associação com o tabagismo é ainda mais forte do que a do alcoolismo. O primeiro destes, um estudo comparativo de casos incidentes evidenciou RR = 2,6; IC 95% 1,3 - 4,1; $p < 0,00001$ (GAJALAKSHMI; PETO, 2009). O outro estudo, um caso-controle, observou OR = 2,1; IC 95% 1,7 - 2,7 (p não publicado) (KOLAPPAN *et al.*, 2007).

O tabagismo foi fator de risco de abandono de tratamento da tuberculose (OR 2,3; IC 95% 1,3 - 4,1) em pacientes portadores do HIV, em estudo prospectivo realizado na Tailândia (KITTIKRAISAK *et al.*, 2009).

Estudo retrospectivo, realizado na Índia, em pacientes que haviam completado o tratamento de tuberculose entre seis e nove meses antes da inclusão, com a finalidade de avaliar os hábitos relacionados ao tabagismo, incluiu aleatoriamente 215 homens, dos quais 153 (71,2%) eram fumantes quando adoeceram de tuberculose (PRADEEPKUMAR; THANKAPPAN; NICHTER, 2008).

O tabagismo foi confirmado como fator de risco para recidiva após a cura da tuberculose em estudo recente realizado em Recife (BATISTA *et al.*, 2008).

Por outro lado, alguns estudos mostram que a obstrução crônica de fluxo aéreo está relacionada à história prévia de tuberculose pulmonar independentemente de tabagismo (MENEZES *et al.*, 2007).

Existe também evidência de que o *M. tuberculosis* pode estimular a secreção da enzima MMP-1 (metaloproteinase 1 da matriz) cuja expressão está associada à ocorrência de doenças que destroem o tecido pulmonar. O tabagismo e a tuberculose pulmonar poderiam, portanto, contribuir sinergisticamente para obstrução de fluxo aéreo e DPOC (ELKINGTON *et al.*, 2005).

2.2.9 Etilismo

No início do século XX, vários registros relacionaram o uso do álcool como fator de risco de tuberculose. Outros negaram esta relação, baseados no fato de que, no passado, a tuberculose era mais comum em mulheres e em crianças. À medida que a distribuição da doença por sexo e idade se modificou e se tornou mais prevalente em homens adultos, a questão do alcoolismo como fator de risco foi reavaliada (LEWIS; CHAMBERLAIN, 1963).

Desde então, a literatura médica vem sugerindo ao longo dos anos que existe associação positiva entre consumo de álcool e tuberculose ativa, em seres humanos (HUDOLIN, 1975; FRIEDMAN *et al.*, 1987; BUSKIN *et al.*, 1994; BORGDORFF *et al.*, 1998; DIEL *et al.*, 2002; KLINE; HEDEMARK; DAVIES, 1995; MAGUIRE *et al.*, 2002; TOUNGOUSSOVA *et al.*, 2002).

A pesquisa de tuberculose em alcoolistas revelou taxas de tuberculose ativa duas a 28 vezes maiores nestes do que na população geral (BUSKIN *et al.*, 1994; FRIEDMAN *et al.*, 1987).

Entretanto, estudo realizado em população de “sem casa” em São Francisco acompanhou uma coorte de 2.744 indivíduos, vistos pela primeira vez entre 1990 e 1994, e não observou relação entre alcoolismo e tuberculose (MOSS; HAHN; TULSKY, 2000).

Dois estudos indianos observaram correlação positiva entre uso de álcool e tuberculose pulmonar (GAJALAKSHMI; PETO, 2009; KOLAPPAN *et al.*, 2007).

Estudo retrospectivo de todos os casos incidentes de tuberculose em pacientes com mais de 15 anos, registrados pelo *National Tuberculosis Surveillance System* (NTSS) do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA, entre 1997 e 2006, avaliou 53.268 casos. O uso excessivo de álcool foi relatado em 23.138 pacientes (15,1%), o uso de drogas não injetáveis, em 11.616 (7,6%) e o uso de drogas injetáveis, em 3.972 (2,6%). O uso de álcool e de drogas foi o fator de risco comportamental mais frequentemente relatado entre os portadores de tuberculose nos EUA e foi relacionado positivamente com a presença de *clusters* genotípicos localizados, o que sugere transmissão recente e pode significar transmissão aumentada da doença (OELTMANN *et al.*, 2009).

TABELA 8: Estudos recentes sobre álcool como fator de risco para tuberculose pulmonar.

Autor (local)	Ano	Desenho	Estatística
Oeltmann <i>et al.</i> (EUA)	2009	Transversal (álcool e/ou drogas)	OR = 1,8; IC 95% 1,7 - 1,9
Gajalakshmi e Peto (Índia)	2009	Caso-controle (casos incidentes)	RR = 2,1; IC 95% 1,4 - 3,0; $p = 0,00004$
Kolappan <i>et al.</i> (Índia)	2007	Caso-controle	OR = 1,5; IC 95% 1,2 - 2,0*

Legenda: (*) p não explicitado.

Alcoolistas podem ter diagnóstico tardio e atuar como disseminadores da doença (KLINE; HEDEMARK; DAVIES, 1995).

O uso excessivo de álcool poderia explicar porque alcoolistas com níveis séricos de enzimas hepáticas normais, antes do tratamento, desenvolvem lesão hepática induzida por drogas duas vezes mais frequentemente do que os demais (DØSSING *et al.*, 1996).

Estudo realizado em Recife, sobre os desfechos de tratamento da tuberculose pulmonar, mostrou que o abandono de tratamento está relacionado ao alcoolismo, assim como à infecção pelo HIV e à história de tratamento prévio (ALBUQUERQUE *et al.*, 2001).

Em Belo Horizonte, estudo dos fatores associados ao abandono de tratamento não mostrou relação com alcoolismo e sim com uso de drogas ilícitas, interesse em se tratar e grau de informação sobre a doença (PAIXÃO; GONTIJO, 2007).

O alcoolismo em portadores de tuberculose parece fazer parte de um conjunto de fatores de natureza social que predispõem ao adoecimento (TEKKEL *et al.*, 2002).

O consumo excessivo de álcool pode estar relacionado à supressão da produção de TNF α por macrófagos alveolares estimulados por lipopolissacárides, o que poderia explicar a suscetibilidade às infecções pulmonares em alcoolistas (OMIDVARI *et al.*, 1998).

Poderia, ainda, o alcoolismo levar à redução das defesas linfocitárias, ao comprometer a função de linfócitos CD4 no pulmão de infectados, fato comprovado experimentalmente em ratos, constituindo-se em uma forma de imunodepressão (MASON *et al.*, 2004).

2.3 MARCADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

2.3.1 O fenômeno da resposta de fase aguda

A perturbação da homeostase fisiológica que ocorre em decorrência de traumas, infecções, queimaduras ou outras lesões, leva a um conjunto de alterações chamadas inflamatórias e incluídas sob a denominação de resposta de fase aguda, por razões históricas, embora já se saiba que não são apenas alterações agudas. Alterações sistêmicas, metabólicas e fisiológicas da chamada resposta de fase aguda incluem a febre, a elevação do número de leucócitos, elevação do número de plaquetas, alterações das concentrações séricas de zinco, cobre e ferro, entre outras (KUSHNER, 1982).

O estudo da resposta de fase aguda levou à descrição de alterações de proteínas plasmáticas de origem hepática que podem se elevar durante o fenômeno inflamatório, como, por exemplo, a componente C3 da cascata do complemento, a α 1 antitripsina e a proteína C reativa (PCR). Por outro lado, dentro do mesmo fenômeno inflamatório, a concentração de outras proteínas plasmáticas, como a albumina, pode se reduzir, seja em decorrência de redução da síntese ou aumento do catabolismo. Essas proteínas, que se apresentam aumentadas ou reduzidas no soro durante a resposta inflamatória à infecção ou ao trauma, são chamadas de proteínas de fase aguda ou marcadores de fase aguda (KUSHNER, 1982).

A queda da albumina, como parte da resposta inflamatória aguda, pode ainda se dever a aumento da permeabilidade capilar secundária à presença de mediadores diversos, como na sepsis (MARGARSON; SONI, 2002).

2.3.1.1 Proteína C reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda que foi descoberta em 1930 por William S. Tillet e Thomas Francis no *Rockefeller Institute for Medical Research*. Estudando a resposta imune em pacientes com pneumonia pneumocócica, eles observaram que o soro desses pacientes se precipitava quando em contato com extrato solúvel do *S. pneumoniae*. Esse extrato solúvel foi chamado fração C e identificado como polissacarídeo da parede celular da bactéria. Mais tarde, os autores verificaram que o teste era positivo em pacientes com osteomielite por

estafilococos, febre reumática, endocardite bacteriana sub-aguda e abscessos pulmonares. Em 1941, O. T. Avery e T. J. Abernethy descobriram que a substância reativa responsável pela precipitação com a fração C era uma proteína: a PCR. Esses autores descobriram também que o cálcio era essencial para a reação (McCARTY, 1982; ABLIJ; MEINDERS, 2002).

A PCR foi a primeira de uma série de proteínas encontradas na fase aguda de uma infecção. Ela se caracteriza por ser uma estrutura homopentamérica, com especificidade para a fosfocolina (PCh) que é dependente da ligação com o cálcio. Sua expressão é regulada principalmente ao nível transcripcional, sendo a interleucina 6 o principal indutor do gene durante a fase aguda. A sua estrutura química bem como a dos seus sítios de ligação já foram determinados. A síntese da PCR se dá principalmente nos hepatócitos. Existe forte correlação entre a duração e a intensidade do estímulo e o número de hepatócitos envolvidos na síntese da PCR. O gene humano que a codifica está localizado no braço longo do cromossoma 1. A transcrição do seu RNAm é estimulada intensamente pela IL-6. Quando liberada na circulação, ela se distribui no compartimento celular, sem que haja seqüestro substancial no local da inflamação. A ampla distribuição da PCh em polissacarídeos de patógenos e de membranas celulares permite que a PCR reconheça ampla gama de alvos patogênicos, bem como membranas celulares danificadas ou necrosadas. A PCR ligada a um receptor multivalente pode, eficientemente, iniciar a cascata da convertase de C3, por meio da via clássica, e assim cobrir a superfície do receptor com fragmentos de complemento com ação opsonizadora. Ela não favorece, entretanto, a formação da convertase de C5, o que significa que a ativação do complemento iniciada pela PCR não favorece reações inflamatórias agudas com lesão de membrana celular. A PCR interage com receptores Fc de células fagocíticas, atuando como opsonina. Outras sinalizações iniciadas pela interação com receptores Fc de neutrófilos têm ação anti-inflamatória. Em resumo, a principal ação da PCR parece ser de defesa do hospedeiro contra patógenos bacterianos e de limpeza de material de células necróticas e apoptóticas. Funções adicionais tem sido relatadas, que incluem participação na aterogênese, com consequências sobre a patogenia da cardiopatia isquêmica (VOLANAKIS, 2001; SZALAI, 2002).

Estudo realizado na Korea sugere que a PCR e também a procalcitonina – outra proteína de fase aguda – poderiam ser úteis no diagnóstico diferencial entre tuberculose pulmonar e pneumonia comunitária, já que os seus níveis séricos são

significativamente menos elevados na primeira, no momento do diagnóstico, em relação aos portadores de pneumonia comunitária (KANG *et al.*, 2009).

Em Botucatu, SP, estudo sobre o comportamento de marcadores da resposta inflamatória, avaliados em três momentos do tratamento de portadores de tuberculose pulmonar, sugere que a PCR e outros marcadores podem ser usados para auxiliar o diagnóstico e na indicação do tratamento de indivíduos com baciloscopia negativa, e também como marcadores de resposta ao tratamento (PERESI *et al.*, 2008).

Na Turquia, estudo sobre o ganho no diagnóstico da fibrobroncoscopia, em pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia de escarro negativa, conclui que aqueles com elevação do nível sérico da PCR têm probabilidade estatisticamente significativa de terem o diagnóstico positivo à broncoscopia (ARAZ *et al.*, 2008).

Estudo realizado no Japão, com o objetivo de avaliar níveis de anticorpos anti glicolípides da parede do *M. tuberculosis* (TBGL) e marcadores de resposta inflamatória em portadores de tuberculose pulmonar confirmada, observou correlação positiva significativa entre TBGL e PCR, e também entre PCR e presença de cavitações à radiografia do tórax (MIZUSAWA *et al.*, 2008).

Em portadores do HIV, a PCR tem sido avaliada como marcador para a detecção de tuberculose e para a monitorização da resposta ao tratamento (LAWN *et al.*, 2000; LAWN *et al.*, 2001; SARANCHUK *et al.*, 2007).

Por outro lado, estudo prospectivo avaliou as concentrações séricas da PCR em nove pacientes portadores de sarcoidose ativa e em cinco pacientes com doença inativa – ambos os grupos com baixos níveis –, comparanda-os com as de 12 portadores de tuberculose pulmonar, e concluiu que elas podem ter valor como teste para o diagnóstico diferencial entre as duas condições (HIND *et al.*, 1987).

2.3.1.2 Lactato desidrogenase (LDH)

A desidrogenase láctica é uma enzima envolvida na transferência de oxigênio, que catalisa a oxidação do L-lactato a piruvato, no estágio final da cadeia metabólica da glicólise anaeróbica. A atividade da LDH está presente em praticamente todas as células do organismo e é observada apenas no citoplasma celular. Os níveis tissulares são elevados, sendo cerca de 500 vezes superiores aos

níveis séricos. Os níveis da LDH no fígado, coração, rins, músculo esquelético e pulmão são de 9.000, 25.000, 15.000, 9.000 e 9.500 U/mg, respectivamente. Assim, o aumento da enzima tissular, mesmo em pequenas proporções, pode ser acompanhado de elevações significativas no nível sérico (DRENT *et al.*, 1996).

Doenças pulmonares ocasionando elevações de LDH sérica são relatadas infreqüentemente. Entretanto, várias doenças pulmonares se associam à elevação da LDH sérica, tanto em animais experimentais como em humanos. Essas doenças têm em comum a ocorrência de lesão celular em sua patogenia. As doenças pulmonares que se associam a elevações da LDH são o enfisema pulmonar, a bronquite crônica, o pneumotórax, o tromboembolismo pulmonar, as pneumonias bacterianas inespecíficas, a tuberculose e várias doenças intersticiais (DRENT *et al.*, 1996).

Estudo de lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes portadores de tuberculose pulmonar e controles evidenciou que a LDH se encontrava elevada no líquido do lavado e no soro dos portadores de TB e que havia correlação significativa entre esses dois achados (EMAD; REZAIAN, 1999).

Evidências experimentais existem de que a lesão tissular decorrente da infecção pelo *M. tuberculosis* se acompanha de alteração da permeabilidade e elevação da LDH em meio de cultura de células (DOBOS *et al.*, 2000).

A histoplasmose pulmonar foi associada a níveis elevados da LDH (BUTT *et al.*, 2002).

Registros clínicos de 200 pacientes portadores do HIV, em Madri, foram divididos em dois grupos segundo níveis séricos de LDH, a saber, > 460 UI/l, limite superior da normalidade no laboratório do hospital, ou < 460 UI/l. Cinquenta pacientes ficaram no grupo de LDH normal e 150, no grupo de LDH acima dos valores de referência. As doenças mais freqüentemente diagnosticadas neste grupo foram: tuberculose em 41 casos (27%), pneumonia por *P. jirovecii* em 31 casos (21%), pneumonia bacteriana em 19 (13%) e citomegalovirose disseminada em 14 (9%). Os autores concluem que a elevação da LDH em portadores do HIV deve ser interpretada com cautela em tempos de profilaxia para *P. carinii* (QUIST; HILL, 1995).

A pneumonia por *P. jirovecii* é associada freqüentemente a nível sérico elevado de LDH, o que é considerado inespecífico, embora estatisticamente associado ao grau de hipoxemia (TASAKA *et al.*, 2007).

2.3.1.3 Albumina

Diferentemente da PCR, que se eleva durante a resposta de fase aguda, a concentração de albumina no soro costuma cair nesta fase. O termo proteínas ou marcadores negativos de fase aguda foi proposto para as proteínas que exibem este comportamento. Há muito tempo permanece a dúvida sobre em que extensão esta redução reflete diminuição da síntese hepática ou aumento do catabolismo (KUSHNER, 1982).

Estudos sobre níveis séricos de albumina, em pacientes portadores de tuberculose pulmonar, observaram redução dos mesmos, relacionada a febre, extensão da doença, perda de peso e baixa reatividade à prova tuberculínica (JOHNSON; WAKEFIELD; TURK, 1967; TSAO *et al.*, 1992).

Outros observaram redução significativa do nível de albumina em portadores de TB pulmonar, não relacionada à redução da reatividade à PT (BHAVE *et al.*, 1989).

A hipoalbuminemia, associada a medidas antropométricas, é considerada marcador de desnutrição em portadores de tuberculose pulmonar (KARYADI *et al.*, 2000).

Estudo prospectivo, realizado em Salvador, de coorte de 373 pacientes internados com o diagnóstico de tuberculose, mostrou que o nível sérico da albumina à admissão foi o principal fator preditivo de mortalidade hospitalar (MATOS; LEMOS, 2006).

Estudo realizado em Seul associou baixos níveis de albumina à ocorrência de tuberculose extra-pulmonar (KIM *et al.*, 2009).

Níveis séricos baixos de albumina foram também associados à ocorrência de hepatotoxicidade pelos fármacos usados no tratamento da TB (SINGLA *et al.*, 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar fatores de risco para TB pulmonar com confirmação bacteriológica em Belo Horizonte.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar marcadores de resposta inflamatória em portadores de TB pulmonar.
- Descrever as características clínicas, radiológicas e laboratoriais da TB pulmonar com confirmação bacteriológica em Belo Horizonte.
- Determinar a frequência da TBMR na população estudada.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), através do parecer n. 228/03, de 24 de setembro de 2003, e pelos Comitês de Ética do Hospital Eduardo de Menezes, em 17 de dezembro de 2003, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), em 28 de janeiro de 2004, e da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH), em 2 de fevereiro de 2004.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado na cidade de Belo Horizonte, em pacientes com diagnóstico de tuberculose feito em CS, Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) e hospitais da rede pública, e controles.

Levantamento prévio, realizado em 2002, em seis dos principais laboratórios da rede privada de Belo Horizonte, mostrou 58 baciloscopias positivas naquele ano. Se cada duas baciloscopias positivas fossem de um paciente, teríamos 29 casos de TB pulmonar, diagnosticados por meio de laboratórios da rede privada em 2002, que corresponderiam a 3,7% dos casos notificados naquele ano. Embora reconhecendo que este levantamento não tem força de dado epidemiológico, ele permitiu verificar que, naquele ano, mais de 95% dos casos de tuberculose bacilífera em Belo Horizonte tiveram seu diagnóstico feito em amostras procedentes dos laboratórios da rede pública. Considere-se ainda que o tratamento de TB em Belo Horizonte é feito na rede pública. Assim sendo, o estudo feito a partir dos casos diagnosticados na rede pública pode ser considerado representativo da cidade de Belo Horizonte.

4.3 DESENHO

Estudo caso-controle pareado.

4.4 CÁLCULO AMOSTRAL

Com base na prevalência estimada de DM para a cidade de São Paulo, de 9,7%, e prevendo uma relação caso-controle de 1:1, poder de 80% (erro $\beta = 0,2$) e nível de significância inferior a 5% (erro $\alpha < 0,05$), para a detecção de razão de chance (OR) de 2,0, a amostra calculada foi de 315 casos e 315 controles, totalizando 630 indivíduos (GOLDENBERG; SCHENKMAN; FRANCO, 2003).

Com base em prevalência DM para a cidade de São Paulo, registrada em estudo publicado em 2003, de 9,1%, previsão de relação caso-controle de 1:1, e para a detecção de razão de chance de 2,2, a amostra calculada foi de 251 casos e 251 controles, totalizando 502 indivíduos (GOLDENBERG; SCHENKMAN; FRANCO, 2003).

Com base na prevalência estimada de tabagismo para a cidade de Belo Horizonte, de 20,4%, para uma relação caso-controle de 1:1, poder de 80% (erro $\beta = 20\%$) e nível de significância inferior a 5% (erro $\alpha < 0,05$) para a detecção de razão de chance de 2,0 ou maior, a amostra calculada foi de 185 casos e 185 controles, totalizando 370 indivíduos (BRASIL, 2004).

Optou-se por uma amostra de 250 casos e 250 controles.

4.5 DEFINIÇÃO DE CASOS E CONTROLES

Definiu-se como casos pacientes com idade igual ou maior que 18 anos com diagnóstico de tuberculose pulmonar feito por meio da baciloscopia de escarro, ou seja, pacientes adultos com tuberculose pulmonar positiva, que tivessem radiografia de tórax compatível ou fossem posteriormente confirmados por cultura positiva para *M. tuberculosis*.

Definiu-se como controles pessoas do mesmo sexo e idade igual ± 5 anos, procedentes da mesma unidade de saúde do caso ou unidade próxima, podendo ser pacientes ou acompanhantes, com história negativa de tosse e produção. Os controles foram ambulatoriais quando os casos foram ambulatoriais e hospitalares quando os casos foram hospitalares.

4.6 MÉTODO DE INCLUSÃO DE CASOS E CONTROLES

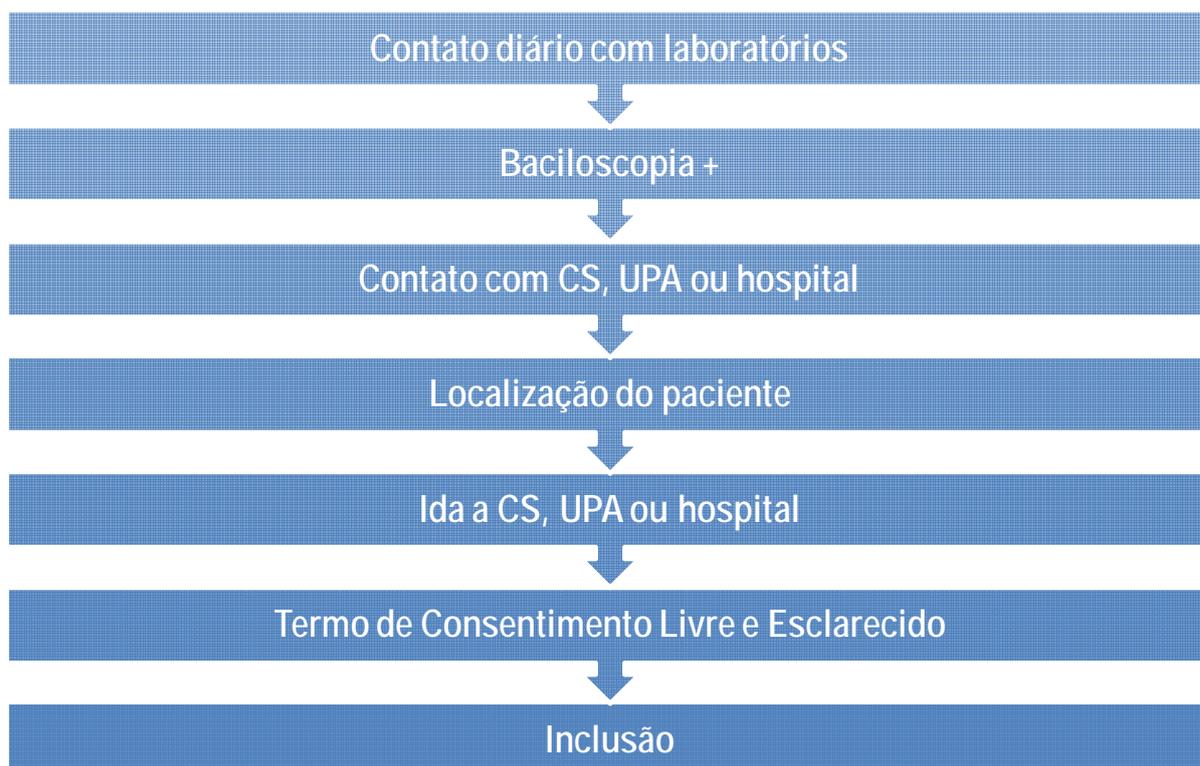
Os casos foram localizados a partir dos resultados de baciloscopia positiva procedentes dos 13 laboratórios da rede pública de Belo Horizonte, que realizavam

baciloscopia de escarro no momento do estudo, a saber: cinco Laboratórios Distritais, cinco localizados em UPAs e três hospitalares – dos hospitais Júlia Kubitscheck, Eduardo de Menezes e das Clínicas. Os laboratórios referidos foram contatados de segunda a sexta-feira, em busca de exames de escarro positivos para BAAR. Eles foram autorizados a fornecer simultaneamente, para os Centros de Saúde e para a pesquisa, os resultados dos exames de BAAR positivos.

Os casos foram incluídos entre 05/05/2006 e 17/03/2008. A partir dos resultados das baciloscopias, dados de identificação do paciente e de sua procedência permitiram a sua localização por meio de contato telefônico com o Centro de Saúde (CS) ou com o hospital. Uma visita foi então agendada para o mesmo dia do atendimento médico previsto para início do tratamento, quando se tratasse de paciente ambulatorial. Nos casos de pacientes que já se encontravam em UPA ou internados, a visita foi realizada no mesmo dia do resultado. Pacientes cujas consultas fossem necessariamente agendadas para as quartas-feiras, ou cujos resultados fossem liberados em UPA ou hospitais nas quartas feiras e fossem portanto iniciar tratamento nesse dia, não foram incluídos, já que a leitura da PT e a coleta de sangue teriam que ser agendadas para o sábado e a coleta de material no laboratório do HC-UFMG não se faz aos sábados, exceto para casos de emergência.

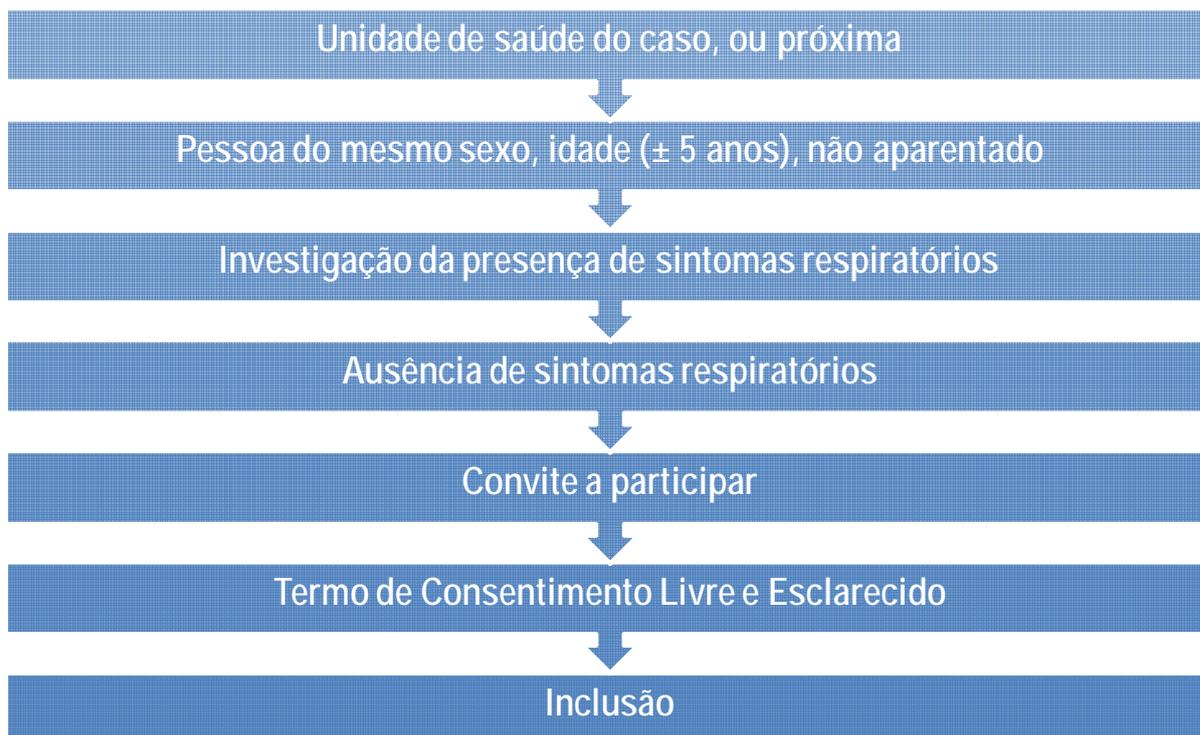
Foram, portanto, elegíveis como casos os pacientes com BAAR positivo que tiveram suas consultas nos postos de saúde agendadas para segunda, terça, quinta ou sexta feiras, ou que foram atendidos em unidades de emergência ou internados nos hospitais públicos relacionados, naqueles mesmos dias.

Os pacientes foram informados sobre o estudo e convidados a participar, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



FLUXOGRAMA 1: Inclusão de casos.

Os controles foram selecionados a partir dos casos, e incluídos entre 05/05/2006 e 31/03/2008, da seguinte maneira: uma vez incluído o caso, buscou-se na unidade de saúde pessoa do mesmo sexo e idade (± 5 anos) que poderia ser paciente aguardando atendimento, paciente internado ou acompanhante de algum outro paciente que não o caso. Investigou-se especificamente a presença de sintomas respiratórios: tosse, produção, hemoptise, chieira torácica, dor para respirar, dispnéia. Aos que negaram a presença de sintomas respiratórios foi explicado o estudo e seu objetivo e feito o convite para participar. Foram incluídos aqueles que aceitaram, após leitura e assinatura do TCLE. Familiares dos casos não foram aceitos como controles.



FLUXOGRAMA 2: Inclusão de controles.

4.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.7.1 Inclusão de casos

- Baciloscopia de escarro positiva para BAAR,
- Rx de tórax com alterações compatíveis com tuberculose ou cultura de escarro positiva para *M. tuberculosis*,
- idade igual ou superior a 18 anos,
- não ter iniciado tratamento até a data da primeira entrevista,
- concordância em participar.

4.7.2 Exclusão de casos

- Cultura de escarro positiva para outras micobactérias,
- cultura de escarro negativa ou não realizada mais ausência de Rx de tórax,
- cultura de escarro negativa ou não realizada e Rx de tórax normal.

4.7.3 Inclusão de controles

- Feita a partir da inclusão do caso,
- estar presente na mesma unidade de saúde dos casos,
- ser do mesmo sexo e idade (± 5 anos) do caso,
- sem sintomas de tosse ou produção,
- concordar em participar.

4.7.4 Exclusão de controles

- Apresentar sintoma respiratório durante os procedimentos do estudo.

4.8 MÉTODO DE COLETA DE DADOS

Aos que concordaram em participar do estudo foi aplicado questionário clínico estruturado, contendo dados de identificação, dados clínicos e de exame físico (ANEXO A). Foi inoculada a prova tuberculínica (PT) e agendado o retorno para leitura da mesma e coleta de sangue. As radiografias de tórax foram solicitadas e enviadas ao HC-UFMG, para leitura por dois radiologistas docentes.

A PT foi lida 72 a 96 horas após a inoculação e a amostra de sangue colhida no mesmo momento da leitura. Pacientes ambulatoriais compareceram ao Hospital das Clínicas para estes procedimentos. A leitura da PT e a coleta de sangue foram realizadas por pessoal da pesquisa, de forma que os pacientes não precisaram permanecer no laboratório do HC por período superior a meia hora. Todos usaram máscaras cirúrgicas durante os procedimentos. Pacientes internados tiveram coleta de sangue e leitura da PT realizadas no leito. Nessa situação o sangue coletado era imediatamente levado ao Laboratório do HC-UFMG, devidamente acondicionado em caixas com temperatura controlada. Todos os casos foram, portanto, incluídos imediatamente antes do início do tratamento e a coleta de sangue e leitura da PT foram realizadas até, no máximo, quatro dias após o início da quimioterapia anti-TB.

Todos os procedimentos do estudo foram realizados por pessoal treinado para a pesquisa, com exceção dos exames laboratoriais, relacionados à frente, que foram realizados no laboratório do HC-UFMG. Os pesquisadores selecionados eram estudantes do quarto e quinto anos do curso de medicina. O treinamento foi feito durante um mês e envolveu leitura e aplicação de questionários, discussões sobre

biossegurança, aula com assistente social da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG), sobre a abordagem social do paciente portador de tuberculose. Reuniões semanais foram realizadas, durante o período do estudo, para identificar dificuldades ao longo do processo.

A inoculação da PT, pela técnica do PPD, utilizando PPD RT 23, padronizado pelo MS e fabricado pelo *Statens Seruminstitut* da Dinamarca, foi feita por enfermeiras com certificação internacional ou supervisionada por elas. A leitura foi realizada pelas mesmas enfermeiras ou, eventualmente, por pessoal técnico do Laboratório Central do HC-UFMG.

Os seguintes dados de identificação foram colhidos: nome, idade, sexo, naturalidade, procedência (cidade onde mora), estado civil, endereço e telefone.

A presença de aglomeração domiciliar foi investigada pela relação entre o número de pessoas da habitação e o número de cômodos da casa. Foram contados todos os cômodos da casa, com exceção de cozinha e banheiro. A relação de número de pessoas por número de cômodos maior do que dois foi considerada aglomeração domiciliar (STEIN; SKLAROFF, 1952). Este cálculo não pode ser aplicado para os pacientes moradores de rua e para os moradores de abrigo. Por este motivo esses foram excluídos da análise.

A escolaridade foi investigada em nove níveis: analfabeto, lê e escreve, primeiro grau incompleto, primeiro grau completo, segundo grau incompleto, segundo grau completo, superior incompleto, superior completo e pós-graduação.

Para a classificação sócio-econômica da população estudada foi adotado o critério conhecido como Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), que cria uma escala de classificação sócio-econômica por intermédio da atribuição de peso a um conjunto de itens de conforto doméstico, além do nível de escolaridade do chefe da família. Alguns itens de conforto do lar (aparelho de vídeo-cassete, máquina de lavar roupa, geladeira, com ou sem freezer, e aspirador de pó) recebem uma pontuação independentemente da quantidade possuída; outros (automóvel, televisão em cores, banheiro, empregada mensalista e rádio) recebem pontuações crescentes dependendo do número de unidades. Da mesma forma, o grau de escolaridade do chefe da família recebe uma pontuação. Neste estudo, a escolaridade foi considerada aquela informada pelo paciente, considerando que todos eram maiores de 18 anos. Os níveis de escolaridade foram reclassificados em cinco extratos. A classificação sócio-econômica é apresentada por meio de sete

classes, denominadas A1, A2, B1, B2, C, D, E, correspondendo, respectivamente, a uma pontuação determinada (ABEP, 2007; PEREIRA, 2004).

Para a análise, final a classificação sócio-econômica foi estratificada em dois níveis, a saber: classes A, B e C, e classes D e E.

Os valores de pontuação usados, de acordo com o CCEB baseado em escolaridade de posse de itens, são explicitados no ANEXO D.

O início dos sintomas foi relatado em semanas.

Foi investigada a presença de manifestações respiratórias – tosse, produção mucosa, produção serosa, produção purulenta, chieira torácica, hemoptise, dor torácica pleurítica, dor torácica traqueobrônquica, qualquer outra dor torácica e dispnéia – e de manifestações sistêmicas – febre, fadiga/mal-estar, inapetência, suor noturno, artralgia/mialgia, emagrecimento e calafrios.

Para a investigação de história de infecções sexualmente transmissíveis (IST), os pacientes foram inquiridos com os nomes médicos e populares das seguintes doenças: blenorragia, sífilis, linfogranuloma venéreo, cancro mole, condiloma, herpes genital, HIV/AIDS e “outras”. As respostas positivas foram transformadas em uma única variável, história positiva de IST.

A presença de tabagismo atual ou prévio foi classificada em três categorias: não fumantes, fumantes prévios, fumantes atuais. Pacientes que relataram ter cessado o tabagismo há menos de um ano foram considerados fumantes atuais. A quantificação do tabagismo em anos-maço foi feita para os fumantes, atuais e prévios. Para a análise dos fatores de risco os fumantes foram descritos como fumantes atuais ou não fumantes.

A presença de alcoolismo foi investigada usando-se o questionário CAGE, validado para a língua portuguesa. A sigla CAGE é um acrônimo das quatro questões utilizadas, em língua inglesa (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener). Ao paciente que respondeu afirmativamente ter consumido alguma bebida alcoólica nos dois anos anteriores, foram aplicadas as quatro questões do questionário, conforme o quadro abaixo. Duas respostas afirmativas significaram CAGE positivo, ou seja, presença de alcoolismo (EWING, 1984; BUSH *et al.*, 1987; AMARAL; MALBERGIER, 2004).

QUADRO 1: Questões do questionário CAGE.

1. Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade ou parar de beber?
2. Já se sentiu incomodado quando as pessoas criticam ou criticaram seu modo de beber?
3. Costuma ou costumava beber de manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?
4. Sente-se culpado pela maneira com que costuma beber?

Fonte: AMARAL; MALBERGIER, 2004.

O uso de drogas foi investigado perguntando-se diretamente ao paciente se usa ou já usou em algum momento da vida alguma droga ilícita. Os pacientes que responderam sim a esta pergunta foram inquiridos sobre quais as drogas usadas. A variável analisada foi uso de drogas.

A presença de DM foi pesquisada por meio de determinação da glicemia de jejum. História de diagnóstico médico, uso de insulina ou de hipoglicemiante oral, e história familiar de DM em pai ou mãe foram também investigados.

História de hepatite prévia ou de transfusão sanguínea foi perguntada.

A exposição à sílica foi investigada, perguntando-se se e por quanto tempo trabalhou em pedreira, lapidação, garimpo, mineração, jateamento de areia, fabricação de louça sanitária, metalurgia com exposição à poeira mineral, abertura de túneis em construção pesada, fabricação de tijolos refratários, ou qualquer outra ocupação com exposição à poeira mineral.

A exposição à fumaça decorrente de queima de biomassa foi investigada, perguntando-se se e por quanto tempo residiu em casa com fogão a lenha, dentro ou fora de casa. A variável analisada foi presença de fogão a lenha dentro de casa.

História familiar de TB foi investigada, perguntando-se especificamente por história de TB em pais, tios, irmãos e avós.

A história de contato com pessoa portadora de TB nos dois anos anteriores foi investigada, perguntando-se por contato familiar, profissional, social ou hospitalar.

A vacinação prévia com BCG foi investigada no questionário e por meio da verificação da presença de cicatriz no braço direito.

Os seguintes dados foram colhidos no exame físico: frequência cardíaca, frequência respiratória, peso, estatura, temperatura axilar, pressão arterial.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado, utilizando-se a fórmula peso/altura^2 .

A saturação da hemoglobina foi pesquisada, utilizando-se um oxímetro digital da marca NONIN.

As seguintes alterações foram pesquisadas no exame físico geral: alteração do estado de consciência, rigidez nuchal como indicador de irritação meníngea.

As radiografias de tórax dos pacientes casos foram requisitadas para avaliação independente por dois radiologistas docentes do HC-UFMG. Os laudos radiológicos foram categorizados conforme o PNCT em: unilateral não cavitária, bilateral não cavitária, unilateral cavitária, bilateral cavitária. Não foram verificadas discordâncias, dentro deste padrão de classificação. A descrição detalhada das radiografias dos casos foi objeto de dissertação de mestrado de um dos radiologistas (VIEIRA, 2009).

A prova tuberculínica (PT) foi realizada pela inoculação intradérmica no terço medial da face ventral do antebraço esquerdo de 0,1 ml da solução de PPD RT 23 (2 UT). A solução de PPD foi conservada à temperatura de +2 a +8°C na farmácia do HC-UFMG e transportada em caixas apropriadas, com controle de temperatura. A leitura do diâmetro transverso da endureção formada foi feita 72 a 96 horas após, com o auxílio de caneta e régua padronizadas e o resultado foi anotado em mm. Uma cópia do resultado foi entregue ao paciente. Todo o material para aplicação e leitura do teste tuberculínico foi fornecido pelo Setor de Imunobiológicos da SES-MG. Treinamento para lidar com reações adversas e eventos relacionados ao teste tuberculínico foi dado pelo mesmo setor aos participantes da pesquisa. Os resultados foram assim considerados: reator forte (induração ≥ 10 mm), reator fraco (induração de 5-9 mm) ou não reator (induração de 0-4 mm), conforme as diretrizes nacionais para a tuberculose (SBPT, 2004).

Os seguintes exames sorológicos foram realizados: HIV, HbsAg, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, anti-HCV.

Proteína C reativa quantitativa, glicose, creatinina, albumina, ASAT, ALAT, FA e LDH foram dosadas pelo método de lâminas VITROS (Ortho-Clinical Diagnosis, Johnson & Johnson, Rochester, EUA).

O diagnóstico de DM é firmado pela presença de duas glicemias com valor superior a 125 mg%, o que não foi feito neste estudo por dificuldades logísticas. Entretanto a *American Diabetes Association* (ADA) recomenda como *screening* para DM a realização de uma glicemia de jejum, que é considerada alterada se ≥ 126 mg/dl, conforme aqui realizado (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2003).

A pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 e 2 foi feita por Imunoensaio Enzimático por Micropartículas – MEIA (Abbot AxSYM System®, Wiesbaden, Alemanha) – e, quando positiva, confirmada pelo método Western Blot, conforme recomendação do MS.

As pesquisas de HbsAg, anti-HBc IgM e anti-HBc total foram realizadas pelo IMMULITE 2000 Analyzer (DPC® - Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, EUA).

O hemograma foi realizado em equipamento da Symex XE 2100 (Symex Corporation, Kobe, Japão).

4.8.1 Pesquisa bibliográfica

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Medline interface PubMed* e em documentos da OMS. Os termos pesquisados foram tuberculose e: epidemiologia, fatores de risco, alcoolismo, DM, tabagismo, fatores sócio-econômicos, aglomeração, sílica, fumaça, hepatites, HIV. Foram incluídas publicações nos idiomas português, espanhol, inglês e francês.

As citações do texto foram indicadas pelo sistema autor-data e as referências foram organizadas ao final do trabalho, em ordem alfabética, de acordo com as normas preconizadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (FRANÇA; VASCONCELLOS, 2008)

4.8.2 Análise estatística

A organização e a análise do banco de dados foram feitas utilizando-se o programa SPSS 13.0 Inc.

As medidas descritivas são apresentadas em tabelas com a média, mediana, mínimo (mín), máximo (máx) e desvio padrão (d.p.).

Como se trata de um estudo do tipo caso-controle pareado, as análises univariadas foram realizadas utilizando-se o teste de McNemar para variáveis categóricas e Wilcoxon para variáveis contínuas. Para a análise multivariada utilizou-se a Regressão Logística Condicional (JOHNSON; BHATTACHARYYA, 1986; EVERITT, 1989; CONOVER, 1980; HOSMER; LEMESHOW, 2000).

Foi utilizado o teste de McNemar com o objetivo de comparar o grupo caso com o grupo controle em relação a cada uma das variáveis categóricas. Este teste tem como objetivo testar a homogeneidade dos totais marginais. Ou seja, avaliar se os totais da linha são iguais aos correspondentes totais da coluna.

TABELA 9: Avaliação comparativa entre o grupo caso (linhas) e o grupo controle (colunas).

Grupo caso	Grupo controle		Total
	+	-	
+	A	B	a + b
-	C	D	c + d
Total	a + c	b + d	n

Considerando a tabela acima, seria testar se: $a + b = a + c$ ou $b + d = c + d$.

Desde que o valor a e o valor d estão nos dois lados da equação, isto implica que o teste avalia se $b = c$.

Já a Regressão Logística Condicional foi utilizada com o objetivo de identificar os fatores de risco para tuberculose pulmonar de forma conjunta. O método de seleção utilizado foi o stepwise. No caso da Regressão Logística Condicional, a avaliação da qualidade do modelo é realizada apenas pela determinação dos resíduos de Pearson, com o objetivo de identificar possíveis outliers. Ou seja, unidades amostrais cujo ajuste do modelo não foi adequado, gerando altos valores residuais (superior a 3).

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$). Tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

O comportamento dos marcadores de resposta inflamatória PCR quantitativa, LDH e albumina foi avaliado por meio do teste de Wilcoxon para amostras pareadas de distribuição não normal.

4.8.3 Análise estatística pelo método de análise de dados multidimensionais

Uma segunda metodologia de análise foi adotada neste estudo – a análise de dados multidimensionais – adotada pela escola francesa (BENZÉCRI *et al.*, 1982) e defendida por estatísticos pesquisadores para situações de grande número de

respostas medidas e de observações realizadas (SAMPAIO, 1993). Esta análise admite que um número expressivo de variáveis possa ser examinado simultaneamente e, conseqüentemente, permite a investigação de possíveis relações entre elas. Além disso, esta técnica permite a verificação de agrupamentos prováveis de fatores associados à variável principal. As possíveis relações entre as variáveis são verificadas por meio de uma abordagem descritiva, baseada em observações gráficas que permitem examinar o comportamento de cada variável em relação às demais.

No processo de análise multidimensional investigam-se os três primeiros eixos que correspondem aos três primeiros componentes principais. O principal eixo fatorial é aquele que, ao projetar a nuvem de pontos observados sobre ele, melhor conserva, em média, a distância entre pares de pontos, sendo este o eixo que contém o maior valor de inércia. Outros eixos vão se definindo seqüencialmente, condicionados à definição dos eixos anteriores correlacionados entre si. Havendo p variáveis, haverá um espaço p -dimensional com p eixos principais, cada um deles correspondendo a um componente (ASENSIO, 1989).

Na análise multidimensional de correspondência múltipla, cada variável é representada por suas possíveis respostas. Como exemplo, para a variável tabagismo atual existem as respostas “sim” e “não” que obrigatoriamente serão antagônicas. Para avaliar a associação de tabagismo com outra variável, basta verificar como suas respostas estão localizadas em relação às respostas “tabagismo sim” e “tabagismo não”. Nas representações gráficas, as associações podem ser observadas pela distância das posições das variáveis nos quadrantes, onde apenas a proximidade entre variáveis aponta associações. Duas variáveis no mesmo diedro estão associadas quanto mais próximas estiverem e, por conseguinte, quanto mais distantes estiverem, mais fraca é a associação.

O número de observações obtido para uma determinada variável é fator determinante para a decisão de incluí-la na análise multivariada de correspondência múltipla. É necessário grande número de observações para que uma variável possa experimentar uma variação tal que seu efeito seja detectado. Variáveis com classes pouco representadas apresentam má distribuição ao serem submetidas a essa análise. Assim, ao se tentar considerar uma variável com reduzido número de observações provocar-se-ia uma distorção na distância entre os pares de pontos projetados e a variável problema, o que levaria à redução da inércia. Os pontos

estudados no espaço p -dimensional possuem uma inércia total e os três eixos principais são, geralmente, investigados seqüencialmente. Juntos devem, idealmente, somar 70% ou mais de inércia (SAMPAIO, 1993).

Neste estudo houve grande número de variáveis observadas e grande número de observações. Muitas variáveis foram consideradas fatores de risco, com base nas informações da literatura e outras poderiam ser chamadas marcadores clínicos e laboratoriais. A utilização da análise multivariada de correspondência múltipla permitiu avaliar a relação entre o conjunto de variáveis – fatores de risco e marcadores – na busca de associações com a ocorrência da variável principal – tuberculose pulmonar. A aplicação clínica desta análise poderá ser de grande utilidade para valorização de parâmetros de diagnóstico da doença. Este método foi usado em estudo recente sobre fatores de risco de tuberculose em população indígena equatoriana (ROMERO-SANDOVAL *et al.*, 2007).

Na tentativa de se obter uma inércia satisfatória para este tipo de análise, a impropriedade de algumas variáveis precisou ser descoberta por meio da realização de várias análises, que permitiram conhecer os diferentes resultados obtidos pela mudança do espaço p -dimensional e atingir uma inércia próxima do ideal esperado.

O programa computacional empregado para a análise de correspondência múltipla foi o InfoStat da Universidade de Córdoba, Argentina. InfoStat em um programa estatístico desenvolvido em ambiente Windows, que oferece conexão avançada para a manipulação de banco de dados em planilha eletrônica. Possui ferramentas relacionadas a objetos de várias áreas (genética, controle de qualidade, epidemiologia) capazes de desenvolver análises específicas de dados, editar fórmulas, classificar e categorizar variáveis e gerar variáveis aleatórias mediante ensaios de simulação. Permite também transferência de resultados gráficos de aplicações para o Windows.

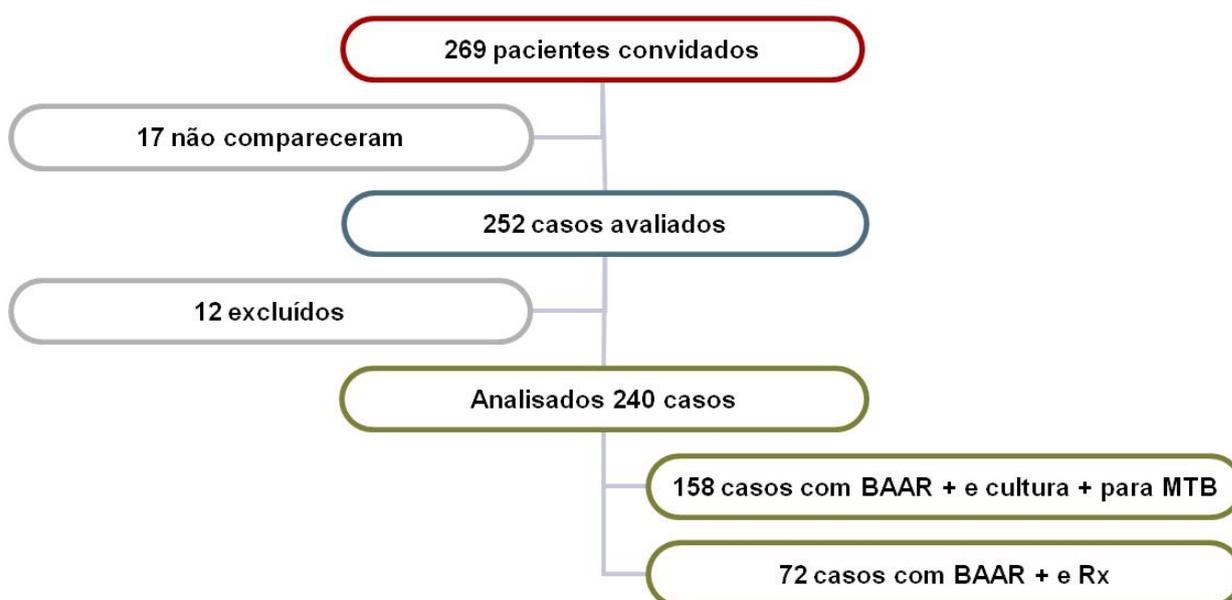
5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E ANÁLISES UNIVARIADAS DOS FATORES DE RISCO

Foram avaliados 269 casos dos quais 17 (6,3%) não compareceram para ler a PT e colher a amostra de sangue.

Duzentos e cinquenta e dois casos e 252 controles compareceram para exames e PT. Doze casos (4,8%) foram excluídos, inicialmente, bem como seus controles: oito porque tiveram culturas positivas para micobactéria não tuberculosa (MNTB), dois porque não tinham cultura nem radiografia de tórax e dois porque tiveram cultura para micobactéria negativa e não tinham radiografia de tórax. Outros 16 pares foram excluídos no momento da análise por falta de informação, totalizando 28 pares excluídos (11,11%).

Foram incluídos na análise, portanto, 224 casos e 224 controles: 158 casos que tiveram bacteriologia e cultura positiva para *M. tuberculosis* e 66 casos que tiveram bacteriologia de escarro positiva e radiografia de tórax com alterações sugestivas de tuberculose pulmonar, cujas culturas de escarro não foram realizadas, foram contaminadas ou foram negativas (Fluxograma 1 e TAB. 10 e 11).



FLUXOGRAMA 3: Processo de inclusão dos casos.

TABELA 10: Casos excluídos e critérios para exclusão

Critério de exclusão	n
Cultura positiva para MNTB	4
Cultura com resultado M. sp*	4
Cultura negativa + sem radiografia de tórax	2
Cultura não realizada e sem radiografia de tórax	2
Falta de informação	16
Total	28

Legenda: (*) Segundo o laboratório da Fundação Ezequiel Dias (FUNED) a probabilidade maior é de que sejam MNTB.

TABELA 11: Casos incluídos segundo informações de cultura*.

Cultura	n	%
Positiva	158	70,5
Não realizada	52	23,2
Contaminada	4	1,8
Negativa	10	4,5
Total	224	100

Legenda: (*) Os que não tinham cultura tinham, além da bacteriologia de escarro, radiografia de tórax sugestiva.

Entre maio de 2006 e março de 2008, 956 casos de tuberculose pulmonar, com baciloscopia de escarro positiva, foram notificados na cidade de Belo Horizonte (BELO HORIZONTE, 2010).

Caso tivessem todos sido notificados no período em que foram incluídos no estudo, os 224 casos aqui analisados representariam 23,38% deste total.

Dos 224 casos, 184 (82,1%) eram procedentes da cidade de Belo Horizonte, 32 (14,3%), da região metropolitana, sete (3,1%), do interior do estado e um (0,5%), de outro estado. No grupo controle, 187 (83,5%) procederam da capital, 25 (11,1%), da região metropolitana, 10 (4,5%), do interior do estado e dois (0,9%), de outro estado.

Com relação à naturalidade, 99 casos (44,2%) e 92 controles (41,1%) nasceram em Belo Horizonte, 11 casos (4,9%) e 13 controles (5,8%), na região metropolitana, 84 casos (37,5%) e 94 controles (42,0%), no interior do estado de Minas Gerais, e 29 casos (12,9%) e 25 controles 11,1%, fora do estado de Minas Gerais. Todos os sujeitos do estudo eram brasileiros, com exceção de um paciente caso, nascido no Peru. A distribuição da procedência e da naturalidade de casos e controles está mostrada na TAB. 12.

TABELA 12: Distribuição de casos e controles segundo procedência e naturalidade.

	Procedência		Naturalidade	
	Casos (%)	Controles (%)	Casos (%)	Controles (%)
Belo Horizonte	184 (82,1)	187 (83,5)	99 (44,2)	92 (41,1)
Região Metropolitana	32 (14,3)	25 (11,1)	11 (4,9)	13 (5,8)
Interior do estado	7 (3,1)	10 (4,5)	84 (37,5)	94 (42,0)
Outros estados	1 (0,5)	2 (0,9)	29 (12,9)	25 (11,1)
Outro país	-	-	1* (0,5)	-
Total	224	224	224	224

Legenda: (*) Paciente natural da cidade de Pisa, no Peru.

Com relação ao local em que foram avaliados, 131 casos (58,5%) e 134 controles (59,8%) o foram em Centros de Saúde, 77 (34,4%) casos e 74 (33,1%) controles, em hospitais, 15 (6,7%) e 15 (6,7%) controles, em UPAs e um caso (0,4%) e um controle no Posto de Atendimento Médico (PAM) da Sagrada Família. Estes dados estão na TAB 13.

Foram, assim, 132 casos (58,9%) ambulatoriais e 92 (41,1%) procedentes de unidades hospitalares ou de UPAs.

TABELA 13: Caracterização dos grupos segundo o local de avaliação.

Local de avaliação	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Centro de Saúde	131	58,5	134	59,8
Hospitais	77	34,4	74	33,1
UPA	15	6,7	15	6,7
PAM	1	0,4	1	0,4
Total	224	100,0	224	100,0

Quando distribuídos segundo a região de Belo Horizonte onde foram avaliados, 14 casos (6,2%) e 15 controles (6,7%) o foram na região do Barreiro, 25 casos (11,2%) e 25 controles (11,2%), na região Centro-Sul, 17 casos (7,6%) e 17 controles (7,6%), na região Leste, 11 casos (4,9%) e 12 controles (5,4%), na região Nordeste, 20 casos (8,9%) e 20 controles (8,9%), na região Noroeste, 15 casos (6,7%) e 15 controles (6,7%), na Norte, 15 casos (6,7%) e 15 controles (6,7%), na Oeste, oito (3,6%) casos e nove controles (4,0%), na região da Pampulha, 22 casos (9,8%) e 22 controles (9,8%), na região de Venda Nova (TAB. 14).

Os 77 casos (34,4%) e 74 controles (33,0%) hospitalares não foram alocados por região.

TABELA 14: Caracterização de casos e controles segundo região de Belo Horizonte onde foram avaliados.

Estado civil	Grupo			
	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Barreiro	14	6,2	15	6,7
Centro-Sul	25	11,2	25	11,2
Leste	17	7,6	17	7,6
Nordeste	11	4,9	12	5,4
Noroeste	20	8,9	20	8,9
Norte	15	6,7	15	6,7
Oeste	15	6,7	15	6,7
Pampulha	8	3,6	9	4,0
Venda Nova	22	9,8	22	9,8
Hospitais	77	34,4	74	33,0
Total	224	100,0	224	100,0

A distribuição de casos e controles, baseada no Código de Endereçamento Postal (CEP) das residências – com exceção daqueles que não tinham endereço residencial (n = 10) –, está apresentada em mapa da cidade de Belo Horizonte na FIG. 1.

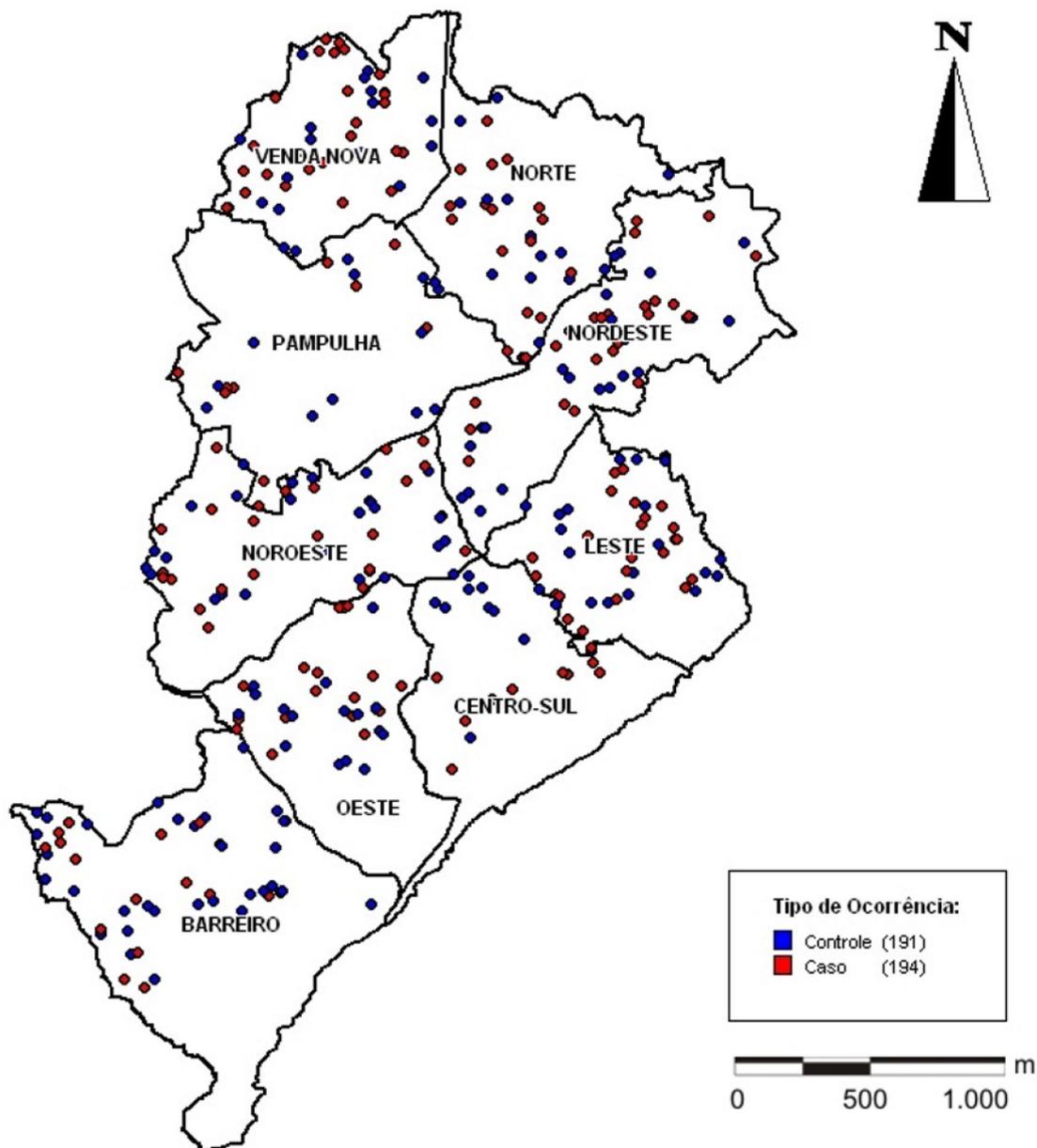


FIGURA 1: Distribuição espacial das ocorrências de tuberculose em casos e controles. Belo Horizonte, 2006-2008.

Fonte: Dados da pesquisa.

A concentração de casos baseada no CEP das residências – com exceção daqueles que não tinham endereço residencial ($n = 10$) –, está apresentada em mapa da cidade de Belo Horizonte na FIG. 2.

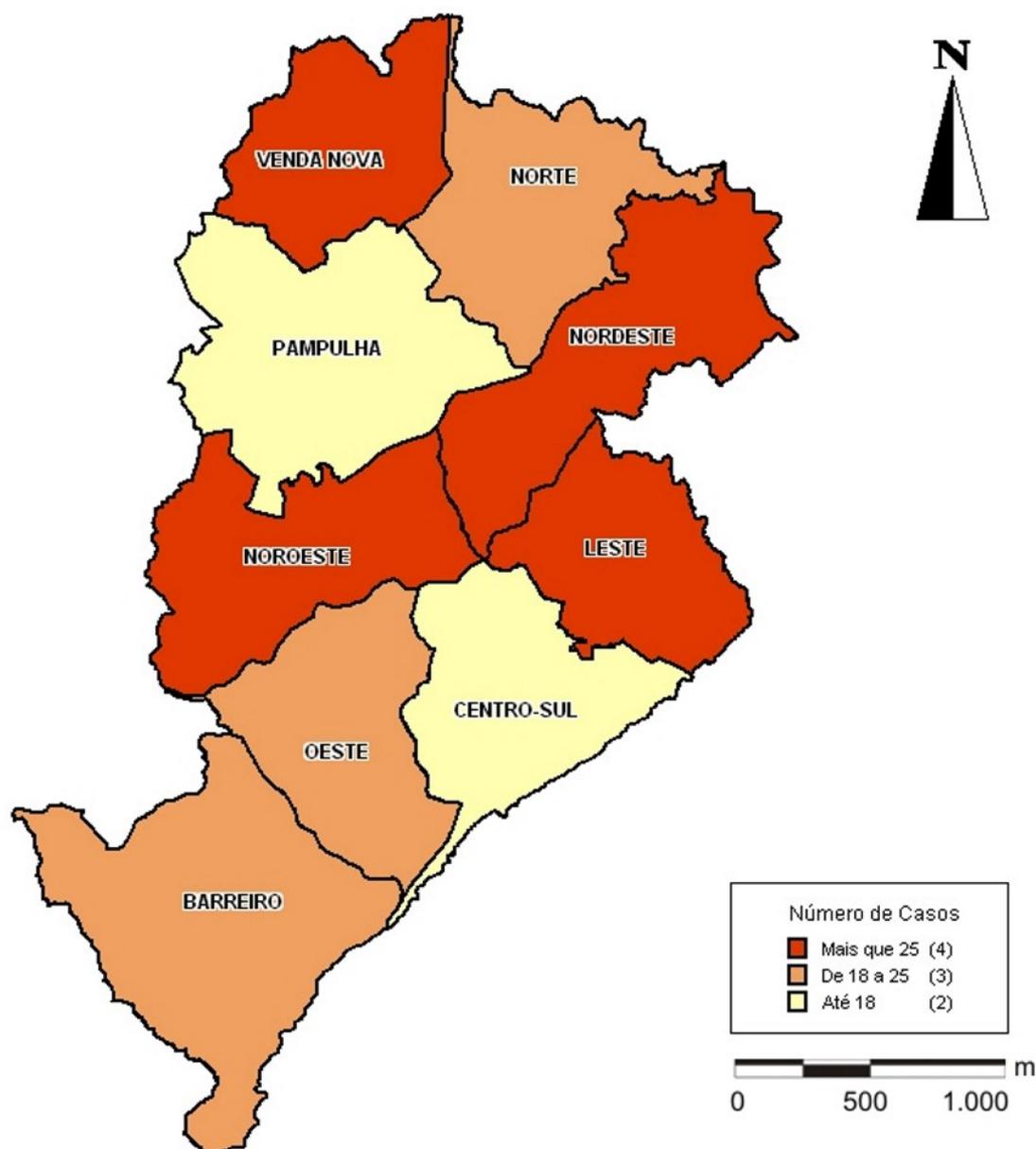


FIGURA 2: Distribuição espacial dos casos de tuberculose em Belo Horizonte, por regional. Belo Horizonte, 2007-2008.

Fonte: Dados da pesquisa.

Com relação à distribuição por sexo, observou-se que 150 casos (67,0%) eram do sexo masculino. A idade dos casos variou entre 18 e 83 anos, com média de $39,3 \pm 13,0$ e mediana de 39,0. A idade dos controles variou entre 19 e 82 anos, com média de $39,5 \pm 12,9$ e mediana de 39,0.

A distribuição por faixa etária e sexo mostrou que 86,5% (64) dos casos do sexo feminino e 78,0% (117) dos casos do sexo masculino ocorreram entre 18 e 49 anos. Ao todo, 80,8% (181) dos casos ocorreram abaixo de 50 anos de idade.

A análise comparativa de casos e controles quanto à idade está mostrada na TAB 15.

TABELA 15: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto a sexo e faixa etária.

Sexo	Grupo caso	Grupo controle						Total	p	
		18 a 33 anos		34 a 49 anos		50 anos ou +				
		n	%	N	%	n	%			
Masculino	18 a 33 anos	45	30,0	5	,3	0	0,0	50	0,352	
	34 a 49 anos	6	4,0	55	6,7	6	4,0			67
	50 anos ou +	0	0,0	2	,3	31	20,7			33
	Total	51		62		37				150
Feminino	18 a 33 anos	28	37,8	3	4,1	0	0,0	31	0,931	
	34 a 49 anos	3	4,1	26	35,1	4	5,4			33
	50 anos ou +	0	0,0	3	4,1	7	9,5			10
	Total	31		32		11				74

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste de McNemar.

Com relação ao estado civil, 99 casos (44,2%) e 71 controles (31,7%) eram solteiros, 72 casos (32,2%) e 116 controles (51,8%), casados, 28 casos (12,5%) e 13 controles (5,8%), separados, cinco casos (2,2%) e 12 controles (5,3%), divorciados, sete casos (3,1%) e seis controles (2,7%), viúvos, e 13 casos (5,8%) e seis controles (2,7%) pertenciam a outra categoria ou não informaram. Estes dados estão apresentados na TAB. 16.

TABELA 16: Distribuição de casos e controles segundo estado civil.

Estado civil	Grupo			
	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Solteiro	99	44,2	71	31,7
Casado	72	32,2	116	51,8
Separado	28	12,5	13	5,8
Divorciado	5	2,2	12	5,3
Viúvo	7	3,1	6	2,7
Outro	13	5,8	6	2,7
Total	224	100,0	224	100,0

Quando estratificados em duas categorias, os dados sobre o estado civil mostraram que 72 casos (32,3%) e 116 (51,8%) controles eram casados e 152 casos (67,8%) e 108 controles (48,2%), não casados. A análise comparativa dos

grupos com relação a ser ou não casado mostrou que a diferença foi significativa, com OR = 2,57 (1,66 - 3,98) $p < 0,001$, o que significa que um paciente do grupo caso tem 2,57 vezes mais chance de ser não casado do que um indivíduo do grupo controle (TAB. 17).

TABELA 17: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao estado civil.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Não casado		Casado		
	n	%	n	%	
Não casado	80	35,7	72	32,1	152
Casado	28	12,5	44	19,6	72
Total	108		116		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,57 (1,66 - 3,98)$.

Com relação ao tipo de moradia, 163 casos (72,8%) e 181 controles (80,8%) residiam em casas, 40 casos (17,9%) e 17 controles (7,6%), em barracos, e 15 casos (6,7%) e 26 controles (11,6%), em apartamentos. Quatro casos (1,8%) relataram morar em um cômodo e um (0,4%), em prisão (TAB. 18).

TABELA 18: Caracterização de casos e controles quanto ao tipo de moradia.

Moradia	Grupo			
	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Casa	163	72,8	181	80,8
Barraco	40	17,9	17	7,6
Apartamento	15	6,7	26	11,6
Quarto/Cômodo	4	1,8	0	0,0
Prisão	1	0,4	0	0,0
Outro	1	0,4	0	0,0
Total	224	100,0	224	100,0

Com relação à escolaridade, 22 casos (9,8%) e 9 controles (4,0%) eram analfabetos, sete casos (3,1%) e três controles (1,3%) informaram ler e escrever, 109 casos (48,7%) e 87 controles (38,8%) tinham primeiro grau incompleto, 26 casos (11,6%) e 27 controles (12,1%), primeiro grau completo, 22 casos (9,8%) e 27 controles (12,1%), segundo grau incompleto, 32 casos (14,3%) e 54 controles (24,1%), segundo grau completo, cinco casos (2,2%) e 10 controles (4,5%), superior

incompleto, cinco controles (2,2%), superior completo, um caso (0,5%) e dois controles (0,9%), pós-graduação. Estes dados estão apresentados na TAB. 19.

TABELA 19: Caracterização de casos e controles quanto à escolaridade

Escolaridade	Grupo			
	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Analfabeto	22	9,8	9	4,0
Lê e escreve	7	3,1	3	1,3
1º grau incompleto	109	48,7	87	38,8
1º grau completo	26	11,6	27	12,1
2º grau incompleto	22	9,8	27	12,1
2º grau completo	32	14,3	54	24,1
Superior incompleto	5	2,2	10	4,5
Superior completo	0	0,0	5	2,2
Pós-graduação	1	0,5	2	0,9
Total	224	100,0	224	100,0

Quando estratificados os dados sobre escolaridade, 86 casos (38,4%) e 125 controles (55,9%) tinham primeiro grau completo, enquanto 138 casos (61,6%) e 99 controles (44,8%), não. Esta diferença foi significativa, com OR = 2,44 (1,56 - 3,83) e $p < 0,001$ (TAB. 20).

TABELA 20: Distribuição de casos e controles segundo escolaridade em categorias.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Sem 1º grau completo		Com 1º grau completo		
	n	%	n	%	
Sem 1º grau completo	72	32,1	66	29,5	138
Com 1º grau completo	27	12,1	59	26,3	86
Total	99		125		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio \rightarrow 2,44 (1,56 - 3,83).

A classificação socioeconômica mostrou que dois casos (0,9%) e um controle (0,5%) pertenciam à classe A, três casos (1,3%) e cinco controles (2,2%), à classe B1, 10 casos (4,5%) e 20 controles (8,9%), à classe B2, 69 casos (30,8%) e 109 controles (48,7%), à classe C, 115 casos (51,3%) e 80 controles (35,7%), à classe D, 25 casos (11,2%) e nove controles (4,0%), à classe E. Esses dados estão na TAB. 21.

TABELA 21: Caracterização de casos e controles quanto à classificação sócio-econômica.

Classe	Grupo			
	Caso		Controle	
	n	%	n	%
A2	2	0,9	1	0,5
B1	3	1,3	5	2,2
B2	10	4,5	20	8,9
C	69	30,8	109	48,7
D	115	51,3	80	35,7
E	25	11,2	9	4,0
Total	224	100,0	224	100,0

Quando a classificação sócio-econômica pelo Critério Brasil foi reorganizada em duas categorias, sua distribuição evidenciou que 140 casos (62,5%) e 89 controles (39,7%) pertenciam às classes D e E, 84 casos (37,5%) e 135 controles (60,3%) pertenciam às classes A, B e C. A classificação sócio-econômica se apresentou como fator de diferenciação entre os dois grupos, sendo que um paciente do grupo caso tem 2,59 vezes a chance de pertencer às classes D ou E. Estes dados estão mostrados na TAB. 22.

TABELA 22: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à classe sócio-econômica.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Classes D ou E		Classes A, B ou C		
	n	%	n	%	
Classes D ou E	57	25,4	83	37,1	140
Classes A, B ou C	32	14,3	52	23,2	84
Total	89		135		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,59 (1,73 - 3,90)$.

A presença de aglomeração domiciliar foi observada em 27 casos (12,0%) e 12 controles (5,3%). A diferença entre a presença de aglomeração domiciliar para casos e controles foi significativa, com OR = 2,67 (1,24 - 5,74), $p = 0,014$ (TAB. 23).

TABELA 23: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à presença de aglomeração domiciliar.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Aglomeração presente		Aglomeração ausente		
	n	%	n	%	
Aglomeração presente	3	1,3	24	10,7	27
Aglomeração ausente	9	4,0	188	83,9	197
Total	12		212		224

Nota: $p = 0,014 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,67 (1,24 - 5,74)$.

A caracterização dos grupos em relação à ocorrência de infecções sexualmente transmissíveis mostra que houve 73 relatos no grupo caso e 63 no grupo controle, e que nos dois grupos a infecção mais frequente foi a gonorréia, com aproximadamente 16% de ocorrência em cada um dos grupos. As demais infecções tiveram ocorrência inferior a 5% (TAB. 24).

TABELA 24: Caracterização de casos e controles quanto aos tipos de infecções sexualmente transmissíveis (IST).

IST	Grupo			
	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Gonorréia	35	15,6	36	16,1
Sífilis	8	3,6	6	2,7
Linfogranuloma	6	2,7	2	0,9
Cancro mole	11	4,9	6	2,7
Condiloma	7	3,1	6	2,7
Herpes genital	5	2,2	3	1,3
HIV/AIDS	1	0,4	4	1,8
Total	73	32,5	63	28,2

A comparação entre os dois grupos em relação à ocorrência de qualquer IST não mostrou diferença significativa (TAB. 25).

TABELA 25: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à história de infecções sexualmente transmissíveis (IST).

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Sem história de IST		Com história de IST		
	n	%	n	%	
Com história de IST	141	62,9	29	12,9	170
Sem história de IST	34	15,2	20	8,9	54
Total	175		49		224

Nota: $p < 0,615 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,17 (0,71 - 1,92)$.

Foram identificadas diferenças significativas entre os dois grupos no que se refere ao hábito atual de fumar, sendo que um fumante atual tem maior risco de pertencer ao grupo caso do que ao grupo controle, com OR = 5,63 (3,31 - 9,75), $p < 0,001$. Além disso, foi identificada também influência significativa do histórico de tabagismo, sendo que uma pessoa que já fumou ou fuma atualmente tem 2,56 vezes mais chance de ser do grupo caso do que do grupo controle (TAB. 26 e 27).

TABELA 26: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à presença de tabagismo atual.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Fumante		Não-fumante		
	n	%	n	%	
Fumante	38	17,0	90	40,2	128
Não fumante	16	7,1	80	35,7	96
Total	54		170		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio \rightarrow 5,63 (3,31 - 9,75).

TABELA 27: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à presença de tabagismo

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Fumante		Não fumante		
	n	%	n	%	
Fumante	96	42,9	69	30,8	165
Não fumante	27	12,1	32	14,3	131
Total	123		101		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio \rightarrow 2,56 (1,64 - 3,99).

Dos 164 casos e os 117 controles que relataram tabagismo em qualquer época, a quantificação do tabagismo foi de média de $20,71 \pm 23,01$ e $15,61 \pm 16,62$ anos-maço, e mediana de 15,0 e 10,0 anos-maço, respectivamente (TAB. 28).

TABELA 28: Caracterização dos grupos caso e controle quanto à presença de tabagismo e carga tabágica em anos-maço.

Tabagismo	n (%)	Anos-maço	
		Média(s)	Mediana
Casos	164 (6,6%)	20,71 (23,01)	15,0
Controles	117 (26,1%)	15,61 (16,62)	10,0
Não expostos	160 (37,5%)		
Sem informação	7(1,6%)		
Total	448		

O alcoolismo também mostrou ser um fator de risco significativo para a tuberculose, sendo que um alcoolista tem 7,67 vezes mais chance de pertencer ao grupo caso do que ao grupo controle (TAB. 29).

TABELA 29: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à presença de alcoolismo

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Alcoolismo sim		Alcoolismo não		
	n	%	n	%	
Alcoolismo sim	24	10,7	69	30,8	93
Alcoolismo não	9	4,0	122	54,5	131
Total	33		191		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 7,67 (3,83 - 15,36)$.

Quanto ao uso de drogas foi verificada uma diferença significativa entre os grupos, sendo que um usuário de drogas tem 1,79 vezes mais chance de pertencer ao grupo caso do que ao grupo controle. Observou-se ainda que a maconha é a droga mais utilizada nos dois grupos, com 26,3% no grupo caso e 16,1% no grupo controle (TAB. 30 e 31).

TABELA 30: Caracterização dos grupos caso e controle quanto ao tipo de drogas utilizadas.

Tipo de drogas	Grupo			
	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Maconha	59	26,3	36	16,1
Cocaína inalada	25	11,2	22	9,8
Cocaína injetável	3	1,3	1	0,4
Anfetamina	4	1,8	3	1,3
LSD	6	2,7	2	0,9
Crack	21	9,4	8	3,6
Outras drogas	9	4,0	2	0,9
Total	107	46,6	74	37,0

TABELA 31: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto ao uso de drogas.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Usuário de drogas		Não usuário de drogas		
	n	%	n	%	
Usuário de drogas	18	8,0	43	19,2	61
Não usuário de drogas	24	10,7	139	62,1	163
Total	42		182		224

Nota: $p = 0,027 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,79$ (1,09 - 2,95).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos caso e controle no que se refere à história de DM ou à história familiar (pai e/ou mãe) de DM, como mostram as TAB. 32 e 33.

TABELA 32: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à história de diabetes *mellitus*.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Com diabetes		Sem diabetes		
	n	%	n	%	
Com diabetes	2	0,9	21	9,4	23
Sem diabetes	12	5,4	189	84,4	201
Total	14		210		224

Nota: $p = 0,163 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,75$ (0,86 - 3,56).

TABELA 33: Análise comparativa dos grupos caso e controle quanto à história familiar (pai/mãe) de diabetes *mellitus*.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Com diabetes		Sem diabetes		
	n	%	n	%	
Com diabetes	8	4,5	29	16,5	37
Sem diabetes	30	17,0	109	61,9	139
Total	38		138		176

Nota: $p = 1,000 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,03$ (0,62 - 1,72); 48 pares sem informação.

Segundo os resultados apresentados nas TAB. 34 e 35, não existem diferenças significativas entre os grupo caso e controle no que se refere à história de hepatite ou à história de transfusão sanguínea.

TABELA 34: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história de hepatite.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Com hepatite		Sem hepatite		
	n	%	n	%	
Com hepatite	0	0,0	16	7,6	16
Sem hepatite	12	5,7	183	86,7	195
Total	12		199		211

Nota: $p = 0,572 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,33$ (0,63 - 2,82); 13 pares sem informação.

TABELA 35: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história de transfusão sanguínea.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Com transfusão		Sem transfusão		
	n	%	n	%	
Com transfusão	4	1,8	17	7,7	21
Sem transfusão	26	11,8	173	78,6	199
Total	30		190		220

Nota: $p = 0,222 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,52$ (0,83 - 2,81); 4 pares sem informação.

Já em relação à exposição à sílica, foi verificada uma ocorrência significativamente superior no grupo caso, sendo que um indivíduo exposto à sílica tem 2,12 vezes mais chance de pertencer ao grupo caso do que ao grupo controle (TAB. 36).

TABELA 36: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à exposição à sílica

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Exposto		Não exposto		
	n	%	n	%	
Exposto	16	7,1	36	16,1	52
Não exposto	17	7,6	155	69,2	172
Total	33		191		224

Nota: $p = 0,013 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,12$ (1,90 - 3,77).

A quantificação da exposição à sílica para casos e controles está mostrada na TAB. 37.

TABELA 37: Caracterização dos grupos caso e controle quanto à exposição à sílica.

Exposição à sílica	n (%)	Tempo de exposição (anos)	
		Média(s)	Mediana
Casos	52 (11,6)	5,68 (± 8,72)	2,00
Controles	33 (7,4)	7,88 (± 10,11)	2,00
Não expostos	363 (81,0)		
Total	448 (100)		

Quanto à exposição à fumaça de fogão a lenha (TAB. 38) ou, especificamente, à fumaça de fogão a lenha dentro de casa (TAB. 39), não foram constatadas diferenças significativas entre os dois grupos.

TABELA 38: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à exposição à fumaça de fogão a lenha.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Exposto		Não exposto		
	n	%	n	%	
Exposto	104	46,4	40	17,9	144
Não exposto	49	21,9	31	13,8	80
Total	153		71		224

Nota: $p = 0,397 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,23 (0,81 - 1,86)$.

TABELA 39: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à exposição à fumaça de fogão a lenha dentro de casa.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Exposto		Não exposto		
	n	%	n	%	
Exposto	37	16,5	47	21,0	84
Não exposto	64	28,6	76	33,9	140
Total	101		123		224

Nota: $p = 0,128 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,36 (0,93 - 1,98)$.

A análise das variáveis história familiar de tuberculose e contato com paciente portador de tuberculose mostrou que ocorreram diferenças significativas entre os dois grupos (TAB. 40 a 41). Um indivíduo com história familiar de tuberculose tem 2,83 vezes mais chance de pertencer ao grupo caso do que ao grupo controle. Já um paciente que teve contato com portador de tuberculose tem 2,0 vezes mais chance de ser do grupo caso do que do grupo controle.

TABELA 40: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história familiar de tuberculose (HFTB).

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Com HFTB		Sem HFTB		
	n	%	n	%	
Com HFTB	13	5,8	65	29,0	78
Sem HFTB	23	10,3	123	54,9	146
Total	36		188		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,83$ (1,76 - 4,55)

TABELA 41: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história de contato com portador de tuberculose.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Com contato		Sem contato		
	n	%	n	%	
Com contato	23	10,3	58	25,9	81
Sem contato	29	12,9	114	50,9	143
Total	52		172		224

Nota: $p = 0,002 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,00$ (1,28 - 3,12).

Com história prévia de tuberculose houve 43 casos (19,2%) e 10 controles (4,5%) e uma pessoa com este histórico tem 5,13 vezes mais chance de ser do grupo caso do que do grupo controle (TAB. 42). O tempo médio decorrido entre o tratamento anterior e o atual foi de 100,9 ($\pm 109,6$) meses para os casos e do 123,6 ($\pm 151,1$) meses para os controles. Dez casos (23,81%) e um controle (12,50%) tinham sido tratados havia menos de dois anos (TAB. 43 e 44).

TABELA 42: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto à história prévia de tuberculose (HPTB).

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Com HPTB		Sem HPTB		
	n	%	n	%	
Com HPTB	2	0,9	41	18,3	43
Sem HPTB	8	3,6	173	77,2	181
Total	10		214		224

Nota: $p < 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 5,13$ (2,40 - 10,93).

TABELA 43: Caracterização dos indivíduos segundo o tempo decorrido (meses) entre o tratamento anterior e o atual, por grupo.

Grupo	Tempo				
	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	d.p.
Casos	4,6	448,3	54,4	100,9	109,6
Controles	20,2	468,4	70,9	123,6	151,1

Nota: 3 casos sem informação → grupo caso (1) e grupo controle (2).

TABELA 44: Caracterização dos indivíduos segundo o tempo decorrido (meses) entre o tratamento anterior e o atual, por grupo.

Tempo decorrido	Caso		Controle	
	N	%	n	%
No máximo 12 meses	6	14,3	0	0,0
De 13 a 24 meses	4	9,5	1	12,5
De 25 a 60 meses	15	35,7	3	37,5
Acima de 60 meses	17	40,5	4	50,0
Total	42	100,0	8	100,0

Nota: Três casos sem informação → grupo caso (1) e grupo controle (2).

Quanto ao estudo das sorologias (HIV, HBsAg, anti HBC IgG, anti HBC IgM e HCV), os resultados mostraram diferenças significativas entre os dois grupos quanto à sorologia para anti HBC IgG, sendo que uma pessoa com sorologia positiva para anti HBC IgG tem mais chance de ser do grupo caso do que do grupo controle (TAB. 45 a 49).

TABELA 45: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o HIV.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Positiva		Negativa		
	n	%	n	%	
Positiva	1	0,5	4	1,8	5
Negativa	5	2,3	212	95,5	217
Total	6		216		222

Nota: $p = 1,000$ → teste de McNemar / Odds Ratio → 1,25 (0,34 - 4,66); 2 pares sem informação.

TABELA 46: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o HBsAg.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	HBsAg +		HBsAg -		
	n	%	N	%	
HBsAg +	0	0,0	5	2,2	5
HBsAg -	1	0,4	217	97,3	218
Total	1		222		223

Nota: $p = 0,219 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 5,00$ (0,58 - 42,80).

TABELA 47: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o Anti Hbc IgG.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Positiva		Negativa		
	n	%	N	%	
Positiva	4	1,8	43	19,2	47
Negativa	16	7,1	161	71,9	177
Total	20		204		224

Nota: $p = 0,001 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,69$ (1,51 - 4,77).

TABELA 48: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o Anti Hbc IgM.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Positiva		Negativa		
	n	%	n	%	
Positiva	0	0,0	5	2,2	5
Negativa	4	1,8	215	96,0	219
Total	4		220		224

Nota: $p = 1,000 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 1,25$ (0,34 - 4,66).

TABELA 49: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da sorologia para o Anti HCV.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Positiva		Negativa		
	n	%	n	%	
Positiva	0	0,0	8	3,6	8
Negativa	3	1,3	213	95,1	216
Total	3		221		224

Nota: $p = 0,227 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,67$ (0,71 - 10,05).

A média da glicemia em casos ($n = 224$) e controles ($n = 224$) foi de $101,63 \pm 71,47$ e $89,71 \pm 35,74$, respectivamente (TAB. 50). A análise da glicemia revelou diferença significativa entre os dois grupos, com $OR = 2,63$ ($1,16 - 5,93$), $p = 0,024$ (TAB. 51).

TABELA 50: Caracterização dos grupos caso e controle quanto à glicemia.

Medidas	Casos	Controles
Média \pm desvio padrão	101,63 \pm 71,47	89,71 \pm 35,74
Mediana	86,50	84,00

TABELA 51: Análise comparativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado da glicemia.

Grupo caso	Grupo controle				Total
	Glicemia > 125 mg%		Glicemia \leq 125 mg%		
	n	%	n	%	
Glicemia > 125 mg%	1	0,4	21	9,4	22
Glicemia \leq 125 mg%	8	3,6	194	86,6	202
Total	9		215		224

Nota: $p = 0,024 \rightarrow$ teste de McNemar / Odds Ratio $\rightarrow 2,63$ ($1,16 - 5,93$).

A TAB. 52 mostra um resumo dos resultados comparativos entre os grupos caso e controle quanto às variáveis de interesse.

TABELA 52: Estudo dos possíveis fatores de risco para tuberculose: análise comparativa entre os grupos caso e controle.

Fator de risco	p	OR (IC 95%)	Risco
Estado civil	< 0,001	2,57 (1,66; 3,98)	Ser não casado
Aglomeração domiciliar	0,014	2,67 (1,24; 5,74)	Aglomeração presente
Escolaridade	< 0,001	2,44 (1,56; 3,83)	Não ter o 1º grau completo
Classe sócio-econômica	< 0,001	2,59 (1,73; 3,90)	Pertencer às classe D ou E
Presença de IST	0,615	1,17 (0,71; 1,92)	—
Tabagismo atual	< 0,001	5,63 (3,31; 9,57)	Ser fumante
Histórico de tabagismo	< 0,001	2,56 (1,64; 3,99)	Ser fumante ou ter fumado
Alcoolismo	< 0,001	7,67 (3,83; 15,36)	Ser alcoolista
Uso de drogas	0,027	1,79 (1,09; 2,95)	Ser usuário de drogas
História de diabetes <i>mellitus</i>	0,163	1,75 (0,86; 3,56)	—
Exposição à sílica	0,013	2,12 (1,90; 3,77)	Exposto à sílica
Exposição à fogueira a lenha	0,397	1,23 (0,81; 1,86)	—
Fogueira a lenha dentro de casa	0,128	1,36 (0,93; 1,98)	—
História familiar de tuberculose	< 0,001	2,83 (1,76; 4,55)	Ter história familiar de TB
Contato com tuberculose	0,002	2,00 (1,28; 3,12)	Ter tido contato com TB
História prévia de tuberculose	< 0,001	5,13 (2,40; 10,93)	Ter tido tuberculose
Sorologia para HIV	1,000	1,25 (0,34 - 4,66)	—
Sorologia para HBsAg	0,219	5,00 (0,58 - 42,8)	—
Sorologia para anti HBc IgG	0,001	2,69 (1,51; 4,77)	Resultado positivo
Sorologia para anti HBc IgM	1,000	1,25 (0,34; 4,66)	—
Sorologia para anti HCV	0,227	2,67 (0,71; 10,05)	—
Glicemia	0,024	2,63 (1,16; 5,93)	> 125 mg/ml

5.2 ANÁLISE MULTIVARIADA

Uma análise multivariada foi realizada com o intuito de identificar de forma conjunta os fatores de risco para a tuberculose. Inicialmente, foi construído um modelo com todos os possíveis fatores de risco (TAB. 53). A sorologia para o HIV não foi incluída no modelo, por escolha do pesquisador, dado que havia número maior de soropositivos no grupo controle. A partir deste modelo procedeu-se à redução dos fatores com o método de seleção stepwise e obteve-se o modelo final apresentado na TAB. 54. No entanto, a avaliação dos resíduos de Pearson indicou a retirada de três observações, uma vez que os valores dos resíduos estão acima de 3. Assim, foi gerado um segundo modelo (TAB. 55) e pode-se observar que os fatores de risco são os mesmos indicados na análise anterior.

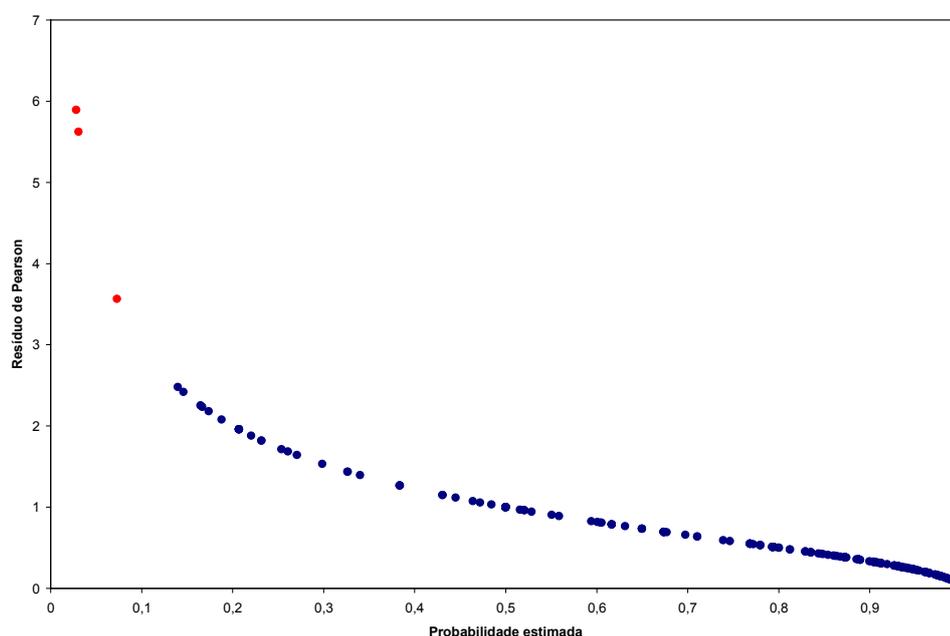
TABELA 53: Estudo dos fatores de risco para tuberculose – regressão logística (modelo cheio).

Fator de risco	Parâmetro estimado	p
Estado civil	0,6884	0,0385
Presença de aglomeração	0,1261	0,8198
Escolaridade	-0,1430	0,7339
Classe social	0,5711	0,0910
Presença de IST	-0,3264	0,4310
Tabagismo atual	1,3500	0,0016
Histórico de tabagismo	-0,2706	0,4898
Alcoolismo	1,7019	0,0002
Uso de drogas	0,0242	0,9542
História de diabetes <i>mellitus</i>	0,6552	0,4224
Exposição à sílica	0,2024	0,6623
Exposição à fogueira de lenha	-0,2265	0,5672
Exposição à fogueira de lenha em casa	-0,2002	0,5911
História familiar de tuberculose	1,0285	0,0031
Contato com tuberculose	0,3644	0,3050
História prévia de tuberculose	1,3246	0,0146
Sorologia para anti HBC IgG	1,3453	0,0073
Sorologia para anti HBC IgM	-0,4661	0,6629
Sorologia para anti HCV	0,8864	0,4171
Glicemia	1,0939	0,2388

TABELA 54: Estudo dos fatores de risco para tuberculose – regressão logística (modelo final).

Fator de risco	Parâmetro estimado	p	OR	IC 95%
Alcoolismo	1,6231	0,0001	5,07	(4,25; 5,88)
Glicemia	1,5795	0,0056	4,85	(3,73; 5,97)
HP de tuberculose	1,4651	0,0036	4,33	(3,34; 5,32)
Tabagismo atual	1,3440	0,0001	3,83	(3,18; 4,49)
Anti HBC IgG +	1,2625	0,0026	3,53	(2,71; 4,36)
HF de tuberculose	1,1994	0,0002	3,32	(2,68; 3,96)
Estado civil	0,7256	0,0176	2,07	(1,47; 2,67)

GRÁFICO 3: Avaliação dos resíduos de Pearson para o modelo da regressão logística condicional da Tabela 54.

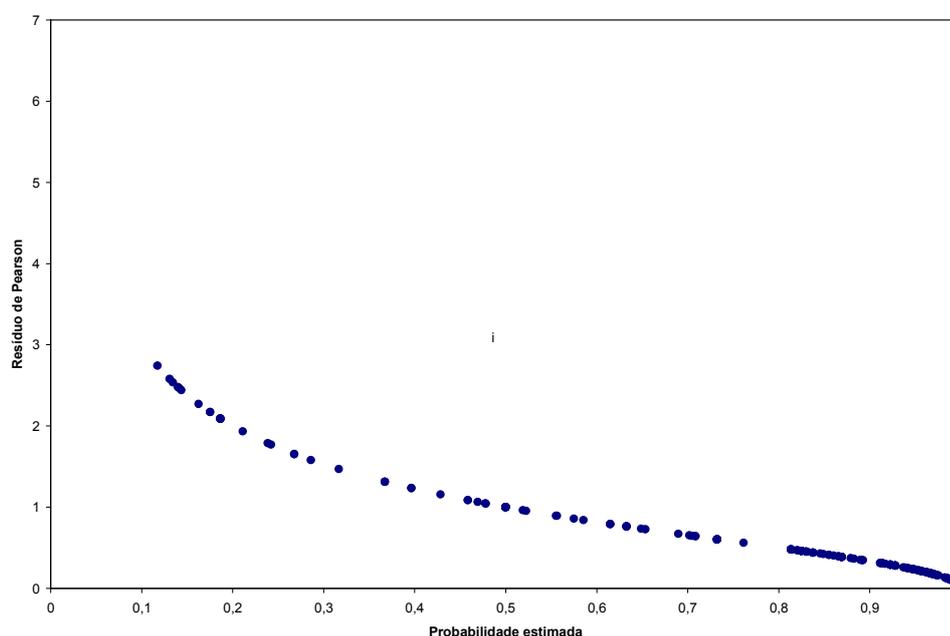


Assim, os fatores de risco indicados foram: alcoolismo, história prévia de tuberculose (presente), glicemia (alterada: > 125 mg/ml), sorologia para anti HBC IgG (positiva), tabagismo atual (fumante), história familiar de tuberculose (presente) e estado civil (não casado) (TAB. 55).

TABELA 55: Estudo dos fatores de risco para tuberculose – regressão logística (modelo final – após retirada de três unidades amostrais).

Fator de risco	Parâmetro estimado	p	OR	IC 95%
Alcoolismo	1,8939	0,0001	6,65	(5,74; 7,56)
HP de tuberculose	1,8614	0,0012	6,43	(5,31; 7,56)
Glicemia	1,7751	0,0039	5,90	(4,70; 7,10)
Anti HBC IgG +	1,6395	0,0006	5,15	(4,22; 6,08)
Tabagismo atual	1,4731	0,0001	4,36	(3,65; 5,07)
HF de tuberculose	1,5493	0,0001	4,71	(3,98; 5,44)
Estado civil	1,0055	0,0033	2,73	(2,06; 3,40)

GRÁFICO 4: Avaliação dos resíduos de Pearson para o modelo da regressão logística condicional da Tabela 55.



5.3 MARCADORES DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A PCR dos casos variou entre 0,80 e 399,00 mg/l, com média de $75,63 \pm 58,00$ mg/l e mediana de 65,00 mg/l; a dos controles variou entre 1,00 e 191,00 mg/l, com média de $10,70 \pm 21,47$ mg/l e mediana de 4,63 mg/l.

A dosagem de albumina nos casos e nos controles variou entre 1,30 e 5,00 mg/dl e 1,30 e 5,70 mg/dl, respectivamente, com médias de $3,54 \pm 0,68$ mg/dl e $4,23 \pm 0,65$ mg/dl e medianas de 3,70 mg/dl e 4,30 mg/dl.

Os valores de LDH em casos e controles variaram, respectivamente, entre 105,00 e 9.066,00 U/l e 115,00 e 2.250,00 U/l, com médias de $592,86 \pm 604,41$ U/l e $507,34 \pm 109,30$ U/l e medianas de 513,50 U/l e 471,50 U/l.

A análise estatística evidenciou diferença significativa entre as medianas dos três marcadores, como mostrado na TAB. 56.

Quando transformados em variáveis categóricas, esses marcadores evidenciaram os resultados expressos na TAB. 57.

TABELA 56: Caracterização dos grupos caso e controle quanto aos marcadores PCRq, albumina e LDH.

Marcadores	Casos		Controles		p
	Média (s)	Mediana	Média (s)	Mediana	
PCRq (mg/l)	75,63 ± 58,00	65,00	10,70 ± 21,47	4,63	< 0,001
Albumina (mg/dl)	3,54 ± 0,68	3,70	4,23 ± 0,65	4,30	< 0,001
LDH (U/l)	592,86 ± 604,41	513,50	507,34 ± 109,30	471,50	0,001

Nota: A probabilidade de significância refere-se ao teste de Wilcoxon.

TABELA 57: Caracterização dos grupos caso e controle quanto aos marcadores PCRq, albumina e LDH.

Marcadores	Casos	Controles	p
	n (%)	n (%)	
PCRq > 20 mg/l	189 / 219 (86,3%)	21 / 219 (9,6%)	< 0,001
Albumina < 3,5 mg/dl	80 / 224 (35,7%)	21 / 224 (9,4%)	< 0,001
LDH > 618 U/l	62 / 224 (27,7%)	31 / 224 (13,8%)	< 0,001

Nota: A probabilidade de significância refere-se ao teste de McNemar.

GRÁFICO 5: Distribuição dos valores da PCR em casos e controles.

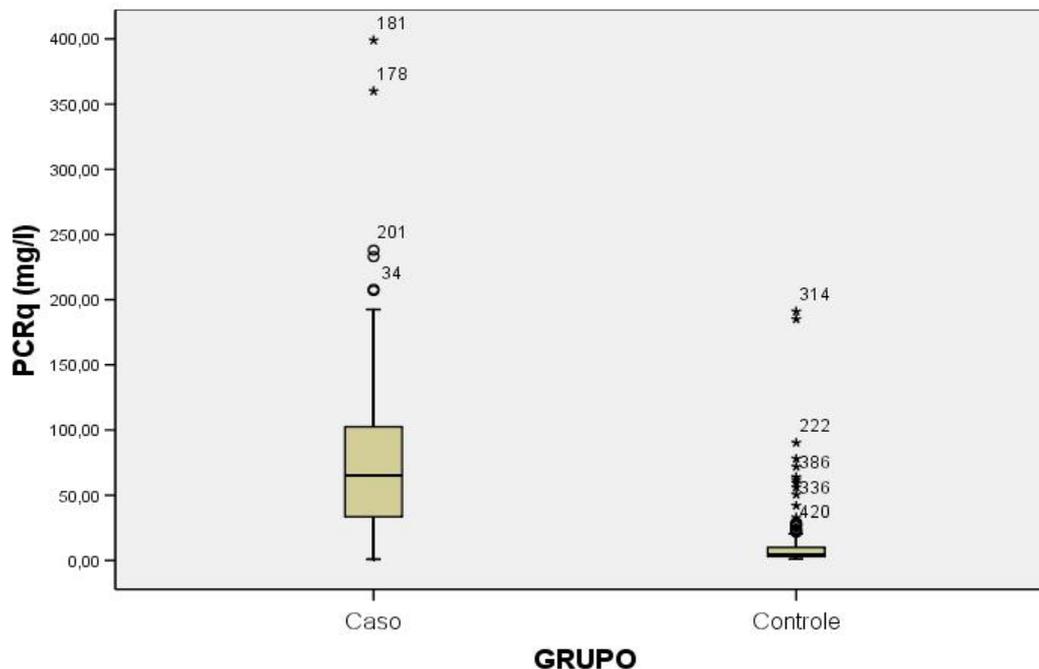


GRÁFICO 6: Distribuição dos valores de albumina em casos e controles.

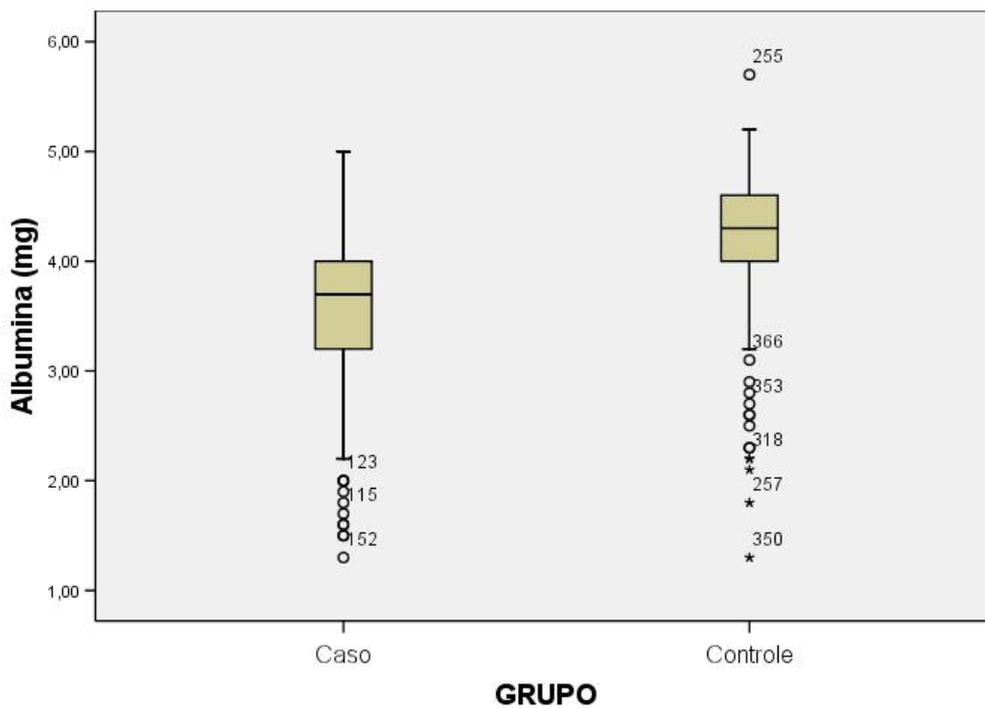
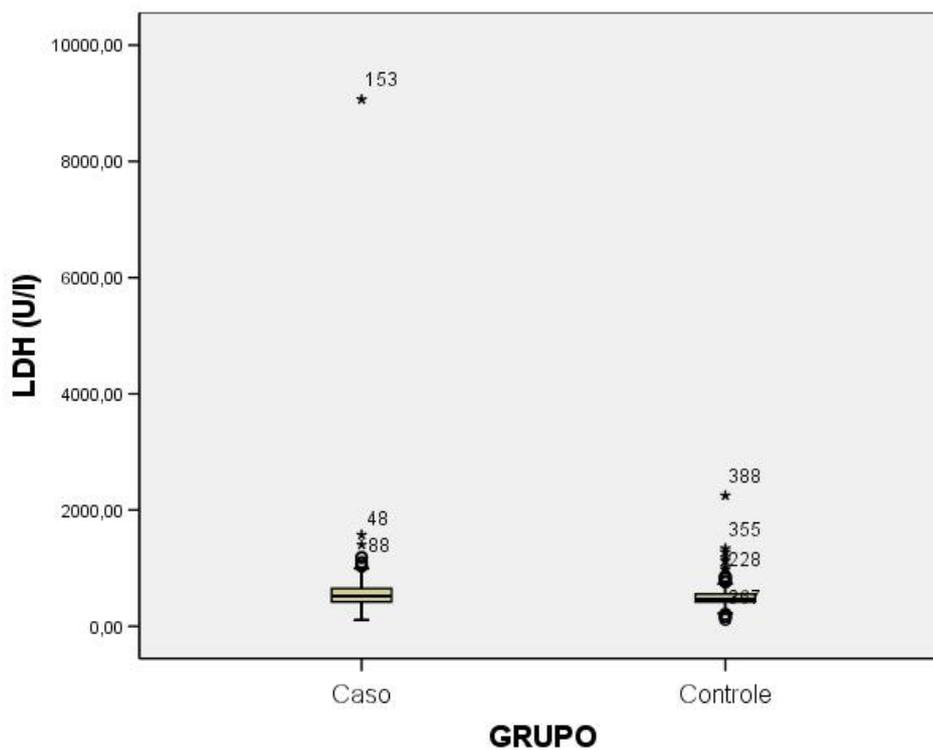


GRÁFICO 7: Distribuição dos valores de LDH (U/l) em casos e controles.



5.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E LABORATORIAIS

O início dos sintomas nos casos variou entre uma e 160 semanas, com média de $16,26 \pm 18,75,29$ semanas.

A manifestação respiratória mais comum foi tosse, que ocorreu em 221 casos (98,7%), com produção purulenta em 180 (80,4%), produção mucosa em 110 (49,1%) e produção serosa em 41 (18,3%). A tosse foi produtiva em 215 casos (96,0%) e seca em seis (2,7%). Três pacientes (1,3%) não apresentaram tosse. Chieira torácica foi relatada por 111 (49,8%), e hemoptise, por 71 (31,7%). Dor torácica foi relatada por 165 casos (73,7%), tendo sido pleurítica em 91 (40,6%), traqueobrônquica em 84 (37,5%) e outra em 51 (22,8%). Dispnéia foi relatada por 146 casos (65,2%). Estes dados estão relacionados na TAB. 58.

TABELA 58: Caracterização dos portadores de tuberculose pulmonar quanto à ocorrência de manifestações pulmonares.

Manifestações	Frequência	
	n (224)	%
Tosse	221	98,7
Produção	215	96,0
Purulenta	180	80,4
Mucosa	110	49,1
Serosa	41	18,3
Chieira torácica	111	49,8
Hemoptise	71	31,7
Dor torácica	165	73,7
Pleurítica	91	40,6
Traqueobrônquica	84	37,5
Outra	51	22,8
Dispnéia	146	65,2

Com relação à apresentação radiológica dos casos, 96 (42,8%) tinham alteração radiológica bilateral e cavitária, 50 (22,3%), unilateral cavitária, 49 (21,9%), bilateral não cavitária e 23 (10,3%) unilateral não cavitária. Seis (2,7%) não tiveram radiografias examinadas, sendo que estes tinham cultura de escarro positiva para *M. tuberculosis*. Estes dados estão reunidos na TAB. 59.

TABELA 59: Caracterização dos portadores de tuberculose pulmonar quanto à apresentação radiológica.

Apresentação	Frequência	
	n	%
Bilateral cavitária	96	42,8
Unilateral cavitária	50	22,3
Bilateral não cavitária	49	21,9
Unilateral não cavitária	23	10,3
Sem radiografia*	6	2,7
Total	224	100,0

*Diagnóstico confirmado por cultura.

Com relação às manifestações sistêmicas, febre foi relatada por 146 casos (73,7%) e 15 controles (7,6%). Fadiga e mal-estar, por 164 casos (82,4%) e 44 controles (21,1%). Inapetência, por 144 casos (72,4%) e 29 controles (14,6%). Sudorese noturna, por 144 casos (72,4%) e 19 controles (9,5%). Artralgia/mialgia, por 118 casos (59,3%) e 47 controles (23,6%), emagrecimento, por 179 casos (90,4%) e 35 controles (17,7%), e calafrios, por 121 casos (61,1%) e 22 controles (11,1%). Todas as manifestações sistêmicas apresentaram relação estatisticamente significativa com a presença de tuberculose pulmonar ($p < 0,001$). Estes dados estão apresentados na TAB. 60.

TABELA 60: Caracterização dos grupos caso e controle quanto às manifestações sistêmicas.

Manifestações sistêmicas	Casos	Controles	p
	n (%)	n (%)	
Febre	146 / 198 (73,7%)	15 / 198 (7,6%)	< 0,001
Fadiga / mal-estar	164 / 199 (82,4%)	44 / 199 (22,1%)	< 0,001
Inapetência	144 / 199 (72,4%)	29 / 199 (14,6%)	< 0,001
Sudorese noturna	144 / 199 (72,4%)	19 / 199 (9,5%)	< 0,001
Artralgia / mialgia	118 / 199 (59,3%)	47 / 199 (23,6%)	< 0,001
Emagrecimento	179 / 198 (90,4%)	35 / 198 (17,7%)	< 0,001
Calafrios	121 / 198 (61,1%)	22 / 198 (11,1%)	< 0,001

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste de McNemar.

Ao exame físico observou-se que a média do peso de casos e controles foi de $53,38 \pm 10,13$ kg e $69,67 \pm 14,42$ kg, respectivamente, e a mediana, de 52,30 kg e 68,90 kg, tendo a diferença sido significativa ($p < 0,001$). A altura média dos casos foi de $166,57 \pm 8,91$ cm e a dos controles, $167,09 \pm 9,22$ cm, e a mediana, de 166,75 e 167,00 cm, respectivamente, não tendo havido diferença significativa entre os

grupos ($p = 0,499$). O IMC foi de $19,27 \pm 3,09$ para os casos e $24,91 \pm 4,7$ para os controles, com medianas de 18,53 e 24,27, respectivamente. A diferença do IMC de casos e controles foi significativa ($p < 0,001$). A temperatura axilar média foi de $36,87 \pm 0,93$ °C nos casos e $36,18 \pm 0,89$ °C nos controles, com medianas de 36,80 e 36,20 °C, respectivamente; a diferença de temperatura foi significativa ($p < 0,001$). A frequência cardíaca (FC) média dos casos foi de $96,39 \pm 18,31$ bpm, com mediana de 94,00 bpm, e a dos controles foi de $76,91 \pm 15,03$ bpm, com mediana de 74,00 bpm; houve diferença significativa entre casos e controles ($p < 0,001$). A frequência respiratória (FR) média dos casos foi de $23,73 \pm 8,17$ incursões respiratórias por minuto (irpm), com mediana de 22,00 irpm, e a dos controles, $18,23 \pm 4,98$ irpm, com mediana de 18,00 irpm; esta diferença foi significativa ($p < 0,001$). A média da saturação da hemoglobina (SO_2) foi de $95,23 \pm 3,08\%$ nos casos, com mediana de 96,00%, e de $96,57 \pm 2,61\%$, nos controles, com mediana de 97,00%. A diferença de SO_2 foi significativa ($p < 0,001$). A pressão arterial sistólica (PAS) de casos e controles teve médias de $111,09 \pm 18,59$ mmHg e $123,12 \pm 18,62$ mmHg e medianas de 110,00 mmHg e 120,00 mmHg, respectivamente, tendo a diferença sido significativa. A pressão arterial diastólica (PAD) teve médias de $71,68 \pm 11,68$ e $79,54 \pm 13,02$ e medianas de 70,00 e 80,00, respectivamente, para casos e controles, tendo a diferença sido significativa ($p < 0,001$). Estes dados estão resumidos na TAB. 61.

TABELA 61: Caracterização dos grupos caso e controle quanto aos dados antropométricos e sinais vitais.

	Casos		Controles		p
	Média (sd)	Mediana	Média (sd)	Mediana	
Peso (kg) (n = 208)	$53,38 \pm 10,13$	52,30	$69,67 \pm 14,42$	68,90	< 0,001
Altura (cm) (n = 208)	$166,57 \pm 8,91$	166,75	$167,09 \pm 9,22$	167,00	0,499
IMC (n = 204)	$19,27 \pm 3,09$	18,53	$24,91 \pm 4,70$	24,27	< 0,001
Temperatura axilar (°C) (n = 223)	$36,87 \pm 0,93$	36,80	$36,18 \pm 0,89$	36,20	< 0,001
FC (bpm) (n = 224)	$96,39 \pm 18,31$	94,00	$76,91 \pm 15,03$	74,00	< 0,001
FR (irpm) (n = 222)	$23,73 \pm 8,17$	22,00	$18,23 \pm 4,98$	18,00	< 0,001
SO_2 (%) (n = 220)	$95,23 \pm 3,08$	96,00	$96,57 \pm 2,61$	97,00	< 0,001
PAS (mmHg) (n = 223)	$111,09 \pm 18,59$	110,00	$123,12 \pm 18,62$	120,00	< 0,001
PAD (mmHg) (n = 223)	$71,68 \pm 11,68$	70,00	$79,54 \pm 13,02$	80,00	< 0,001

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste de Wilcoxon.

Alteração do estado mental foi observada em 10 casos (4,5%) e cinco controles (2,2%). A diferença com relação ao estado mental não foi significativa ($p = 0,267$) entre casos e controles (TAB. 62).

TABELA 62: Caracterização dos grupos caso e controle quanto ao estado mental.

Estado mental	Casos (%)	Controles (%)	p
Alterado	10 (4,5)	5 (2,2)	0,220
Não alterado	214 (95,5)	219 (97,8)	
Total	224	224	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste de McNemar.

A cicatriz de BCG foi observada em 134 casos (60,1%) e 161 controles (72,2%), tendo sido significativamente mais freqüente em controles, com $p = 0,006$ (TAB. 63).

TABELA 63: Caracterização dos grupos caso e controle quanto à presença de cicatriz de BCG.

Cicatriz	Casos (%)	Controles (%)	p
Presente	134 (60,1)	161 (72,5)	0,006
Ausente	89 (39,9)	62 (27,8)	
Total	223	223	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste de McNemar.

A leitura da PT evidenciou respectivamente médias de $12,77 \pm 5,72$ mm nos casos e $5,69 \pm 6,49$ mm nos controles e medianas de 14,00 mm e 3,00 mm. A diferença foi significativa, com $p < 0,001$.

Quando categorizados, os dados mostraram que 179 casos (82,5%) e 58 controles (26,7%) foram reatores fortes, 13 casos (6,0%) e 43 controles (10,8%), reatores fracos, e 25 casos (11,5%) e 116 controles (53,5%), não reatores. A diferença entre os grupos também foi significativa, ($p < 0,001$). Estes dados estão apresentados nas TAB. 64 e TAB. 65.

TABELA 64: Caracterização dos grupos caso e controle quanto ao teste tuberculínico.

Teste tuberculínico	Casos	Controles	p
Média (mm)	$12,77 \pm 5,72$	$5,69 \pm 6,49$	< 0,001
Mediana (mm)	14,00	3,00	

Nota: A probabilidade de significância refere-se ao teste de Wilcoxon.

TABELA 65: Caracterização dos grupos caso e controle quanto à classificação do teste tuberculínico.

Classificação	Casos (%)	Controles (%)	p
Reator forte	179 (82,5%)	58 (26,7%)	< 0,001
Reator fraco	13 (6,0%)	43 (19,8%)	
Não reator	25 (11,5%)	116 (53,5%)	
Total	217	217	

Nota: A probabilidade de significância refere-se ao teste de McNemar.

A creatinina sérica dos casos variou entre 0,30 e 9,00 mg%, teve média de 0,84 ($\pm 0,59$) mg% e mediana de 0,80 mg%. A creatinina dos controles variou entre 0,10 mg% e 8,50 mg%, teve média de 1,09 ($\pm 0,83$) mg/dl e mediana de 0,93 mg%. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa, tendo a média sido superior nos controles ($p < 0,001$).

A dosagem da ASAT variou entre 6,00 U/l e 1475,00 U/l nos casos, com média de 38,35 ($\pm 102,45$) U/l e mediana de 24,00 U/l, nos casos, e de 5,00 U/l a 377,00 U/l nos controles, com média de 34,05 ($\pm 34,58$) U/l e mediana de 27,00 U/l. A diferença foi significativa ($p = 0,017$). A dosagem da ALAT nos casos variou entre 3,00 e 334,00 U/l, com média de 32,69 ($\pm 26,87$) U/l e mediana de 28,00 U/l; nos controles, a ALAT variou entre 1,00 e 504,00 com média de 38,70 ($\pm 41,10$) U/l e mediana de 31,00 U/l. A diferença foi significativa ($p = 0,002$), tendo os níveis séricos de ALAT sido mais elevados nos controles do que nos casos. A relação ASAT/ALAT para os casos teve média de 1,6 0 ($\pm 6,93$) e mediana de 0,90; para os controles a relação ASAT/ALAT teve média de 1,0 6 ($\pm 1,66$) e mediana de 0,90. Não houve diferença significativa entre os grupos para esta relação ($p = 0,098$).

A dosagem da fosfatase alcalina (FA) nos casos variou entre 15,00 e 1.083,00 U/l, com média de 152,32 ($\pm 122,89$) U/l e mediana de 121,00 U/l. Nos controles os valores da FA ficaram entre 15,00 e 664,00 U/l, com média de 90,33 ($\pm 57,35$) U/l e mediana de 79,00 U/l. A diferença entre os grupos com relação à FA foi significativa ($p < 0,001$). Estes dados estão mostrados na TAB. 66.

TABELA 66: Exames bioquímicos em portadores de tuberculose pulmonar e controles. Belo Horizonte, 2006-2008.

Exame	Casos		Controles		p
	Média (s)	Mediana	Média (s)	Mediana	
Creatinina (mg/dl)	0,84 ± 0,59	0,80	1,09 ± 0,83	0,93	< 0,001
ASAT (U/l)	38,35 ± 102,45	24,00	34,05 ± 34,58	27,00	0,017
ALAT (U/l)	32,69 ± 26,87	28,00	38,70 ± 41,10	31,00	0,002
Relação ASAT/ALAT	1,60 ± 6,93	0,90	1,06 ± 1,66	0,90	0,098
FA (U/l)	154,78 ± 123,66	122,00	90,33 ± 57,35	79,00	< 0,001

Nota: A probabilidade de significância refere-se ao teste de Wilcoxon.

A contagem de hemácias variou de 2,35 a 6,18 x 100.000/ml, com média de 4,50 (± 0,67) x 100.000/ml e mediana de 4,56 x 100.000/ml nos casos, e de 2,24 a 6,56 x 100.000/ml com média de 4,87 (± 0,74) x 100.000/ml e mediana de 4,98 x 100.000/ml nos controles, tendo sido significativamente menor nos casos ($p < 0,001$).

A dosagem da Hb variou de 7,30 a 17,60 g/dl com média de 12,47 (± 2,01) g/dl e mediana de 12,60 g/dl nos casos, e de 6,60 a 18,50 g/dl com média de 14,28 (± 2,27) g/dl e mediana de 14,60 nos controles. A diferença foi significativa ($p < 0,001$).

O hematócrito (Ht) dos casos variou de 23,90 a 52,50 %, com média de 38,18 (± 5,44) % e mediana de 38,60 %. O Ht dos controles variou de 19,40 a 54,50%, com média de 42,47 (± 6,08) % e mediana de 43,70%. A diferença de Ht de casos e controles foi significativa ($p < 0,001$).

O volume corpuscular médio (VCM) nos casos variou de 65,00 a 108,70 fentolitros (fl), com média de 85,45 (± 7,66) fl e mediana de 85,20 fl. O VCM nos controles variou de 64,60 a 120,80 fl, com média de 87,74 (± 6,75) fl e mediana de 87,55 fl. A diferença do VCM de casos e controles foi significativa ($p < 0,001$).

A hemoglobina corpuscular média (HCM) dos casos variou de 19,20 a 36,40 picogramas (pg), com média de 27,83 (± 2,93) pg e mediana de 27,80 pg. A HCM dos controles variou de 19,40 a 37,20 pg, com média de 29,42 (± 2,49) pg e mediana de 29,90 pg ($p < 0,001$).

A concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) variou de 26,90 a 35,90 g/dl, com média 32,57 (± 1,26) g/dl e mediana de 32,60 g/dl, nos casos. Nos controles a CHCM variou de 28,80 a 36,20 g/dl, com média de 33,55 (± 1,32) g/dl e mediana de 33,70 g/dl ($p < 0,001$).

O diâmetro das hemácias (RDW) dos casos variou entre 11,90 e 25,90%, com média de 14,47 ($\pm 1,97$) % e mediana de 14,05%. Nos controles RDW variou entre 11,60 e 25,20%, com média de 13,60 ($\pm 1,78$) % e mediana de 13,20% ($p < 0,001$).

A contagem de plaquetas dos casos variou entre 98,00 e 1016,00 x 1.000/ml, com média de 436,64 ($\pm 153,32$) x 1.000/ml e mediana de 417,00 x 1.000/ml. A dos controles variou entre 11,00 e 629,00 x 1.000/ml, com média de 247,37 ($\pm 80,87$) x 1.000/ml e mediana de 238,00 x 1.000/ml ($p < 0,001$).

A contagem global de leucócitos dos casos variou de 3.210,00 a 29.720,00/ml, com média de 9.628,79 ($\pm 3.470,70$)/ml e mediana de 9010,00/ml. A dos controles variou de 1.460,00 a 48.240,00/ml, com média de 6.865,74 ($\pm 3.601,02$)/ml e mediana de 6.420,00/ml ($p < 0,001$).

O número de neutrófilos dos casos variou de 1.160,00 a 24.590,00/ml, com média de 6.803,37 ($\pm 3.172,54$)/ml e mediana de 6330,00/ml. O número de neutrófilos dos controles variou de 650,00 a 39.980,00/ml, com média de 4.035,43 ($\pm 3.116,38$)/ml e mediana de 3.590,00/ml ($p < 0,001$).

O número de linfócitos dos casos variou entre 410,00 e 4.770,00/ml, com média de 1.5577,88 ($\pm 654,41$)/ml e mediana de 1.490,00/ml. O dos controles variou de 110,00 a 5.530,00/ml, com média de 1.948,04 ($\pm 648,20$)/ml e mediana de 1.8780,00ml ($p < 0,001$).

O número de monócitos dos casos variou de 40,00 a 2.180,00/ml, com média de 884,85 ($\pm 362,21$)/ml e mediana de 820,00/ml. O dos controles variou de 0,00 a 3.960,00/ml, com média de 575,46 ($\pm 312,46$)/ml e mediana de 530,00/ml ($p < 0,001$).

O número de basófilos dos casos variou de 0,00 a 260,00/ml, com média de 46 ,32($\pm 34,84$)/ml e mediana de 40,00/ml. O dos controles variou de 0,00 a 230,00/ml, com média de 38,06 ($\pm 29,22$)/ml e mediana de 30,00/ml ($p = 0,001$).

O número de eosinófilos dos casos variou de 0,00 a 1.250,00/ml, com média de 270,12($\pm 229,18$)/ml e mediana de 200,00/ml. O dos controles variou de 0,00 a 1.830,00/ml, com média de 262,72 ($\pm 263,69$)/ml e mediana de 180,00/ml. A diferença não foi significativa ($p < 0,619$).

O volume médio das plaquetas (MPV) variou de 8,30 a 13,30 fl nos casos, com média de 9,99 \pm 0,92 e mediana de 9,90 fl, e de 8,40 a 14,20 fl com média de

10,93 ± 1,05 e mediana de 10,90 fl nos controles. A comparação pelo teste de Wilcoxon mostrou que a diferença entre casos e controles foi significativa.

Os dados referentes à hematimetria e ao leucograma são mostrados na TAB. 67.

TABELA 67: Caracterização dos grupos caso e controle com relação aos dados do hemograma.

	Casos		Controles		P
	Média (s)	Mediana	Média (s)	Mediana	
Hemácias (x 100.000/ml)	4,50 ± 0,67	4,56	4,87 ± 0,74	4,98	< 0,001
Hb (g/dl)	12,47 ± 2,01	12,60	14,28 ± 2,27	14,60	< 0,001
Ht (%)	38,18 ± 5,44	38,60	42,47 ± 6,08	43,70	< 0,001
VCM (fl)	85,45 ± 7,66	85,20	87,74 ± 6,75	87,55	< 0,001
HCM (pg)	27,83 ± 2,93	27,80	29,42 ± 2,49	29,90	< 0,001
CHCM (g/dl)	32,57 ± 1,26	32,60	33,55 ± 1,32	33,70	< 0,001
RDW (%)	14,47 ± 1,97	14,05	13,60 ± 1,78	13,20	< 0,001
Plaquetas (x 1000/ml)	436,64 ± 153,32	417,00	247,37 ± 80,87	238,00	< 0,001
RDW (fl)	9,99 ± 0,92	9,90	8,40 a 14,20	10,90	< 0,001
Leucócitos/ml	9628,79 ± 3470,70	9010,00	6865,74 ± 3601,02	6420,00	< 0,001
Neutrófilos/ml	6803,37 ± 3172,54	6330,00	4035,43 ± 3116,38	3590,00	< 0,001
Linfócitos/ml	1577,88 ± 654,41	1490,00	1948,04 ± 648,20	1880,00	< 0,001
Monócitos/ml	884,85 ± 362,51	820,00	575,46 ± 312,46	530,00	< 0,001
Basófilos/ml	46,32 ± 34,84	40,00	38,06 ± 29,22	30,00	0,001
Eosinófilos/ml	270,12 ± 229,18	200,00	262,72 ± 263,69	180,00	0,619

Nota: A probabilidade de significância refere-se ao teste de Wilcoxon.

5.5 ANÁLISE PELO MÉTODO DE DADOS MULTIDIMENSIONAIS

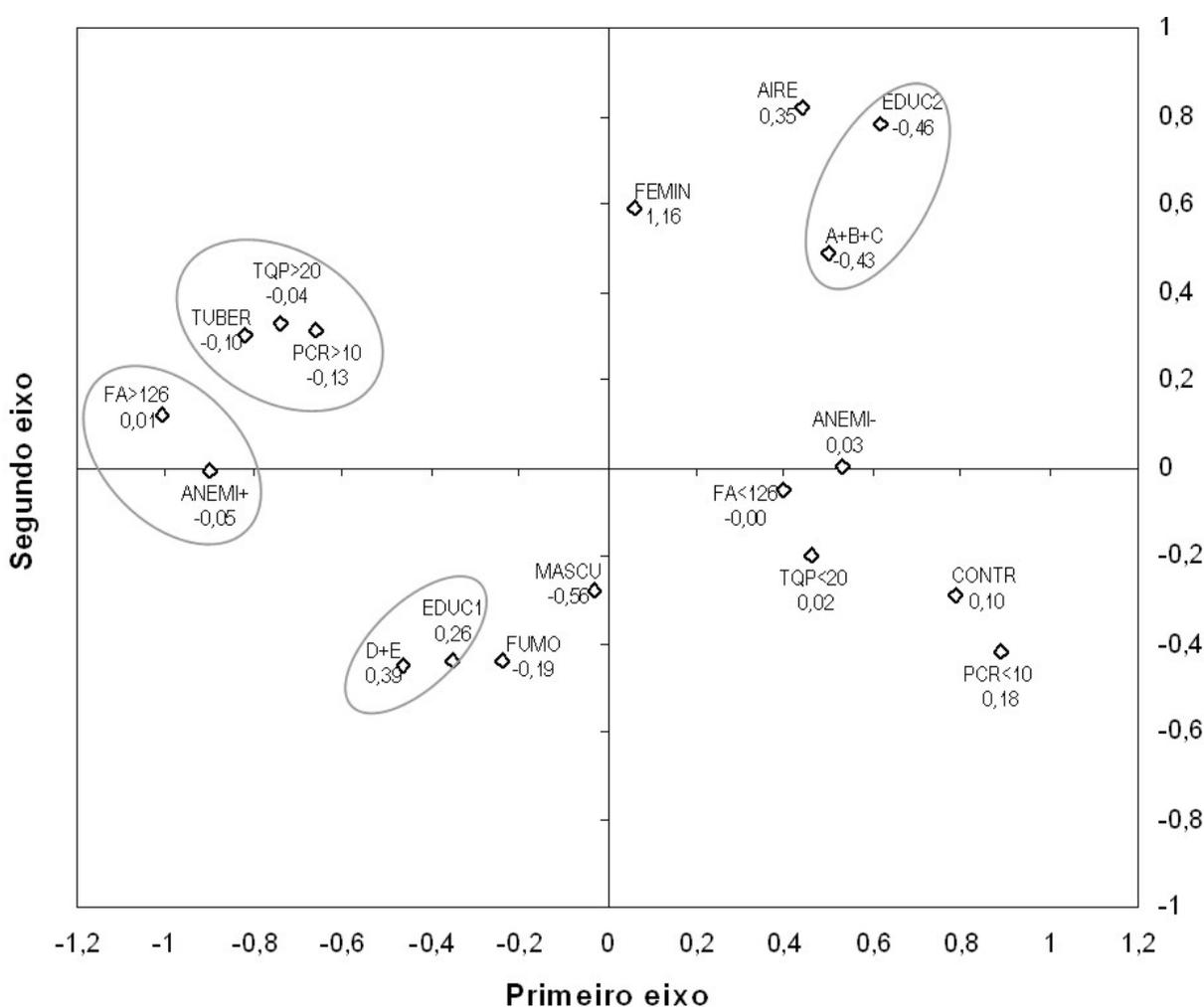
Esta análise foi feita previamente à anterior, com a finalidade de avaliar simultaneamente dados laboratoriais – aqui chamados marcadores - e possíveis fatores de risco, com a intenção de construir um modelo que permitisse verificar os fatores mais associados à presença ou ausência tuberculose pulmonar. Para a sua realização, foram retirados os casos com cultura negativa, ou sem cultura realizada, tendo portanto sido analisados aqui 126 casos e 126 controles.

As variáveis mais próximas da ocorrência de tuberculose pulmonar foram FR > 20 irpm, PCRq > 10 mg/l, fosfatase alcalina > 126 U/l, anemia. Foram, portanto marcadores clínicos e laboratoriais. Em segundo plano, foram observadas as variáveis classe social D ou E, nível educacional até o primeiro grau, sexo masculino e tabagismo.

A variável alcoolismo foi retirada do modelo, pela forte proximidade com sexo, o que interferiu na inércia do modelo.

As variáveis mais distantes do desfecho tuberculose pulmonar e mais próximas do grupo controle foram $FR < 20$ irpm, $PCR < 10$ mg/l, $FA < 126$ U/l e ausência de anemia. Em segundo plano, ter nível educacional igual ou superior a primeiro grau completo, pertencer às classes A ou B, ser não fumante e ser mulher. A inércia do modelo foi de 60%, próxima, portanto, do ideal de 70% (FIG. 4).

GRÁFICO 8 Localização das variáveis, segundo o primeiro e segundo eixo na análise de correspondência múltipla.



Legenda: Localização das variáveis, segundo o primeiro e segundo eixo, na análise de correspondência múltipla. A coordenada do terceiro eixo está registrada abaixo do nome das variáveis: CONTR (grupo controle), TUBER (grupo com tuberculose), FEMIN (mulheres), MASCU (homens), A + B + C (pool de classes econômicas), D + E (pool de classes econômicas), EDUC1 (educação até o primeiro grau, completo ou não), EDUC2 (educação superior ao segundo grau, completo ou não), AIRE (não fumantes), FUMO (fumantes), TQP < 20 (taquiplnéia menor que 20), TQP > 20 (taquiplnéia maior que 20), FA < 126 (fosfatase alcalina menor que 126), FA > 126 (fosfatase alcalina maior que 126), ANEMI- (sem anemia) e ANEMI+ (com anemia). Inércia do presente sistema tridimensional: 60%.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.6 RESISTÊNCIA

Três dos 158 casos para os quais foi realizada a cultura com teste de sensibilidade (1,9%) apresentavam TBMR. Os casos de TBMR foram duas mulheres, uma de 21 e uma de 66 anos, e um homem, de 28 anos. A duração dos sintomas foi de três, quatro e seis semanas. Dois eram casados, um tinha o primeiro grau completo, os três pertenciam às classes sociais D ou E. A sorologia para o HIV e para o HCV foi negativa nos três pacientes. Houve um caso entre os três com HbsAg positivo. A pesquisa de alcoolismo e DM foi negativa e a glicemia foi normal para os três. O paciente do sexo masculino era tabagista e usuário de drogas. Dois tinham história prévia de tratamento para tuberculose. Um tinha HFTB e um tinha história de contato com TB. A radiologia mostrou alterações bilaterais cavitárias em dois e bilaterais não cavitárias em um.

6 DISCUSSÃO

6.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A opção de avaliar fatores de risco para tuberculose pulmonar positiva se deveu a dois fatores. Em primeiro lugar, para que a amostra fosse de casos confirmados. Em segundo lugar, pacientes bacilíferos são os disseminadores da doença. Além disso, eles apresentam risco maior de ter infecção recente por TB (NAVA-AGUILERA *et al.*, 2009).

Este estudo teve como critério de inclusão uma baciloscopia de escarro positiva. Deun avaliou a eficácia da bacteriologia para o diagnóstico da tuberculose pulmonar, em 1.162 pacientes com sinais clínicos e radiológicos sugestivos, e concluiu que quando a baciloscopia de escarro é positiva, o resultado é confirmado pela cultura em quase todos os casos, sendo desnecessária a confirmação do diagnóstico feito por duas baciloscopias, particularmente em populações de alta prevalência (DEUN, 2004).

O estudo incluiu os casos em que a cultura foi negativa, desde que houvesse radiografia de tórax compatível. Segundo Toman, o resultado de cultura negativa em uma amostra positiva para BAAR pode se dever a várias causas. Pacientes podem ter recebido algum tratamento – o que pode ter ocorrido nesta amostra, já que houve número significativo de pacientes com história de tratamento prévio –, exposição da amostra de escarro ao sol ou ao calor e retardo no processo de semeadura – as amostras algumas vezes ficaram nos CS aguardando transporte para a FUNED –, contaminação no processo de coleta ou descontaminação excessiva – houve modificação no processo de descontaminação durante o estudo, decorrente de recomendações do Segundo Inquérito Nacional de Resistência (FUNED, 2008). Em pequena porcentagem de casos a cultura negativa se deve à presença de micobactéria não tuberculosa, o que, neste estudo, pode ser controlado (TOMAN, 2004).

A exclusão dos casos dos moradores de rua – oito casos – foi decidida *a posteriori*, com a finalidade de manter a variável aglomeração domiciliar na análise.

As análises deste estudo se referem a pacientes portadores de TB pulmonar. Os fatores de risco para tuberculose pulmonar parecem diferir daqueles da extrapulmonar (LIN *et al.*, 2009, PETO *et al.*, 2009).

6.2 FATORES DE RISCO

A análise multivariada evidenciou que em Belo Horizonte são fatores de risco para tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva: alcoolismo, história prévia de TB, DM, sorologia anti HBcIgG positiva, tabagismo atual, história familiar de TB e ser não casado (TAB 55).

6.2.1 Alcoolismo

Principal fator de risco na amostra estudada, o alcoolismo ocorreu em 41,5% dos casos. A razão de chance (OR) foi de 6,65 (IC 95% = 5,74 - 7,56; $p < 0,001$) (TAB. 55).

Estes resultados estão de acordo com os estudos Gajalakshmi e Peto e de Kolappan *et al.*, nos quais o alcoolismo foi confirmado como fator de risco independente para tuberculose pulmonar (GAJALAKSHMI; PETO, 2009; KOLAPPAN *et al.*, 2007).

Estão ainda de acordo com Lönnroth e colaboradores, que em revisão sistemática de três estudos de coortes e 18 estudos caso-controle da relação entre alcoolismo e tuberculose ativa, concluíram que o risco é significativamente elevado em pessoas que ingerem mais de 40 g de álcool por dia, e/ou que apresentam distúrbio de uso do álcool (LÖNNROTH *et al.*, 2008).

O uso excessivo do álcool parece favorecer tanto a infecção – ao facilitar as interações sociais que aumentam a exposição – como o adoecimento – ao comprometer a resposta imunológica (KLINE; HEDEMARK; DAVIES, 1995; OMIDVARI *et al.*, 1998; TEKKEKEL *et al.*, 2002; MASON *et al.*, 2004).

Por outro lado, a forma pulmonar, portanto infectante, é a apresentação mais comum da TB em alcoolistas (FISKE; HAMILTON; STOUT, 2009).

A presença deste fator de risco é agravada pelo fato documentado de que o alcoolismo nos portadores de TB é também significativamente associado ao abandono de tratamento nos casos de tratamento auto-administrado, com RR = 2,73 (VIEIRA; RIBEIRO, 2008).

O alcoolismo ocorre em 8% da população brasileira e é mais comum em homens. Há evidências de que tenha base genética e social, sua abordagem é complexa (BAU, 2002).

6.2.2 História prévia de tuberculose

A HPTB foi o segundo fator de risco observado, tendo ocorrido em 19,2% dos casos, com OR = 6,43 (IC 95% 5,31 - 7,56; $p = 0,0012$) (TAB. 55). Este fato poderia estar relacionado aos desfechos de tratamento, para os casos de TB com baciloscopia positiva notificados em Belo Horizonte, no período em que foi realizado o estudo, os quais informam cura em 55,7% e abandono de 22,0% (BELO HORIZONTE, 2010).

O relatório de 2009 da OMS, referente aos casos de 2006, informa para o Brasil sucesso global do tratamento de 72,0% – 33% de cura e 39% de conclusão de tratamento –, taxa que esconde o fato de que os índices de cura permanecem bem abaixo das metas em muitas regiões (WHO, 2009).

A alta prevalência de HPTB poderia ainda decorrer de alto grau de transmissão em andamento, como foi observado na Alemanha, na cidade de Hamburgo (DIEL *et al.*, 2002).

Por outro lado, Verver e colaboradores observaram que indivíduos tratados com sucesso para tuberculose apresentam maior risco de desenvolver tuberculose por reinfecção do que a população geral. Após acompanhar por 5,5 anos, em média, 612 pacientes da cidade do Cabo, cujos desfechos de tratamento foram sucesso ou abandono, os autores mostraram que houve recorrência em 108 (18%), dos quais 68 pacientes tiveram mapeamento genético do *M. tuberculosis* no primeiro e no segundo episódio. A reinfecção foi comprovada em 24 de 31 (77%) tratados com sucesso e em três de 37 (8%) dos que haviam abandonado o primeiro tratamento (VERVER *et al.*, 2005).

Dos 43 casos que informaram HPTB, 42 tinham informação sobre o ano do tratamento anterior, sendo possível registrar que 32 desses 42 casos, ou seja, 76,2% das recidivas, tinham mais de dois anos do tratamento anterior (TAB. 42), o que torna mais provável a hipótese de reinfecção. Poder-se-ia especular que a HPTB como fator de risco significaria, assim, suscetibilidade, como observado por Verver e colaboradores (VERVER *et al.*, 2005).

6.2.3 Diabetes mellitus

A presença de glicemia > 125 mg% foi fator de risco para TB na amostra estudada, com OR = 5,90 (IC 95% = 4,70 - 7,10; $p = 0,0039$) (TAB. 55). Este estudo mostra, portanto, de forma controlada, relação positiva entre tuberculose pulmonar e DM em uma população urbana com idade média de 39,5 anos. A probabilidade maior é de que se trate de DM tipo 2, já que todos tinham idade superior a 18 anos.

A relação DM e tuberculose pulmonar vem sendo confirmada em estudos recentes prospectivos em crianças, e retrospectivos e prospectivos em adultos. Com exceção do estudo de Al-Tawfiq e Saadeh, que é uma série retrospectiva, estes estudos recentes evidenciam esta relação entre crianças e adolescentes ou entre idosos (WEBB *et al.*, 2009; AL-TAWFIQ; SAADEH, 2009; LEUNG *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2008; CANTALICE FILHO; BÓIA; SANT'ANNA, 2007).

Duas outras evidências estenderam a associação entre TB e a crescente epidemia do diabetes tipo 2.

Restrepo e colaboradores, a despeito das limitações inerentes ao estudo retrospectivo, observaram OR consistentemente elevada para DM tipo 2 entre pacientes com TB ativa (OR = 1,3 - 7,4). Eles avaliaram pacientes com diagnóstico de tuberculose com idade superior a 20 anos com a finalidade de minimizar o efeito do DM tipo 1 (RESTREPO, 2007).

Alisjahbana e colaboradores, em estudo caso-controle, observaram também que pacientes com TB ativa exibiam prevalência significativamente maior de DM tipo 2. Eles encontraram 13,2% de diagnósticos de DM em 454 casos e 3,2%, em 556 controles, todos portadores de TB com baciloscopia positiva. Seu estudo foi também pareado por sexo, idade e condição sócio-econômica e utilizou como critério de diagnóstico de DM uma glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ALISJAHBANA *et al.*, 2006).

O desenho deste estudo não permite uma inferência, mas é possível especular sobre a tuberculose como causa de DM ou de hiperglicemia, como já foi feito anteriormente (BROXMEYER, 2005; ALISJAHBANA *et al.*, 2006).

6.2.4 Vírus B

O anti-HBc IgG positivo foi observado em 47 casos (21,0%), tendo os pacientes com sorologia positiva para anti HBc IgG 5,15 (4,2 - 6,08; $p = 0,0006$)

vezes a chance de pertencer ao grupo caso (TAB. 55). As sorologias para HbsAg e anti-HBc IgM não foram significativamente diferentes nos casos e controles. Observou-se ainda sorologia positiva para o HBsAg em 2,2% dos casos (n = 5) e 0,4% dos controles (n = 1), anti HBc IgM em 2,2% dos casos (n = 5) e 1,8% dos controles (n = 4). A frequência do anti HBc IgG nos controles foi de 8,9% (n = 20).

Sendo o vírus B de transmissão sanguínea ou sexual, esse dado contradiz de alguma forma as análises univariadas nas quais os dois grupos não diferiram em relação à ocorrência de infecções sexualmente transmissíveis ou de transfusões sanguíneas. A sorologia pode ser considerada marcador mais preciso para qualquer das situações.

Embora não existam dados sobre vacinação prévia para a hepatite B, a vacinação contra o vírus B não poderia explicar este achado. As vacinas contêm apenas HBsAg e induzem, portanto, apenas à produção do anticorpo anti-HBs. O indivíduo que tenha sorologia positiva para anti-HBc, vacinado ou não, deve ser considerado portador de uma infecção subclínica pelo vírus B, ou de cicatriz sorológica (PONDÉ; CARDOSO; FERRO, 2010).

O padrão sorológico “anti-HBc isolado”, caracterizado pela presença de anticorpos contra o antígeno central do vírus da hepatite B, não é raro de ser encontrado como único marcador da hepatite B. Dependendo da prevalência da infecção pelo vírus B e do grupo investigado 1 - 31% de anti HBc positivos são achados isolados. Este dado é frequentemente observado em usuários de drogas portadores do HIV, pacientes co-infectados pelos vírus B e C e mulheres grávidas. Não está completamente esclarecido como este perfil deve ser interpretado. Vários estudos mostraram que o anti-HBc isolado pode ser compatível com infecção aguda resolvida, mas também com infecção crônica (PONDÉ; CARDOSO; FERRO, 2010).

No Brasil, a triagem de doadores de sangue foi estendida no sentido de incluir o anti HBc, em 1993. Esta medida permitiu detectar grande número de indivíduos HBsAg negativos com sorologia positiva para o anti HBc (FORTES *et al.*, 2006).

Em estudo de 2.238 pacientes ambulatoriais de 26 instituições psiquiátricas de todo o país, a sorologia positiva para HBsAg e anti HBc foi observada em 1.64% e 14.7%, respectivamente (GUIMARÃES *et al.*, 2009).

Em 214 membros da tribo de índios Kaingang que vivem na reserva de Mangueirinha, no estado do Paraná, com idade média de 29.85 anos, foi observada

positividade para o anti-HBc em 15,42%, nenhuma para o HBsAg (FERREIRA et al., 2006).

A presença de anti HBc IgG em portadores de tuberculose foi registrada em estudos anteriores (KUNIHOLM *et al.*, 2008).

Associação significativa entre anti HBc total e tuberculose pulmonar, como observada neste estudo, não foi descrita anteriormente e pode significar que a infecção prévia pelo vírus da hepatite B seja fator de risco para TB, ou que a infecção pelo vírus B seja muito prevalente em locais de alta aglomeração e TB.

6.2.5 Tabagismo

Ser fumante foi fator de risco para TB pulmonar, neste estudo, com OR = 4,36 (IC 95% 3,65 - 5,07; $p = 0,0001$) (TAB. 55).

Estudos de diferentes grupos revelam resultados discordantes sobre o tabagismo como fator de risco para tuberculose.

Trabalho recente prospectivo, que mostrou relação significativa entre tabagismo atual e tuberculose ativa (OR 1,94; IC 95% 1,01 - 3,73) foi questionado por não ter sido ajustado para história prévia de TB ou história de exposição prévia (LIN *et al.*, 2009; HERNÁNDEZ-GARDUÑO, 2010).

No estudo atual, estes ajustes foram feitos, tendo o tabagismo permanecido como fator de risco independente.

Dois estudos indianos, já mencionados, avaliaram também o tabagismo como fator de risco para TB pulmonar e concluíram que a associação é ainda mais forte do que a do alcoolismo (GAJALAKSHMI; PETO, 2009; KOLAPPAN *et al.*, 2007).

Um terceiro estudo realizado na Índia incluiu aleatoriamente 215 homens, dos quais 71,2% eram fumantes quando adoeceram de tuberculose (PRADEEPKUMAR; THANKAPPAN; NICHTER, 2008).

O tabagismo foi fator de risco de abandono do tratamento da tuberculose (OR 2,3; IC 95% 1,3 - 4,1) em pacientes portadores do HIV, em estudo prospectivo realizado na Tailândia (KITTIKRAISAK *et al.*, 2009).

Ainda, o tabagismo foi confirmado como fator de risco para recidiva após a cura da tuberculose, em estudo recente realizado em Recife (BATISTA *et al.*, 2008).

6.2.6 História familiar

A relação entre HFTB e a ocorrência de TB pulmonar neste estudo foi significativa, mesmo depois de controlada a variável contato com TB, com OR = 4,71 (IC 95% = 3,98 - 5,44; $p = 0,0001$).

O significado de história familiar positiva pode, assim, ser a exposição a fatores de risco semelhantes ou da predisposição genética. Um terço da população mundial se encontra infectada pelo *M. tuberculosis* e está bem estabelecida a observação epidemiológica de que 10% dos infectados evoluem para ter a doença ativa, ao longo da vida. Esta é portanto a proporção de suscetíveis, podendo-se dizer que a grande maioria dos humanos é naturalmente resistente à tuberculose (BLOOM; SMALL, 1998).

Existem evidências substanciais de que a variabilidade genética humana é determinante importante do desfecho final da infecção pelo *M. tuberculosis* (BELLAMY *et al.*, 1998).

Este determinismo pode ser mais importante no não imunodeprimido (TERÁN-ESCANDON *et al.*, 1999).

Estudos de polimorfismos genéticos associados ao risco do desenvolvimento da tuberculose clínica fortalecem esta impressão (SHIN *et al.*, 2008; BELLAMY *et al.*, 1998; DING; LI; ZHU, 2008).

No contexto clínico epidemiológico deste estudo a contribuição da informação é a de que a HFTB deva ser valorizada mesmo na ausência de contato com familiar doente, para a suspeição do diagnóstico.

6.2.7 Estado civil

Nosso estudo evidenciou que não ser casado foi fator de risco para tuberculose em Belo Horizonte, com OR = 2,73 (IC 95% = 2,06 - 3,40; $p = 0,0033$) (TAB. 55). Não ser casado pode ser um marcador de falta de suporte social ou de comportamentos como o alcoolismo e uso de drogas, porém estes fatores foram controlados neste estudo.

Estudo realizado na Tailândia, entre 2004 e 2006, observou que não ser casado era fator de risco independente de mortalidade em portadores de tuberculose não infectados pelo HIV (AMNUAIPHON *et al.*, 2009).

6.2.8 Outros fatores

Aglomeraco domiciliar, escolaridade, classe socioeconmica, história de IST, histórico de tabagismo, história de uso de drogas, exposição à sílica, contato com tuberculose foram significativos na análise univariada, mas não permaneceram no conjunto de fatores após a análise multivariada. Todos estes fatores já foram estudados e considerados importantes para infecção pelo *M. tuberculosis* ou adoecimento, como discutido na revisão da literatura.

O desenvolvimento da TB em humanos é, geralmente, um processo de dois estágios, onde uma pessoa suscetível se expõe a um caso infectante, torna-se infectada e, após intervalo de anos ou décadas, pode desenvolver a doença. Como o desenvolvimento da doença ocorre, frequentemente, distante da infecção os fatores de risco para a infecção diferem daqueles para o adoecimento e os estudos que avaliam fatores de risco para o adoecimento são, geralmente, distintos dos que estudam fatores de risco para infecção. A história de contato com TB é considerada o principal fator de risco para a infecção e avaliada em adultos e crianças. Os casos deste estudo foram avaliados no momento do adoecimento e a variável investigada foi contato nos últimos dois anos, o que pode explicar este comportamento (LIENHARDT *et al.*, 2003; SINGH *et al.*, 2005).

Os demais fatores cuja significância ficou evidente apenas na análise univariada podem ter sido, em certo grau, pareados pelo desenho do estudo. Ao se selecionar os controles na mesma região dos casos, selecionou-se também escolaridade, classe sócio-econômica, aglomeração domiciliar, história de IST, histórico de tabagismo, história de uso de drogas e exposição à sílica. Estes são fatores mais frequentemente observados em pessoas de classes sócio-econômicas menos favorecidas, por sua vez associadas à infecção pelo *M. tuberculosis* e ao adoecimento por TB (LIENHARDT, 2001).

6.2.9 HIV

Vários estudos e dados estatísticos são consistentes na demonstração de que a infecção pelo HIV modificou dramaticamente a epidemiologia da tuberculose, bem como a sua história natural, levando à sua redução e a aumento da sua morbidade e da mortalidade (DYE *et al.*, 2005; DYE, 2006).

Neste estudo, entretanto, a infecção pelo HIV não foi significativamente mais frequente nos casos (5 - 2,3%) dos que nos controles (6 - 2,8%). Dez dos 11 indivíduos com sorologia positiva para o HIV eram homens. É provável que um viés de seleção dos controles, decorrente da logística do estudo, tenha favorecido o achado de número maior de sorologias positivas para o HIV. Como os controles foram selecionados nos mesmos centros de saúde dos casos, a probabilidade de haver naqueles locais pacientes doentes era maior do que se fossem controles da população geral; como, ainda, a maioria dos casos ocorreu em homens, e sabe-se que os homens procuram menos freqüentemente assistência médica para seus sintomas, é razoável supor que portadores do HIV tivessem maior probabilidade de serem encontrados em centros de saúde.

A frequência relativa do HIV nos casos, de 2,3%, está muito inferior à relatada para os casos de TB no Brasil, de 8 a 18% segundo o MS (BARREIRAS, 2010) e a OMS (WHO, 2009). O estudo incluiu, entretanto, casos procedentes do Hospital Eduardo de Menezes, HJK e do HC, não sendo, portanto, razoável supor que não seja amostra representativa de casos com risco de soropositividade para o HIV. Este dado favorece a impressão de que a positividade para o HIV, superior a 30%, observada nos 20% de casos que realizaram a sorologia, em Minas Gerais, signifique que o exame esteja sendo solicitado em pacientes com suspeita clínica de infecção pelo vírus (PENNA, 2007).

Concluindo, a observação de que o HIV não se mostrou fator de risco neste estudo, nem mesmo na análise univariada (OR=2,67; IC 95% 0,34-4,66) (TAB 45) pode se dever a um viés de seleção ou a baixa prevalência do HIV na população estudada.

6.2.10 Vírus C

A sorologia positiva para o HCV foi observada em oito casos (3,6%) e três controles (1,3%). Esta diferença não foi significativa na análise univariada (OR = 2,67 (IC95% 0,71-10,05; $p = 0,227$) (TAB. 49).

No Brasil, a prevalência da infecção pelo vírus C em adultos sadios e/ou doadores de sangue foi de 0,9 a 2,4% na região Norte, 1,7 a 3,4% na região Nordeste, 1,0 a 1,4% na região Centro Oeste, 0,8 a 2,8 na região Sudeste e 1,1 a 2,1 na região Sul (CAMPIOTTO *et al.*, 2005).

A frequência do vírus C nos casos foi acima da esperada para a região sudeste, segundo dados de 2005, enquanto a dos controles esteve dentro da média publicada. Não houve, entretanto, significância estatística nesta diferença.

A infecção pelo vírus da hepatite C tem sido observada com frequência em pacientes portadores de tuberculose e HIV: ela ocorreu em 31% dos pacientes acompanhados prospectivamente, na Tailândia (SIRINAK *et al.*, 2008) e em 12 de 15 casos de uma série publicada no Irã (TABARSI *et al.*, 2008).

6.3 MARCADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Este estudo observou que a PCR se eleva significativamente em pacientes portadores de tuberculose pulmonar, e que essa elevação se acompanha de queda de albumina sérica e de diferença significativa dos níveis de LDH.

A PCR dos casos, variando entre 0,80 e 399,00 mg/l, com média de 75,63 ($\pm 58,00$) mg/l, foi significativamente elevada em relação aos valores de referência (< 8 mg/l) e em relação aos controles.

Este achado favorece a opinião de autores que consideram que a PCR poderia ser um candidato interessante a marcador de avaliação da resposta ao tratamento, na sua fase inicial (WALZL *et al.*, 2008; LAWN *et al.*, 2001).

Favorece também a opinião dos que consideram que a PCR poderia ser usada para excluir o diagnóstico de TB, quando normal (CHOI *et al.*, 2007).

Nossa opinião é de que a PCR é marcador sensível de tuberculose pulmonar, o que torna relativo o seu valor como parâmetro para diagnóstico etiológico da pneumonia comunitária, em país de alta prevalência de tuberculose pulmonar.

A diferença do nível médio de albumina foi significativa entre casos e controles. A albumina sérica teve média de $3,54 \pm 0,68$ g/dl nos casos, ou seja, muito próxima ao limite inferior da normalidade que é 3,5 g/dl. Matos e Lemos observaram que a presença de níveis baixos de albumina sérica – $\leq 2,7$ g/dl – foi forte e independentemente associada à mortalidade intra-hospitalar em pacientes portadores de TB e realçam a importância de se avaliar o nível sérico de pacientes internados com TB (MATOS; LEMOS, 2006).

O nível sérico médio da LDH dos casos, $592,86 \pm 604,41$ U/l, embora significativamente diferente daquele dos controles, $507,34 \pm 109,30$ U/l, ficou

próximo aos valores de referência do método (313-618 U/I), o que fala contra a presença de necrose significativa do epitélio alveolar, mesmo na doença extensa do ponto de vista radiológico (DOBOS *et al.*, 2000; DRENT *et al.*, 1996).

Esses valores são semelhantes aos observados por Quist e Hill, cujos pacientes com tuberculose pulmonar apresentam níveis de LDH normais ou discretamente elevados, nunca excedendo 400 U/I (QUIST; HILL, 1995).

6.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Cento e oitenta e quatro casos do estudo (82,1%) procederam da cidade de Belo Horizonte e 32 (14,3%), da região metropolitana. Esta é provavelmente a realidade do atendimento dos pacientes do SUS em Belo Horizonte, onde porção significativa procede da região metropolitana.

A distribuição por região dos casos procedentes de Belo Horizonte, feita com base no CEP das suas residências, mostrou que as regiões Centro Sul e Pampulha contribuíram com menor número de casos e as regiões de Venda Nova, Leste, Nordeste e Noroeste, com maior número. Esta observação confirma o fato de que a concentração de casos em alguns serviços – em especial o Centro de Saúde Oswaldo Cruz e o Hospital Júlia Kubitscheck – não está relacionada ao maior número de casos nas regiões em que estão situados e sim de que a descentralização do diagnóstico da tuberculose em Belo Horizonte não é, ainda, realidade.

Dado importante do estudo é a informação de que o diagnóstico da tuberculose pulmonar foi feito em hospitais ou em UPAs em 41,1% dos casos, e em CS, em 58,9%. Este fato, associado à gravidade da doença no momento do diagnóstico, evidenciada pela extensão radiológica (ver extensão radiológica: mais de 67,1% de casos com lesão cavitária à radiografia do tórax) traz à tona a questão do baixo índice de suspeição para o diagnóstico da tuberculose pulmonar nas unidades básicas de saúde.

Associada à informação sobre a demora do diagnóstico e do risco representado pela presença de grande número de pacientes bacilíferos em UPAs, a situação epidemiológica da TB em Belo Horizonte pode estar sendo agravada por este fator.

Bastos e colaboradores, em análise detalhada das características clínicas preditoras da presença de TB, em pacientes que se apresentam às unidades de saúde pública, sugerem que a orientação brasileira atual de investigar TB em pacientes com tosse por mais de três semanas, poderia estar subestimando o risco em sintomáticos respiratórios. A redução do tempo de tosse a indicar a pesquisa de TB poderia aumentar significativamente o ganho do diagnóstico de TB em pacientes do cuidado primário (BASTOS *et al.*, 2007).

Com relação à naturalidade, 44,2% (n = 99) dos casos eram naturais de Belo Horizonte e 86,6% (n = 194) foram nascidos em Minas Gerais. Noventa e cinco casos (42,4%) ocorreram em pessoas nascidas no interior do estado, o que reflete os fenômenos migratórios que estão envolvidos na disseminação de uma doença contagiosa e na concentração de casos nas grandes cidades.

A distribuição por gênero mostrou 150 homens (67,0%) e 74 mulheres (33,0%), perfazendo uma relação de 2:1, que é a mesma relação notificada para os casos de tuberculose do estado de Minas Gerais entre 2002 e 2006 e é próxima à registrada para Belo Horizonte, no mesmo período, que variou entre 1,8:1 e 2,0:1.

É ainda semelhante aos dados das cidades de Nova Iorque, São Francisco, Houston e Atlanta, publicados em 1998 (BENBOW; WANG; WHITMAN, 1998).

Também está de acordo com o último relatório da OMS, referente a 2,55 milhões de casos de TB pulmonar com baciloscopia positiva, procedentes de 170 países, dos quais 1,65 milhões eram homens e 0,9 milhões, mulheres, resultando em relação 1,8:1 (WHO, 2009).

As razões para que as taxas de notificações de tuberculose sejam maiores em homens são pouco conhecidas. Explicações possíveis incluem diferenças biológicas entre homens e mulheres em certas faixas etárias, as quais poderiam afetar o risco de ser infectado, bem como o risco de progressão da infecção para doença, e/ou diferenças de papéis sociais que afetam o risco de exposição ou de acesso ao cuidado. A OMS considera que ainda são necessários estudos que avaliem as diferenças relacionadas a gênero na ocorrência da tuberculose (WHO, 2009).

A idade média de 39,3 anos, com mediana de 39,0 anos, quando se leva em consideração a idade mínima de 18 anos, sugere que em Belo Horizonte a situação da tuberculose se assemelha à de epidemia, onde a doença é mais comum em jovens. Em comunidades nas quais a tuberculose é incomum, a maior parte dos

casos decorre de infecção antiga ou remota, e a doença afeta principalmente os idosos (ENARSON; MURRAY, 1996).

Com relação ao estado civil, apenas 72 pacientes (32,2%) eram casados, como foi discutido nos fatores de risco.

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico e inclusão no estudo variou de uma a 160 semanas, com média de 16,26 (\pm 18,75) ou 114 dias, o que significa demora significativa de diagnóstico.

Em países desenvolvidos como os EUA, embora a incidência da doença venha caindo com o tempo, a proporção de formas avançadas vem aumentando, o que foi atribuído por Wallace e colaboradores à demora na realização do diagnóstico, por menor índice de suspeição à medida em que as taxas de incidência se reduzem (WALLACE *et al.*, 2009).

O diagnóstico tardio da tuberculose pode decorrer da falta de atenção aos sintomas, tanto por parte do paciente como por parte do médico ou por falta de agilidade de diagnóstico do sistema de saúde. Em ambos os casos, ele resulta em maior transmissibilidade da doença e concorre para a dificuldade de sua eliminação. Estudo americano de 2000-2001 demonstrou que a demora decorrente de procura pelo paciente foi de 32 dias, e a devida ao serviço de saúde foi de 26, totalizando 58 dias de sintomas sem diagnóstico, e que demoras no diagnóstico são associadas mais fortemente com maior transmissão quando o atraso excede 90 dias (GOLUB *et al.*, 2005; GOLUB *et al.*, 2006).

Este estudo não avaliou se o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico decorreu de fatores relacionados ao paciente ou ao serviço de saúde. A demora no diagnóstico da tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, entretanto, provavelmente é fator importante para a manutenção do estado atual da epidemia em Belo Horizonte.

Em revisão de estado da arte sobre os fundamentos de Styblo para a condução da tuberculose, os quais permanecem válidos ao longo do tempo, Arnadottir reafirma que a tuberculose pulmonar positiva não é uma ocorrência tardia e deve ser detectada antes que a transmissão disseminada ocorra (ARNADOTTIR, 2009).

A despeito da reafirmação por Arnadottir do princípio de Styblo, a realidade mais prevalente parece ser a do diagnóstico tardio. O atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico tem sido objeto de vários estudos.

Na Síria, pacientes com tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva e idade superior a 15 anos tiveram retardo do diagnóstico de $77,6 \pm 78,6$ dias, tendo a maior parte desse tempo sido atribuída a fatores do paciente (MAAMARI, 2008).

Na Tanzânia, um estudo considerou que seria atraso a demora entre o início dos sintomas e o início do tratamento superior a 36 dias (MFINANGA *et al.*, 2008).

Na China, demonstrou-se que existe relação entre a duração dos sintomas até o início do tratamento e ocorrência de prova tuberculínica positiva entre os contatos intradomiciliares dos casos índices, sendo o tempo de 30 dias um marco, a partir do qual aumenta significativamente o risco de infecção intradomiciliar. Nesse estudo, a duração média dos sintomas foi de $89,9 \pm 62,9$ dias. Apenas 3,8% dos pacientes receberam tratamento dentro de 30 dias do início dos sintomas (LIN *et al.*, 2008).

Na Colômbia, observou-se que a demora entre o início dos sintomas e o início do tratamento de pacientes com tuberculose pulmonar teve mediana de 120 dias (CÁCERES-MARINQUE; OROZCO-VARGAS, 2008).

Manifestações respiratórias ocorreram em quase todos os casos de tuberculose pulmonar. Tosse, em 98,7%, produção em 96,0% e hemoptise em 31,7%. Trata-se, portanto, de casos com manifestações pulmonares francamente presentes.

As manifestações sistêmicas ocorreram na grande maioria dos casos. O emagrecimento foi relatado por 90,4% dos pacientes. Fadiga, mal-estar, febre, sudorese noturna e inapetência ocorreram em mais de 70% dos pacientes.

A PT com reator forte em 82,5% dos casos e 26,7% dos controles, valores comparáveis aos dados publicados para a população brasileira, para a qual há registros de PT positiva em 70 a 80% dos casos de tuberculose e em 25 a 55% da população geral (SBPT, 2004).

O diâmetro médio da induração da PT foi de $13 (\pm 6)$ para os casos e $6 (\pm 7)$ para os controles, diferença também significativa ($p < 0,001$), confirmando a observação anterior.

A PT é considerada de pouco valor no diagnóstico da tuberculose pulmonar, uma vez que pode estar positiva nos casos de infecção e de doença, porém tem sido usada em estudos epidemiológicos e para a indicação de tratamento da tuberculose latente em contatos e em pessoas com fatores de risco para o

adoecimento, principalmente em países de alta prevalência da doença (SBPT, 2009).

Salinas e colaboradores, acompanhando 5.444 contatos de 596 pacientes com TB, construíram um modelo onde a presença de três variáveis – contato íntimo, PT ≥ 10 mm e idade inferior a 30 anos – teve sensibilidade de 77,4% e especificidade de 80,3% para a detecção de casos de TB, com área sob a curva (AUC) de 0,83 (SALINAS *et al.*, 2007).

Fernández Villar e colaboradores não observaram diferença entre o diâmetro médio da induração em doentes ($13,0 \pm 4,9$ mm) e infectados com contato recente com TB ($13,5 \pm 3,1$ mm) (FERNÁNDEZ-VILLAR *et al.*, 2008).

Uma observação interessante deste estudo foi a ausência significativa de cicatriz de vacinação BCG nos casos (39,9%) em relação aos controles (27,8%) com $p = 0,006$. A vacina BCG confere alguma imunidade contra a tuberculose disseminada e a meningite tuberculose na infância, embora seja falha na proteção contra a doença pulmonar (STERNE; RODRIGUES; GUEDES, 1998). A variabilidade da eficácia da vacina BCG contra a doença pulmonar tem sido atribuída a diferenças nas vacinas ou na população estudada, enfraquecimento da resposta pela proteção parcial conferida por infecções por micobactérias não tuberculosas, taxas elevadas de exposição ao bacilo e variações da virulência do *M. tuberculosis*. Metaanálise da eficácia da vacina BCG na prevenção da tuberculose, entretanto, mostrou que, em média, a vacinação BCG reduz significativamente o risco de TB em 50%, embora a proteção contra morte, meningite e doença disseminada seja maior do que para a TB como um todo (COLDITZ *et al.*, 1994). A publicação recente do seguimento por 60 anos de um dos primeiros estudos de eficácia da vacinação BCG sugere que o seu efeito protetor em adultos pode durar até 60 anos após a inoculação (ARONSON *et al.*, 2004.). O estudo atual favorece a hipótese de que a vacinação BCG protege contra a tuberculose pulmonar em adultos.

O IMC de $19,27 \pm 3,09$ para os casos, a temperatura axilar média foi de $36,87 \pm 0,93$ °C, a frequência cardíaca (FC) média de $96,39 \pm 18,31$ bpm, a frequência respiratória (FR) média de $23,73 \pm 8,17$ incursões respiratórias por minuto (irpm), a média da saturação da hemoglobina (SO_2) de $95,23 \pm 3,08\%$, a pressão arterial sistólica média de $111,09 \pm 18,59$ mmHg e a diastólica (PAD) média de $71,68 \pm 11,68$ e $79,54 \pm 13,02$ (TAB. 59), são dados objetivos, que apresentam

pacientes emagrecidos, com sinais de estado hiperdinâmico, sem comprometimento significativo da SO₂ em repouso, com pressão arterial dentro da normalidade.

A presença de cavitação na radiografia do tórax foi observada em 67,1% dos casos, corroborando a impressão de que se trata de um grupo de pacientes com doença pulmonar avançada, como caracterizado por Wallace e colaboradores (WALLACE *et al.*, 2009).

Em estudo publicado em São Paulo, 36% de cavitações em 121 casos de TB pulmonar confirmada, índice bem inferior ao observado no estudo atual (GOMES; SAAD JUNIOR; STIRBULOV, 2003).

A maior frequência de cavitações em radiografias de tórax de portadores de TB pulmonar pode estar associada ao fato de a população estudada ter baciloscopia positiva, fato confirmado em estudo espanhol realizado em Lleida, na Espanha (GODOY *et al.*, 2001).

Portanto, se por um lado, a baciloscopia positiva é considerada fator de qualidade do diagnóstico da TB pulmonar, por outro, sabe-se que a sensibilidade da baciloscopia é baixa, sendo ela positiva em 32 a 62% dos casos de portadores de TB pulmonar com cultura positiva (DEUN, 2004).

Exigir a baciloscopia para diagnóstico da TB pulmonar pode ser um dos fatores para o retardo do diagnóstico.

A creatinina sérica teve média dentro da normalidade em casos e controles, refletindo função renal normal no grupo estudado, embora a média dos casos tenha ficado significativamente abaixo da dos controles. Este dado é provavelmente reflexo do menor nível de proteína dos casos e está de acordo com a diferença dos níveis de albumina.

As transaminases hepáticas – ASAT e ALAT – variaram amplamente, mas as medianas, 24,00 e 28,00 respectivamente, ficaram dentro do limite da normalidade que é de 14 a 59 U/l para a ASAT e 9 a 79 U/l para a ALAT.

A fosfatase alcalina teve comportamento semelhante, com variabilidade ampla e mediana – 121 U/l – dentro dos valores da normalidade, 38 a 126 U/l.

6.5 TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

Três dos 158 casos para os quais foi realizada a cultura com TS (1,9%) apresentavam TBMR, dois deles com história prévia de tratamento para tuberculose,

ou seja, de resistência secundária. A TBMR ocorre, assim, em 4,7% dos 43 casos de retratamento.

A relação da TBMR com história de tratamento prévio confirma os achados do estudo realizado na ex-república soviética da Geórgia em 1.314 pacientes com diagnóstico de TB pulmonar com baciloscopia e cultura positivas, que mostrou que história de tratamento prévio para TB (OR 5,47; IC 95% 3,87 - 7,74) e sexo feminino (OR 1,58; IC 95% 1,02 - 2,32) foram os dois fatores de risco independentes para TBMR (LOMTADZE *et al.*, 2009).

Está também de acordo com o estudo realizado na Índia, no qual a TBMR foi significativamente mais freqüente em pacientes com história de tratamento prévio (JAIN *et al.*, 2008).

Os registros de TBMR secundária no Brasil entre 1995 e 1996 foram de 0,9% (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007).

O segundo inquérito de resistência concluído em 2008 forneceu dados de 7,5% de TBMR para os casos de retratamento (BARREIRAS, 2010).

Os dados deste estudo são intermediários entre os do primeiro e os do segundo inquérito.

6.6 ANÁLISE PELO MÉTODO DE DADOS MULTIDIMENSIONAIS

Esta análise permitiu inferir que, em Belo Horizonte, avaliando simultaneamente marcadores e fatores de risco, têm maior probabilidade de tuberculose pulmonar homens tabagistas, de classes sociais D ou E, com nível educacional inferior ao segundo grau, com FR > 20 irpm, ao exame físico, e PCRq > 10 mg/l, fosfatase alcalina > 126 U/l, e anemia, na avaliação laboratorial. Ainda segundo esta análise, embora não explicitada no gráfico, o alcoolismo foi fortemente associado ao sexo masculino, podendo ser incluído na consideração clínico-epidemiológica para o modelo.

6.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A escolha pelo estudo de casos de TB com baciloscopia de escarro positiva levou a viés de seleção dos casos em relação a um dos fatores de risco avaliados, a saber, a infecção pelo HIV. Pacientes imunodeprimidos apresentam mais

freqüentemente tuberculose pulmonar paucibacilar, e, portanto, baciloscopias de escarro negativas. Este foi um viés de seleção previsto no planejamento de estudo.

A seleção dos controles, baseada na sua presença nos centros de saúde levou provavelmente a outro viés. Como a maior parte dos casos foi do sexo masculino, a busca por controles nos postos de saúde foi dificultada, já que é difícil encontrarem-se homens em centros de saúde, mesmo quando doentes. Provavelmente, este fator explicou o maior número de portadores do HIV entre os controles.

A investigação da exposição à fumaça de fogão a lenha em região onde ela é especialmente freqüente, como o estado de Minas Gerais, precisaria de questões capazes de discriminar melhor “qualquer exposição” de “exposição recente ou atual”.

7 CONCLUSÕES

1. Alcoolismo, história prévia de tratamento para tuberculose, diabetes, sorologia anti HBc positiva, tabagismo, história familiar de tuberculose, e ser não casado são fatores de risco para tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva em Belo Horizonte, após controlados vários outros fatores de risco.
2. PCR e albumina são marcadores de resposta inflamatória que se alteram significativamente na tuberculose pulmonar.
3. O quadro clínico e radiológico da população estudada mostrou que o diagnóstico da tuberculose pulmonar com baciloscopia de escarro positiva foi tardio e a extensão da doença pode ser chamada de avançada.
4. A ocorrência de TBMR foi baixa nos casos estudados, apesar da alta frequência de história de tratamento anterior.
5. A associação de marcadores clínicos e laboratoriais – FR, PCR quantitativa e FA elevadas e anemia – e fatores de risco – ser homem, tabagista, de classe social D ou E, fumante e alcoolista pode ser utilizada para aumentar o grau de suspeição e o ganho do diagnóstico de TB pulmonar.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose, uma das doenças infecciosas que mais matam no mundo, é quase tão velha quanto a humanidade. Historicamente, uma doença de pobres, de países em desenvolvimento e de periferias urbanas, ligada a fatores de risco que caminham par e passo com a pobreza, tais como aglomeração domiciliar, desnutrição, poluição intradomiciliar e alcoolismo.

Outros fatores de risco, entretanto, vêm sendo associados ao adoecimento, como mostra o estudo atual. Com um terço da população mundial infectada pelo *M. tuberculosis*, a abordagem desses fatores de risco é parte fundamental da estratégia de controle da doença.

Encontrar e tratar o paciente portador de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva é a estratégia mais recomendada pelos organismos internacionais. As evidências de que o diagnóstico desse paciente é tardio e de que a doença pulmonar se encontra em fase avançada no momento do diagnóstico apontam para a necessidade de técnicas mais sensíveis para o diagnóstico rápido da tuberculose pulmonar.

Estudos para avaliar os fatores relacionados à demora do diagnóstico são necessários em Belo Horizonte.

Estimular a pesquisa de fatores genéticos da micobactéria poderá ser útil no esclarecimento da alta prevalência de recorrências.

A utilização de marcadores laboratoriais de resposta inflamatória poderia ser uma forma economicamente acessível de se acompanhar a resposta ao tratamento e merece estudo específico.

REFERÊNCIAS

- ABEP - Associação Brasileira das Empresas de Pesquisa. *Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil/2008*. São Paulo, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.viverbem.fmb.unesp.br/docs/classificacaobrasil.pdf>>. Acesso em: 2 maio 2010.
- ABLIJ, H.; MEINDERS, A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Int Med.*, v. 13, n. 7, p. 412, 2002.
- ALBUQUERQUE, M. F. M.; LEITÃO, C. C. S.; CAMPELO, A. R. L. *et al.* Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, v. 9, n. 6, p. 368-374, 2001.
- ALISJAHBANA, B.; SAHIRATMADJA, E.; NELWAN, E. J. *et al.* The effect of type 2 diabetes *mellitus* on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *C. I. D.*, v. 45, n. 4, p. 428-435, 2007.
- ALISJAHBANA, B.; VAN CREVEL, R.; SAHIRATMADJA, E. *et al.* Diabetes *mellitus* is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 10, n. 6, p. 696-700, 2006.
- ALLOTEY, P.; GYAPONG, M. Gender in tuberculosis research. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 2, n. 7, p. 831-836, 2008.
- AL-TAWFIQ, J. A.; SAADEH, B. M. Radiografic manifestations of culture-positive pulmonary tuberculosis: cavitary or non-cavitary? *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 13, n. 3, p. 367-370, 2009.
- AMARAL, R. A.; MALBERGIER, A. Avaliação de instrumento de detecção de problemas relacionados ao uso do álcool (CAGE) entre trabalhadores da Prefeitura do Campus da Universidade de São Paulo (USP) - Campus Capital. *Rev Bras Psiquiatr.*, v. 26, n. 3, p. 156-163, 2004.
- AMNUAIPHON, W.; ANUWATNONTHAKATE, A.; NUYONGPHAK, P. *et al.* Factors associated with death in HIV-uninfected patients in Thailand, 2004-2006. *Trop Med Int Health*, v. 14, n. 11, p. 1338-46, 2009.
- ANDVORD, K. F.; WIJSMULLER, G.; BLOMBERG, B. What can we learn by following the development of tuberculosis from one generation to another? 1930. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 6, n. 7, p. 562-568, 2002.
- ARAZ, O.; AKGÜN, M.; SAĞLAM, L. *et al.* The diagnostic value of bronchoscopy in smear negative cases with pulmonary tuberculosis. *Tuberk Toraks*, v. 56, n. 2, p. 150-157, 2008.
- ARMSTRONG, G. L.; WASLEY, A.; SIMARD, E. *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.*, v. 144, n. 10, p. 705-714, 2006.

ARNADOTTIR, T. The Styblo model 20 years later: what holds true? *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 13, n. 6, p. 672-690, 2009.

ARONSON, NE; SANTOSHAM, M; COMSTOCK, GW; HOWARD, RS; MOULTON, LH; RHOADES, ER; HARRISON, LH. Long term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives. A 60-year follow-up study. *JAMA*, v. 291, n. 17, p. 2086-209, 2004.

ASAMOAH-ODEI, E.; GARCIA CALLEJA, J. M.; BOERMA, J. T. HIV prevalence and trends in sub-Saharan Africa: no decline and large subregional differences. *Lancet*, v. 364, n. 9428, p. 35-40, 2004.

ASENSIO, L. J. *Técnicas de analisis de datos multidimensionales: bases teoricas e aplicaciones em agricultura*. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca e Alimentación, 1989. 301p.

ASGHAR, R. J.; PRATT, R. H.; KAMMERER, J. S. *et al.* Tuberculosis in South Asians living in the United States, 1993-2004. *Arch Intern Med.*, v. 168, n. 9, p. 936-942, 2008.

BARREIRAS, D. *PNCT dados referentes a 2008: apresentação oral*. Foz do Iguaçu, março 2010.

BASHAR, M.; ALCABES, P.; ROM, W. N. *et al.* Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*, v. 120, n. 5, p. 1514-1519, 2001.

BASTOS, L. G. V.; FONSECA, L. S.; MELLO, F. C. Q. *et al.* Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 2, p. 156-160, 2007.

BATISTA, J. A. L.; ALBUQUERQUE, M. F. P. M.; XIMENES, R. A. A. *et al.* Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol.*, v. 37, n. 4, p. 841-851, 2008.

BAU, C. H. D. Estado atual e perspectivas da genética e epidemiologia do alcoolismo. *Cien Saúde Colet.*, v. 7, n. 1, p. 183-190, 2002.

BELLAMY, R.; RUWENDE, C.; CORRAH, T. *et al.* Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med.*, v. 338, n. 10, p. 640-644, 1998.

BELO HORIZONTE. SMSA. PCT. GEEPI. Dados epidemiológicos do Programa Municipal de Controle da Tuberculose. Jul. 2010.

BELO HORIZONTE. SMSA. PCT. GEEPI. Dados epidemiológicos do Programa Municipal de Controle da Tuberculose. Jan. 2009.

BELO, M. T. C. T.; TRAJMAN, A.; BELO NETO, E. *et al.* Aspectos clínicos da tuberculose associada à infecção pelo HIV. *J pneumol.*, v. 22, n. 6, p. 299-302, 1996.

BENBOW, N.; WANG, Y.; WHITMAN, S. The big cities health inventory, 1997. *J Community Health*, v. 26, n. 6, p. 471-489, 1998.

BENZÉCRI, J. P. *et al. L'Analyse des données. 2. L'Analyse de correspondences.* Paris: Dunod, 1982. 616 p.

BHAVE, G. G.; PATHARE, A. V.; DAGHA, C. *et al.* Immunoprofile of pulmonary tuberculosis-comparison with normal healthy controls. *J Postgrad Med.* v. 35, n.1, p. 24-29, 1989.

BLACKARD, J. T.; SHATA, M. T.; SHIRE, N. J. *et al.* Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*, v. 47, n. 1, p. 321-331, 2008.

BLOMBERG, B.; RIEDER, H. L.; ENARSON, D. A. Kristian Andvord's impact on the understanding of tuberculosis epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis.* v. 6, n. 7, p. 557-559, 2002.

BLOOM, B. R.; SMALL, P. M. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *New Eng J Med.*, v. 338, n. 10, p. 677-678, 1998.

BORGDORFF, M. W.; NAGELKERKE, N. J.; DYE, C. *et al.* Gender and tuberculosis: a comparison of prevalence surveys with notification data to explore sex differences in case detection. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 4, n. 2, p. 123-132, 2000.

BORGDORFF, M. W.; VEEN, J.; KALISVAART, N. A. *et al.* Mortality among tuberculosis patients in The Netherlands in the period 1993-1995. *Eur Respir J.*, v. 11, n. 4, p. 816-820, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Prevalência do tabagismo no Brasil.* Dados dos inquérito epidemiológicos em capitais brasileiras. Rio de Janeiro: INCA, maio 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. TUBERCULOSE. Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Dados atualizados em 08/07/2008. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>>. Acesso em: 20 jul. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. TUBERCULOSE. Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Dados atualizados em 08/07/2010. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>>. Acesso em: 27 jul. 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. SVS. AIDS. Área técnica. Epidemiologia. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823PTBRIE.htm>>. Acesso em: 10 ago. 2010b.

BROXMEYER, L. Diabetes *mellitus*, tuberculosis and the mycobacteria: two millenia of enigma. *Med Hypotheses*, v. 65, n. 3, p. 433-439, 2005.

BUSH, B.; SHAW, S.; CLEARY, P. *et al.* Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *Am J Med.*, v. 82, n. 2, p. 231-235, 1987.

BUSKIN, S. E.; GALE, J. L.; WEISS, N. S. *et al.* Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health*, v. 84, n. 11, p. 1750-1756, 1994.

BUTT, A. A.; MICHAELS, S.; GREER, D. *et al.* Serum LDH level as a clue to the diagnosis of histoplasmosis. *AIDS Read.* v. 12, n. 7, p. 317-321, 2002.

CÁCERES-MARINQUE, F. M.; OROZCO-VARGAS, L. C. Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in a particular part of Colombia. *Rev Salud Publica*, v. 10, n. 1, p. 94-104, 2008.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J. R.; CARRILLO, F. J. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.*, v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.

CANTALICE FILHO, J. P.; BÓIA, M. N.; SANT'ANNA, C. C. Analysis of the treatment of pulmonary tuberculosis in elderly patients at a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol.*, v. 33, n. 6, p. 691-698, 2007.

CANTWELL, M. F.; SNIDER, D. E. Jr.; CAUTHEN, G. M. *et al.* Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*, v. 272, n. 7, p. 535-539, 1994.

CAVALHEIRO, N. P. Sexual transmission of hepatitis C. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, v. 49, n. 5, p. 271-277, 2007.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep.*, v. 49, n. RR-6, p. 1-51, 2000.

CHIANG, C. Y.; SLAMA, K.; ENARSON, D. A. Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 3, p. 258-262, 2007.

CHOI, C. M.; KANG, C. I.; JEUNG, W. K. *et al.* Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 2, p. 233-236, 2007.

COLDITZ, GA; BREWER, TF; BERKEY,CS; WILSON, ME; BURDICK, E; FINEBERG, HV; MOSTELLER, F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis; meta-analysis of the published literature. *JAMA*, v. 271, p. 698-702, 1994.

CONOVER, W. J. Practical nonparametric statistics. New York: John Wiley & Sons, 1980. 493p.

CORBETT, E. L.; CHARALAMBOUS, S.; MOLOI, V. M. *et al.* Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 170, n. 6, p. 673-679, 2004.

CORBETT, E. L.; WATT, C. J.; WALKER, N. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.*, n. 163, v. 9, p. 1009-1021, 2003.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Pública*, v. 41, s. 1, p. 34-41, 2007.

DEUN, A. Van. What is the role of mycobacterial culture in diagnosis and case definition? In: TOMAN, K. Toman's Tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring - questions and answers. 2nd ed. Geneva: WHO, 2004. 334p. p. 35-43.

DIEL, R.; SCHNEIDER, K.; MEYWALD-WALTER, C. *et al.* Epidemiology of tuberculosis in Hamburg, Germany: long-term population-based analysis applying classical and molecular epidemiological techniques. *J Clin Microbiol.*, v. 40, n. 2, p. 532-539, 2002.

DING, S.; LI, L.; ZHU, X. Polymorphism of the interferon-gamma gene and risk of tuberculosis in a southeastern Chinese population. *Hum Immunol.*, v. 69, n. 2, p. 129-133, 2008.

DOBOS, K. M.; SPOTTS, E. A.; QUINN, F. D. *et al.* Necrosis of lung epithelial cells during infection with *Mycobacterium tuberculosis* is preceded by cell permeation. *Infect Immun.*, v. 68, n.11, p. 6300-6310, 2000.

DOLIN, P. J.; RAVIGLIONE, M. C.; KOCHI, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ.*, v. 72, n. 2, p. 213-220, 1994.

DON, G.; PRINCE, A. M. Mechanism of disease: hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *New Engl J Med.*, v. 350, n. 11, p. 1118-1129, 2004.

DØSSING, M.; WILCKE, J. T. R.; ASKGAARD, D. S. *et al.* Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuberc Lung Dis.*, v. 77, n. 4, p. 335-340, 1996.

DRENT, M.; COBBEN, N. A. M.; HENDERSON, R. F. *et al.* Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J.*, v. 9, n. 8, p. 1736-1742, 1996.

DUCATI, R. G.; RUFFINO-NETO, A.; BASSO, L. A. *et al.* The resumption of consumption – a review on tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 7, p. 697-714, 2006.

DYE, C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet*, v. 367, n. 9514, p. 938-940, 2006.

DYE, C.; WATT, C. J.; BLEED, D. M. *et al.* Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA*, v. 293, n. 22, p. 2767-2775, 2005.

- ELKINGTON, P. T.; EMERSON, J. E.; LOPEZ-PASCUA, L. D. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* up-regulates matrix metalloproteinase-1 secretion from human airway epithelial cells via a p38 MAPK switch. *J Immunol.*, v. 175, n. 8, p. 5333-5340, 2005.
- EL-SERAG, H. B.; ANAND, B.; RICHARDSON, P. *et al.* Association between hepatitis C infection and other infectious diseases: a case for targeted screening? *Am J Gastroenterol.*, v. 98, n. 1, p. 167-174, 2003.
- EMAD, A.; REZAIAN, G. R. Lactate dehydrogenase in bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary tuberculosis. *Respiration*, v. 66, n. 1, p. 41-45, 1999.
- ENARSON, D. A.; MURRAY, J. F. Global epidemiology of tuberculosis. In: ROM, W. N.; GARAY, S. *Tuberculosis*. New York: Little, Brown and Co, 1996. p. 57-75.
- ENARSON, D. A.; WANG, J. S.; DIRKS, J. M. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. *Am J Epidemiol.*, v. 129, n. 6, p. 1268-1276, 1989.
- EVERITT, B. S. The analysis of contingency tables. London: Chapman and Hall, 1989. 128p.
- EWING, J. A. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*, v. 252, n. 14, p. 1905-1907, 1984.
- FARGE, D.; PORCHER, R.; ANTOUN, F. *et al.* Tuberculosis in European cities: establishment of a patient monitoring system over 10 years in Paris, France. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 9, p. 992-998, 2007.
- FERNÁNDEZ-VILLAR, A.; GORÍS, A.; CHOUCIÑO, N. *et al.* [The tuberculin skin test and risk of tuberculosis: size is not the only issue]. *Arch Broncopneumol.*, v. 44, n. 8, p. 454-455, 2008. [Article in Spanish]
- FERNÁNDEZ-VILLAR, A.; SOPEÑA, B.; FERNÁNDEZ-VILLAR, J. *et al.* The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 8, n. 12, p. 1499-1505, 2004.
- FERNÁNDEZ-VILLAR, A.; SOPEÑA, B.; VÁZQUEZ, R. *et al.* Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *Clin Infect Dis.*, v. 36, n. 3, p. 293-298, 2003.
- FERREIRA, A.; GRECA, D.; TAVARES, E. *et al.* [Seroepidemiology of hepatitis B and C in Kaingang Indians in the south of Brazil]. *Rev Panam Salud Publica*, v. 20, n. 4, p. 230-235, 2006. [Article in Portuguese]
- FISKE, C. T.; HAMILTON, C. D.; STOUT, J. E. Alcohol use and clinical manifestations of tuberculosis. *J Infect.*, v. 58, n. 5, p. 395-401, 2009.
- FORTES, H. M.; RIBEIRO, L.C.; PERAZOLO, G. F. *et al.* Hepatitis B virus screening in contacts of blood donors with antibodies against core protein (anti-HBC), but without surface antigen (HBsAg). *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 2, p. 195-199, 2006.

- FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. *Manual para Normalização de Publicações Técnico-Científicas*. 8.ed. revista. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2008. 255 p.
- FRENCH, C. E.; GLYNN, J. R.; KRUIJSHAAR, M. E. *et al.* The association between HIV and antituberculosis drug resistance. *Eur Respir J.*, v. 32, n. 3, p. 718-725, 2008.
- FRIEDEN, T. R.; FUJIWARA, P. I.; WASHKO, R. M. *et al.* Tuberculosis in New York City: turning the tide. *New Engl J Med.*, v. 333, n. 4, p. 229-233, 1995.
- FRIEDMAN, L. N.; SULLIVAN, G. M.; BEVILAQUA, R. P. *et al.* Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am Rev Respir Dis.*, v. 136, n. 5, p.1188-1192, 1987.
- FUJIWARA, P. I.; FRIEDEN, T. R. Tuberculosis epidemiology and control in the inner city. In: ROM, W. N.; GARAY, S. (Ed.). *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown and Co., 1996. p. 99-111.
- FUNED - Fundação Ezequiel Dias. Modificação no processo de descontaminação de amostras de micobactérias. Entrevistador Valéria Maria Augusto. Entrevista concedida por Cláudio Augusto. Jan. 2008.
- GAJALAKSHMI, V.; PETO, R. Smoking, drinking and incident tuberculosis in rural India: population-based case-control study. *Int J Epidemiol.*, v. 38, n. 4, p. 1018-1025, 2009.
- GODOY, P.; NOGUÉS, A.; ALSEDÀ, M. *et al.* [Risk factors associated to tuberculosis patients with positive sputum microscopy]. *Gac Sanit.*, v. 15, n. 6, p. 506-512, 2001. [Article in Spanish]
- GOLDENBERG, P.; SCHENKMAN, S.; FRANCO, L. J. Prevalência de diabetes *mellitus*: diferenças de gênero e igualdade entre os sexos. *Rev Bras Epidemiol.*, v. 6, n. 1, p. 18-28, 2003.
- GOLUB, J. E.; BUR, S.; CRONIN, W. A. *et al.* Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 10, n. 1, p. 24-30, 2006.
- GOLUB, J. E.; BUR, S.; CRONIN, W. A. *et al.* Patient and health care system delays in pulmonary tuberculosis diagnosis in a low-incidence state. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 9, n. 9, p. 992-998, 2005.
- GOMES, M.; SAAD JÚNIOR, R.; STIRBULOV, R. Pulmonary tuberculosis: relationship between sputum bacilloscopy and radiological lesions. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, v. 45, n. 5, p. 275-281, 2003.
- GOSONI, G. D.; GANAPATHY, S.; KEMP, J. *et al.* Gender and socio-cultural determinants of delay to diagnosis of TB in Bangladesh, India and Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 12, n. 7, p. 848-855, 2008.
- GREEN, G. M.; CAROLIN, D. The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. *New Engl J Med.*, v. 276, n. 8, p. 421-427, 1967.

GRIGG, E. R. The arcana of tuberculosis with a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. *Am Rev Tuberc.*, v. 78, n. 2, p. 151-172, 1958.

GUIMARÃES, M. D.; CAMPOS, L. N., MELO, A. P. *et al.* Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and C among adults with mental illness: a multicenter study in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 31, n.1, p. 43-47, 2009.

HAYWARD, A. C.; DARTON, C.; VAN-TAM, J. N. *et al.* Epidemiology and control of tuberculosis in Western European cities. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 7, n. 8, p. 751-757, 2003.

HENN, L.; NAGEL, F.; DAL PIZZO, F. Comparison between human immunodeficiency virus positive and negative patients with tuberculosis in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 94, n. 3, p. 377-381, 1999.

HERNÁNDEZ-GARDUÑO, E. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: is there really an association? *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 181, n. 3, p. 290-291, 2010.

HIND, C. R.; FLINT, K. C.; HUDSPITH, B. N. *et al.* Serum C-reactive protein concentrations in patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax*, v. 42, n. 5, p. 332-335, 1987.

HOFFMANN, C. J.; CHARALAMBOUS, S., THIO, C. L. *et al.* Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS*, v. 21, n. 10, p. 1301-1308, 2007.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons, 2000. 373p.

HPA - Health Protection Agency. *Tuberculosis cases reported England and Wales, 1988, 1993, 1998-2006*. Londres: HPA, 2007. Disponível em: <www.hpa.org.uk>. Acesso em: 16 mai. 2008.

HUDOLIN, V. Tuberculosis and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 252, p. 353-364, 1975.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Cidades@*. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>. Acesso em: 18 jul. 2008a.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 - Revisão 2008*. Rio de Janeiro: IBGE, 2008b. 94p. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf>. Acesso em: 05 maio 2009.

JAIN, A.; MONDAL, R.; PRASAD, R. *et al.* Prevalence of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis in Lucknow, Uttar Pradesh. *Indian J Med Res.*, v. 128, n. 3, p. 300-306, 2008.

JEON, C. Y.; MURRAY, M. B. Diabetes *mellitus* increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.*, v. 5, n. 7, p. e152, 2008

- JHA, P.; JACOB, B.; GAJALAKSHMI, V. *et al.* A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *N Engl J Med.*, v. 358, n. 11, p. 1137-1147, 2008.
- JOHNSON, J. R.; WAKEFIELD, S. L.; TURK, T. L. Serum proteins in pulmonary tuberculosis. *Dis Chest*, v. 52, n. 6, p. 732-745, 1967.
- JOHNSON, R.; BHATTACHARYYA, G. *Statistics principles and methods.* New York: John Wiley & Sons, 1986. 578p.
- KANDA, T.; YOKOSUKA, O.; IMAZEKI, F. *et al.* Hepatitis C infection with history of tuberculosis in Japan: no association with progression of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.*, v. 19, n. 6, p. 717-719, 2004.
- KANG, Y. A.; KWON, S. Y., YOON, H. I. *et al.* Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med*, v. 24, n. 4, p. 337-342, 2009.
- KARYADI, E.; SCHULTINK, W.; NELWAN, R. H. *et al.* Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr.*, v. 130, n. 12, p. 2953-2958, 2000.
- KIM, J.; LANGEVIN, M.; WYLIE, E. L. *et al.* The epidemiology of tuberculosis in Ottawa, Canada, 1995-2004. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 12, n. 10, p. 1128-1233, 2008.
- KIM, M. J.; KIM, H. R.; HWANG, S. S. *et al.* Prevalence and its predictors of extrapulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Sci.*, v. 24, n. 2, p. 237-241, 2009.
- KIM, S. J.; HONG, Y. P.; LEW, W. J. *et al.* Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuberc Lung Dis.* v. 76, n. 6, p. 529-533, 1995.
- KITTIKRAISAK, W.; BURAPAT, C.; KAEWSA-ARD, S. *et al.* Factors associated with tuberculosis treatment default among HIV-infected tuberculosis patients in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v. 103, n. 1, p. 59-66, 2009.
- KLIIMAN, K.; ALTRAJA, A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J.*, v. 33, n. 5, p. 1085-1094, 2009.
- KLINE, S. E.; HEDEMARK, L. L.; DAVIES, S. F. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *New Engl J Med.*, v. 333, n. 4, p. 222-227, 1995.
- KOLAPPAN, C.; GOPI, P. G.; SUBRAMANI, R. *et al.* Selected biological and behavioural risk factors associated with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 9, p. 999-1003, 2007.
- KRUGMAN, S.; GILES, J. P.; HAMMOND, J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA*, v. 200, n. 5, p. 365-373, 1967.

KUNIHOLM, M. H.; MARK, J.; ALADASHVILI, M. *et al.* Risk factors and algorithms to identify hepatitis C, hepatitis B, and HIV among Georgian tuberculosis patients. *Int J Infect Dis.*, v. 12, n. 1, p.51-56, 2008.

KUSHNER, I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 389, p. 39-48, 1982.

LAWN, S. D.; OBENG, J.; ACHEAMPONG, J. W. *et al.* Resolution of the acute-phase response in West African patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 4, n. 4, p. 340-344, 2000.

LAWN, S. D.; WIKTOR, S.; COULIBALY, D. *et al.* Serum C-reactive protein and detection of tuberculosis in persons co-infected with the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v. 95, n.1, p. 41-42, 2001.

LEE, B. H.; KOH, W. J.; CHOI, M. S. *et al.* Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*, v. 127, n. 4, p. 1304-1311, 2005.

LEUNG, C. C.; LAM, T. H.; CHAN, W. M. *et al.* Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.*, v. 167, n. 12, p. 1486-1494, 2008.

LEWIS, J. G.; CHAMBERLAIN, D. A. Alcohol consumption and smoking habits in male patients with pulmonary tuberculosis. *Br J Prev Soc Med.*, v. 17, n. 3, p. 149-152, 1963.

LIENHARDT, C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev.*, v. 23, n. 2, p. 288-301, 2001.

LIENHARDT, C.; SILLAH, J.; FIELDING, K. *et al.* Risk factors for tuberculosis infection in children in contact with infectious tuberculosis cases in the Gambia, West Africa. *Pediatrics.*, v. 111, n. 5 Pt. 1, p. e608-e614, 2003.

LIN, J. N.; LAI, C. H.; CHEN, Y. H. *et al.* Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 13, n. 5, p. 620-625, 2009.

LIN, X.; CHONGSUWIVATWONG, V.; LIN, L. *et al.* Dose-response relationship between treatment delay of smear-positive tuberculosis patients and intra-household transmission: a cross-sectional study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v. 102, n. 8, p. 797-804, 2008.

LOMTADZE, N.; ASPINDZELASHVILI, R.; JANJGAVA, M. *et al.* Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 13, n. 1, p. 68-73, 2009.

LÖNNROTH, K.; JARAMILLO, E.; WILLIAMS, B. J. *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.*, v. 68, n. 12, p. 2240-2246, 2009.

LÖNNROTH, K.; WILLIAMS, B. G.; STADLIN, S. *et al.* Alcohol use as a risk factor for tuberculosis: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 8, p. 289-300, 2008.

MAÂLEJ, S.; BELHAOUI, N.; BOURGUIBA, M. *et al.* [Pulmonary tuberculosis and diabetes. A retrospective study of 60 patients in Tunisia]. *Presse Med.*, v. 38, n. 1, p. 20-24, 2009. [Article in French]

MAAMARI, F. Case-finding tuberculosis patients: diagnostic and treatment delays and their determinants. *East Mediterr Health J.*, v. 14, n. 3, p. 531-545, 2008.

MAGUIRE, H.; DALE, J. W.; McHUGH, T. D. *et al.* Molecular epidemiology of tuberculosis in London 1995-7 showing low rate of active transmission. *Thorax*, v. 57, n. 7, p. 617-622, 2002.

MARGARSON, M. P., SONI, N. S. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol.*, v. 92, n. 5, p. 2139-2145, 2002.

MASON, C. M.; DOBARD, E.; ZHANG, P. *et al.* Alcohol exacerbates murine pulmonary tuberculosis. *Infection and Immunity*, v. 72, n. 5, p. 2556-2563, 2004.

MATOS, E. D., LEMOS, A. C. M. Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 10, n. 12, p. 1360-1366, 2006.

McCARTY, M. Historical perspective on C-reactive protein. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 389, p. 1-10, 1982.

McKEOWN, T.; RECORD, R. G. Reasons for the decline in mortality in England and Wales during the nineteenth century. *Popul Studies*, v. 16, n. 2, p. 94-122, 1962.

MENEZES, A. M.; HALLAL, P. C.; PEREZ-PADILLA, R. *et al.* Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J.*, v. 30, n. 6, p. 1180-1185, 2007.

MFINANGA, S. G.; MUTAYOBA, B. K.; KAHWA, A. *et al.* The magnitude and factors associated with delays in management of smear positive tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Health Serv Res.*, v. 8, p. 158, 2008.

MIZUSAWA, M.; KAWAMURA, M.; TAKAMORI, M. *et al.* Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*, v. 15, n. 3, p. 544-548, 2008.

MOSS, A. R.; HAHN, J. A.; TULSKY, J. P. Tuberculosis in the homeless: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 162, n. 2 Pt 1, p. 460-464, 2000.

MURRAY, J. F. Tuberculosis and HIV infection: a global perspective. *Respiration*, v. 65, n. 5, p. 335-342, 1998.

NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY (NACB); LABORATORY MEDICINE PRACTICE GUIDELINES. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. *Clin Chem.*, v. 46, n. 12, p. 2027-2068, 2000.

NAVA-AGUILERA, E.; ANDERSSON, N.; HARRIS, E. *et al.* Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 13, n. 1, p. 17-26, 2009.

NEVILLE, K.; BROMBERG, A.; BROMBERG, R. *et al.* The third epidemic: multidrug-resistant tuberculosis. *Chest*, v. 105, n. 1, p. 45-48, 1994.

NIJLAND, H. M.; RUSLAMI, R.; STALENHOEF, J. E. *et al.* Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Clin Infect Dis.*, v. 43, n. 7, p. 848-854, 2006.

OELTMANN, J. E.; KAMMERER, J. S.; PEVZNER, E. S. *et al.* Tuberculosis and substance abuse in the United States, 1997-2006. *Arch Intern Med.*, v. 169, n. 2, p. 189-197, 2009.

OKIE, S. Fighting HIV: lessons from Brazil. *New Engl J Med.*, v. 354, n. 19, p. 1977-1981, 2006.

OMIDVARI, K.; CASEY, R.; NELSON, S. *et al.* Alveolar macrophage release of tumor necrosis factor-alpha in chronic alcoholics without liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.*, v. 22, n. 3, p. 567-572, 1998.

ONYEBUJOH, P.; RODRIGUEZ, W.; MWABA, P. Priorities in tuberculosis research. *Lancet*, v. 367, n. 9514, p. 940-942, 2006.

PAIXÃO, L. M.; GONTIJO, E. D. [Profile of notified tuberculosis cases and factors associated with treatment dropout]. *Rev Saúde Pública*, v. 41, n. 2, p. 205-213, 2007. [Article in Portuguese]

PALMERO, D. J. Tuberculosis and HIV/AIDS. In: PALOMINO, J. C.; LEÃO, S. C.; RITACCO, V. *Tuberculosis 2007: from basic science to patient care*. S.n.t., 2007. 687 p. p. 559-591. Disponível em: <<http://www.tuberculosisintextbook.com/tuberculosis2007.pdf>>. Acesso em: 02 mai. 2009.

PENNA, M. L. F. Avaliação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Documento técnico para o PNCT/SVS/MS, 2007.

PEREIRA, V. R. *Métodos alternativos no critério Brasil para construção de indicadores sócio-econômico: teoria da resposta ao item*. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) - Pontifícia Universidade Católica, Escola de Engenharia Elétrica, Rio de Janeiro, 2004.

PERESI, E.; SILVA, S. M.; CALVI, S. A. *et al.* Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol.*, v. 34, n. 11, p. 942-949, 2008.

- PÉREZ, A.; BROWN, H. S. 3rd; RESTREPO, B. I. Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 74, n. 4, p. 604-611, 2006.
- PÉREZ-GUZMÁN, C.; TORRES-CRUZ, A.; VILLAREAL-VILAVERDE, H. *et al.* Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 162, n. 5, p. 1738-1740, 2000.
- PÉREZ-GUZMÁN, C.; VARGAS, M. H.; TORRES-CRUZ, A. *et al.* Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. *Chest*, v. 116, n. 4, p. 961-967, 1999.
- PETO, H. M.; TRAPT, R. H.; HARRINGTON, T. A. *et al.* Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis.*, v. 49, n. 9, p. 1350-1357, 2009.
- PONDÉ, R. A. A.; CARDOSO, D. D.; FERRO, M. O. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch Virol*, v. 155, n. 2, p. 149-158, 2010.
- PRADEEPKUMAR, A. S.; THANKAPPAN, K. R.; NICHTER, M. Smoking among tuberculosis patients in Kerala, India: proactive cessation efforts are urgently needed. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 12, n. 10, p. 1139-1145, 2008.
- PRINCE, A. M.; LEE, D. H.; BROTMAN, B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion*, v. 41, n. 3, p. 329-332, 2001.
- QUIST, J., HILL, A. R. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. *Chest*, v. 108, n. 2, p. 415-418, 1995.
- RESTREPO, B. I. Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemics: renewal of old acquaintances. *Clin Infect Dis.*, v. 45, n. 4, p. 436-438, 2007.
- RESTREPO, B. I.; FISHER-HOCH, S. P.; PINO, P. A. *et al.* Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clin Infect Dis.*, v. 47, n. 5, p. 634-641, 2008.
- RICHARDS, D. C.; MIKIASHVILI, T.; PARRIS, J. J. *et al.* High prevalence of hepatitis C virus but not HIV co-infection among patients with tuberculosis in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 10, n. 4, p. 396-401, 2006.
- ROMERO-SANDOVAL, N. C.; FLORES-CARRERA, O. F.; SÁNCHEZ-PÉREZ, H. J. *et al.* Pulmonary tuberculosis in an indigenous community in the mountains of Ecuador. *Int J Tuberc Lung Dis.* v. 11, n. 5, p. 550-555, 2007.
- RUFFINO-NETO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Rev Soc Bras Med Trop.*, v. 35, n. 1, p. 51-58, 2002.
- SAHAJIAN, F.; VANHEMS, P.; BAILLY, F. *et al.* Screening campaign of hepatitis C among underprivileged people consulting in health centres of Lyon area, France. *Eur J Pub Health*, v. 17, n. 3, p. 263-271, 2007.

SALINAS, C.; CAPELASTEGUI, A.; ALTUBE, L. *et al.* [Longitudinal incidence of tuberculosis in a cohort of contacts: factors associated with the disease]. *Arch Bronconeumol.*, v. 43, n. 6, p. 317-323, 2007. [Article in Spanish]

SAMPAIO, I. B. M. Relatório das atividades de pós-doutorado desenvolvidas no período de 03/09/92 a 04/03/93. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid, 1993. 123p.

SARANCHUK, P.; BOULLE, A.; HILDERBRAND, K. *et al.* Evaluation of a diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. *S Afr Med J.*, v. 97, n. 7, p. 517-523, 2007.

SAUKKONEN, J. J.; COHN, D. L.; JASMER, R. M. *et al.* An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 174, n. 8, p. 935-952, 2006.

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol.*, v. 30, s. 1, p. S15-S16, 2004.

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.*, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

SCHMIDT, C. W. Linking TB and the environment: an overlooked mitigation strategy. *Environ Health Perspect.*, v. 116, n. 11, p. A478-A485, 2008.

SCLAR, E. D.; GARAU, P.; CAROLINI, G. The 21st century health challenge of slums and cities. *Lancet*, v. 365, n. 9462, p. 901-903, 2005.

SHIN, H. D.; CHEONG, H. S.; PARK, B. L. *et al.* Common MCL1 polymorphisms associated with risk of tuberculosis. *BMB Rep.*, v. 41, n. 4, p. 334-337, 2008.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação. *O que é o SINAN*. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>>. Acesso em: 01 mai. 2009.

SINGH, M.; MYNAK, M. L.; KUMAR, L. *et al.* Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.*, v. 90, n. 6, p. 624-628, 2005.

SINGLA, R.; SHARMA, S. K.; MOHAN, A. *et al.* Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res.*, v. 132, p. 81-86, 2010.

SIRINAK, C.; KITTIKRAISAK, W.; PINJEESEKIKUL, D. *et al.* Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health*, v. 8, p. 245, 2008.

SLAMA, K.; CHIANG, C. Y.; ENARSON, D. A. *et al.* Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 10, p. 1049-1061, 2007.

SMITH, I. What is the health, social, and economic burden of tuberculosis? In: FRIEDEN, T. (Ed). *Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring: questions and answers*. 2. ed. Geneva: WHO, 2004. p. 233-237.

SNIDER, D. E. Jr; ROPER, W. L. The new tuberculosis. *New Engl J Med.*, v. 326, n. 10, p. 703-705, 1992.

SOMMA, D.; THOMAS, B. E.; KARIM, F. *et al.* Gender and socio-cultural determinants of TB-related stigma in Bangladesh, India, Malawi and Colombia. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 12, n. 7, p. 856-866, 2008.

SOUZA, A. O.; SALEME, J. I.; LEE, F. K. *et al.* An epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, v. 94, n. 24, p. 13227-13232, 1997.

SPENCE, D. P.; HOTCHKISS, J.; WILLIAMS, C. S. D. *et al.* Tuberculosis and poverty. *BMJ*, v. 307, n. 6907, p. 759-761, 1993.

STEIN; L.; SKLAROFF, S. A. The health of an urban community. *Br J Soc Med.*, v. 6, n. 2, p. 118-151, 1952.

STERNE, JAC; RODRIGUES, LC; GUEDES, IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, v. 2, n. 3, p. 200-207, 1998.

STYBLO, K. Surveillance of tuberculosis. *Int J Epidemiol.*, v. 5, n. 1, p. 63-68, 1976.

SZALAI, A. J. The antimicrobial activity of C-reactive protein. *Microbes Infect.*, v. 4, n. 2, p. 201-205, 2002.

TABARSI, P.; MIRSAEIDI, S. M.; AMIRI, M. *et al.* Clinical and laboratory profile of patients with tuberculosis/HIV coinfection at a national referral centre: a case series. *East Mediterr Health J.*, v. 14, n. 2, p. 283-291, 2008.

TASAKA, S., HASEGAWA, N., KOBAYASHI, S. *et al.* Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest*, v. 131, n. 4, p. 1173-1180, 2007.

TEKKEL, M.; RAHU, M.; LOIT, H. M. *et al.* Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 6, n. 10, p. 887-894, 2002.

TERÁN-ESCANDÓN, D.; TERÁN-ORTIZ, L.; CAMARENA-OLVERA, A. *et al.* Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. *Chest.*, v. 115, n. 2, p. 428-433, 1999.

TOLEDO JÚNIOR, A. C. C. Tuberculose: doença re-emergente ou endêmica? *Rev Méd Minas Gerais*, v. 8, n. 1, p. 20-23, 1998.

TOMAN, K. What is the probability of obtaining a negative culture from a sputum specimen found positive by smear microscopy. In: TOMAN, K. *Toman's Tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring - questions and answers*. 2nd ed. Geneva: WHO, 2004. 334p. p. 44-45.

TOUNGOUSSOVA, O. S.; SANDVEN, P.; MARIANDYSHEV, A. O. *et al.* Spread of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. *J Clin Microbiol.*, v. 40, n. 6, p. 1930-1937, 2002.

TSAO, T. C.; JUANG, Y. C.; TSAI, Y. H. *et al.* Whole lung tuberculosis. A disease with high mortality which is frequently misdiagnosed. *Chest*, v. 101, n. 5, p. 1309-1311, 1992.

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE Screening for type 2 diabetes in adults: recommendations and rationale. *Am Fam Physician.*, v. 67, n. 10, p. 2177-2180, 2003.

UNGO, J. R.; JONES, D.; ASHKIN, D. *et al.* Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 157, n. 6 Pt 1, p. 1871-1876, 1998.

van der EIJK, E. A.; VOSSE, E.; VANDENBROUCKE, J. P. *et al.* Heredity versus environment in tuberculosis in twins: the 1950s United Kingdom Prophit Survey Simonds and Comstock revisited. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 176, n. 12, p. 1281-1288, 2007.

VERVER, S.; WARREN, R. M.; BEYERS, N. *et al.* Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 171, n. 12, p. 1430-1435, 2005.

VIEIRA, A. A.; RIBEIRO, S. A. Noncompliance with tuberculosis treatment involving self administration of treatment or the directly observed therapy, short-course strategy in a tuberculosis control program in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol.*, v. 34, n. 3, p. 159-166, 2008.

VIEIRA, J. N. M. Alterações observadas em radiografias simples do tórax de pacientes portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, em Belo Horizonte. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, 2009.

VILLARINO, M. E.; CLAIRY, M. *Tuberculosis* due to environment, biology, or both? *Chest*, v. 120, n. 5, p. 1435-1437, 2001.

VOLANAKIS, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure and function. *Mol Immunol.*, v. 38, n. 2-3, p. 189-197, 2001.

WALLACE, R. M.; KAMMERER, J. S.; IADEMARCO, M. F. *et al.* Increasing proportions of advanced pulmonary tuberculosis reported in the United States: are delays in diagnosis on the rise? *Am J Respir Crit Care Med.*, v. 180, n. 10, p. 1016-1022, 2009.

WALZL, G.; RONACHER, K.; DJOBA SIAWAYA, J. F. *et al.* Biomarkers for TB treatment response: challenges and future strategies. *J Infect.*, v. 57, n. 2, p. 103-109, 2008.

WANG, C. S., CHEN, H. C., YANG, C. J. *et al.* Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis patients from a southern Taiwan hospital-based survey. *Kaohsiung J Med Sci.*, v. 24, n. 1, p. 17-24, 2008.

WANG, J. Y.; HSUEH, P. R.; LEE, L. N. *et al.* The effect of smoking on tuberculosis: different patterns and poorer outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 11, n. 2, p. 143-149, 2007.

WANG, J. Y.; LEE, L. N.; HSUEH, P. R. Factors changing the manifestation of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 9, n. 7, p. 777-783, 2005.

WEBB, E. A., HESSELING, A. C., SCHAAF, H. S. *et al.* High prevalence of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 13, n. 7, p. 868-874, 2009.

WEISS, M. G.; SOMMA, D.; KARIM, F. *et al.* Cultural epidemiology of TB with reference to gender in Bangladesh, India and Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis.*, v. 12, n. 7, p. 837-847, 2008.

WHO - World Health Organization. Fact sheets on tuberculosis. Disponível em: <<http://www.who.int/tb/publications/factsheets/en/index/htm>>. Acesso em: 01 set. 2008a.

WHO - World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO/HTM/TB/2009.426. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598866_eng.pdf>. Acesso em: 01 maio 2010.

WHO - World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing - WHO report 2008. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva: World Health Organization, 2008b. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf>. Acesso em: 01 set. 2008.

WHO - World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing - WHO report 2007. WHO/HTM/TB/2007.376. Geneva: World Health Organization, 2007. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/full.pdf>. Acesso em: 01 set. 2008.

WHO - World Health Organization. Progress Report on the Global Plan to Stop Tuberculosis. WHO/HTM/STB/2004.29. Geneva: World Health Organization, 2004. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_STB_2004.29.pdf>. Acesso em: 01 set. 2008.

WHO - World Health Organization. TB advocacy: a practical guide 1999. WHO/TB/98.239. Geneva: World Health Organization, 1999. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.239.pdf>. Acesso em: 01 set. 2008.

WHO - World Health Organization. Tuberculosis notification update, July 1992. WHO/TB/92.169. Geneva: World Health Organization, 1992. 16 p. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/1992/WHO_TB_92.169.pdf>. Acesso em: 01 set. 2008.

WHO - World Health Organization; IUATLD - International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. A WHO / The Union monograph on TB and tobacco

control: joining efforts to control two related global epidemics.

WHO/HTM/TB/2007.390. Geneva: World Health Organization, 2007. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596220_eng.pdf>. Acesso em: 01 set. 2008.

ZARIFE, M. A.; SILVA, L. K.; SILVA, M. B. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v. 100, n. 7, p. 663-668, 2006.

**APÊNDICE A - NÚMERO DE CASOS SEM INFORMAÇÃO NAS VARIÁVEIS
AVALIADAS NO MODELO LOGÍSTICO**

Variável	Número de casos sem informação
Aglomerção	8
Tabagismo atual	1
Diabetes	4
Exposição à fogaõ de lenha	2
Glicose > 125 mg/ml	2
História de tabagismo	1

Observação: Há superposições; são ao todo 16 e não 18 como pode fazer supor a tabela.

**APÊNDICE B - CARACTERIZAÇÃO DOS OITO PARES EXCLUÍDOS POR FALTA
DE INFORMAÇÃO SOBRE AGLOMERAÇÃO DOMICILIAR POR SEREM
MORADORES DE RUA**

Variável	Grupo	
	Caso	Controle
Estado civil não casado	8	5
Escolaridade: sem 1º grau completo	7	4
Classe social: D e E	8	6
IST +	3	3
Tabagismo atual	7	1
Alcoolismo	5	1
Uso de drogas	3	1
Diabetes - história	0	2
Hepatite - história	1	1
Transfusão - história	2	2
Exposição sílica	3	3
Exposição a fogão a lenha	7	5
Exposição a fogão a lenha dentro de casa	6	3
História familiar de TB	2	1
Contato com TB	3	3
História prévia de tuberculose	2	0
Sorologia HIV +	0	0
Sorologia HBsAg +	0	0
Sorologia anti HBc IgG +	1	0
Sorologia anti HBc IgM +	1	0
Sorologia anti HCV +	0	0
Glicemia > 125 mg/ml	0	1

ANEXO A - QUESTIONÁRIO

PROTOCOLO TUBERCULOSE PULMONAR: CO-MORBIDADES	Nº do Questionário: _ _ _ _
----------------------------------------------------------	------------------------------

BLOCO A - IDENTIFICAÇÃO

<p>01. Data: ____/____/____</p> <p>02. Entrevistador: _____</p> <p>03. Local: _____</p> <p>04. Número do SAME: _____</p> <p>05. Nome: _____</p> <p>06. Idade: ____ anos Data de nascimento ____/____/____</p> <p>07. Naturalidade: _____</p> <p>08. Procedência (cidade): _____</p> <p>09. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino</p> <p>10. Estado Civil: 1. Solteiro 2. Casado 3. Viúvo 4. Separado 5. Divorciado 6. Outro</p> <p>11. Endereço Completo (Rua/Av, Nº, Compl, Bairro): _____</p> <p>12. CEP: _____</p> <p>13. Cidade: _____</p> <p>14. UF: _____</p> <p>15. Telefone: _____</p> <p>16. Tipo de Residência: 1. Apartamento 2. Casa 3. Abrigo 4. Quarto/cômodo 5. Barraco 6. Prisão 7. Sem domicílio 8. Outro</p> <p>17. Quantas pessoas na habitação? _____</p> <p>18. Quantos cômodos? (todos exceto banheiro e cozinha) _____</p> <p>19. Quantas pessoas dormindo no mesmo cômodo (do paciente)? _____</p> <p>20. Escolaridade: 1. Analfabeto 2. Lê e escreve 3. 1º grau incompleto 4. 1º grau completo 5. 2º grau incompleto 6. 2º grau completo 7. Superior incompleto 8. Superior completo 9. Pós-graduação</p> <p>21. Posse de itens:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Itens</th> <th rowspan="2">Não tem</th> <th colspan="4">Tem</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4 ou +</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>21.1</td><td>Televisão em cores</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.2</td><td>Rádio</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.3</td><td>Banheiro</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.4</td><td>Automóvel</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.5</td><td>Empregada mensalista</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.6</td><td>Aspirador de pó</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.7</td><td>Máquina de lavar</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.8</td><td>Videocassete e/ou DVD</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.9</td><td>Geladeira</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21.10</td><td>Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>22. Grau de instrução da mãe (natural/adotiva)</p> <p>1. Analfabeto / Primário incompleto 2. Primário completo / Ginásial incompleto 3. Ginásial completo / Colegial incompleto 4. Colegial completo / Superior incompleto 5. Superior completo 0. Não sabe</p>		Itens	Não tem	Tem				1	2	3	4 ou +	21.1	Televisão em cores						21.2	Rádio						21.3	Banheiro						21.4	Automóvel						21.5	Empregada mensalista						21.6	Aspirador de pó						21.7	Máquina de lavar						21.8	Videocassete e/ou DVD						21.9	Geladeira						21.10	Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)						<p>01 _ _ / _ _ / _ _ _ _ </p> <p>02 _ </p> <p>06 _ _ _ </p> <p>09 _ </p> <p>10 _ </p> <p>14 _ _ </p> <p>16 _ </p> <p>17 _ _ </p> <p>18 _ _ </p> <p>19 _ _ </p> <p>20 _ </p> <p>21.1 _ </p> <p>21.2 _ </p> <p>21.3 _ </p> <p>21.4 _ </p> <p>21.5 _ </p> <p>21.6 _ </p> <p>21.7 _ </p> <p>21.8 _ </p> <p>21.9 _ </p> <p>21.10 _ </p> <p>22 _ </p>
				Itens	Não tem	Tem																																																																												
	1	2	3			4 ou +																																																																												
21.1	Televisão em cores																																																																																	
21.2	Rádio																																																																																	
21.3	Banheiro																																																																																	
21.4	Automóvel																																																																																	
21.5	Empregada mensalista																																																																																	
21.6	Aspirador de pó																																																																																	
21.7	Máquina de lavar																																																																																	
21.8	Videocassete e/ou DVD																																																																																	
21.9	Geladeira																																																																																	
21.10	Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)																																																																																	

PROTOCOLO TUBERCULOSE PULMONAR: CO-MORBIDADES	Nº do Questionário: __ __ __
----------------------------------------------------------	-------------------------------

BLOCO B – HISTÓRIA ATUAL

23. Início da Moléstia Atual (semanas) _____	23 __ __
B.1. MANIFESTAÇÕES PULMONARES	
24. Tosse 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	24 __
25. Produção:	
25.1. Mucosa 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	25.1 __
25.2. Serosa 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	25.2 __
25.3. Purulenta 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	25.3 __
26. Cheira Torácica 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	26 __
27. Hemoptise 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	27 __
28. Dor Torácica:	
28.1. Traqueobrônquica 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	28.1 __
28.2. Pleurítica 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	28.2 __
28.3. Outras 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	28.3 __
29. Dispneia 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	29 __
B.2. MANIFESTAÇÕES EXTRA-PULMONARES	
30. Febre 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	30 __
31. Fadiga / mal-estar 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	31 __
32. Inapetência 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	32 __
33. Suor noturno 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	33 __
34. Artralgia / mialgia 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	34 __
35. Emagrecimento 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	35 __
36. Calafrios 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe	36 __

PROTOCOLO TUBERCULOSE PULMONAR: CO-MORBIDADES	Nº do Questionário: _ _ _ _
----------------------------------------------------------	------------------------------

BLOCO C – CO-MORBIDADES

C.1. DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ATUAL E PREGRESSA)							
37. Gonorréia	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	37 __ __
38. Sífilis (Cancro duro)	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	38 __ __
39. Linfogranuloma venéreo (mula / bulbão)							39 __ __
	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	
40. Cancro mole (cavalo)	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	40 __ __
41. Condiloma	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	41 __ __
42. Herpes genital	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	42 __ __
43. HIV/AIDS	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	43 __ __
44. Outras. Especifique _____							
C.2. TABAGISMO							
45. Fuma:	1. Sim	2. Já fumou	3. Nunca fumou				45 __ __
<u>SE FUMA OU JÁ FUMOU:</u>							
45.1. Quantos anos-maço? _____							45.1 __ _ _ _
<u>SE JÁ FUMOU:</u>							
45.2. Há quanto tempo (anos) parou? _____							45.2 __ _ _ _
C.3. ALCOOLISMO (CAGE)							
46. Consumiu bebida alcoólica nos últimos 2 anos?							46 __ __
	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não sei	9. Não se aplica	0. Não sabe	
<u>SE SIM:</u>							
46.1. Alguma vez o(a) Sr(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?							46.1 __ __
	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	
46.2. Você já se sentiu incomodado quando as pessoas criticam ou criticaram seu modo de beber?							46.2 __ __
	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	
46.3. O(a) Sr(a) costuma ou costumava beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?							46.3 __ __
	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	
46.4. O(a) Sr(a) se sente culpado pela maneira com que costuma beber?							46.4 __ __
	1. Sim	2. Não	7. Sem informação	8. Não respondeu	9. Não se aplica	0. Não sabe	

PROTOCOLO TUBERCULOSE PULMONAR: CO-MORBIDADES	Nº do Questionário: _ _ _
----------------------------------------------------------	----------------------------

C.4. USO DE OUTRAS DROGAS		
47. Faz ou fez uso de drogas? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		47 __
<u>SE SIM, QUAL?</u>		
48. Maconha 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		48 __
49. Cocaína inalada 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		49 __
50. Cocaína injetável 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		50 __
51. Heroína (EV) 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		51 __
52. Anfetamina 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		52 __
53. LSD 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		53 __
54. Crack 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		54 __
55. Outras 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		55 __
C.5. DIABETES MELITUS		
56. Já teve diagnóstico de diabetes melitus? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 0. Não sabe		56 __
<u>SE SIM:</u>		
56.1. Usa hipoglicemiante oral? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		56.1 __
56.2. Usa insulina? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		56.2 __
57. Tem historia familiar de DM pai e/ou mãe? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		57 __
C.6. HEPATITE		
58. Já teve hepatite? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		58 __
59. Já recebeu transfusão sanguínea? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		59 __
C.7. EXPOSIÇÃO A SILICA		
60. Já trabalhou em alguma das seguintes atividades: pedreira, lapidação, garimpo, mineração, jateamento de areia, fabricação de louça sanitária, metalurgia com exposição a poeira mineral, abertura de túneis em construção pesada, fabricação de tijolo refratário ou outras com exposição a poeira mineral? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		60 __
61. Tempo (em anos) de exposição a poeira mineral (se < 1 ano marcar 0) _____		61 __ __
C.8. EXPOSIÇÃO A BIOMASSA		
62. Já residiu em casa com fogão de lenha? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		62 __
<u>SE SIM:</u>		
63.1. Dentro de casa? 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe		63.1 __
63.2. Por quanto tempo (em anos)? _____		63.2 __ __

PROTOCOLO TUBERCULOSE PULMONAR: CO-MORBIDADES	Nº do Questionário: _ _ _ _
----------------------------------------------------------	------------------------------

BLOCO D – TUBERCULOSE

<p>D.1. HISTÓRIA FAMILIAR DE TBC</p> <p>64. Pais 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 64 __ __ </p> <p>65. Tios 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 65 __ __ </p> <p>66. Avós 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 66 __ __ </p> <p>67. Irmãos 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 67 __ __ </p> <p>D.2. HISTÓRIA DE CONTATO COM TBC NOS ÚLTIMOS 2 ANOS</p> <p>68. Familiar 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 68 __ __ </p> <p>69. Profissional 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 69 __ __ </p> <p>70. Social 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 70 __ __ </p> <p>71. Hospitalar 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 71 __ __ </p> <p>D.3. VACINAÇÃO BCG</p> <p>72. Vacinação 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 0. Não sabe 72 __ __ </p> <p>D.4. HISTÓRIA DE TUBERCULOSE</p> <p>73. História de tuberculose: 1. Sim 2. Não 8. Não respondeu 73 __ __ </p> <p><u>SE SIM:</u></p> <p>73.1. Data do diagnóstico (mês/ano): _____ / _____ 73.1 __ _ _ / __ _ _ _ </p> <p>73.2. Localização (Marcar qual(is) foi(foram) visto(s). Na dúvida, marcar não sei)</p> <p>73.2.1. Pulmonar 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 73.2.1 __ __ </p> <p>73.2.2. Pleural 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 73.2.2 __ __ </p> <p>73.2.3. Outras 1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 73.2.3 __ __ </p> <p>D.5. PROFILAXIA PARA TUBERCULOSE SEM INFECÇÃO</p> <p>74. Já fez profilaxia para tuberculose (corretamente)?</p> <p>1. Sim 2. Não 7. Sem informação 8. Não respondeu 9. Não se aplica 0. Não sabe 74 __ __ </p> <p><u>SE SIM:</u></p> <p>74.1. Há quanto tempo? (meses) _____ 74.1 __ _ _ </p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

PROTOCOLO TUBERCULOSE PULMONAR: CO-MORBIDADES	Nº do Questionário: _ _ _
E.9. SINAIS DE IRRITAÇÃO MENÍNGEA (RIGIDEZ NUCAL)	
98. Sinais: 1. Sim 2. Não 3. Não avaliado	98 _
E.10. AUSCULTA PULMONAR	
99. Ausculta respiratória alterada: 1. Sim 2. Não 3. Não avaliada	99 _
E.11. RESUMO – ALTERAÇÃO EXAME FÍSICO	
100. Alteração no exame físico: 1. Sim 2. Não 3. Não avaliado	100 _
BLOCO F – RAIOS X DO TÓRAX	
F.1. DESCRIÇÃO DA RADIOLOGIA	
101. Radiologia 1. Alteração unilateral cavitária 2. Alteração unilateral não cavitária 3. Alteração bilateral cavitária 4. Alteração bilateral não cavitária 5. Normal 7. Sem informação	101 _
BLOCO G – TESTES DE DIAGNÓSTICO	
G.1. PPD	
102. Resultado (mm): _____	102 _ _
G.2. BACTERIOLOGIA DO ESCARRO	
103. 1ª Amostra: BAAR: 1. + 2. ++ 3. +++	103.1 _
104. 2ª Amostra: BAAR 1. + 2. ++ 3. +++	104.1 _
105. 3ª Amostra: BAAR 1. + 2. ++ 3. +++	105.1 _
106. Nº de culturas de escarro realizadas: _____	106 _ _
G.3. OUTROS EXAMES	
107. Sorologia HIV 1. Positiva 2. Negativa 3. Não realizada	107 _
108. HBsAg 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado	108 _
109. Anti HBC IgG 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado	109 _
110. Anti HBC IgM 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado	110 _
111. Anti HCV 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado	111 _
112. Proteína C Reativa (mg/L): _____	112 _ _ _ _ _
113. Glicemia (mg): _____	113 _ _
114. Creatinina Sérica (mg%): _____	114 _ _ _
115. Albumina sérica (mg%): _____	115 _ _ _
116. ASAT (TGO) (u/L): _____	116 _ _
117. ALAT (TGP) (u/L): _____	117 _ _ _
118. Relação ASAT/ALAT: _____	118 _ _ _
119. FA (u/L): _____	119 _ _ _
120. LDH (unidades): _____	120 _ _

PROTOCOLO TUBERCULOSE PULMONAR: CO-MORBIDADES	Nº do Questionário: _ _ _
G.4. HEMOGRAMA	
121. Leucócitos totais / ml: _____	121 _ _ _ _
122. Neutrófilos / ml: _____	122 _ _ _ _
123. Linfócitos / ml: _____	123 _ _ _ _
124. Monócitos / ml: _____	124 _ _ _ _
125. Eosinófilos / ml: _____	125 _ _ _ _
126. Basófilos / ml: _____	126 _ _ _ _
127. Hemácias (10^9 /ml): _____	127 _ _ _ _
128. Hemoglobina (g/dl): _____	128 _ _ _ _
129. Hematócrito (%): _____	129 _ _ _ _
130. VCM (fl): _____	130 _ _ _ _
131. HCM (pg): _____	131 _ _ _ _
132. CHCM (g/dl): _____	132 _ _ _ _
133. RDW (%): _____	133 _ _ _ _
134. Plaquetas (10^9 /ml): _____	134 _ _ _ _
135. MPV (fl): _____	135 _ _ _ _
G.5. RESULTADOS	
136. 1ª Cultura:	
136.1. Resultado: 1. Positivo 2. Negativo 3. Inconclusivo	136.1 _
136.2. Teste de Sensibilidade	
136.2.1 Isoniazida 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	136.2.1 _
136.2.2 Rifampicina 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	136.2.2 _
136.2.3 Pirazinamida 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	136.2.3 _
136.2.4 Etambutol 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	136.2.4 _
136.2.5 Estreptomomicina 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	136.2.5 _
136.3. Espécie Identificada: _____	
137. 2ª Cultura:	
137.1. Resultado: 1. Positivo 2. Negativo 3. Inconclusivo	137.1 _
137.2. Teste de Sensibilidade	
137.2.1 Isoniazida 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	137.2.1 _
137.2.2 Rifampicina 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	137.2.2 _
137.2.3 Pirazinamida 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	137.2.3 _
137.2.4 Etambutol 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	137.2.4 _
137.2.5 Estreptomomicina 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	137.2.5 _
137.3. Espécie Identificada: _____	
138. 3ª Cultura:	
138.1. Resultado: 1. Positivo 2. Negativo 3. Inconclusivo	138.1 _
138.2. Teste de Sensibilidade	
138.2.1 Isoniazida 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	138.2.1 _
138.2.2 Rifampicina 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	138.2.2 _
138.2.3 Pirazinamida 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	138.2.3 _
138.2.4 Etambutol 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	138.2.4 _
138.2.5 Estreptomomicina 1. sensível 2. Não sensível 3. Não realizado	138.2.5 _
138.3. Espécie Identificada: _____	

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HIV E DE OUTRAS CO-MORBIDADES – DIABETES MELLITUS E HEPATITES B E C – EM PACIENTES PORTADORES DE TUBERCULOSE PULMONAR POSITIVA EM BELO HORIZONTE.

Introdução:

Você está sendo convidado a participar de estudo sobre a ocorrência de outros problemas de saúde em pacientes com diagnóstico firmado de tuberculose. A tuberculose pulmonar é uma doença infecciosa que ocorre em muitas pessoas sem doenças anteriores, mas que pode também ocorrer em pessoas já debilitadas por outros problemas de saúde. Nesses casos o conhecimento de outros problemas de saúde do portador de tuberculose pulmonar é importante, tanto para se recomendar o tratamento adequado, quanto para se avaliar a possibilidade de tais problemas interferirem no tratamento da tuberculose. Caso a sua avaliação leve ao diagnóstico de outro problema de saúde associado à tuberculose, você será encaminhado para tratamento nos locais adequados da rede pública, sem qualquer ônus.

Objetivos do estudo:

Este estudo está sendo realizado para averiguar com que frequência os pacientes com ou sem o diagnóstico de tuberculose pulmonar, no município de Belo Horizonte, apresentam outros problemas de saúde tais como infecção pelo vírus HIV, diabetes, infecção pelos vírus das hepatites B e C, alcoolismo e tabagismo, uso de drogas, quando comparados à população geral.

Procedimentos:

Caso você concorde em participar, você será submetido a um questionário clínico, teste de PPD e exames de sangue que são: testes para HIV, hepatites, para diabetes. O escarro dos que tiverem tuberculose será encaminhado para testes de sensibilidade aos antibióticos. Uma pequena amostra de seu sangue poderá ser estocada para análises futuras. Duzentos e cinquenta pacientes com tuberculose pulmonar, atendidos na rede pública de Belo Horizonte, no período de 4 a 6 meses, estão sendo convidados a participar do estudo, bem como 250 pacientes sem manifestações de doença pulmonar, atendidos nos mesmos serviços.

Riscos e desconfortos:

Este estudo não acrescenta riscos ao seu tratamento. A coleta de sangue para sorologia para HIV é recomendada pelo Ministério da Saúde, e, embora não obrigatória está indicada para o acompanhamento de pacientes com tuberculose, independentemente de qualquer estudo científico. O teste de PPD, embora não necessário para o seu diagnóstico, pode ser realizado sem riscos para a sua saúde.

Benefícios:

Este estudo trará benefícios tanto para você, como para outros pacientes que venham no futuro a ter o mesmo problema. Os dados levantados pelo estudo serão utilizados para o planejamento de novas estratégias de controle da tuberculose. A respeito do HIV, os participantes receberão orientação clara na entrevista inicial e aconselhamento após o resultado. Aqueles que tiverem HIV+, ainda sem tratamento, serão referenciados ao Centro de Tratamento e Referência (CTR – DIP) Orestes Diniz, para tratamento.

Participação voluntária:

Sua participação é voluntária e você poderá não aceitar participar do estudo sem nenhum constrangimento, ou desistir a qualquer momento, sem necessidade de dar explicação para isto. A sua não participação não trará qualquer prejuízo ao seu tratamento. Você não receberá nenhum pagamento para participar do estudo.

Ônus para o paciente:

Todos os exames serão realizados gratuitamente sem despesas para você.

Confidencialidade e responsabilidade:

As informações obtidas a seu respeito serão confidenciais. Apenas as pessoas envolvidas no seu tratamento, no estudo e os membros do comitês de ética das instituições envolvidas terão acesso a elas. Sua identificação durante o estudo será feita pelas iniciais do seu nome e pelo número de registro. Caso seu sangue estocado seja utilizado para análises não previstas neste estudo, isto será submetido a nova avaliação dos comitês de ética da instituição principal deste estudo, ou seja, a Universidade Federal de Minas Gerais.

Declaração e assinatura do paciente

Declaro que li todas as informações e entendi os objetivos do estudo. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas e minhas perguntas foram respondidas. Assinando este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido em participar do estudo. Eu recebi uma cópia deste termo.

<p>.....</p> <p>Assinatura do paciente ou seu representante legal</p> <p style="text-align: right;">_ / _ / _ Data</p> <p>.....</p> <p>Nome do paciente ou seu representante legal</p>
<p>.....</p> <p>Assinatura do pesquisador</p> <p style="text-align: right;">_ / _ / _ Data</p> <p>.....</p> <p>Nome do pesquisador</p>

Pesquisador principal:

Valéria Maria Augusto

Endereço: Avenida Pasteur 40, sala 802

Telefones: 31 32269034; 31 88375537

Comitês de ética da UFMG: 3499492

ANEXO C - APROVAÇÕES

Belo Horizonte, 25/06/03.

A Chefe do Departamento de Clínica Médica
Professor Walter Caixeta

Parecer do Projeto de interesse da Professora Valéria Maria Augusto, para tese de Doutorado tendo como orientador o Professor Dirceu Greco e como co-orientador a Dra. Margareth Dalcomo.

Título: Prevalência da infecção pelo HIV e de outras co-morbidades – diabetes mellitus e hepatites B e C, tabagismo e etilismo – em pacientes portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva em Belo Horizonte.

O projeto tem como objetivo avaliar a prevalência de co-morbidades como HIV, diabetes, hepatite B e C, tabagismo e etilismo, em pacientes bacilíferos de Belo Horizonte (800 pacientes).

A metodologia é adequada. Porém, a amostra é de exaustão, o que torna o projeto complexo e provavelmente difícil, pois terá que ter acesso a toda população em vários laboratórios da rede pública, pois, somente após o diagnóstico no laboratório é que os pacientes deverão ser encontrados, entrevistados, examinados. Além, de realizar PPD e coletar sangue após consentimento esclarecido.

No projeto a autora detalha todo o orçamento necessário para a realização deste estudo, cerca de 170 mil reais, que deverá ser encaminhado ao Ministério da Saúde, para início em agosto de 2003. Acho pouco provável que este financiamento saia até a data marcada, porém a autora está consciente que somente com a verba estimada será factível tal projeto.

Termo de Consentimento: Risco e Desconforto – A autora relata que: Tanto a coleta de sangue como os testes PPD já estão indicados e previstos no seu acompanhamento independente de qualquer estudo científico. Esta frase deverá ser alterada, pois não é necessária a realização do teste PPD em pacientes que já tem diagnóstico de tuberculose pela bacteriologia, bem como coleta de sangue para Hepatite B e C, e avaliação da glicemia a não ser que tenha indicação clínica para estes testes. Somente o HIV e preconizado que se indique em todos o pacientes com tuberculose (Ministério da Saúde-Normas de 2002).

Parecer: Favorável, com algumas ressalvas.

O estudo é amplo e relevante e poderá alterar as estratégias utilizadas no controle da tuberculose. Porém, sugiro que as amostras do Laboratório do Hospital das Clínicas sejam definidas, com a cordenadora (Professora Silvana Spíndola) de outro projeto que está em andamento no HC/FM/UFMG aprovado pela Câmara e Comitê de Ética, no qual avalia bacteriologicamente, clinicamente e imunologicamente todos os pacientes com bacteriologia positiva para tuberculose, inclusive teste PPD, para que possamos juntamente definir adequadamente o fluxo destes pacientes e não haja desconforto para o mesmo em participar de dois projetos ao mesmo tempo, com coletas de sangue variadas, testes PPD entre outros. Devemos considerar as questões éticas do projeto, financiamento e duplicidade de trabalhos. SMJ.

Sugeri-se, ainda, a utilização de amostras de forma aleatória devido o custo e tempo (1 ano).

de 2003

CHÉFEB

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Além disso os testes... aprovados...

Belo Horizonte, 12 de agosto de 2003

Ilmo. Sr.
Professor Walter dos Reis Caixeta Braga
Chefe do Departamento de Clínica Médica.

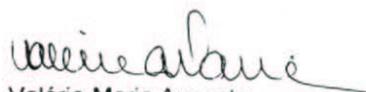
Sr. Professor,

Encaminho-lhe, o projeto de pesquisa "Prevalência de infecção pelo HIV e outras co-morbidades – diabetes mellitus, hepatites B e C, tabagismo e etilismo – em pacientes portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia de escarro positiva, em Belo Horizonte", com as modificações sugeridas pela Câmara Departamental, pelas quais agradeço.

A amostra será aleatorizada até um total de 250 pacientes, o que foi considerado satisfatório para permitir a dispersão das variáveis a serem estudadas; acrescentou-se um grupo controle. No total serão 500 pacientes estudados, com redução significativa do número de pacientes e do tempo de coleta de dados.

Com relação ao estudo coordenado pela Dra Silvana Spíndola, no HC, comprometemo-nos, através de contato pessoal, a definir os fluxos dos casos, no momento da execução do projeto, de forma a não prejudicar os pacientes procedentes deste hospital e serviços em que houver superposição, para a coleta de sangue e teste tuberculínico.

Atenciosamente


Valéria Maria Augusto

Aprovado em 22.08.03


Prof. Walter dos Reis Caixeta Braga
CHEFE

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa - COEP**Parecer ETIC 228/03****Interessados: Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco e
Profª. Valéria Maria Augusto
Departamento de Clínica Médica - FM/UFMG****VOTO:**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP aprovou no dia 24 de setembro de 2003 o projeto de pesquisa intitulado «Prevalência da infecção pelo HIV e de outras co-morbidades – Diabetes mellitus, hepatites B e C, alcoolismo e tabagismo em pacientes portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva em Belo Horizonte» bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início do processo.

BH 15-10-2003

PI *Efigênia*
**Profª. Dra. Efigênia Ferreira e Ferreira
Vice - Presidente do COEP/UFMG**

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FHEMIG – HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES
PARECER CONSUBSTANCIADO

TÍTULO: "PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HIV E DE OUTRAS CO-MORBIDADES – DIABETES MELLITUS, HEPATITES B E C, ALCOOLISMO E TABAGISMO – EM PACIENTES PORTADORES DE TUBERCULOSE PULMONAR COM BACILOSCOPIA POSITIVA, EM BELO HORIZONTE."

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Valéria Maria Augusto

ORIENTADOR: Dirceu Bartolomeu Greco

INSTITUIÇÕES ONDE SERÁ REALIZADA A PESQUISA: Hospital Eduardo de Menezes e Hospital Júlia Kubitschek – FHEMIG, Hospital das Clínicas – UFMG e demais Centros de Saúde da rede pública de Belo Horizonte.

DATA DE APRESENTAÇÃO AO CEP: 11 de novembro de 2003

OBJETIVOS: Estabelecer a prevalência de algumas co-morbidades em pacientes portadores de tuberculose pulmonar bacilífera diagnosticados na rede pública de Belo Horizonte. Descrever as características demográficas e clínicas destes subgrupos de paciente e suas implicações para o diagnóstico e tratamento.

SUMÁRIO: Estudo clínico epidemiológico prospectivo tipo caso controle, com finalidade de verificar a prevalência de sorologia positiva para HIV, hepatites B e C, alcoolismo e tabagismo em pacientes portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia de escarro positiva, na rede pública de Belo Horizonte. Visa correlacionar os dados encontrados com culturas de escarro, identificação e testes de sensibilidade, identificar a prevalência de resistência primária a tuberculostáticos na população estudada, verificar o comportamento de dois marcadores de resposta inflamatória – PCR quantitativa e LDH, em portadores de tuberculose pulmonar com ou sem co-morbidades associadas.

A análise estatística será baseada na caracterização dos pacientes da amostra, sendo esta composta por variáveis demográficas, sócio-econômicas e clínicas. A associação entre as variáveis sócio-demográficas e clínicas e a prevalência das co-morbidades será avaliada através do teste Qui-Quadrado. A associação entre a prevalência das co-morbidades e os dados encontrados com as culturas de escarro será avaliada através do teste Qui-Quadrado. Será avaliado através do teste t-Student se existe diferença entre o comportamento dos marcadores de resposta inflamatória PCR quantitativa e LDH de pacientes portadores ou não das co-morbidades.

A pesquisa será realizada com 250 pacientes e 250 controles.

COMENTÁRIOS: Extremamente importante o objeto da pesquisa, podendo ocorrer mudança na conduta de políticas públicas no tratamento e na assistência ao paciente com tuberculose pulmonar.

CONCLUSÃO: Aprovado com pendência. Ao definir onde serão realizados os exames laboratoriais para diagnóstico das co-morbidades citadas no objeto da pesquisa, enviarmos por escrito. Sugerimos acrescentar no termo de consentimento livre e esclarecido o local onde será tratado as co-morbidades que por ventura forem notificadas.

Belo Horizonte, 17 de dezembro de 2003.

Alessandro Aldrin Pinheiro Chagas
Membro do CEP/HEM

Marcelo Silva Reis
Membro do CEP/HEM

Belo Horizonte, 28 de janeiro de 2004

Prezada Sra. Valéria Maria Augusto

Avaliamos o projeto de pesquisa intitulado « **Prevalência da infecção pelo HIV e de outras co-morbidades – diabetes mellitus, hepatites B e C, alcoolismo e tabagismo – em pacientes portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, em Belo Horizonte** ». Apesar de contemplar os preceitos de ética e pesquisa biomédica em quase todos os quesitos é necessário que a pesquisadora modifique o cronograma, pois pela Resolução 196/96 - do Ministério da Saúde, a coleta de dados só poderá ser efetuada após a aprovação do projeto por este Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG (CEP-FHEMIG)



Dr. Robespierre Queiroz da Costa Ribeiro
Presidente do CEP-FHEMIG

OFÍCIO/SMSA/GEAS/Nº 012/04

Belo Horizonte, 02 de fevereiro de 2004.

Prezada Senhora,

Em resposta à solicitação de V.Sas. à esta Secretaria de autorização para desenvolver o **Projeto: Prevalência da sorologia para HIV e de outras co-morbidades – Diabetes Mellitus, Hepatites B e C, Tabagismo e Etilismo – em pacientes portadores de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva em Belo Horizonte**, tendo como autores, Valéria Maria Augusto, Margareth Maria Pretti Dalcomo e Dirceu Bartolomeu Greco, nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do SUS BH, a Secretaria Municipal de Saúde se posiciona favorável, desde que não haja ônus para o Município.

Atenciosamente,



Sônia Gesteira e Matos
Gerência de Assistência

Ilma. Sra.
Valéria Maria Augusto

**ANEXO D - ITENS PARA O CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA
BRASIL (CCEB) E PONTUAÇÃO**

INSTRUÇÃO					
Analfabeto/Primário incompleto					0
Primário completo/Ginásial incompleto					1
Ginásial completo/Colegial incompleto					2
Colegial completo/Superior incompleto					3
Superior completo					5
ITENS DE POSSE E PONTUAÇÃO					
	Não tem	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	2	3	4	5
Banheiro	0	1	2	3	4
Automóvel	0	2	3	4	4
Empregada mensalista	0	2	4	5	5
Aspirador de pó	0	2	4	4	4
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	1	1	1	1
Geladeira comum ou com freezer	0	2	2	2	2
Freezer	0	1	1	1	1
CORTES DO CRITÉRIO BRASIL					
CLASSES	PONTOS				
A1	30-34				
A2	25-29				
B1	21-24				
B2	17-20				
C	11-16				
D	6-10				
E	0-5				

Fonte: ABEP, 2007.

ANEXO E - RELAÇÃO DE CASOS E CONTROLES SEGUNDO UNIDADES DE SAÚDE

Unidade de Saúde	Grupo		Total	Unidade de Saúde	Grupo		Total
	Caso	Controle			Caso	Controle	
CS Aarão Reis	1	1	2	CS Pindorama	2	2	4
CS Alto Vera Cruz	3	3	6	CS Piratininga	1	1	2
CS Andradas	1	1	2	CS Ribeiro de Abreu	1	2	3
CS Barreiro de Cima	1	1	2	CS Rio Branco	1	1	2
CS Bom Jesus	1	1	2	CS S. José Operário	1	1	2
CS Cabana	1	1	2	CS Sagrada Família	1	1	2
CS Califórnia	4	4	8	CS Salgado Filho	1	1	2
CS Campo Alegre	1	1	2	CS Santa Amélia	2	2	4
CS Capitão Eduardo	1	1	2	CS Santa Cecília	1	1	2
CS Carlos Chagas	0	1	1	CS Santa Lúcia	2	2	4
CS Cícero Idelfonso	1	1	2	CS Santa Maria	1	1	2
CS Dom Bosco	1	1	2	CS Santa Mônica	2	2	4
CS Dom Orione	1	1	2	CS Santa Rita de Cássia	3	3	6
CS Ermelinda	1	1	2	CS Santa Terezinha	2	2	4
CS Gentil Gomes	1	1	2	CS São Francisco	1	1	2
CS Glória	1	1	2	CS São Jorge	1	1	2
CS Goiania	1	1	2	CS São Jose	1	1	2
CS Horto	1	1	2	CS São José Operário	1	1	2
CS Independência	1	2	3	CS São Marcos	1	1	2
CS Itamarati	1	1	2	CS São Paulo	1	1	2
CS Jaqueline	1	1	2	CS São Tomás	1	0	1
CS Jardim Alvorada	3	3	6	CS Serrano	1	1	2
CS Jardim dos Comerciantes	1	1	2	CS SESC	1	1	2
CS Jardim Europa	1	1	2	CS Taquaril	2	2	4
CS Jardim Guanabara	3	2	5	CS Tia Amância	1	1	2
CS Jardim Leblon	1	1	2	CS Tupi	1	1	2
CS Jardim Montanhês	3	3	6	CS Vale do Jatobá	2	2	4
CS Lagoa	2	2	4	CS Venda Nova	1	1	2
CS Lindéia	2	2	4	CS Ventosa	2	2	4
CS Manguieras	1	1	2	CS Vila Cemig	1	1	2
CS Mantiqueira	2	2	4	CS Vila Leonina	2	2	4
CS Maria Goretti	1	0	1	CS Vila Maria	1	1	2
CS Mariano de Abreu	3	3	6	CS Vila Pinho		1	1
CS MG 20	0	2	2	CS Vista Alegre	3	3	6
CS Minas Caixa	2	2	4	H Alberto Cavalcante	1	1	2
CS Miramar	1	1	2	H Felício Rocho	1	0	1
CS N Sa da Conceição	1	0	1	H Santana	1	1	2

Unidade de Saúde	Grupo		Total
	Caso	Controle	
CS Nazaré	1	1	2
CS Noraldino Lima	1	1	2
CS Nova York	6	6	12
CS Novo Horizonte	1	1	2
CS Olavo Albino	1	2	3
CS Oswaldo Cruz	18	18	36
CS Paraíso	3	3	6
CS Pedreira Prado Lopes	1	1	2
CS Pilar	1	1	2

Unidade de Saúde	Grupo		Total
	Caso	Controle	
HC	12	12	24
HEM	8	8	16
HJK	54	52	106
PAM Sagrada Família	1	1	2
UPA Barreiro	3	2	5
UPA Nordeste	1	1	2
UPA Norte	7	7	14
UPA Oeste	3	3	6
UPA Pampulha	1	2	3

ANEXO F - PASSOS DA REGRESSÃO LOGÍSTICA CONDICIONAL

A Regressão Logística tem como objetivo determinar o melhor modelo que descreva a relação entre uma variável resposta e um conjunto de variáveis independentes. Quando estamos em um estudo na área de saúde, este método busca determinar fatores de risco relacionados com uma determinada doença. Neste estudo específico o objetivo é determinar os fatores de risco para tuberculose pulmonar. Deve ser ressaltado que o desenho amostral foi baseado em um estudo caso-controle pareado pelo sexo e pela idade, sendo que cada caso foi pareado com um único controle. Assim, utilizou-se a Regressão Logística Condicional que leva em conta o pareamento.

Para a definição do modelo final utilizou-se o método de seleção de variáveis *Backward*, que inicia com um modelo com todos os fatores de risco indicados (modelo cheio) e a cada passo são excluídas as variáveis com os maiores valores para a probabilidade de significância. A cada passo foi verificada se a contribuição das variáveis retiradas na qualidade do modelo como determinante dos fatores de risco para a resposta (tuberculose pulmonar) era não significativa. Esta verificação foi realizada utilizando a estatística G que compara dois modelos logísticos (antes e após a retiradas das variáveis). A retirada das variáveis é realizada até que todas as variáveis presentes no modelo apresentem a probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$). Em um segundo momento foi utilizado o método de entrada seqüencial das variáveis *Stepwise* com o objetivo de comparar os resultados com o método de seleção *Backward*. Este método seleciona as variáveis uma a uma, introduzindo a variável que apresenta a menor probabilidade de significância em cada passo (considerando um limite de $p < 0,20$). Em cada passo, é avaliado se as variáveis que estão no modelo apresentam uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$). No caso da Regressão Logística Condicional a avaliação da qualidade do modelo é realizada apenas pela determinação dos resíduos de Pearson, com o objetivo de identificar possíveis *outliers*. Ou seja, unidades amostrais para as quais o ajuste do modelo não foi adequado, gerando altos valores residuais (superior a 3).

A seguir serão apresentados todos os passos da regressão logística utilizando o método de seleção *Backward*. Deve ser ressaltado que o método de seleção *Stepwise* indicou o mesmo modelo final.

TABELA 31
ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE – REGRESSÃO
LOGÍSTICA (MODELO CHEIO) – 1º PASSO

Fator de risco	Parâmetro estimado	p
Estado civil	0,6727	0,0342
Presença de aglomeração	0,1020	0,8532
Escolaridade	-0,0870	0,8315
Classe social	0,6206	0,0567
Presença de IST	-0,2379	0,5478
Tabagismo atual	1,4024	0,0008
Histórico de tabagismo	-0,3192	0,4036
Alcoolismo	1,6499	0,0002
Uso de drogas	0,1603	0,6973
História de diabetes	0,5423	0,4906
Exposição à sílica	0,3137	0,4897
Exposição à fogão de lenha	-0,3213	0,4100
Exposição à fogão de lenha em casa	-0,1900	0,6051
História familiar de tuberculose	0,9788	0,0031
Contato com tuberculose	0,5309	0,1207
Sorologia para anti HBC IgG	1,2236	0,0110
Sorologia para anti HBC IgM	-0,4973	0,6379
Sorologia para anti HCV	1,0408	0,3220
Glicemia	1,1626	0,2177

TABELA 32
ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE – REGRESSÃO
LOGÍSTICA – 2º PASSO

Fator de risco	Parâmetro estimado	p
Estado civil	0,6653	0,0334
Classe social	0,6092	0,0491
Presença de IST	-0,2449	0,5350
Tabagismo atual	1,4042	0,0007
Histórico de tabagismo	-0,3189	0,3981
Alcoolismo	1,6282	0,0002
Uso de drogas	0,1441	0,7232
História de diabetes	0,5378	0,4948
Exposição à sílica	0,3031	0,5010
Exposição à fogueira de lenha	-0,3360	0,3800
Exposição à fogueira de lenha em casa	-0,1957	0,5934
História familiar de tuberculose	0,9796	0,0030
Contato com tuberculose	0,5509	0,0984
Sorologia para anti HBC IgG	1,2084	0,0109
Sorologia para anti HBC IgM	-0,4792	0,6483
Sorologia para anti HCV	1,0748	0,3014
Glicemia	1,1443	0,2247

Nota: G = 0,07 → p = 0,9656

TABELA 33
ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE – REGRESSÃO
LOGÍSTICA – 3º PASSO

Fator de risco	Parâmetro estimado	p
Estado civil	0,6860	0,0252
Classe social	0,5687	0,0588
Tabagismo atual	1,4126	0,0006
Histórico de tabagismo	-0,2839	0,4317
Alcoolismo	1,6229	0,0001
História de diabetes	0,5424	0,4906
Exposição à sílica	0,3949	0,3617
Exposição à fogueira de lenha	-0,4737	0,1452
História familiar de tuberculose	1,0248	0,0013
Contato com tuberculose	0,5108	0,1160
Sorologia para anti HBC IgG	1,0489	0,0141
Sorologia para anti HCV	1,1187	0,2681
Glicemia	1,2111	0,1972

Nota: G = 0,89 → p = 0,9253

TABELA 34
ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE – REGRESSÃO
LOGÍSTICA – 4º PASSO

Fator de risco	Parâmetro estimado	p
Estado civil	0,6375	0,0331
Classe social	0,5871	0,0464
Tabagismo atual	1,2257	0,0003
Alcoolismo	1,6415	0,0001
Exposição à fogueira de lenha	-0,4808	0,1333
História familiar de tuberculose	1,0441	0,0011
Contato com tuberculose	0,5220	0,1077
Sorologia para anti HBC IgG	1,0024	0,0153
Sorologia para anti HCV	1,3603	0,1656
Glicemia	1,6725	0,0066

Nota: G = 1,81 → p = 0,6138

TABELA 35
ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE – REGRESSÃO
LOGÍSTICA – 5º PASSO

Fator de risco	Parâmetro estimado	p
Estado civil	0,6806	0,0218
Classe social	0,4227	0,1304
Tabagismo atual	1,2893	0,0001
Alcoolismo	1,5794	0,0001
História familiar de tuberculose	1,1013	0,0006
Contato com tuberculose	0,4685	0,1430
Sorologia para anti HBC IgG	1,0623	0,0089
Glicemia	1,6006	0,0058

Nota: $G = 3,82 \rightarrow p = 0,1481$

TABELA 36
ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE – REGRESSÃO
LOGÍSTICA – 6º PASSO

Fator de risco	Parâmetro estimado	p
Estado civil	0,7888	0,0067
Tabagismo atual	1,4545	0,0001
Alcoolismo	1,5913	0,0001
História familiar de tuberculose	1,1871	0,0002
Sorologia para anti HBC IgG	1,1607	0,0038
Glicemia	1,6178	0,0042

Nota: $G = 3,87 \rightarrow p = 0,1444$

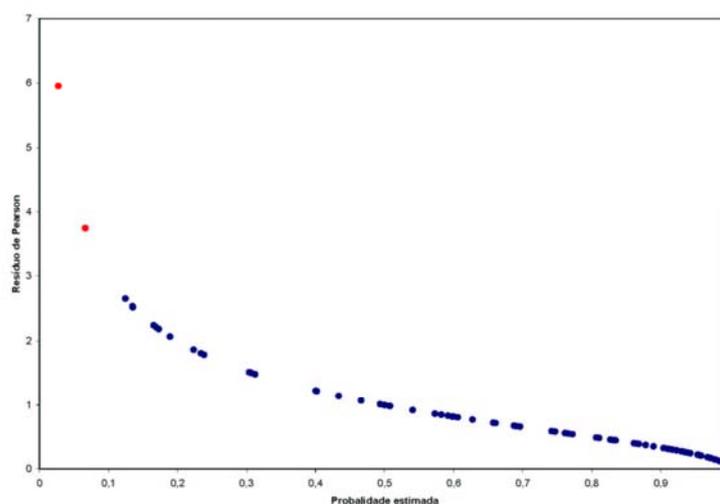


GRÁFICO 3: AVALIAÇÃO DOS RESÍDUOS DE PEARSON PARA O MODELO DA
REGRESSÃO LOGÍSTICA CONDICIONAL DA TABELA 36

TABELA 37
ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE – REGRESSÃO
LOGÍSTICA (MODELO FINAL - APÓS RETIRADA DE 3 UNIDADES AMOSTRAIS)

Fator de risco	Parâmetro estimado	p	OR	IC 95%
Estado civil	0,9541	0,0026	2,60	(1,97 ; 3,22)
Tabagismo atual	1,7138	0,0001	5,55	(4,84 ; 6,26)
Alcoolismo	1,7900	0,0001	5,99	(5,13 ; 6,85)
História familiar de tuberculose	1,5660	0,0001	4,79	(4,09 ; 5,48)
Sorologia para anti HBC IgG	1,2881	0,0029	3,63	(2,78 ; 4,47)
Glicemia	1,8335	0,0025	6,26	(5,07 ; 7,45)

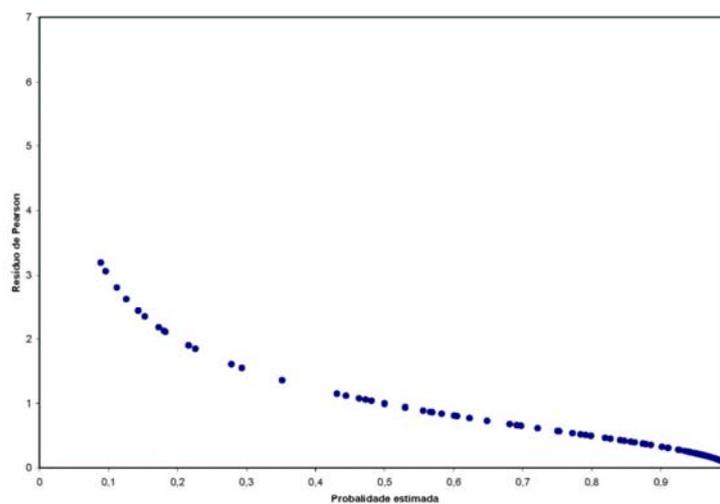


GRÁFICO 4: AVALIAÇÃO DOS RESÍDUOS DE PEARSON PARA O MODELO DA
REGRESSÃO LOGÍSTICA CONDICIONAL DA TABELA 30