



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

***“Tuberculose em municípios da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru:
situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão”***

por

Elsia Nascimento Belo

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências
na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Basta

Rio de Janeiro, outubro de 2014.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta tese, intitulada

***“Tuberculose em municípios da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru:
situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão”***

apresentada por

Elsia Nascimento Belo

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Paulo Cesar Peiter

Prof. Dr. Jesus Pais Ramos

Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Prof. Dr. Paulo Cesar Basta – Orientador

Tese defendida e aprovada em 27 de outubro de 2014.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

B452 Belo, Elsia Nascimento
 Tuberculose em municípios da tríplice fronteira
 Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores
 associados e dinâmica de transmissão. / Elsia Nascimento
 Belo. -- 2014.
 159 f. : il. ; tab. ; graf. ; mapas

 Orientador: Basta, Paulo Cesar
 Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública
 Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2014.

 1. Tuberculose - epidemiologia. 2. Áreas de Fronteira.
 3. Fatores de Risco. 4. População Indígena.
 5. Mycobacterium tuberculosis. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.995

Dedico este trabalho a memória de meu pai Adalgício Farias Belo, “Doutor em Agulhas, Tesouras e Linhas”, mais que dar forma a tecidos transformando-os em vestes, moldou seus filhos legando-os com a educação. Dedico-o também à minha mãe, Antonia do Nascimento Belo, “Doutora em Amor”, que com sabedoria, paciência e dedicação nos acompanhou e orientou no caminho das letras.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

A minha família, pais, irmãos e sobrinhos, sempre apoiando minhas escolhas, ora oferecendo ombro amigo nas horas difíceis ora aplaudindo minhas conquistas. Agradecimento especial às minhas filhas Raramy e Yasmin, alunas competentes cujo exemplo impulsionou minha busca de aprimoramento acadêmico;

Ao Dr. Paulo Cesar Basta, mais que um orientador um amigo, um incentivador. Admirável em seu exemplo, sua persistência, seu amor pela pesquisa, sua paixão pela saúde indígena e no seu compromisso em elucidar as lacunas no conhecimento sobre o comportamento da tuberculose. Não me deixou fraquejar em nenhum momento, a ele dou o mérito de manter-me firme para conquistar esse que foi um dos meus maiores e melhores sonhos;

Ao Dr. Maurício Ogusku, do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, por sua competência, seus ensinamentos e paciência ao apresentar-me ao mundo da biologia molecular;

A Dra. Luiza Garnelo e ao Dr. Antonio Levino pela amizade, apoio profissional e estímulo para realizar esse trabalho;

Aos amigos queridos Sully Sampaio e Marinete Martins, sempre ao meu lado, cujo acolhimento e amparo foram determinantes à minha persistência;

A Roberto Sena Rocha por acreditar nesse trabalho e apoiá-lo;

A Jesem Orellana coautor do primeiro artigo produto deste estudo, por suas contribuições e incentivo;

Ao Dr Andrey Moreira Cardoso por suas contribuições e apoio;

Aos pesquisadores do Instituto Leônidas e Maria Deane: Felipe Gomes Naveca e Júlio Schweickardt pelo apoio e colaboração. E a todos os amigos do Instituto, especialmente Elen Viviane Ferreira, Rosinete Alves, Alessandra Louchard e Evelyn Moura, que se dedicam com esmero no suporte ao programa acadêmico.

A todos os meus colegas da turma de doutorado em especial Adenilda Arruda, Evangeline Cardoso, Arlete Lima, Ana Paula Herkrath e Karla Crispim, pelas conversas intermináveis, por todos os momentos de alegria e, sobretudo, pelo apoio recíproco para que concluíssemos nosso doutoramento.

A todos os pacientes do Programa de Controle da Tuberculose em Tabatinga e demais pessoas da comunidade local que se dispuseram a participar desse trabalho. Sem eles nada teríamos realizado.

A Lucivânia Queiroz Soriano, coordenadora municipal do Programa de Controle da Tuberculose em Tabatinga, por sua amizade e participação no trabalho de campo, sem o seu apoio não teríamos logrado tanto êxito;

As técnicas de enfermagem que atuam no Programa de Controle da Tuberculose em Tabatinga, Marilu Peres Ortiz e Alexandra Aparício da Silva Grandes, pela colaboração e apoio incondicionais;

A Fábio Marcelo Bueno Rodrigues, farmacêutico/bioquímico e ao técnico de laboratório Jênison Barros Balieiro, do Laboratório de Fronteira de Tabatinga, que realizaram os exames laboratoriais necessários a esse trabalho, com presteza, profissionalismo e competência;

Ao Secretário Municipal de Saúde de Tabatinga Herton Augusto Pinheiro Dantas e a enfermeira Eudnéia Alves Ferreira, Coordenadora da Atenção Básica, pelo apoio.

A Dra. Lilia Trujillo Perez, Secretaria de Desarrollo Social e Dra. Neyla Rosa Montes Bello, Diretora de Saúde de Leticia, por autorizarem a realização deste trabalho em Leticia;

A todas as enfermeiras, coordenadoras de equipes Saúde da Família, e aos Agentes Comunitários de Saúde de Tabatinga que, mesmo com uma intensa carga de trabalho e atividades, disponibilizaram-se gentilmente a auxiliar-nos nas visitas aos pacientes;

Aos colaboradores no trabalho de campo em Tabatinga, enfermeiros Carla Mara Leandro Cardoso e Gonçalo Ferreira da Silva Filho, dividindo conosco a aventura de realizar pesquisa, com disponibilidade, competência e bom humor;

A Dra. Luz Mila Murcia, Diretora do Laboratório de Salud Publica Colombia, a Dra. Luz Estella Duque Gómez e, particularmente, a Dra. Kelly Algecira, Bacteriólogas, Prisila Asprillo Jordan, profissional de apoio do Programa de Controle da Tuberculose do estado do Amazonas Colombiano. Pela colaboração, fornecimento de informações e realização de exames necessários à realização desse estudo;

A Dra. Olga Lucia Diaz Gutierrez e Ivan Alejandro Veloza, cujo empenho foi determinante para a inclusão do município de Leticia no estudo, colaborando com todo levantamento de dados primários e secundários daquele município.

Aos servidores do DSEI Alto Rio Solimões, em especial aos profissionais do Polo Base Belém de Solimões, que nos receberam e apoiaram, e pela excelência, competência e altruísmo no trabalho que executam em prol da saúde indígena. Destacamos a colaboração dos técnicos Marilson da Silva e Almerida Pereira;

A enfermeira e amiga Cyntia Costa que me acolheu, acompanhou e colaborou com o trabalho em área indígena, dividindo suor, cansaço e sorrisos.

A Jocieli Malacarne por sua amizade compartilhando comigo momentos de aprendizado no caminho da pesquisa.

A todos os amigos que fiz em Tabatinga, especialmente Ethiane Rocha, Sílvia Maia, Allan Pereira, Kayser Rogério, Euvanio de Oliveira e Patrícia Nunes que tornaram mais agradáveis as infindáveis semanas de trabalho árduo.

RESUMO

Introdução: A tuberculose se constitui em problema prioritário para a saúde pública no Brasil, onde encontra-se distribuída em todo território nacional, com as mais elevadas incidências registradas nas regiões Sudeste, Norte e Nordeste. Na região Norte, as maiores incidências são verificadas no estado do Amazonas, onde há grande contingente de população indígena que é apontada como mais vulnerável ao adoecimento por tuberculose (TB). **Objetivos:** Descrever a situação epidemiológica da tuberculose nos municípios amazonenses que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira Internacional do Brasil, no período de 2001 a 2010 e, ainda, investigar fatores associados ao adoecimento por tuberculose e caracterizar as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) circulantes no período de setembro de 2012 a dezembro de 2013, nos municípios de Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia). **Metodologia:** A estratégia para alcançar os objetivos propostos foi idealizada em três componentes integrados e complementares: a) estudo epidemiológico, retrospectivo que analisou os casos novos de TB notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), nos 21 municípios amazonenses que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira Internacional do Brasil no período 2001-2010, utilizando-se a regressão logística univariada e multivariada para identificação de fatores associados ao abandono do tratamento; b) estudo caso-controle de base populacional, definindo casos como todos os doentes de TB diagnosticados e tratados nos serviços de saúde de Tabatinga e Leticia, no período de 01 de setembro de 2012 a 31 de dezembro de 2013. Para cada caso foram selecionados dois controles, indivíduos sem sinais/sintomas de TB, residentes na vizinhança e na mesma faixa etária do caso. Casos e controles foram entrevistados utilizando-se um questionário padronizado com 64 questões incluindo dados de identificação, dados sobre escolaridade, dados para caracterização da renda e situação do domicílio, dados da história clínica e antecedentes de saúde e dados para caracterizar história epidemiológica da TB. Foi empregada a regressão logística condicional, univariada e multivariada, para identificar os fatores associados ao adoecimento por TB; c) estudo analítico empregando a técnica DRE-PCR para genotipagem das cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. **Resultados:** O levantamento dos dados do SINAN revelou que a incidência média segundo raça/cor foi maior entre os indígenas e que o abandono do tratamento esteve associado à não realização das baciloscopias de acompanhamento no segundo, quarto e sexto mês de tratamento (OR=11,9; IC95%: 7,4 a 19,0); ao reingresso pós-abandono (OR=3,0; IC95%: 1,5 a 5,9) e à residência em algumas sub-regiões, sobretudo no Alto Solimões (OR=6,7; IC95%: 4,6 a 9,8). Mostrou que, de modo geral, as taxas de incidência reduziram gradualmente no conjunto dos municípios, no entanto, em Tabatinga praticamente duplicou do primeiro ao último período. No estudo caso-controle foram entrevistados 95 doentes com TB (casos) e 182 controles na comunidade e demonstrou que o adoecimento por TB esteve fortemente associado com o contato com doente de tuberculose há menos de dois anos (OR=19,8; IC95%: 4,4 a 89,9), ausência de escolaridade (OR=10,0; IC95%: 2,5 a 40,9), uso de drogas (OR= 9,4; IC95%: 2,4 a 36,4), ser indígena (OR=3,2; IC95%: 1,0 a 9,7), ser portador de diabetes mellitus (OR=4,9; IC95%: 1,1 a 21,7), residir em domicílio com mais de 10 pessoas (OR=4,1; IC95%: 1,1 a 15,2) e de ser usuário de mais de quatro doses de bebida alcoólica (OR=3,4; IC95%: 1,4 a 8,3). Para a caracterização das cepas de *M. tuberculosis*, foram analisadas 36 cepas de *M. tuberculosis* pela técnica DRE-

PCR. Revelando-se que 8 (22,2%) cepas foram reunidas em grupos clonais com 100% de similaridade, indicando transmissão recente. As cepas restantes (77,8%) apresentaram perfil genético único indicando que nesses casos a TB ocorreu por reativação endógena. **Conclusões:** Nossos achados confirmaram que a TB é um dos principais agravos na região em estudo e se mantém em altos patamares de transmissão. Os resultados revelaram importantes preditores relativos ao abandono de tratamento na região, além de fatores relevantes que estiveram associados ao adoecimento por TB como a história recente de contato com outro doente de TB, a ausência de escolaridade, o consumo de drogas, a presença de diabetes mellitus, a aglomeração no domicílio, o consumo elevado de bebidas alcoólicas, a cor ou raça indígena e um menor poder aquisitivo. Foi possível ainda identificar grupos clonais de *M. tuberculosis* com 100% de similaridade.

Palavras-chave: Tuberculose; Epidemiologia; Áreas de Fronteira; Fatores de Risco; População indígena; *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a major public health problem in Brazil, where it is spread throughout the country, having the highest incidence rated in the Southeastern, Northern and Northeastern regions. In the Northern region, the highest incidences are rated in the state of Amazonas, where there is a large number of indigenous people that are identified as the most vulnerable to illness from tuberculosis (TB). **Objectives:** Describe the epidemiological situation of tuberculosis in the Amazonian municipalities that participate in the Northern Arch of the International Border Range of Brazil, from 2001 to 2010 and, yet, investigate factors associated to illness from tuberculosis and characterize the strains of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) prevailing from September 2012 to December 2013, in the cities of Tabatinga (Brazil) and Letícia (Colombia). **Methodology:** The strategy to achieve the proposed objectives was conceived in three integrated and complementary components: a) epidemiological retrospective study analyzing new cases of TB reported in the Notifiable Diseases Surveillance System (SINAN), in the 21 Amazonian municipalities of the Northern Arch of the International Border Range of Brazil in the period between 2001 and 2010, using the univariate and multivariate logistic regression to identify factors associated with treatment dropout; b) population-based case-control study defining cases as all TB patients diagnosed and treated in the health services of Tabatinga and Leticia, from September 1st, 2012 to December 31st, 2013. Two controls were selected for each case, individuals without signs / symptoms of TB and residents in the neighborhood at the same age as that one of the case. Cases and controls were interviewed using a standardized questionnaire with 64 questions including identification, school education, income and household status characterization data, clinical history, health records and other data to characterize the epidemiological history of TB. Conditional univariate and multivariate logistic regressions were used to identify factors associated to illness from TB; c) analytical study using DRE-PCR technique for genotyping strains of *Mycobacterium tuberculosis*. **Results:** The survey of SINAN data revealed that the average incidence related to race/skin complexion was higher among indigenous people and treatment dropout was associated to: no follow up bacilloscopy realization in the second, fourth and sixth month of treatment (OR = 11,9; IC95%: 7,4 to 19,0); post-dropout readmission (OR = 3,0; IC95%: 1,5 to 5,9) and residence in some sub-regions, mainly in the Upper Solimões (OR = 6,7; IC95%: 4,6 to 9,8). It has shown that incidence rates have gradually reduced in all the municipalities; however, in Tabatinga they have nearly doubled from the first to the last period. In the case-control study 95 TB patients (cases) and 182 controls in the community were interviewed, and it has been observed that illness from TB was highly associated with contact with tuberculosis patients within less than two years (OR=10,0; IC95%: 2,5 a 40,9), lack of school education (OR=10,0; IC95%: 2,5 a 40,9), drugs use (OR= 9,4; IC95%: 2,4 a 36,4), indigenous origin (OR=3,2; IC95%: 1,0 a 9,7), diabetes mellitus patient (OR=4,9; IC95%: 1,1 a 21,7), home sharing with more than 10 other people (OR=4,1; IC95%: 1,1 a 15,2) and daily consumption of more than four alcoholic drinks (OR=3,4; IC95%: 1,4 a 8,3). For characterizing *M. tuberculosis* strains, 36 of its strains were analyzed through DRE-PCR technique. It has been revealed that 8 (22.2%) strains were gathered in clonal groups with 100% similarity, indicating recent transmission. The remaining strains (77.8%) had unique genetic profile indicating that in these cases TB occurred through

endogenous reactivation. **Conclusions:** Our findings have confirmed that TB is one of the major health problems in the region studied and that it remains on high transmission levels. The results have revealed significant predictors related to the treatment dropout in the region, as well as relevant factors that were associated to illness from TB, the recent story of contact with another patient of TB, lack of school education, drugs use, diabetes mellitus patient, overcrowded home, high consumption of alcohol, skin complexion or indigenous race and lower purchasing power. It was also possible to identify 100% similarity *M. tuberculosis* clonal groups.

Keywords: Tuberculosis; Epidemiology; Borderlines; Risk Factors; Indigenous population; *Mycobacterium tuberculosis*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.2.1	Arcos e Sub-Regiões da Faixa de Fronteira Internacional do Brasil.	21
Figura 4.1.1	Municípios do Amazonas que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira Internacional do Brasil.	29
Figura 5.3.1	Distribuição das taxas médias de incidência da tuberculose nos 21 municípios do estado do Amazonas que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira do Brasil, 2001 a 2010.	45
Figura 5.3.2	Incidência de tuberculose nos 21 municípios do Amazonas que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira conforme raça/cor, 2001 a 2010.	46
Figura 6.3.1	Fluxograma para demonstrar o processo de seleção de casos de tuberculose notificados em Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia), setembro de 2012 a dezembro de 2013.	59
Figura 7.3.1	Fluxograma para demonstrar o processo de amostragem de isolados de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dos doentes de TB notificados em Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia), setembro de 2012 a dezembro de 2013.	74
Figura 7.3.2	Padrões de DRE-PCR de 36 isolados de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> provenientes dos doentes de TB detectados no período de setembro de 2012 a dezembro de 2013, em Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia).	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1.1	Casos de tuberculose e coeficiente de incidência no Brasil, Região Norte, Amazonas, Manaus, municípios que integram o Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil e Tabatinga, 2010.	20
Tabela 5.3.1	Sexo, idade, escolaridade e zona de residência dos casos de tuberculose conforme raça/cor nos municípios no Amazonas no Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, 2001 a 2010.	42
Tabela 5.3.2	Forma clínica e exames diagnósticos de casos de tuberculose conforme raça/cor nos municípios do Amazonas no Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, 2001 a 2010.	43
Tabela 5.3.3	Tratamento supervisionado, baciloscopias de acompanhamento e situação de encerramento em casos de tuberculose conforme raça/cor nos municípios do Amazonas no Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, 2001 a 2010.	44
Tabela 5.3.4	Análise multivariada para identificar preditores de abandono de tratamento de tuberculose nos municípios do estado do Amazonas que integram o Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil.	47
Tabela 6.3.1	Fatores demográficos e socioeconômicos associados a tuberculose - comparação entre casos e controles (análise univariada).	61
Tabela 6.3.2	Antecedentes de tuberculose, co-morbidades, consumo de álcool, fumo e drogas associados a tuberculose – comparação entre casos e controles (análise univariada).	63
Tabela 6.3.3	Fatores associados a tuberculose – comparação entre casos e controles (análise multivariada)	64
Tabela 7.3.1	Características clínicas, sociais e demográficas dos doentes para os quais houve isolados de <i>M. tuberculosis</i> em cluster e não cluster.	78
Tabela 7.3.2	Grupos clonais e características clínicas dos doentes para os quais houve isolados de <i>M. tuberculosis</i> em cluster.	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BCG	Bacilo de Calmette-Guerin, Vacina antiTB
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dNTP	Desoxirribonucleotídeo Fosfatado
DOTs	Estratégia de Tratamento Diretamente Observado
DRE-PCR	Double Repetitive Element Polymerase Chain Reaction
DSEI	Distrito Sanitário Especial Indígena
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FVS	Fundação de Vigilância à Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
HCl	Ácido Clorídrico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
ILMD	Instituto Leônidas e Maria Deane
INPA	Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
IS	Sequência de Inserção

KCl	Cloreto de Potássio
LAFRON	Laboratório de Fronteira de Tabatinga
MgCl ₂	Cloreto de Magnésio
mL	Mililitro
mM	Milimolar
μL	Microlitro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCT	Programa de Controle da Tuberculose
PGRS	Sequência Polimórfica Rica em G-C
RFLP	Polimorfismo do Comprimento dos Fragmentos de Restrição
SESAI	Secretaria Especial de Saúde Indígena
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBMR	Tuberculose Multi-droga Resistente
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 Epidemiologia da Tuberculose	18
2.2 Fronteira Internacional e Saúde	20
2.3 Tuberculose em Populações Indígenas	24
2.4 Epidemiologia Molecular da Tuberculose	26
3. OBJETIVOS	28
3.1 Geral	28
3.2 Específicos	28
4. ABORDAGEM METODOLÓGICA	29
4.1 Caracterização da Área de Estudo	29
4.2 Caracterização do Estudo	31
4.3 Considerações Éticas	36
5. ARTIGO 1: Tuberculose nos municípios amazonenses da fronteira Brasil-Colômbia-Peru-Venezuela: situação epidemiológica e fatores associados ao abandono.	38
5.1 Introdução	38
5.2 Materiais e Métodos	39
5.3 Resultados	41
5.4 Discussão	48

6. ARTIGO 2: Fatores associados ao adoecimento por tuberculose na Amazônia: um estudo caso-controle na região de fronteira entre Brasil e Colômbia.	53
6.1 Introdução	53
6.2 População e Métodos	54
6.3 Resultados	58
6.4 Discussão	64
7. ARTIGO 3: Padrões de transmissão de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> na Amazônia, na região de fronteira entre Brasil e Colômbia	70
7.1 Introdução	70
7.2 Materiais e Métodos	71
7.3 Resultados	72
7.4 Discussão	75
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
9. REFERÊNCIAS	87
10. ANEXOS	97

1.INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa de ocorrência mundial, constituindo-se em importante causa de morbidade e mortalidade. Segundo a OMS 8,6 milhões de pessoas adoeceram por TB, com a morte de 1,3 milhão de pessoas em todo o mundo, em 2012, incluindo pessoas infectadas com HIV (WHO, 2013).

Na atualidade, estima-se que sejam notificados anualmente nove milhões de casos ao redor do mundo, com 80,0% desses casos concentrados em 22 países em desenvolvimento, entre eles o Brasil (WHO, 2010; Brasil, 2010). Além disso, avalia-se que existam dois bilhões de pessoas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* (Zumla & Lawn, 2011; WHO, 2013).

Considera-se que indivíduos de minorias étnicas, usuários de drogas e álcool, sem-teto, HIV positivos e doentes com AIDS e jovens do sexo masculino tem um maior risco de adoecerem por tuberculose (Melo et al., 2012; Brasil, 2011; Lindoso & Lindoso, 2009; Lönnroth K et al., 2008).

No que diz respeito ao Brasil, a tuberculose encontra-se distribuída em praticamente todo o território nacional, sendo considerada uma doença tropical negligenciada (Lindoso e Lindoso, 2009) e seu controle reconhecido como prioridade pelo governo brasileiro.

A Região Norte do país e o estado do Amazonas são responsáveis por altas taxas de incidência, que ultrapassam a média nacional. O Amazonas é a maior unidade federativa em extensão territorial do país e juntamente com os estados do Acre, Amapá, Pará, e Roraima integra o Arco Norte da Faixa de Fronteira Internacional brasileira.

Do total de municípios do estado do Amazonas, 21 estão localizados em área correspondente à faixa de fronteira internacional do Brasil e em 2010 registraram 252 casos novos de tuberculose dos quais 21,4% foram notificados em Tabatinga, que por sua vez apresentou um coeficiente de incidência de 103,3/100.000 habitantes, mais que o dobro do valor encontrado na Região Norte (Brasil, 2012c).

Além de coeficientes altos de incidência de tuberculose, a região que conforma o Arco Norte apresenta uma característica importante que é a expressiva presença de indígenas, mais especificamente no estado do Amazonas (IBGE, 2012), e sua intensa mobilidade na faixa de fronteira (Valcuende & Cardia, 2009), fatos que criam um panorama favorável à disseminação de diversos agravos transmissíveis (Peiter, 2007).

Neste cenário, Tabatinga destaca-se com sua situação de cidade-gêmea de Leticia, capital do Departamento do Amazonas, na Colômbia, constituindo-se em uma fronteira com livre movimentação de pessoas, serviços e mercadorias, e apresentando problemas relacionados ao tráfico de drogas, prostituição e disseminação de doenças sexualmente transmissíveis como HIV/AIDS (Peiter, 2007; AMAZON AIDS, 2012; Benzaken et al., 2012).

Foi neste contexto de fronteira internacional, com grande contingente de população indígena, mobilidade populacional intensa e formas diversas de ofertas de serviços de saúde, que este estudo se inseriu buscando responder as seguintes questões: Qual é a magnitude da tuberculose no contexto dos municípios amazonenses que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira e como se expressam seus indicadores epidemiológicos? Quais os principais fatores associados ao adoecimento por tuberculose nos municípios de Tabatinga/Brasil e Leticia/Colômbia? Como se caracteriza a dinâmica de transmissão das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* entre os doentes de tuberculose residentes em Tabatinga e Leticia?

Nesse sentido este estudo tem como objetivo estudar a dinâmica de transmissão da tuberculose na Faixa de Fronteira Internacional do estado do Amazonas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia da Tuberculose

A tuberculose é causada por *Mycobacterium tuberculosis*, transmitido pelo ar por doente bacilífero. Sua disseminação depende da frequência e da quantidade de contatos humanos e do tipo de mobilidade da população afetada (Braga et al., 2011). Há uma maior prevalência nas áreas com grande concentração populacional e baixas condições socioeconômicas e sanitárias.

Sua incidência no início do século 20 vinha reduzindo nos países desenvolvidos como reflexo do crescimento econômico que gerou redução da pobreza e melhoria das condições de vida (Lönnroth et al., 2009). Nesses países, a doença é mais frequentemente notificada em idosos, em minorias étnicas e em imigrantes estrangeiros. A partir dos anos 80 houve um recrudescimento associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), ao abandono do tratamento, ao surgimento de cepas

resistentes, à negligência no controle da endemia e à manutenção da carga da doença nos países pobres e em desenvolvimento (Lönnroth et al., 2009).

Aproximadamente 90,0 a 95,0% das pessoas que entram em contato com *Mycobacterium tuberculosis* tem a infecção controlada pelo sistema imunológico. Nesse grupo, a infecção torna-se latente e não evolui para doença. Dessa forma, os portadores da infecção latente não são capazes de transmitir a doença. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que aproximadamente 1/3 da população mundial está infectada com *M. tuberculosis* (WHO, 2013). Uma pequena proporção das pessoas que são infectadas (5,0 a 10,0%) pode desenvolver a tuberculose ativa (Klovdahl et al., 2001).

Apesar de existirem quimioterápicos eficazes, estratégias de controle bem definidas e interesse político para o seu controle, a tuberculose é a principal causa de morte por doença curável no planeta, ocasionando cerca de dois milhões de óbitos por ano (MacPherson & Gushulak, 2006; Costa et al., 2011; Moolphate et al., 2011).

O controle da TB exige o emprego de medidas de prevenção, diagnóstico precoce, tratamento eficaz da doença e da infecção latente, além de apoio institucional. Dentre essas medidas essenciais, destaca-se o diagnóstico precoce, pois na grande maioria dos casos o tratamento pode ser realizado com êxito, de forma barata e segura. Por outro lado, o tratamento incorreto pode ser determinante para o surgimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes às drogas (Viedma et al, 2011), sendo motivo de preocupação para os programas de controle em todo o mundo. Para enfrentar esse problema a OMS recomenda o emprego da estratégia do tratamento diretamente observado, elemento fundamental no controle da tuberculose.

No Brasil em 2013 foram notificados 71.123 casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 35,4/100.000 habitantes. Do total de casos novos de 2013, 85,7% manifestaram-se sob a forma pulmonar, dos quais 65,2% foram bacilíferos (Brasil, 2014).

Para a Região Norte, em 2013, a taxa de incidência foi de 45,2/100.000 habitantes, o que a coloca na primeira posição entre as macrorregiões brasileiras em relação a taxa de incidência (Brasil, 2014).

O Estado do Amazonas foi responsável, em 2013, pela maior taxa de incidência na Região Norte e no Brasil, quando comparada a outras unidades federativas (70,6/100.000) (Brasil, 2014).

Manaus, a capital do Amazonas, concentra a grande maioria dos casos notificados no Estado, mas comparada a outras capitais brasileiras ocupa a quinta posição em taxa de incidência (93,3/100.000), atrás de Cuiabá, Recife, Porto Alegre e Belém (Brasil, 2014).

Os municípios amazonenses que integram o Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil registraram 252 casos em 2010, sendo que o maior percentual (21,4%) foi notificado em Tabatinga, município localizado na sub-região Alto Rio Solimões do Arco Norte, seguido por São Gabriel da Cachoeira com 14,3%, localizado na sub-região Parima-Alto Rio Negro, segundo dados disponibilizados na página do Departamento de Informática do SUS (Brasil, 2012b) (Tabela 1.1.1).

No que diz respeito a TB, autores como Schneider et al. (2004) e Braga et al. (2011), consideram que seu controle nas regiões de fronteira é complexo, pois não depende somente das estratégias elaboradas por um único país e sim das estratégias integradas entre todos os países que possuem fronteira em comum.

O cenário na região do Arco Norte se torna mais complexo com a presença de um expressivo contingente de indígenas, distribuído nas 66 terras indígenas ali existentes e que mantem contato permanente com os parentes residentes do outro lado da fronteira.

Tabela 2.1.1. Casos de tuberculose e coeficiente de incidência no Brasil, Região Norte, Amazonas, Manaus, municípios do Amazonas que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira Internacional do Brasil e Tabatinga, 2010.

	<i>Casos</i>	<i>Incidência*</i>
Brasil	71.790	37,6
Região Norte	7.252	45,7
Amazonas	2.292	67,7
Manaus	1.886	88,3
Arco Norte (AM)	252	52,8
Tabatinga	54	103,3

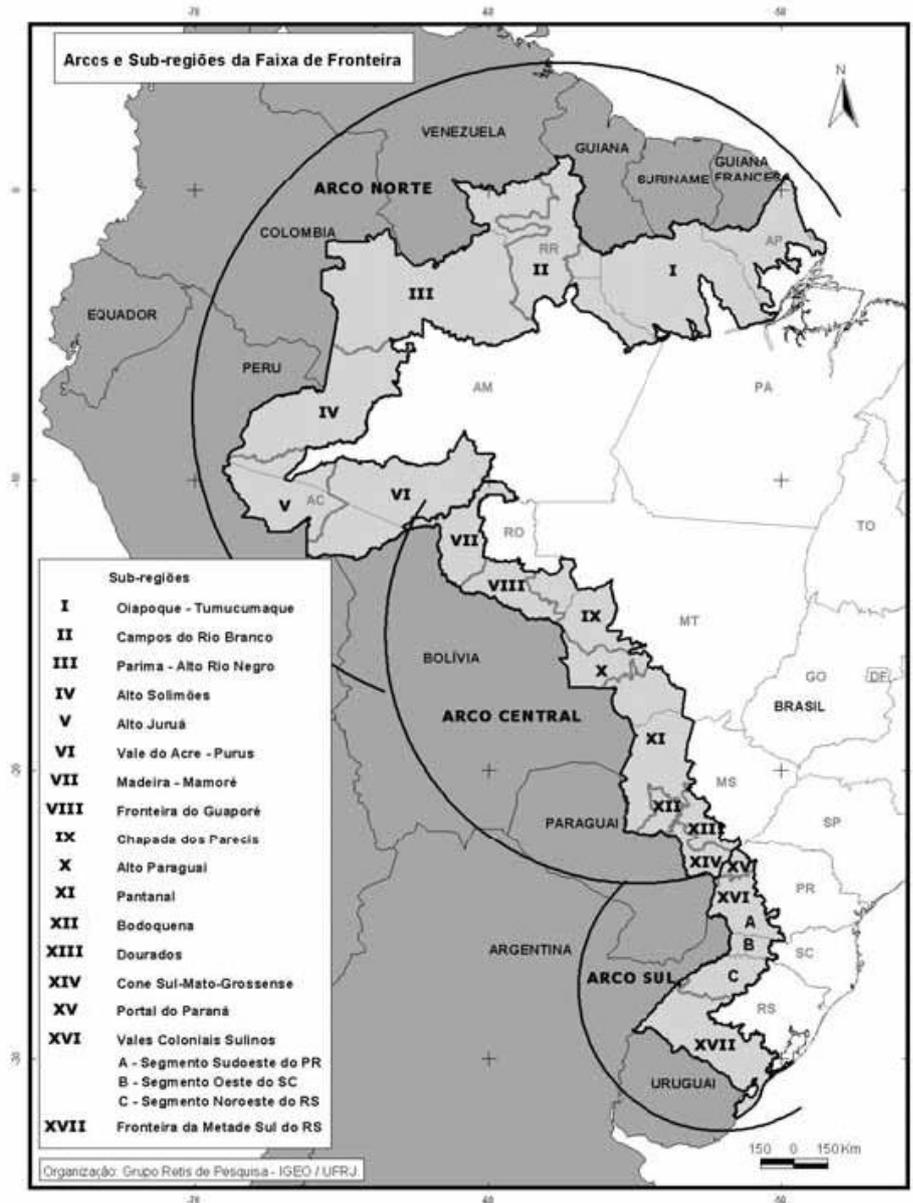
* Por 100.000 habitantes

2.2 Fronteira internacional e saúde

O Brasil apresenta uma faixa de fronteira internacional que se estende ao longo de 15.719 km no sentido Norte-Sul, e por 150 km ao longo da linha divisória do seu território no sentido Oeste-Leste (Brasil, 2009). Aproximadamente 66,00% das

fronteiras terrestres brasileiras concentram-se na Amazônia Legal (Viana et al, 2007). A Faixa de Fronteira brasileira é dividida em três macrorregiões definidas pelo Grupo RETIS/UFRJ e adotadas pelo Ministério da Integração Nacional (Figura 1.2.1).

Figura 2.2.1- Arcos e Sub-Regiões da Faixa de Fronteira Internacional do Brasil.



Fonte: Brasil. Ministério da Integração Nacional - Brasília, 2009.

A primeira é o Arco Norte que abrange a fronteira dos Estados do Amapá, Pará, Roraima, Amazonas e Acre contemplando 71 municípios, correspondendo a 100,0% dos municípios dos estados do Acre e Roraima, 50,0% dos municípios do Amapá, 33,0% do Amazonas e 3,5% dos municípios do Pará. O Arco Norte é o segmento de

maior extensão territorial, mas a sua densidade demográfica é a menor em relação aos outros arcos e gira em torno de 1,2 habitante/km². A segunda é o Arco Central, que inclui a fronteira dos Estados de Rondônia, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, com 99 municípios e uma densidade demográfica de 4,5 habitantes/km². A terceira é o Arco Sul, que abrange os Estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, com 418 municípios e se constitui na de menor extensão, no entanto é a mais densamente povoada com 25,7 habitantes/km² (Brasil, 2005).

Por sua vez o Arco Norte foi dividido nas sub-regiões Oiapoque-Tumucumaque (I); Campos do Rio Branco (II); Parima-Alto Rio Negro (III); Alto Solimões (IV); Alto Juruá (V) e Vale do Acre-Purus (VI).

A sub-região Oiapoque-Tumucumaque é composta por dezoito municípios dos quais dois pertencem ao estado do Amazonas: Nhamundá e Urucará, os demais municípios pertencem aos estados do Amapá, Pará e Roraima.

Na sub-região Parima-Alto Rio Negro encontram-se quatro municípios do Amazonas, quais sejam, Barcelos, Japurá, São Gabriel da Cachoeira e Santa Isabel do Rio Negro, além de três municípios do estado de Roraima.

A sub-região Alto Juruá é composta por treze municípios, sendo que três deles pertencem ao Estado do Amazonas (Envira, Guajará e Ipixuna), os dez restantes pertencem ao Estado do Acre.

A sub-região Vale do Acre-Purus é composta por doze municípios do Acre e quatro do Amazonas, quais sejam: Boca do Acre, Canutama, Lábrea e Pauini.

A sub-região Alto Solimões é composta apenas por municípios do Estado do Amazonas, em um total de oito: Amaturá, Atalaia do Norte, Benjamin Constant, Jutai, Santo Antônio do Içá, São Paulo de Olivença, Tabatinga e Tonantins (a sub-região Alto Solimões abrange os municípios da Mesorregião do Estado do Amazonas também denominada Alto Solimões, com exceção do município de Fonte Boa que não está situado na Faixa de Fronteira) (Brasil, 2009). Segundo Peiter (2005) a sub-região Alto Solimões é considerada uma área vulnerável, em que problemas como dificuldade de acesso aos serviços de saúde, grandes contingentes populacionais vivendo em condições precárias de vida, incluindo a presença de povos indígenas, somados a falta de recursos humanos em saúde e a falta de infraestrutura geram um quadro de saúde crítico.

A fronteira tradicionalmente é considerada como área de isolamento e pouco povoada, configurando-se em região de baixo desenvolvimento socioeconômico (Machado, 2000; Giovanella et al, 2007). No entanto, essa situação não é homogênea e

é possível verificar espaços fronteiriços diferenciados no que tange a aspectos históricos, culturais, étnicos, econômicos e sociais, como também a presença de áreas densamente povoadas, marcadas por intensa circulação de pessoas, mercadorias e serviços (Peiter, 2007).

As características acima mencionadas delineiam situações particulares de saúde, onde as taxas de incidência de doenças transmissíveis geralmente são elevadas, devido a grande mobilidade e contato social (Peiter, 2005), e o acesso aos serviços de saúde é limitado em face às deficiências estruturais verificadas na fronteira de cada país. Segundo Levino e Carvalho (2011), a mobilidade populacional é fator determinante na situação de saúde no espaço fronteiriço pelo incremento do risco da emergência de doenças, além de o fluxo aumentado de usuários comprometer a efetividade das ações.

Neste contexto, considera-se que as diretrizes do Sistema Único de Saúde (universalidade, equidade, descentralização), associadas à gratuidade das ações ofertadas à população favorecem a procura de estrangeiros por assistência à saúde no Brasil, gerando além de sobrecarga nos serviços, um gasto adicional e não contabilizado no cálculo dos recursos descentralizados para os municípios (Viana et al, 2007).

Outro fator que deve ser considerado na análise da situação de saúde nas fronteiras, principalmente no lado brasileiro, decorre da não fixação de profissionais nos serviços de saúde, devido a condições inadequadas de trabalho (Peiter, 2005).

Para Levino e Carvalho (2011) a carência de infraestrutura e de recursos humanos na fronteira é elevada. Os autores observaram que o número de leitos hospitalares, assim como de profissionais de saúde está bem abaixo da média nacional do Brasil. Ainda segundo os autores, a situação é agravada quando se analisa a formação dos profissionais, pois geralmente, a falta de especialistas compromete a qualidade da assistência e a disponibilidade de recursos humanos para ações de média e alta complexidade.

Dentre os municípios da sub-região Alto Solimões, Tabatinga é objeto de interesse em nosso estudo pelas altas taxas de incidência de TB, além de constituir com Letícia (Colômbia) importante ponto de convergência no processo migratório na tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru, conformando uma localidade de grande movimentação humana (Silva Neto, 2010). Neste sentido, consideramos que a análise do comportamento da tuberculose em Tabatinga não poderia estar dissociada desta análise também em Letícia para uma melhor compreensão dos principais problemas de saúde no contexto da tríplice fronteira.

2.3 Tuberculose em populações indígenas

O Amazonas é o estado brasileiro com maior contingente de população indígena e seus municípios que localizam-se no Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, totalizam em sua população 120.390 indígenas que correspondem a 71,4% da população indígena desse estado (IBGE, 2010).

Além do grande desafio que a tuberculose impõe às autoridades de saúde pública no Brasil, estudos recentes realizados nas regiões Norte e Centro-Oeste do país (Garnelo et al, 2005; Santos et al, 2006; Coimbra & Basta, 2007; Basta et al, 2010a; Bloss et al, 2011; Melo et al, 2012; Tollefson et al, 2013), têm descrito que o impacto da endemia sobre as populações indígenas tem sido de grande intensidade.

Invariavelmente, os estudos acima referidos apontam para a maior vulnerabilidade dos indígenas ao adoecimento por TB, ressaltando ainda que apesar das altas coberturas vacinais pela BCG nestas populações, a incidência da endemia é muito elevada com cifras bem superiores às médias nacionais e com expressivas proporções de indígenas expressando fortes reações à Prova Tuberculínica.

Em estudo que investigou a distribuição espaço-temporal da TB em Rondônia no período de 1997 a 2006, Melo et al (2012) revelaram que a incidência média da doença entre os indígenas foi de 415,0/100.000, enquanto no Estado e no Brasil a incidência ficou em torno de 40,0/100.000 habitantes. Além disso, os autores identificaram que as maiores incidências concentravam-se nas Terras Indígenas do estado.

Outros estudos destacam ainda a ocorrência de TB em crianças indígenas em proporções bem superiores às relatadas na população geral (Marques e Cunha, 2003; Basta et al 2010b; Machado Filho, 2008; Marques et al, 2010). Em estudo realizado entre indígenas da etnia Suruí, Basta et al (2004) relataram que 45,0% dos casos de TB ocorriam em menores de 15 anos de idade, enquanto na população geral essa proporção não passa de 10,0 a 15,0% dos casos.

Várias características observadas entre indígenas, tais como déficits nutricionais e presença de comorbidades, especialmente, parasitoses intestinais, podem estar relacionadas com cargas mais elevadas da doença (Bóia et al., 2009; Coimbra et al., 2013). É provável ainda que fatores imunológicos e genéticos também possam estar

envolvidos no curso de desenvolvimento da doença (Zembrzuski et al., 2010; Longhi et al., 2013).

Para Escobar et al (2001) a tuberculose em populações indígenas pode ter especificidades que a diferenciam de outros grupos populacionais, que podem ser de ordem biológica, como apontam alguns autores, caso em que destaca a suposição de Souza et al (1997) de baixa resposta imunobiológica entre indígenas sem contato anterior com o bacilo da tuberculose. Mas considera também que mesmo que esses fatores biológicos tenham seu papel na epidemiologia da doença entre os indígenas, o papel das condições socioeconômicas a que estas populações estão submetidas não pode ser esquecido.

A situação socioeconômica desfavorável como um dos fatores associados a incidência de TB entre os indígenas também foi destacada por Marques e Cunha (2003). Outros autores sugerem que a escassez de recursos para controlar a TB em populações indígenas, associadas à pobreza, a falta de acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento, o uso frequente de álcool e o desemprego podem explicar parcialmente essas diferenças (Nava Aguilera et al., 2009; Robertus et al., 2011; Tollefson et al., 2013; Narasimhan et al., 2013).

Basta et al (2004) se mostram otimistas quando afirmam que estratégias adotadas entre povos indígenas das diversas regiões do Brasil, com foco no tratamento ambulatorial associado ao tratamento domiciliar assistido, além de produzir resultados positivos favorecem relações cooperativas entre autoridades sanitárias municipais, agentes de saúde indígenas e organizações que prestam serviços de saúde aos povos indígenas, apontando como caminho para o controle da TB entre os povos indígenas melhorias no Programa de Controle (PCT).

Apesar do crescente interesse pelo tema tuberculose em povos indígenas, com aumento expressivo das publicações nos últimos anos, pouco se sabe a respeito dos problemas relacionados ao acesso dos indígenas aos serviços de saúde e a maneira como os serviços se organizam para desenvolverem as ações de controle nas áreas indígenas. Mesmo com política de saúde diferenciada para esses povos, os problemas relativos à qualidade da atenção e carência de profissionais capacitados persistem, sobretudo na Faixa de Fronteira onde muitas áreas são reservas indígenas (Viana, 2007). Além disso, o conhecimento sobre a dinâmica de transmissão nas comunidades é ainda incipiente.

2.4 Epidemiologia molecular e tuberculose

Epidemiologia molecular foi um termo que surgiu no final da década de 1970 e segundo Small e Moss (1993) se refere à associação de técnicas de biologia molecular à epidemiologia, buscando com a identificação de cepas específicas entender a distribuição de doenças na população.

As técnicas moleculares têm sido aplicadas e consideradas ferramentas importantes para a análise da tuberculose e para a diferenciação de *Mycobacterium tuberculosis* (Cavalcanti et al, 2007; Bona et al, 2011). Vários estudos ressaltam que o conhecimento da dinâmica de transmissão da TB tem sido aprimorado com estudos das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que circulam dentro de uma comunidade, por meio do uso de técnicas de genotipagem (Suffys, 1997; Lourenço et al, 2000; Borges et al, 2004).

Segundo Garcia de Viedma et al (2011) a genotipagem de *M. tuberculosis* tem sido utilizada em diversas situações das quais destacamos sua aplicação na identificação de grupos de casos infectados em transmissão recente diferenciando-os dos casos devidos a reativações, além de analisar os fatores de risco associados à transmissão recente e detectar contextos não convencionais de transmissão.

Na epidemiologia molecular da tuberculose são importantes as sequências de inserção (IS), elementos móveis presentes em número variável e dispersos no genoma micobacteriano. No genoma de *M. tuberculosis* foram identificadas cópias da sequência IS6110 (Thierry, 1990) relacionada à família IS3, presentes com grande variabilidade nos sítios cromossômicos. O IS6110 é capaz de ficar estável por diversas gerações da micobactéria permitindo seu uso para a tipificação de cepas pela técnica de análise do polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP) de forma reprodutiva e padronizada fornecendo a impressão digital do seu DNA, proporcionando o conhecimento da diversidade genética das cepas distribuídas na população (Van Embden et al, 1993).

A utilização do IS6110-RFLP na maioria dos estudos de epidemiologia molecular da TB se deu por sua reprodutibilidade, sensibilidade, poder discriminatório e baixo custo. Viedma et al (2011) supõem que a genotipagem de *M. tuberculosis* possibilita o aproveitamento de dados de cluster para a pesquisa epidemiológica. Segundo esses autores, as mudanças ocorridas nos cenários socioepidemiológicos em decorrência de

imigrações tem trazido novos desafios à epidemiologia molecular, em que a comparação do papel da transmissão recente com o da reativação/importação de casos de TB em imigrantes, o impacto da importação potencial de cepas de *M. tuberculosis* ainda não identificadas e transmissão cruzada entre casos de diferentes nacionalidades são questões-chave que sem o suporte da epidemiologia molecular seriam de difícil resposta.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar a dinâmica de transmissão da tuberculose na Faixa de Fronteira internacional do Estado do Amazonas.

3.2 Específicos

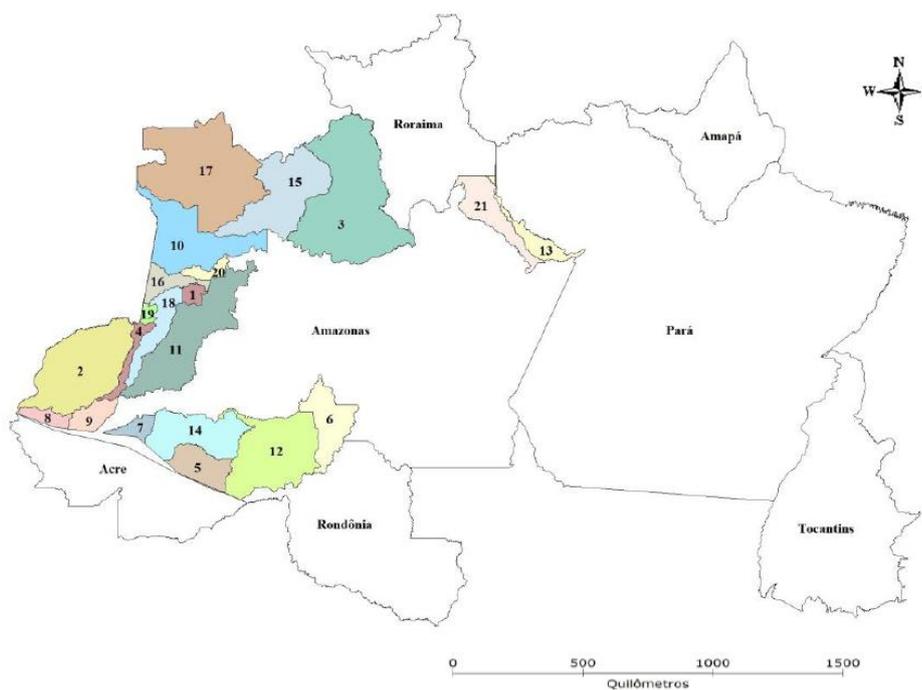
- a) Descrever a situação da tuberculose nos municípios amazonenses que integram o Arco Norte da fronteira no período de 2001 a 2010, segundo indicadores epidemiológicos e operacionais do serviço de saúde.
- b) Identificar fatores clínicos, epidemiológicos, sociais e econômicos associados aos casos de tuberculose detectados, no período de 2012-2013, nos municípios de Tabatinga e Leticia.
- c) Caracterizar o perfil das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes entre os casos detectados, no período de 2012-2013.

4. ABORDAGEM METODOLÓGICA

4.1 Caracterização da área do estudo

O Arco Norte da Faixa de Fronteira internacional do Brasil corresponde a uma extensão de 9.058 Km, se estendendo do estado do Amapá ao estado do Acre, no sentido norte - sul. Para a descrição da situação epidemiológica da TB nesta faixa foram selecionados apenas os 21 municípios do estado do Amazonas (Figura 4.1.1), localizados na área de 150 km que corresponde a faixa de fronteira brasileira, quais sejam: Atalaia do Norte, Barcelos, Benjamin Constant, Japurá, Santa Isabel do Rio Negro, Santo Antônio do Içá, São Gabriel da Cachoeira e Tabatinga (caracterizados como municípios de linha de fronteira, em que ressalta-se Tabatinga como cidade gêmea à Leticia na Colômbia), Amaturá, Boca do Acre, Canutama, Envira, Guajará, Ipixuna, Jutaí, Lábrea, Nhamundá, Pauini, São Paulo de Olivença, Tonantins e Uruará (municípios da faixa de fronteira).

Figura 4.1.1 – Municípios do Amazonas que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira Internacional do Brasil¹



¹ Municípios do Amazonas da Faixa de Fronteira: 1- Amaturá; 2- Atalaia do Norte; 3- Barcelos; 4- Benjamin Constant; 5- Boca do Acre; 6- Canutama; 7- Envira; 8- Guajará; 9- Ipixuna; 10- Japurá; 11- Jutaí; 12- Lábrea; 13- Nhamundá; 14- Pauini; 15- Santa Isabel do Rio Negro; 16- Santo Antônio do Içá; 17- São Gabriel da Cachoeira; 18- São Paulo de Olivença; 19- Tabatinga; 20- Tonantins; 21- Uruará.

O conjunto destes municípios, em 2010, contava com uma população de 477.538 habitantes cerca de 13,7% do total da população do Estado. Há um importante contingente de indígenas nesta população (120.390 indivíduos) que representa 25,2% de sua composição e, no contexto do Amazonas, corresponde a 71,4% da população indígena do estado, de acordo com dados do IBGE (2010).

Para o estudo da dinâmica de transmissão da TB na região e descrição das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes, foram definidos como área de estudo os municípios de Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia).

Tabatinga apresenta uma extensão territorial de 3.225 km², é o município de menor área geográfica e mais populoso da sub-região do Alto Solimões com uma população em 2013 de 58.314 habitantes (IBGE, 2013) e densidade demográfica de 18 habitantes por km², além de se constituir em cidade gêmea a Leticia (Colômbia), com intensa mobilidade humana e atividades comerciais.

Diferentemente dos demais municípios que conformam o Arco Norte, Tabatinga possui maior concentração de população na área urbana (70,25%) em relação à rural (29,75%).

Sua rede de saúde é composta por cinco centros de saúde/unidades básicas, sob administração municipal (MS, 2012), uma unidade hospitalar, o Hospital de Guarnição do Exército Brasileiro e uma unidade de apoio de diagnose, o Laboratório de Fronteira. Apenas uma dessas unidades dispõe de serviço de laboratório de análises clínicas e radiologia acessível à população. Todas as unidades de saúde de Tabatinga, inclusive o hospital, realizam ações para o controle da tuberculose.

Tabatinga também é a sede do Distrito Sanitário Especial Indígena do Alto Solimões (DSEI-AS) com 12 polos-bases que são responsáveis por 274 aldeias, de 11 etnias diferentes, com predomínio da etnia Ticuna, que estão distribuídos pelos municípios da Sub-região do Alto Solimões (Brasil, 2012c). Na estrutura do DSEI-AS existem equipes multidisciplinares de Saúde Indígena formadas por médico, enfermeiro, dentista, auxiliar de enfermagem, agente indígena de saúde e agente indígena de saneamento (Brasil, 2000). A população indígena do DSEI-AS soma 15.487 indivíduos (Brasil, 2012c) pertencentes principalmente às etnias Ticuna, Coxaina e Cocama (Brasil, 2000).

Três polos-Base situam-se no município de Tabatinga: Belém de Solimões, Umariacú I e Umariacú II.

A referência de média complexidade na rede do SUS da região é o Hospital de Guarnição do Exército. Quando há necessidade, casos de maior complexidade são encaminhados para Manaus (Brasil, 2000).

Leticia é a capital do Departamento do Amazonas colombiano (um departamento corresponderia a um estado no Brasil), apresenta uma extensão territorial de 5.829 km², concentra mais da metade da população residente no estado, com 40.673 habitantes em 2013 e densidade demográfica de 7 habitantes por km² (DANE, 2013). Como Tabatinga também concentra maior parte de sua população em área urbana (63,4%) e apresenta intensa mobilidade humana, com pulsante atividade comercial, baseada sobretudo na venda de pescados, produtos eletroeletrônicos, de perfumaria e de víveres, que atrai tanto brasileiros quanto peruanos. De acordo com o Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) 25,9% da população residente em Leticia se autodeclara indígena.

Em Leticia o Hospital San Rafael realiza ações de diagnóstico (clínico e laboratorial) e tratamento de TB, além de duas clínicas e dois consultórios médicos privados que realizam atendimento clínico de doentes de TB. Os casos de maior complexidade são encaminhados para Bogotá, capital do país. Os exames microbiológicos são realizados por três laboratórios, um deles privado. Existem ainda dois postos médicos, nas comunidades indígenas de Arara e Macedônia, que dispõem de microscopistas que realizam baciloscopias dos sintomáticos respiratórios.

O sistema de saúde da Colômbia se baseia em dois regimes, o contributivo (cujo suporte financeiro é a contribuição de trabalhadores e patrões) e o subsidiado, em que o governo complementa os custos de assistência de segurados de baixa renda. No caso de indivíduos que não estão cobertos por um desses regimes (pobres, crianças e portadores de doenças graves), o Estado assume a cobertura da assistência necessária (Levino & Carvalho, 2011). A Secretaria Municipal de Saúde encaminha as informações sobre casos de tuberculose ao Laboratório Central de Saúde Pública de Leticia, de administração estadual, que concentra todas as informações do Programa de Controle da Tuberculose do Departamento do Amazonas.

4.2 Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo e analítico que foi executado por meio da realização de três componentes integrados e complementares:

1 – O primeiro componente foi um estudo epidemiológico, retrospectivo que analisou os casos novos de TB notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), nos 21 municípios amazonenses que integram o Arco Norte da Faixa de Fronteira, no período de 1 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2010.

Para inclusão no estudo foram considerados casos novos todos os notificados em que a variável “tipo de entrada” estivesse informada como “caso novo” ou “não sabe”.

Foram excluídas todas as notificações em duplicidade verdadeira, ou seja, notificações repetidas do mesmo caso, na mesma data e/ou na mesma unidade de saúde; as notificações em que a variável “tipo de encerramento” foi informada como “mudança de diagnóstico” e as notificações em que a variável “raça/cor estava informada como amarela ou ignorada (devido ao pequeno número de registros).

Foi realizada a revisão do banco de dados do SINAN, buscando-se corrigir falhas no preenchimento. Com relação a variável raça/cor foi possível classificar como indígenas 67 casos nos quais essa variável não estava preenchida, utilizando-se como procedimento a consulta às variáveis nome/sobrenome e logradouro, uma vez que no Amazonas e em outras localidades do Brasil alguns grupos indígenas utilizam a etnia como sobrenome (Imbiriba et al., 2009; Melo et al., 2012).

Foram selecionadas para análise as variáveis contidas no SINAN e organizadas da seguinte maneira: sociodemográficas (sexo, faixa etária, raça/cor, escolaridade e local de residência), clínicas (forma clínica e exames complementares empregados para o diagnóstico e coinfeção tuberculose/HIV) e variáveis de acompanhamento dos casos (tratamento supervisionado, baciloscopias de controle, exames de contatos e desfecho dos casos). Os dados foram analisados segundo as categorias de raça/cor. Foram considerados apenas os percentuais válidos, excluindo-se os registros sem preenchimento.

Neste componente foram construídos indicadores epidemiológicos de incidência, o mapeamento da incidência média nos municípios e uma série história de incidência anual por raça/cor, além da identificação dos fatores associados ao abandono do tratamento por meio de regressão logística.

Para o cálculo da incidência média na população residente nos municípios selecionados, foi incluído no numerador o somatório dos casos novos observados no período, dividido pelo somatório de suas populações no mesmo período. Os dados populacionais que compuseram o denominador foram extraídos dos censos de 2000 e 2010 (IBGE, 2012). Para as estimativas intercensitárias referentes ao período de 2001 a

2009, foi empregado o método da progressão geométrica, considerando as distintas categorias de raça/cor.

Para o mapeamento da incidência média nos municípios selecionados, dividiu-se a análise em quatro períodos: 2001 a 2003; 2004 a 2006; 2007 a 2010; e 2001 a 2010.

Por fim, foi elaborada uma série histórica dos coeficientes anuais de incidência, de acordo com as categorias de raça/cor, para o conjunto dos 21 municípios.

Para identificar os fatores associados ao abandono do tratamento utilizou-se a regressão logística múltipla não condicional. Com a intenção de verificar se existia associação do “tipo de entrada” do caso de TB no sistema com o abandono do tratamento, foram incluídos na análise multivariada além dos casos novos, aqueles que deram entrada por recidiva e re-ingresso pós-abandono.

As variáveis independentes que apresentaram um valor de $p < 0,20$, na análise bivariada, foram pré-selecionadas e ordenadas em ordem decrescente de significância estatística. Em seguida, foram introduzidas as variáveis independentes pré-selecionadas na etapa anterior, de acordo com sua relevância epidemiológica e significância estatística, chegando-se a um modelo final que considerou um valor de $p < 0,05$ para a manutenção das variáveis de interesse no modelo final. A significância dos coeficientes das variáveis independentes foi testada por intermédio da estatística Wald.

O banco de dados foi estruturado em planilhas Excel e analisado no programa Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Para a construção de mapas temáticos foi utilizado o programa gvSIG versão 1.10.

2 – O segundo componente foi um estudo caso-controle, de base populacional. Este componente identificou fatores clínicos, epidemiológicos, sociais e econômicos, associados aos casos de TB detectados nos serviços de saúde de Tabatinga e Leticia, no período de 01 de setembro de 2012 a 31 de dezembro de 2013. Foram considerados CASOS todos os doentes diagnosticados e que iniciaram tratamento para tuberculose. Para cada caso identificado foram selecionados dois CONTROLES, que foram pareados por local de residência (vizinhança do caso, à direita e à esquerda do seu domicílio) e por faixa etária: 0 a 14 anos; 15 a 24 anos; 25 a 44 anos; 45 a 64 anos e 65 anos ou mais. Foram considerados controles os indivíduos que não apresentavam sinais ou sintomas de tuberculose no momento da entrevista e que não tinham realizado tratamento nos últimos 5 anos.

Foi utilizado um questionário padronizado para entrevista com casos e controles que continha 64 questões organizadas em blocos, da seguinte maneira: Bloco 1 – dados

para identificação do entrevistado (sexo, idade, nacionalidade, local de residência, se o mesmo era indígena ou não, escolaridade, estado civil); Bloco 2 – dados para caracterizar a escolaridade do entrevistado e do chefe do domicílio; Bloco 3 – dados para caracterizar a renda do entrevistado e a situação do domicílio (materiais empregados na infraestrutura da casa e a presença de bens de consumo duráveis); Bloco 4 – dados para caracterizar a história clínica (sinais e sintomas percebidos pelos casos de TB) e os antecedentes de saúde (presença de morbidades associadas, consumo de tabaco, álcool e drogas) dos casos e somente dados para caracterizar os antecedentes de saúde dos controles; Bloco 5 – dados para caracterizar a história epidemiológica da tuberculose entre o grupo investigado (presença de cicatriz vacinal BCG, história de contato com doente de TB, história anterior de tratamento para TB, conhecimentos acerca da transmissão, prevenção e tratamento da TB)(ANEXOS 1 e 2).

A entrevista foi realizada com o caso em um período inferior a 30 dias após o início do tratamento, em alguns casos esse período foi alargado. Os controles foram entrevistados, em geral, na mesma semana em que os casos foram entrevistados. Antes de iniciar a entrevistas dos controles foram aplicadas perguntas que garantiram a investigação de sintomas sugestivos de tuberculose, em caso de dúvida os sujeitos foram encaminhados para avaliação e não participaram do estudo.

A nossa amostra final foi composta por 95 casos e 182 controles. O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se o módulo Statcalc do Epi-info, considerando um poder estatístico de 80% para detectar uma diferença de 10 pontos percentuais nas exposições entre casos e controles, utilizando-se nível de significância estatística de 0,05. Dessa forma, seriam necessários incluir no estudo 90 casos e 180 controles.

Para análise dos dados foi utilizado o software STATA (versão 10, Stata Corporation, College Station, TX).

Para identificar os fatores associados com o adoecimento por TB na população de estudo foi utilizada a regressão logística condicional, univariada e multivariada.

Foram incluídas na análise multivariada todas as variáveis que atingiram nível de significância $<0,20$ na análise univariada. Em seguida, utilizando o método backward, foram sendo progressivamente excluídas as variáveis que apresentaram menor significância estatística na análise multivariada, até chegar ao modelo final onde permaneceram as variáveis com nível de significância $<0,05$.

3 – Neste componente foi realizado um estudo analítico empregando técnicas de biologia molecular identificando as características das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes na região.

As amostras de escarro foram coletadas no Laboratório de Fronteira de Tabatinga - AM (LAFRON) e no Hospital San Rafael em Leticia - Colômbia, por profissionais devidamente treinados. No LAFRON as amostras foram semeadas no meio de cultura Ogawa modificado, de acordo com a técnica de PKO (Salem et al., 2007). Os meios de cultura foram produzidos pelo Laboratório de Micobacteriologia do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), em Manaus - AM. As amostras de escarros coletadas no hospital de Leticia, foram encaminhadas ao Laboratório de Saúde Pública de Leticia, onde também foram semeadas em meios de cultura Ogawa modificado produzidos pelo INPA. Todas as amostras semeadas foram incubadas a 37°C em estufa bacteriológica e, observadas até o crescimento de colônias com características morfológicas de micobactérias, ou seja, bacilos álcool-ácidos resistentes.

As amostras com crescimento de micobactérias foram transportadas para o Laboratório de Micobacteriologia do INPA, onde foi realizada a identificação molecular por PCR.

3.1 – Identificação de *Mycobacterium tuberculosis*

3.1.1 - Extração de DNA

Uma alçada do crescimento micobacteriano foi adicionada à um microtubo estéril de 1,5 mL contendo 200 µL de água ultrapura e homogeneizada com cuidado até a obtenção de uma suspensão homogênea. Esta suspensão foi centrifugada a 10.000 rpm por 7 minutos e o sobrenadante desprezado. Um volume de 200 µL de TE (10 mM Tris-HCl; 1 mM EDTA) foi adicionado e o sedimento ressuspenso. A suspensão foi incubada a 90°C por 60 minutos para inativação das micobactérias e, posteriormente, a 100°C por 10 minutos e armazenadas a -20°C até a realização da PCR.

3.1.2 - PCR

Foram utilizados oligonucleotídeos específicos para a sequência de inserção IS6110 do Complexo *M. tuberculosis*, INS-1 (5'-CGT GAG GGC ATC GAG GTG GC-3') e INS-2 (5'-GCG TAG GCG TCG GTG ACA AA-3'), de acordo com Hermans et al. (1990) e van Embden et al. (1993). Cinco microlitros do DNA extraído foram adicionados à 20

μL de uma mistura de reagentes composta por tampão de PCR (20 mM Tris-HCl pH 8,4; 50 mM KCl); 1,5 mM MgCl₂; 200 μM dNTPs; 0,2 μM de cada oligonucleotídeo INS-1 e INS-2; e 1 U de Taq DNA Polimerase (Life Technologies™). Os parâmetros de amplificação foram: 94°C por 4 minutos, 35 ciclos a 94°C por 1 minuto, 66°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto e, extensão final a 72°C por 7 minutos. Os produtos de PCR foram observados após eletroforese em gel de agarose a 1,5%, corado com SYBR® Green, em transiluminador de luz azul. A amplificação de um fragmento (245 pares de bases) da IS6110, confirmou que as cepas micobacterianas isoladas pertenciam ao Complexo *M. tuberculosis* (Figura no ANEXO 3).

3.2 - Genotipagem de *Mycobacterium tuberculosis* por DRE-PCR

A genotipagem das cepas de *M. tuberculosis* foi realizada com a técnica de DRE-PCR (FRIEDMAN et al., 1995). Por esta técnica, 5 μL de DNA de *M. tuberculosis*, extraído como descrito no item 3.1.1, foram adicionados a uma mistura de reagentes contendo tampão de PCR (20 mM Tris-HCl pH 8,4; 50 mM KCl), 200 μM de cada dNTP, 3 mM de MgCl₂, 0,5 μM de cada oligonucleotídeo Ris 1 (5'-GGC TGA GGT CTC AGA TCA G-3'), Ris 2 (5'-ACC CCA TCC TTT CCA AGA AC-3'), Pntb 1 (5'-CCG TTG CCG TAC AGC TG-3') e Pntb 2 (5'-CCT AGC CGA ACC CTT TG-3') e 2 U de Taq DNA Polimerase (Life Technologies™), em um volume final de 25 μL. Os parâmetros de amplificação foram: 95°C por 5 minutos, 35 ciclos a 94°C por 1 minuto, 56°C por 2 minutos e 72°C por 3 minutos, de acordo com modificações introduzidas por Montoro et al. (1998). Os genótipos foram observados após eletroforese em gel de agarose a 2,5% corado com SYBR® Green em transiluminador de luz azul, fotodocumentados (Figuras ANEXO 4) e, posteriormente, analisados em software GelCompar II (Applied Maths). Dois ou mais isolados foram considerados como pertencentes a um *cluster* quando os seus padrões eletroforéticos foram indistinguíveis. A partir desta análise foi possível estabelecer os padrões de transmissão (recente ou reinfecção endógena) do *M. tuberculosis* entre os pacientes avaliados.

4.3 Considerações éticas

Em atendimento às resoluções 196/96 e 304/2000 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS), todo o procedimento investigativo só foi realizado

após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ENSP em 07/12/2011: Parecer consubstanciado 302/11 (ANEXO 5) e, em 15/07/2013 pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde: Parecer 333.326 (ANEXO 6). Em Leticia esse estudo teve a anuência da Secretaria de Desarrollo Social – Dirección de Salud Municipal de Leticia (ANEXO 7).

A abordagem metodológica proposta não impôs em riscos à saúde dos envolvidos, pois não foram testadas novas drogas, tampouco foi realizado qualquer procedimento diagnóstico experimental. Além disso, todos os doentes tiveram garantido o acesso ao tratamento padronizado pelo Ministério da Saúde.

Ressalta-se que os sujeitos da pesquisa não tiveram qualquer despesa em participar da investigação, uma vez que os tratamentos são gratuitos e todo o material utilizado foi custeado pelo projeto de pesquisa. Tampouco receberam qualquer tipo de remuneração, ou seja, sua participação foi voluntária.

As entrevistas com os casos, na grande maioria, e dos controles foram realizadas em seus domicílios.

Os informantes foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, sobre o resguardo do sigilo e da sua identidade. Um Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXOS 8 e 9) foi fornecido aos informantes antes da aplicação dos questionários. No caso de entrevistas realizadas com menores de idade, o TCLE foi assinado pelo responsável legal. As entrevistas tiveram a duração aproximada de 30 minutos e, aos indivíduos selecionados foi oferecida a opção de desistir a qualquer momento sem quaisquer prejuízos ao seu tratamento ou à relação com o serviço de saúde.

Em atendimento ao item IV-2 da Resolução 304/2000 do Conselho Nacional de Saúde, informamos que, no caso de pacientes indígenas com alguma dificuldade de comunicação em Português, o termo de consentimento livre e esclarecido foi lido e explicado com auxílio de agentes indígenas de saúde locais ou outras lideranças comunitárias, e os trabalhos só foram iniciados após anuência do participante.

5. ARTIGO 1 – Tuberculose nos municípios amazonenses da fronteira Brasil-Colômbia-Peru-Venezuela: situação epidemiológica e fatores associados ao abandono²

5.1 Introdução

Desde 2003, a tuberculose é reconhecida como prioridade pelo governo federal brasileiro, fazendo parte, atualmente, da agenda estratégica da Secretaria de Vigilância em Saúde — órgão do Ministério da Saúde responsável por todas as ações de vigilância, prevenção e controle de doenças transmissíveis. Entretanto, a taxa de incidência de tuberculose no Brasil em 2011 foi de 36,0/100 000 habitantes, e a de mortalidade, de 2,4/100 000 habitantes em 2010. A Região Norte do Brasil, que apresentou a maior incidência de tuberculose em 2011 (45,2/100 000 habitantes), inclui o Estado do Amazonas, maior estado brasileiro em extensão territorial e responsável pela maior incidência no país em 2011 (62,6/100 000 habitantes) (Brasil, 2012).

Diante disso, constata-se que a distribuição da tuberculose no Brasil não é homogênea. Também observa-se concentração de casos entre segmentos reconhecidamente vulneráveis, como profissionais de saúde, populações em situação de rua, pacientes HIV-positivos, populações indígenas, populações privadas de liberdade e migrantes (Brasil, 2011; Coimbra et al., 2007; Lindoso et al., 2009; Melo et al., 2012). Apesar do panorama descrito, pouco se conhece sobre a distribuição espacial da doença, os resultados dos tratamentos instituídos, as características operacionais de controle e os fatores associados ao abandono do tratamento, sobretudo nas faixas de fronteira internacional (Braga et al., 2011; Melo et al., 2012).

O Brasil apresenta uma extensa faixa de fronteira internacional, que faz divisa com 10 países. Ao todo, são 15.719 km no sentido Norte-Sul e 150 km ao longo da linha divisória no sentido Oeste-Leste. Esse território encontra-se esquematicamente dividido em três macrorregiões: Arco Norte, Arco Central e Arco Sul (Brasil, 2009). O Arco Norte conforma uma área de 9 058 km, estendendo-se do Estado do Acre ao Amapá. Aproximadamente dois terços das fronteiras nacionais concentram-se na região conhecida como Amazônia Legal, onde está situado o Amazonas (Viana et al., 2007).

² Artigo publicado na Revista Panamericana de Salud Publica 2013, 34(5): 321-329.

Os 21 municípios amazonenses que integram o Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil registraram 252 casos novos de tuberculose em 2010, dos quais 21,4% foram notificados em Tabatinga (Brasil, 2012c), cidade-gêmea de Letícia, capital do Departamento do Amazonas, na Colômbia. Outra característica importante da região que conforma o Arco Norte é a expressiva presença de indígenas (IBGE, 2012) e sua intensa mobilidade na faixa de fronteira (Valcuende & Cardia, 2009), fatos que criam um cenário favorável à disseminação de diversos agravos (Peiter, 2007), dentre os quais destaca-se a tuberculose.

O objetivo deste artigo foi descrever as características sociodemográficas, clínico-epidemiológicas e operacionais da tuberculose, além de mapear a incidência dos casos notificados e investigar fatores associados ao abandono do tratamento no Estado do Amazonas entre 2001 e 2010.

5.2 Materiais e Métodos

Este estudo epidemiológico retrospectivo foi realizado nos 21 municípios do Amazonas que integram o Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, a saber: Amaturá, Atalaia do Norte, Barcelos, Benjamin Constant, Boca do Acre, Canutama, Envira, Guajará, Ipixuna, Japurá, Jutai, Lábrea, Nhamundá, Pauini, Santa Isabel do Rio Negro, Santo Antônio do Içá, São Gabriel da Cachoeira, São Paulo de Olivença, Tabatinga, Tonantins e Urucará. Em 2010, o conjunto desses municípios somava 477.538 habitantes, correspondendo a 13,7% da população total do estado. Nessas localidades, 120.390 pessoas se autodeclararam indígenas no último censo nacional, representando 71,4% do total da população indígena do Amazonas (IBGE, 2012).

A população de estudo correspondeu aos casos novos de tuberculose notificados na base estadual do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 1 de janeiro de 2001 e 31 de dezembro de 2010. Considerou-se caso novo toda notificação em que a variável "tipo de entrada" estivesse preenchida com as categorias "caso novo" ou "não sabe". Foram excluídos os casos encerrados por mudança de diagnóstico, os casos em que a variável raça/cor estava preenchida como amarela ou ignorada (devido ao pequeno número de registros) e os casos nos quais se verificou duplicidade verdadeira, ou seja, notificações repetidas do mesmo caso na mesma data e/ou na mesma unidade de saúde.

A identificação dos casos de tuberculose nos indígenas se deu por meio de consulta às variáveis nome/sobrenome, raça/cor e logradouro, disponíveis no SINAN. No Amazonas, assim como em outras localidades do Brasil, alguns grupos indígenas utilizam a etnia como sobrenome (por exemplo, José Kanamari) (Melo et al., 2012). Por meio desse procedimento, foi possível classificar como indígenas 67 casos nos quais a variável raça/cor estava sem preenchimento.

Foram analisadas variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, escolaridade e zona de residência) e clínicas (forma clínica, exames complementares empregados para o diagnóstico e coinfeção tuberculose/HIV), além de variáveis de acompanhamento dos casos (tratamento supervisionado, baciloscopias de controle no segundo, quarto e sexto mês de tratamento, exames de contatos e situação de encerramento). Os dados foram analisados segundo as categorias de raça/cor. Foram considerados apenas os percentuais válidos, excluindo-se os registros sem preenchimento.

Para o mapeamento da incidência média nos municípios selecionados, dividiu-se a análise em quatro períodos: 2001 a 2003; 2004 a 2006; 2007 a 2010; e 2001 a 2010. Incluiu-se no numerador o somatório dos casos novos em todas as categorias de raça/cor. Os dados populacionais que compuseram o denominador foram extraídos dos censos de 2000 e 2010 (IBGE, 2012). Para as estimativas intercensitárias referentes ao período de 2001 a 2009, foi empregado o método da progressão geométrica, considerando as distintas categorias de raça/cor. Por fim, foi elaborada uma série histórica dos coeficientes anuais de incidência, de acordo com as categorias de raça/cor, para o conjunto dos 21 municípios.

A identificação dos fatores associados ao abandono do tratamento foi realizada através de regressão logística. Com a intenção de verificar possíveis associações entre a variável "tipo de entrada" e o abandono do tratamento, também foram incluídos os casos notificados ao SINAN por recidiva e reingresso pós-abandono. As variáveis independentes que apresentaram $P < 0,20$ na análise univariada foram pré-selecionadas e introduzidas em ordem decrescente de significância estatística e de magnitude da estimativa de razão de chances (odds ratio, OR) na modelagem. Permaneceram no modelo final as variáveis com nível de significância de 5%. Para avaliar a significância dos coeficientes das variáveis independentes, foi utilizada a estatística de Wald.

Os dados foram analisados no programa Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Para a construção de mapas temáticos, foi utilizado o programa gvSIG versão 1.10.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

5.3 Resultados

Entre 2001 e 2010, 2 846 casos de tuberculose foram notificados ao SINAN, dos quais 388 foram excluídos por não serem novos; 173 por falta de preenchimento; 94 por mudança de diagnóstico; 17 pertencentes à raça/cor amarela; 11 por preenchimento ignorado; e seis por duplicidade verdadeira. Do total de 2 157 registros incluídos na análise descritiva, 51,9% ocorreram em indígenas (tabela 5.3.1).

A razão de casos entre homens e mulheres foi de 1,6 para pardos, 1,5 para brancos, 1,2 para indígenas e 0,9 para pretos. Houve predomínio de casos na faixa etária de 25 a 44 anos (31,4%) em todas as categorias de raça/cor, exceto entre os pretos. O percentual de crianças e adolescentes de 0 a 14 anos com tuberculose foi mais elevado entre os indígenas (13,8%) (tabela 5.3.1).

A maioria dos doentes tinha baixa escolaridade, sendo que 28,8% tinham de 1 a 4 anos de estudo e 23,1% não tinham nenhuma escolaridade. Aproximadamente metade de todos os casos (e quase três quartos das notificações de indígenas) era proveniente da zona rural (tabela 5.3.1).

Tabela 5.3.1. Sexo, idade, escolaridade e zona de residência dos casos de tuberculose conforme raça/cor nos municípios do Amazonas no Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, 2001 a 2010.

Variável	Branca		Preta		Parda		Indígena		Total ^a	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sexo										
Masculino	110	60,1	24	49,0	496	61,5	618	55,2	1 248	57,9
Feminino	73	39,9	25	51,0	310	38,5	501	44,8	909	42,1
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0
Faixa etária (anos)										
0 a 14	14	7,7	03	6,1	50	6,2	152	13,8	219	10,3
15 a 24	48	26,5	09	18,4	167	20,8	186	16,9	410	19,2
25 a 44	57	31,5	11	22,4	278	34,7	325	29,5	671	31,4
45 a 64	35	19,3	17	34,7	199	24,8	259	23,5	510	23,9
≥ 65	27	14,9	09	18,4	107	13,4	181	16,4	324	15,2
Total	181	100,0	49	100,0	801	100,0	1 103	100,0	2 134	100,0
Escolaridade (anos)										
Nenhuma	26	15,1	09	19,1	105	13,4	343	31,5	483	23,1
1 a 4	51	29,7	27	57,4	270	34,6	254	23,3	602	28,8
5 a 9	51	29,7	06	12,8	221	28,3	150	13,8	428	20,5
> 9	33	19,2	03	6,4	120	15,4	61	5,6	217	10,4
Não se aplica	06	3,5	00	0,0	20	2,6	92	8,4	118	5,6
Ignorado	05	2,9	02	4,3	45	5,8	190	17,4	242	11,6
Total	172	100,0	47	100,0	781	100,0	1 090	100,0	2 090	100,0
Zona de residência										
Urbana	144	84,7	27	75,0	624	78,5	278	25,3	1 073	51,1
Rural	26	15,3	09	25,0	164	20,6	791	72,0	990	47,1
Periurbana	00	0,0	00	0,0	07	0,9	30	2,7	37	1,8
Total	170	100,0	36	100,0	795	100,0	1 099	100,0	2 100	100,0

^a Para os valores totais foram considerados apenas os campos válidos, excluindo-se os registros sem preenchimento.

Houve predominância de casos com manifestação clínica pulmonar em todos os grupos (89,7% das notificações). As formas extrapulmonares foram proporcionalmente mais frequentes nos indígenas (11,3%) (tabela 5.3.2).

A baciloscopia de escarro para diagnóstico não foi utilizada em 24,5% dos indivíduos. Entre os 1 629 indivíduos submetidos à baciloscopia, a positividade foi de 63,5% (tabela 5.3.2). Entre os 1 631 indivíduos que realizaram radiografias de tórax, 96,4% tiveram laudos sugestivos de tuberculose (tabela 5.3.2).

A cultura de escarro foi realizada em apenas 106 casos, deixando portanto de ser empregada em 95,0% das notificações. A menor utilização foi registrada entre pretos (4,1%). O percentual de positividade entre as culturas realizadas foi 76,4% (81/106) (tabela 5.3.2).

Tabela 5.3.2. Forma clínica e exames diagnósticos de casos de tuberculose conforme raça/cor nos municípios do Amazonas no Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, 2001 a 2010.

Variável	Branca		Preta		Parda		Indígena		Total ^a	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Forma clínica										
Pulmonar	172	94,0	46	93,9	739	91,7	977	87,3	1 934	89,7
Extrapulmonar	10	5,5	02	4,1	56	6,9	126	11,3	194	9,0
Pulmonar/extrapulmonar	01	0,5	01	2,0	11	1,4	16	1,4	29	1,3
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0
Baciloscopia de escarro										
Positiva	99	54,1	34	69,4	452	56,1	449	40,1	1 034	47,9
Negativa	50	27,3	8	16,3	186	23,1	351	31,4	595	27,6
Não realizada	34	18,6	7	14,3	168	20,8	319	28,5	528	24,5
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0
Radiografia de tórax										
Suspeito	141	77,0	38	77,6	569	70,9	825	73,8	1 573	73,1
Normal	03	1,6	00	0,0	16	2,0	29	2,6	48	2,2
Outra patologia	01	0,5	02	4,1	03	0,4	04	0,4	10	0,5
Não realizado	38	20,8	09	18,4	214	26,7	260	23,3	521	24,2
Total	183	100,0	49	100,0	802	100,0	1 118	100,0	2 152	100,0
Cultura de escarro										
Positiva	08	4,4	02	4,1	26	3,2	45	4,0	81	3,8
Negativa	03	1,6	00	0,0	09	1,1	13	1,2	25	1,2
Não realizada	172	92,3	47	95,9	771	95,7	1061	94,8	2051	95
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0
Teste tuberculínico										
Não reator ^b	08	4,5	00	0,0	29	3,6	74	6,7	111	5,2
Reator fraco ^c	00	0,0	00	0,0	13	1,6	23	2,1	36	1,7
Reator forte ^d	11	6,2	00	0,0	41	5,1	245	22,1	297	13,9
Não realizado	159	89,3	46	100,0	717	89,6	766	69,1	1 688	79,2
Total	178	100,0	46	100,0	800	100,0	1 108	100,0	2 132	100,0
HIV										
Positivo	08	4,4	00	0,0	20	2,5	06	0,5	34	1,6
Negativo	08	4,4	00	0,0	79	9,8	99	8,8	186	8,6
Em andamento	03	1,6	00	0,0	08	1,0	06	0,5	17	0,8
Não realizado	164	89,6	49	100,0	699	86,7	1 008	90,1	1 920	89,0
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0

^a Para os valores totais foram considerados apenas os campos válidos excluindo-se os registros sem preenchimento.

^b Reações entre 0 e 4 mm.

^c Reações entre 5 e 9 mm.

^d Reações maiores ou iguais a 10 mm.

Em quase 80,0% das notificações não houve registro de utilização da prova tuberculínica (PT). Entretanto, dos 342 indígenas submetidos a PT, 71,6% apresentaram reações fortes (> 10 mm). Em contrapartida, 21,4% (74/342) dos doentes indígenas não apresentaram reações (0 a 4 mm) (tabela 5.3.2).

Em 89,0% dos casos, não foi realizada a pesquisa anti-HIV. Entre os 237 com teste de HIV, a positividade foi de 14,3% (34/237). A positividade para brancos foi de

42,1% (8/19); para pardos, de 18,7% (20/107); para indígenas, de 5,4% (6/111); e para pretos não houve registro de realização desse exame (tabela 5.3.2).

Não houve registro de exames em contatos em mais da metade das notificações. Em contrapartida, havia registro de exame em pelo menos um contato em 50,3% dos casos notificados entre os indígenas (tabela 5.3.3). As baciloscopias de controle do segundo, quarto e sexto mês de tratamento não foram realizadas em 56,2%, 63,4% e 57,0% do conjunto de casos, respectivamente.

Tabela 5.3.3. Tratamento supervisionado, baciloscopias de acompanhamento e situação de encerramento em casos de tuberculose conforme raça/cor nos municípios do Amazonas no Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, 2001 a 2010.

Variável	Branca		Preta		Parda		Indígena		Total ^a	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Tratamento supervisionado										
Sim	102	55,7	20	40,8	442	54,8	493	44,1	1 057	49,0
Não	65	35,5	13	26,5	324	40,2	554	49,5	956	44,3
Ignorado	16	8,7	16	32,7	40	5,0	72	6,4	144	6,7
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0
Baciloscopia segundo mês										
Positiva	3	2,1	1	3,0	36	5,6	12	1,3	52	3,0
Negativa	71	49,7	16	48,5	353	54,9	279	29,6	719	40,8
Não realizada	69	48,3	16	48,5	254	39,5	651	69,1	990	56,2
Total	143	100,0	33	100,0	643	100,0	942	100,0	1 761	100,0
Baciloscopia quarto mês										
Positiva	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,1	2	0,1
Negativa	58	40,8	14	45,2	314	51,7	234	25,5	620	36,5
Não realizada	84	59,2	17	54,8	292	48,1	684	74,4	1 077	63,4
Total	142	100,0	31	100,0	607	100,0	919	100,0	1 699	100,0
Baciloscopia sexto mês										
Positiva	0	0,0	0	0,0	2	0,3	1	0,1	3	0,2
Negativa	69	50,7	14	46,7	348	57,0	291	32,0	722	42,8
Não realizada	67	49,3	16	53,3	261	42,7	616	67,8	960	57,0
Total	136	100,0	30	100,0	611	100,0	908	100,0	1 685	100,0
Exame de contatos										
Realizado	60	32,8	14	28,6	322	40,0	563	50,3	959	44,5
Não realizado	123	67,2	35	71,4	484	60,0	556	49,7	1 198	55,5
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0
Situação de encerramento										
Cura	120	65,6	35	71,4	512	63,5	842	75,2	1 509	70,0
Abandono	23	12,6	7	14,3	105	13,0	80	7,1	215	10,0
Óbito por tuberculose	7	3,8	0	0,0	30	3,7	31	2,8	68	3,2
Óbito/outra causa	3	1,6	1	2,0	7	0,9	9	0,8	20	0,9
Transferência	16	8,7	3	6,1	84	10,4	89	8,0	192	8,9
Tuberculose multirresistente	5	2,7	0	0,0	2	0,2	29	2,6	36	1,7
Sem informação	9	4,9	3	6,1	66	8,2	39	3,5	117	5,4
Total	183	100,0	49	100,0	806	100,0	1 119	100,0	2 157	100,0

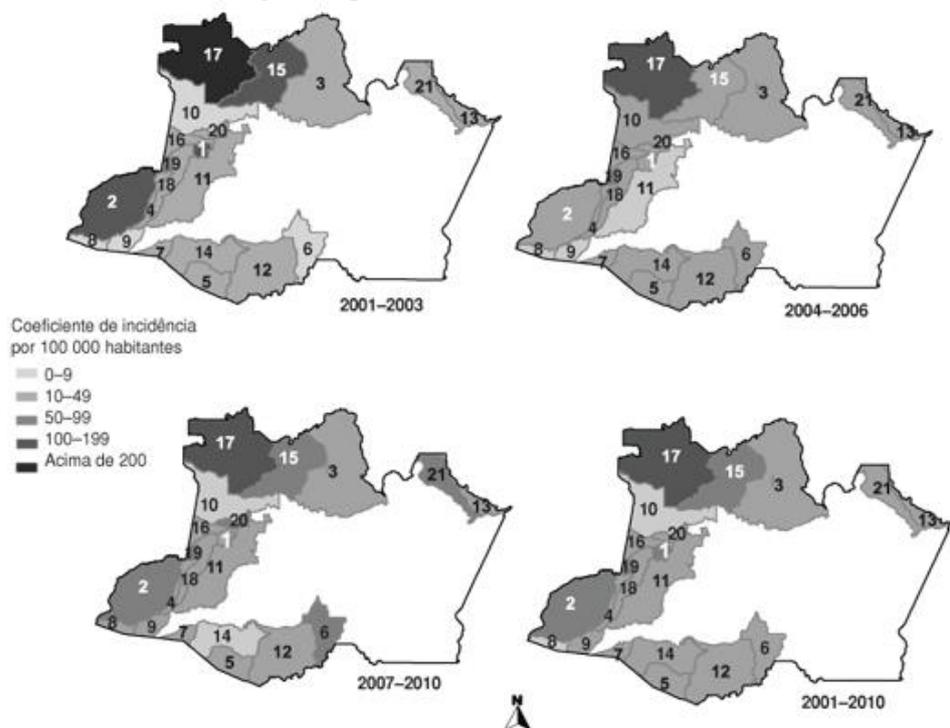
^a Para os valores totais foram considerados apenas os campos válidos, excluindo-se os registros sem preenchimento.

Em 49,0% das notificações, foi informado o regime de tratamento supervisionado. A maior proporção foi reportada em brancos (55,7%) e a menor, em pretos (40,8%) (tabela 5.3.3).

Em 117 casos, não havia informação relativa à situação de encerramento. A alta por cura foi reportada em 70,0% do total de casos, destacando-se que esse percentual foi maior entre os indígenas (75,2%). O menor percentual de abandono também foi registrado entre os indígenas (7,1%). Os óbitos por tuberculose e por outras causas somaram 4,1% de todos os desfechos, todavia houve maior concentração entre brancos (5,4%) e pardos (4,6%). A tuberculose multidroga resistente foi registrada em 36 casos, dentre os quais 29 (80,6%) foram reportados em indígenas (tabela 5.3.3).

Como mostra a figura 5.3.1, no primeiro triênio, as maiores incidências de tuberculose foram observadas em São Gabriel da Cachoeira (SGC) (> 200/100 000 habitantes), seguidas por Amaturá, Atalaia do Norte e Santa Isabel do Rio Negro (faixa de 100 a 199/100 000 habitantes).

Figura 5.3.1. Distribuição das taxas médias de incidência da tuberculose nos 21 municípios do Estado do Amazonas que integram o Arco Norte da faixa de fronteira do Brasil, 2001 a 2010^a.



^a Municípios: 1 – Amaturá; 2 – Atalaia do Norte; 3 – Barcelos; 4 – Benjamin Constant; 5 – Boca do Acre; 6 – Canutama; 7 – Envira; 8 – Guajará; 9 – Ipixuna; 10 – Japurá; 11 – Jutai; 12 – Lábrea; 13 – Nhamundá; 14 – Pauini; 15 – Santa Isabel do Rio Negro; 16 – Santo Antônio do Içá; 17 – São Gabriel da Cachoeira; 18 – São Paulo de Olivença; 19 – Tabatinga; 20 – Tonantins; 21 – Urucará.

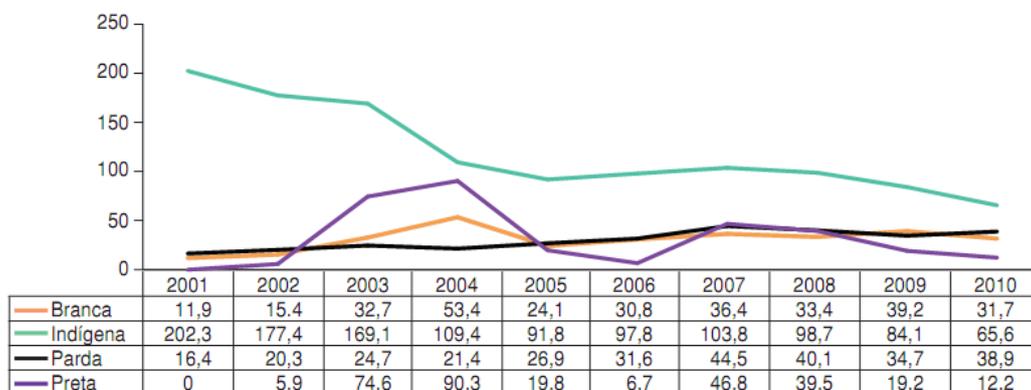
No segundo triênio, houve redução da incidência na maioria das localidades, entretanto SGC apresentou taxa acima de 100/100 000 habitantes.

No último período, houve piora da situação em Atalaia do Norte, Canutama, Nhamundá, Santa Isabel do Rio Negro, Tabatinga e Tonantins, que reportaram incidências na faixa de 50 a 100 casos/100 000 habitantes.

Apesar de SGC ter apresentado as maiores incidências ao longo de todo o período (figura 5.3.1), observou-se redução de 348,8 no primeiro triênio para 163,8 no segundo e para 125,7/100 000 habitantes no último quadriênio. Já Tabatinga, apesar de ter apresentado incidências na faixa de 50 a 100/100 000 habitantes nos diferentes períodos analisados (figura 5.3.1), registrou aumento de 59,0 no primeiro triênio para 95,3 no segundo e 98,7/100 000 no último quadriênio.

A incidência segundo raça/cor foi maior entre os indígenas ao longo do período, variando de 202,3 em 2001 a 65,6 em 2010 (média 114,8/100 000). Embora tenham sido registrados poucos casos entre os pretos, a incidência nesse grupo nos anos de 2003 e 2004 superou os valores entre os brancos e os pardos (figura 5.3.2).

Figura 5.3.2. Incidência de tuberculose nos 21 municípios do Amazonas que integram o Arco Norte da faixa de fronteira conforme raça/cor, 2001 a 2010.



A análise multivariada revelou que os pacientes com tuberculose que não realizaram ou que realizaram apenas uma das baciloscopias de controle do segundo, quarto e sexto mês apresentaram quase 12 vezes mais chances de abandonar o tratamento quando comparados aos que realizaram duas ou mais (tabela 5.3.4).

Tabela 5.3.4. Análise multivariada para identificar preditores de abandono do tratamento de tuberculose nos municípios do Estado do Amazonas que integram o Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil.

Variável	No.	OR bruto	P	IC80%	OR ajustado	P	IC95%
Baciloscopias							
≥ 2 ^a	733						
0 ou 1	1 471	5,9	0,000	4,4 a 8,0	11,9	0,000	7,4 a 19,2
Raça/cor							
Branca ^a	189						
Preta	53	1,1	0,882	0,6 a 1,9	—	—	—
Parda	801	1,0	0,985	0,7 a 1,4	—	—	—
Indígena	1 161	0,5	0,004	0,4 a 0,7	—	—	—
Tipo de entrada							
Caso novo ^a	2 040						
Recidiva	111	0,9	0,608	0,5 a 1,3	0,9	0,761	0,4 a 1,8
Reingresso	53	3,4	0,000	2,2 a 5,0	3,0	0,002	1,5 a 5,9
Região							
Parima Alto ^a	875						
Oiapoque Tumucumaque	124	2,0	0,053	1,3 a 3,0	1,8	0,074	0,9 a 3,6
Vale Acre Purus	302	3,4	0,000	2,6 a 4,5	3,9	0,000	2,5 a 6,0
Alto Solimões	811	3,2	0,000	2,5 a 4,0	6,7	0,000	4,6 a 9,8
Sexo							
Feminino ^a	934						
Masculino	1 270	1,1	0,430	0,9 a 1,3	1,0	0,905	0,8 a 1,4
Faixa etária (anos)							
0 a 14 ^a	212						
15 a 24	402	1,5	0,153	1,0 a 2,3	1,4	0,271	0,8 a 2,7
25 a 44	687	1,5	0,142	1,0 a 2,2	1,4	0,232	0,8 a 2,6
45 a 64	540	1,7	0,077	1,1 a 2,4	1,6	0,128	0,9 a 2,9
≥ 65	340	1,4	0,236	0,9 a 2,1	1,4	0,277	0,8 a 2,7
Zona de residência							
Urbana ^a	1 088	0,7	0,003	0,5 a 0,8	—	—	—
Rural	1 013	0,7	0,003	0,5 a 0,8	—	—	—
Periurbana	40	1,0	0,959	0,5 a 1,8	—	—	—

^a Categoria de referência.

Os casos notificados nas sub-regiões do Alto Juruá, Vale Acre Purus e Alto Solimões apresentaram chances maiores e significativas de abandono do tratamento quando comparados aos da sub-região Parima Alto Rio Negro. Na sub-região do Alto Solimões, as chances de abandono foram aproximadamente sete vezes maiores (tabela 5.3.4).

Os casos que deram entrada no sistema por reingresso pós-abandono apresentaram três vezes mais chances de não concluir o tratamento em relação aos casos novos (tabela 5.3.4).

5.4 Discussão

Nossos resultados revelaram que, nos municípios avaliados, os indígenas concentraram a quase totalidade dos casos de tuberculose multidroga resistente notificados na última década, as maiores incidências, aproximadamente metade dos óbitos e mais da metade dos casos novos. A maior parte dos casos foi reportada nos homens, porém a razão entre os sexos foi sutilmente inferior à reportada na literatura (WHO, 2009; Brasil, 2011).

Embora a maior parte dos casos tenha se concentrado nos indivíduos de 25 a 44 anos em todas as categorias de raça/cor, a proporção de casos (10,3%) entre os menores de 15 anos superou em aproximadamente duas vezes os padrões esperados pelo Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2011). Ademais, foi possível verificar que a ampla maioria dos casos em menores de 15 anos concentrou-se em indígenas. A presença da tuberculose em crianças indica transmissão ativa do *Mycobacterium tuberculosis*, decorrente de contato com adultos bacilíferos, sugerindo que o serviço de saúde enfrenta dificuldades para realizar o adequado controle dos contatos nas comunidades. Além disso, não se pode ignorar as dificuldades enfrentadas para a realização do correto diagnóstico nesse grupo etário, o que pode resultar em superestimação dos registros (Basta et al., 2010).

No que diz respeito ao local de residência, destacaram-se os fatos de que aproximadamente metade dos casos eram oriundos da zona rural e de que, dentre os casos da zona rural, 80% eram indígenas, indicando que as aldeias despontaram como cenário de disseminação da tuberculose. Isso parece-nos relevante, pois a área rural desses municípios situa-se na faixa de fronteira internacional do Brasil com Colômbia-Peru-Venezuela. Ali vivem quase 90 etnias indígenas, caracterizadas por um milenar sistema de articulação político-econômico, o qual preserva, até os dias de hoje, uma importante diferenciação linguística e cultural, que ultrapassa os atuais limites geopolíticos demarcados pelos países que compõem essa região (Lucena et al., 2009).

Observamos que, em aproximadamente um quarto dos casos, não foram realizadas baciloscopias de escarro e radiografias de tórax. Além disso, não se registrou o uso da cultura de escarro em mais de 90% das notificações, o que sugere uma subutilização desses exames. Esses achados podem estar relacionados às dificuldades de acesso aos

serviços de diagnóstico e tratamento ou à reduzida oferta de exames na região de estudo.

No caso das baciloscopias, a não realização pode estar associada ao considerável percentual de casos em crianças, idosos e indígenas, nos quais a coleta de escarro é de difícil operacionalização. Por último, esses achados podem ser resultado de diagnósticos eminentemente clínico-epidemiológicos, a exemplo do relatado em outros estudos conduzidos na Amazônia (Basta et al., 2010; Rios et al., 2013). Apesar da não realização da prova tuberculínica em grande parte dos casos, destaca-se que a ampla maioria das reações acima de 10 mm foi reportada nos indígenas, confirmando a elevada prevalência de infecção nessa população (Sousa et al., 1997; Rios et al., 2013). Ao mesmo tempo, destacou-se a alta proporção de não reatores nos indígenas. Alguns autores sustentam (Araújo et al., 2004; Zembruski et al., 2010) que a não reação a PT pode estar ligada à deficiência na resposta imune celular e à maior suscetibilidade ao adoecimento por tuberculose nessas populações.

A pesquisa da coinfeção tuberculose/HIV também se mostrou limitada. Ainda assim, observamos que, entre os casos testados, a positividade alcançou expressivos 14,3%. Desse total, 60% dos casos foram notificados em Tabatinga, sugerindo que a coinfeção desponta como um importante problema na região. Nossos achados reforçam dados divulgados pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) que colocam Tabatinga entre os municípios com as maiores taxas de incidência e mortalidade por AIDS no país (Brasil, 2012; AMAZON AIDS, 2012; Benzaken et al., 2012).

Muito embora o Programa Nacional de Controle da Tuberculose assegure a distribuição gratuita de medicamentos para o tratamento dos pacientes diagnosticados e recomende o tratamento supervisionado para 100% dos casos (Brasil, 2011), mais da metade dos doentes na região estudada foram submetidos a tratamento sob regime auto administrado. Para além dessa constatação, verificou-se que as baciloscopias de controle do segundo, quarto e sexto mês do tratamento foram pouco empregadas, sobretudo entre os indígenas.

Ademais, o exame de contatos foi realizado em menos da metade dos casos. Esses achados expõem as dificuldades dos serviços locais de saúde para acompanhar adequadamente os doentes em tratamento em regiões de fronteira (Silva-Sobrinho et al., 2012). Ainda que a cura tenha sido informada na maioria dos casos, os valores registrados ficaram abaixo dos 85% preconizados pela Organização Mundial da Saúde

(OMS). O abandono do tratamento também se distanciou da meta recomendada (máximo 5%) (Brasil, 2011). Conforme assinalam Rios et al. (2013), pode-se presumir que, nessa região, os casos em tratamento não foram adequadamente acompanhados até que fosse possível constatar a cura da doença, dando a entender que a alta do sistema ocorreu ao término do tratamento sem a devida comprovação bacteriológica.

Ao analisar a distribuição das taxas de incidência por tuberculose ao longo de todo o período, de modo geral, observou-se redução gradual no conjunto de municípios, notadamente em SGC. Por outro lado, em Tabatinga, a taxa de incidência praticamente duplicou do primeiro para o último período, sugerindo deterioração nas medidas de controle da doença naquela localidade.

Conforme assinalado em outros contextos (Melo et al., 2012; Orellana et al., 2012), nossos dados demonstraram nítida disparidade entre as taxas de tuberculose reportadas nos indígenas em contraste com as demais categorias de raça/cor, ratificando a maior vulnerabilidade dos indígenas ao adoecimento por tuberculose. As elevadas taxas de adoecimento parecem estar associadas a pobreza, falta e/ou limitação de acesso aos serviços de saúde, uso frequente de álcool, deficiências nutricionais e presença de comorbidades (Basta et al., 2006; Nava-Aguilera et al., 2009; Basta et al., 2010; Zevallos et al., 2010; Ladefoged et al., 2011).

Apesar do recorte étnico-racial de nossa investigação, reconhecemos que a categoria indígena aqui empregada não é capaz de sumarizar toda a diversidade étnica e sociocultural existente na região. Seguramente, a experiência de adoecimento por tuberculose foi influenciada pelas trajetórias de contato com a sociedade como um todo e apresenta diferentes expressões entre os grupos nativos da região. Devido a esse fato, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados aqui apresentados.

Outro ponto a ser considerado são as divergências existentes entre as explicações provenientes da medicina tradicional indígena e os conceitos de transmissibilidade da tuberculose, oriundos do modelo biomédico, no qual profissionais de saúde fundamentam intervenções curativas e abordagens educativas. Enquanto a medicina tradicional indígena associa a transmissão da tuberculose ao contato indireto entre pessoas socialmente distantes (preferencialmente inimigos/adversários) em locais públicos e abertos, o modelo biomédico vincula a transmissão a espaços fechados, sem iluminação natural, sem ventilação, com aglomeração de pessoas, e ao contato interpessoal, preferencialmente em ambiente intradomiciliar (Basta et al., 2010). Essas

divergências podem criar dificuldades para se lograr adesão ao tratamento da tuberculose, assim como para implementar intervenções efetivas nas comunidades.

Nossos achados também confirmaram a importância da realização sistemática das baciloscopias de controle do segundo, quarto e sexto mês para o adequado acompanhamento dos casos e a consequente redução do abandono do tratamento, na medida em que doentes que não realizaram ou que realizaram apenas uma baciloscopia apresentaram, em relação aos que realizaram duas ou mais, chances quase 12 vezes maiores de abandonarem o tratamento.

A exemplo de outros estudos (Galiano et al., 2005; Herrero et al., 2011; Garrido et al., 2012; Marx et al., 2012), nossa investigação também evidenciou associação entre reingresso no sistema e abandono do tratamento, pois indivíduos com história de abandono prévio apresentaram três vezes mais chances de não concluir o tratamento quando comparados aos casos novos. Além desse aspecto, o abandono do tratamento pode estar frequentemente associado à percepção negativa da atenção ofertada pelos profissionais de saúde aos usuários; a fatores socioeconômicos, como morar só, estar desempregado, ter emprego informal e baixa escolaridade; e a fatores clínico-epidemiológicos, como alcoolismo, uso de drogas ilícitas e algumas comorbidades, sobretudo AIDS (Waisbord, 2004; Pineda et al., 2005; Galiano et al., 2005; Herrero et al., 2011; Garrido et al., 2012; Naidoo et al., 2013).

Apesar de as sub-regiões Alto Juruá, Vale Acre Purus e Alto Solimões terem apresentado chances significativas de abandono do tratamento em comparação à sub-região Parima Alto Rio Negro, destacou-se o fato de que a sub-região do Alto Solimões apresentou a maior das diferenças, com chances aproximadamente sete vezes maiores de abandono. Deve-se frisar que na sub-região do Alto Solimões está situado o município de Tabatinga, cujas taxas apresentaram-se em elevação ao longo do período analisado. Tabatinga é considerada cidade-gêmea de Letícia, na Colômbia, que juntamente com Santa Rosa, no Peru, formam a tríplice fronteira internacional Brasil-Colômbia-Peru. Essa região apresenta algumas características que favorecem a disseminação de doenças transmissíveis, dentre as quais destacam-se: livre mobilidade de pessoas em ambos os lados da fronteira (sobretudo populações indígenas); diferenças na qualidade e no acesso aos serviços de saúde; presença maciça do tráfico de drogas e armas, conflitos armados; prostituição e disseminação de doenças sexualmente transmissíveis, especialmente HIV/AIDS (Peiter, 2007; AMAZONAIDS, 2012; Benzaken et al., 2012).

O controle da tuberculose em regiões de fronteira ainda se impõe como um tema bastante desafiador (Fitchett et al., 2011; Silva-Sobrinho et al., 2012), pois, em muitos casos, apesar da contiguidade territorial entre as cidades desses países, na prática elas encontram-se administrativamente separadas, operando sistemas de saúde diversos (Peiter, 2007; Giovanella et al., 2007; Dal Prá et al., 2007; Braga et al., 2011; Levino & Carvalho, 2011). Porém, conforme sustentam Levino e Carvalho (2011), em recente análise acerca da conformação dos sistemas de saúde na tríplice fronteira Brasil-Colômbia-Peru, apesar da inerente complexidade operacional e das divergências existentes entre os sistemas de saúde desses países, a implementação de estratégias de saúde que visem à integração dos mesmos é possível, principalmente no que concerne à oferta de ações de saúde voltadas ao primeiro nível de assistência.

Apesar das limitações relativas à cobertura, à completude e à validade dos dados secundários no Brasil, como é fartamente reportado na literatura (Bierrenbach et al, 2010; Oliveira et al., 2012), foi possível demonstrar que taxas elevadas de incidência por tuberculose são relativamente comuns na porção amazense do Arco Norte da fronteira internacional do Brasil, sobretudo em indígenas. Adicionalmente, foram evidenciados importantes preditores relativos ao abandono do tratamento da tuberculose.

Devido à relevância epidemiológica da tuberculose na região em estudo, reforça-se a necessidade de mais investigações que não só ampliem, mas que aprofundem o conhecimento sobre fatores associados ao abandono do tratamento e a outros preditores da morbimortalidade. Por fim, dadas as especificidades socioculturais dessas populações e o precário controle da doença em espaços diferenciados, como, por exemplo, o Arco Norte da região de fronteira internacional do Brasil, torna-se cada vez mais evidente a necessidade de estratégias específicas e integradas por parte das autoridades sanitárias que visem ao equacionamento desse importante e negligenciado problema de saúde pública.

Financiamento. O projeto teve apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 479746/2011-7) e do Projeto Saúde e Condições de Vida de Povos Indígenas na Amazônia, Programa de Apoio a Núcleos de Excelência — PRONEX/FAPEAM/CNPq, Edital 003/2009.

Conflito de interesses. Nada declarado pelos autores.

6. ARTIGO 2 – Fatores associados ao adoecimento por tuberculose na Amazônia: um estudo caso-controle na região da fronteira entre Brasil e Colômbia

6.1 Introdução

A despeito de todos os esforços dispensados para o controle da tuberculose (TB), que incluem a redução das taxas de prevalência e mortalidade, da ordem de 37% e 45%, respectivamente em todo planeta – dados comparativos entre o período de 1990 a 2012, a enfermidade permanece como desafio para a saúde pública. Dados da Organização Mundial da Saúde revelam que em 2012 houve a detecção de 8,6 milhões de casos novos e 1,3 milhões de mortes, devido à tuberculose (WHO, 2013).

O adoecimento por tuberculose tem sido associado a fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente como relatam inúmeros estudos de diversos países (Lienhardt et al., 2005), e muitos consideram que indivíduos de minorias étnicas, usuários de drogas e álcool, sem-teto, HIV positivos e doentes com AIDS e jovens do sexo masculino tem um maior risco de adoecerem por tuberculose (Melo et al., 2012; Brasil, 2011; Lindoso & Lindoso, 2009; Lönnroth K et al., 2008), sobretudo de infecção por transmissão recente (Nava-Aguilera et al., 2009).

O Brasil encontra-se entre os 22 países que concentram 82% dos casos de tuberculose no mundo (WHO, 2013), apesar da diminuição gradual das taxas de incidência nas últimas décadas (Guimarães et al., 2012).

A distribuição da TB no Brasil não é homogênea, existem particularidades regionais que influenciam a situação de saúde das populações. De acordo com dados do Ministério da Saúde as Regiões Norte e Sudeste, com coeficientes de incidência em 2013 de 45,2 e 37,1/100.000 habitantes, respectivamente, apresentaram valores superiores ao encontrado para o país que foi de 35,4/100.000 habitantes. Com os estados do Amazonas (70,6), Rio de Janeiro (61,7) e Mato Grosso (50,6) respondendo pelos coeficientes de incidência mais elevados. No entanto, as capitais com maiores coeficientes foram Cuiabá (Região Centro-Oeste), Recife (Região Nordeste) e Porto Alegre (Região Sul) com 116,5/100.000, 100,5/100.000 e 99,5/100.000 habitantes, respectivamente (Brasil, 2014).

Esse trabalho integra um estudo maior que iniciou com a análise, realizada por Belo e colaboradores (2013), da situação da TB nos municípios do estado do Amazonas

que pertencem a faixa de fronteira internacional do Brasil no período de 2001 a 2010, demonstrando as taxas elevadas de incidência de TB nesses municípios, sobretudo nas populações indígenas, e os fatores que estavam associados ao abandono do tratamento como a não realização de baciloscopia de acompanhamento dos casos, o reingresso após abandono de tratamento e residir na sub-região do Alto Solimões do Arco Norte da faixa de Brasil .

Esses achados demonstraram a situação de saúde das populações ali residentes e corroboram observações anteriores nessa região fronteira notadamente com relação às doenças transmissíveis e seu controle pelos serviços de saúde locais (Levino & Carvalho, 2011, Peiter, 2007).

Belo e colaboradores (2013) demonstraram, ainda, em seu estudo que as taxas de incidência de TB no município de Tabatinga cresceram de 59,0/100000 no triênio 2001-2003, para 95,3/100000 no triênio 2004-2006 e para 98,7/100000 no quadriênio 2007-2010.

A tríplice fronteira Brasil, Colômbia e Peru, particularmente entre os municípios de Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia), apresenta intensa mobilidade no que tange a circulação de pessoas e mercadorias como descrito para outras regiões de fronteira (Giovannella et al., 2007; Peiter, 2007), além de possuírem um forte contingente de população indígena e intenso fluxo migratório, fatores que podem explicar o aumento das taxas de tuberculose (Tollefson et al., 2013; Vanhomwagem et al., 2010; Zhong-Wei J et al., 2008).

Frente a esse cenário, e para entender a dinâmica de transmissão da TB nessa região, selecionamos os municípios de Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia) procurando identificar fatores clínicos, epidemiológicos, sociais e econômicos associados aos casos de tuberculose detectados, no período de setembro de 2012 a dezembro de 2013, no extremo norte do país na região da fronteira entre Brasil e Colômbia.

6.2 População e Métodos

Conformaram a área de estudo os municípios de Tabatinga e Leticia, situados na região de fronteira entre o Brasil e a Colômbia.

Embora o município de Tabatinga tenha uma extensão territorial de 3.225 km² e seja a localidade de menor área geográfica (dentro os municípios que integram o Arco

Norte da Fronteira internacional do Brasil, no estado do Amazonas), ele é o mais populoso dos municípios da sub-região do Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil denominada Alto Rio Solimões. Segundo dados do último censo nacional, Tabatinga tem uma população de 58.314 habitantes (IBGE, 2013), com densidade demográfica de 18 habitantes por km².

Diferentemente dos outros 20 municípios que conformam o Arco Norte da faixa de fronteira internacional do Brasil, em Tabatinga há maior concentração de população na área urbana (70,25%) em relação à rural (29,75%) (Belo et al., 2013).

Sua situação de cidade gêmea à Letícia, na Colômbia, e a proximidade com Santa Rosa, no Peru, cria um cenário favorável a uma expressiva mobilidade humana e condições apropriadas para intensa atividade econômica.

Por sua vez, o município de Letícia, capital do Departamento do Amazonas colombiano (na Colômbia os estados são denominados departamentos), apresenta uma extensão territorial de 5.829 km², e concentra mais da metade da população residente naquele estado, contando com 40.673 habitantes em 2013, o que representa uma densidade demográfica de 7 habitantes por km². À semelhança de Tabatinga, em Letícia observa-se intensa mobilidade humana e uma pulsante atividade comercial, baseada sobretudo na venda de produtos eletroeletrônicos, de perfumaria e de víveres, que atrai tanto brasileiros como peruanos.

Com a intenção de elucidar fatores associados ao adoecimento por TB, realizamos nessa região um estudo caso-controle de base populacional.

Foram considerados casos todos os doentes diagnosticados e que iniciaram tratamento para tuberculose, nos serviços de saúde nos municípios de Tabatinga e Letícia, independente da forma clínica, no período de 01 de setembro de 2012 a 31 de dezembro de 2013.

Para cada caso de TB incluído no estudo foram selecionados dois controles (razão 2:1), pareados por local de residência (na vizinhança à direita e à esquerda do domicílio do caso) e por faixa etária (0 a 14 anos; 15 a 24 anos; 25 a 44 anos; 45 a 64 anos e, 65 anos ou mais). Foram considerados controles, indivíduos que não apresentavam sinais e/ou sintomas de tuberculose no momento das entrevistas e que não haviam realizado tratamento para tuberculose nos 5 anos anteriores à data da entrevista.

Com apoio das coordenações municipais dos programas de controle da tuberculose (PCT) em Tabatinga e Letícia, os casos foram selecionados de forma prospectiva, durante o período em estudo. Assim que um caso novo de TB era

notificado aos PCT, a pesquisadora principal era informada para realizar uma visita domiciliar e uma entrevista semiestruturada com o caso identificado. Em momento oportuno, preferencialmente na mesma semana, também eram realizadas entrevistas com os controles elegíveis.

Os candidatos a controles foram interrogados sobre possíveis sintomas sugestivos de tuberculose antes de serem iniciadas as entrevistas. Aqueles que referiram qualquer sintoma sugestivo foram encaminhados para avaliação no serviço de saúde mais próximo à sua residência e não foram incluídos no estudo.

Todas as entrevistas, tanto para casos como para controles, foram realizadas com auxílio de um instrumento de coleta de dados padronizado (ANEXOS 1 e 2), que continha 64 questões organizadas em blocos, da seguinte maneira: Bloco 1 – dados para identificação do entrevistado (sexo, idade, nacionalidade, local de residência, se o mesmo era indígena ou não, escolaridade, estado civil); Bloco 2 – dados para caracterizar a escolaridade do entrevistado e do chefe do domicílio; Bloco 3 – dados para caracterizar a renda do entrevistado e a situação do domicílio (materiais empregados na infraestrutura da casa e a presença de bens de consumo duráveis); Bloco 4 – dados para caracterizar a história clínica (sinais e sintomas percebidos pelos casos de TB) e os antecedentes de saúde (presença de morbidades associadas, consumo de tabaco, álcool e drogas) dos casos e somente dados para caracterizar os antecedentes de saúde dos controles; Bloco 5 – dados para caracterizar a história epidemiológica da tuberculose entre o grupo investigado (presença de cicatriz vacinal BCG, história de contato com doente de TB, história anterior de tratamento para TB, conhecimentos acerca da transmissão, prevenção e tratamento da TB).

Em quatro casos diagnosticados em crianças, abaixo de 15 anos de idade, os pais e/ou responsáveis é que forneceram os dados para a entrevista. Em cinco casos provenientes de Tabatinga e em quatro de Leticia que evoluíram para óbito, as entrevistas foram realizadas com os familiares que acompanharam os doentes durante o tratamento.

Em 21 entrevistados de origem indígena (em um total de 105 entre casos e controles) que apresentaram dificuldades de comunicação/compreensão na língua portuguesa, as entrevistas foram realizadas com o auxílio de intérpretes que atuavam como agentes indígenas de saúde.

Em Tabatinga, 78,4% das entrevistas foram realizadas pela pesquisadora principal (134/171). As 37 restantes foram realizadas por quatro enfermeiros (dois que

atuavam nas equipes de saúde do município e dois nos polos base do Distrito Sanitário Especial Indígena – DSEI Alto Rio Solimões) que haviam sido treinados e pré testados pela pesquisadora principal antes do início da coleta de dados. A pesquisadora principal supervisionou diretamente a realização das cinco primeiras entrevistas realizadas pelos enfermeiros.

A maioria das entrevistas em Letícia foram realizadas por profissionais (que haviam sido treinados e pré testados pela pesquisadora principal antes do início da coleta de dados) e que atuam no programa municipal de controle da tuberculose. Em 8,3% das entrevistas realizadas na Colômbia, houve supervisão direta por parte da pesquisadora principal.

Com o objetivo de estimar a cobertura de nossas entrevistas e dimensionar a magnitude de possíveis vieses de seleção, foram também consultados os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) referentes aos casos notificados no município Tabatinga e os livros de registro de casos do programa de controle da tuberculose da Secretaria Municipal de Saúde de Leticia.

Os dados obtidos foram digitados e organizados em planilhas eletrônicas (Microsoft Excel) e analisados com o auxílio do software STATA (versão 10, Stata Corporation, College Station, TX).

A regressão logística condicional, univariada e multivariada, foi empregada para identificar os fatores associados com o adoecimento por TB na população em estudo. As variáveis que atingiram nível de significância $< 0,20$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Na análise multivariada, foi utilizado o método *backward*, no qual foram incluídas todas as variáveis que se mostraram associadas na análise univariada, sendo progressivamente excluídas aquelas variáveis que apresentaram menor significância estatística, até se chegar ao modelo final. Permaneceram no modelo final apenas as variáveis que apresentaram nível de significância $< 0,05$. A *odds ratio* (OR) e seu respectivo intervalo de confiança a 95% foi utilizada como medida de associação para apresentar os resultados.

O tamanho da amostra foi calculado considerando um poder estatístico de 80% para detectar uma diferença de 10 pontos percentuais nas exposições entre casos e controles, utilizando-se nível de significância estatística de 0,05. Assim sendo, seriam necessários incluir no estudo 90 casos e 180 controles.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ENSP em 07/12/2011: Parecer consubstanciado 302/11 e, em 15/07/2013 pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do conselho Nacional de Saúde: Parecer 333.326.

De acordo com as instruções contidas nas resoluções 466/2013 e 304/2000 do Conselho Nacional de Saúde, esta investigação obteve o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) após leitura atenta e comentada para cada entrevistado para sua anuência e assinatura. Nas entrevistas realizadas com menores de idade, o TCLE foi assinado pelo responsável legal.

6.3 Resultados

No período de estudo foram notificados pelo SINAN municipal de Tabatinga 67 casos novos de tuberculose, dos quais 60 (89,6%) foram incluídos em nosso estudo, uma vez que 3 recusaram-se a participar, 2 abandonaram o tratamento e não foram localizados, e 2 foram excluídos por não residirem no município de Tabatinga (Figura 6.3.1).

Dos 60 casos selecionados, 55 (91,6%) foram da forma pulmonar, 3 (5%) extrapulmonares, sendo um ganglionar e dois intestinais, 2 (3,3%) apresentaram forma mista com comprometimento pulmonar e pleural. Quanto a realização de exames, 56 realizaram baciloscopias, sendo que o resultado foi positivo em 73,3% (44/60) de todos os casos. Quatro casos não realizaram a microscopia direta de escarro. A cultura foi realizada em 48 casos, revelando uma positividade de 52%.

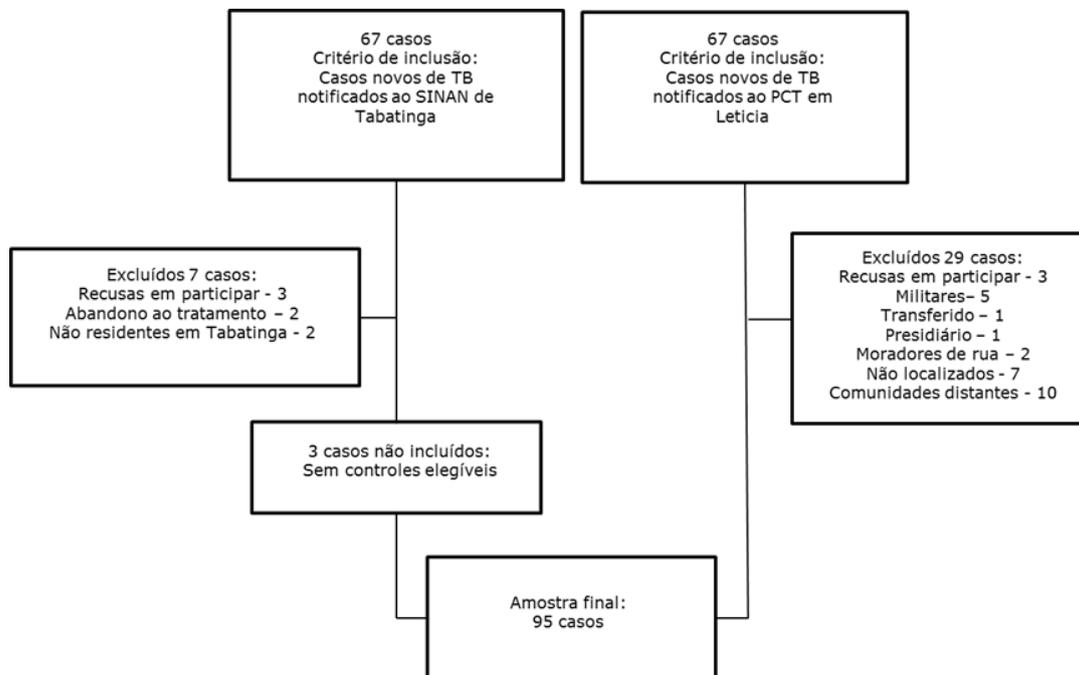
Curiosamente, em Leticia também foram notificados 67 casos novos, dos quais 38 (56,7%) foram entrevistados. Dificuldades para ter acesso aos pacientes para realização das entrevistas foram responsáveis pela maioria das perdas. Todos os casos selecionados apresentavam forma clínica pulmonar, realizaram baciloscopia do escarro, com positividade de 89,5%. A cultura foi realizada em 26 casos, o que representou uma positividade de 69,2%.

Ao final desse processo foram selecionados 98 casos para compor nossa amostra. No entanto, não foi possível encontrar controles elegíveis na vizinhança que obedecessem aos critérios de pareamento em três dos casos selecionados em Tabatinga. Além disso, para oito casos foi encontrado apenas um controle elegível, portanto compuseram a amostra final do estudo 95 casos e 182 controles (Figura 6.3.1).

Dentre os casos de TB incluídos em nosso estudo, a distribuição segundo faixa etária foi a seguinte: de 0 a 14 anos (n=4; 4,2% do total); de 15 a 24 anos (n=19; 20,0%); de 25 a 44 anos (n=33; 34,8%); de 45 a 64 anos (n=27; 28,4%) e maiores de 65 anos (n=12 casos;12,6%).

Dos nove casos que evoluíram para óbito, em apenas três a causa básica informada foi a tuberculose. Seis óbitos ocorreram em pessoas do sexo feminino, seis tinham idade variando entre 72 e 80 anos, e os outros três tinham 22, 32 e 42 anos, respectivamente. Em apenas um dos casos que evoluiu para óbito foi informada diabetes mellitus como morbidade associada. Em oito casos a forma clínica foi a pulmonar, e em uma mulher de 22 anos, indígena, foi informada a forma pulmonar e pleural. Cinco óbitos ocorreram em indígenas e quatro em pardos. Sete deles apresentaram baciloscopias positivas, seis deles realizaram cultura de escarro, sendo que em apenas quatro houve crescimento. Quatro doentes que evoluíram para óbito sequer completaram o primeiro mês de tratamento. Um doente faleceu no segundo mês, dois no quarto mês e dois após o quinto mês de tratamento.

Figura 6.3.1. Fluxograma para demonstrar o processo de seleção de casos de TB notificados em Tabatinga (Brasil) e Letícia (Colômbia), setembro de 2012 a dezembro de 2013.



Em relação à nacionalidade dos casos incluídos no estudo, 57 (58,2%) eram brasileiros, 35 (35,7%) colombianos, 3 (3,1%) peruanos residentes no Brasil e 3 (3,1 %) tinham dupla nacionalidade (Colômbia/Brasil) e residiam na Colômbia. Dos 182 controles 107 (58,8%) eram brasileiros, um deles residente na Colômbia; 71 (39,0%) eram colombianos, destes 7 residiam no Brasil; e 4 (2,2%) eram peruanos, 3 residentes no Brasil e 1 na Colômbia.

As análises univariadas que buscaram estabelecer associação entre fatores demográficos e socioeconômicos com o adoecimento por tuberculose demonstraram que, apesar de haver um maior número de casos em mulheres, o adoecimento por TB esteve mais associado aos homens (Tabela 6.3.1). De maneira análoga, a frequência de adoecimento entre indígenas (42,7%) foi menor que a observada em não indígenas, entretanto as chances do adoecimento foram duas vezes maiores entre indígenas (Tabela 6.3.1).

Os indivíduos sem escolaridade apresentaram praticamente seis vezes mais chances de adoecer em comparação aos indivíduos com mais de nove anos de estudo (Tabela 6.3.1).

No que diz respeito ao estado civil, não houve diferenças estatisticamente significativas no adoecimento entre indivíduos solteiros, viúvos e/ou separados em comparação aos indivíduos casados e/ou em união estável (Tabela 6.3.1).

Em domicílios onde residiam 6 ou mais pessoas, as chances de adoecimento foram quase duas vezes maiores do que em domicílios com até 5 pessoas. Nos domicílios com mais de 10 habitantes, as chances foram ainda maiores (Tabela 6.3.1).

Para os indivíduos cuja renda familiar foi de até um salário mínimo, as chances de adoecer foram quase duas vezes maiores do que para os indivíduos com renda acima de dois salários (OR = 1,92; IC 95% 1,07-3,44; p-valor < 0,028). A ausência de alguns bens de consumo nos domicílios, tais como antena parabólica (OR = 2,38; IC 95% 1,28-4,41; p-valor < 0,011), TV a cabo (OR = 2,67; IC 95% 1,11-6,41; p-valor < 0,027) e motocicleta (OR = 1,96; IC 95% 1,01-3,78; p-valor < 0,044) também estiveram associadas ao adoecimento por TB em nossa população de estudo (Tabela 6.3.1).

No entanto, as variáveis que dizem respeito à infraestrutura do domicílio, por exemplo ter água encanada dentro de casa e possuir banheiro para uso exclusivo da família não mostraram associação com o adoecimento por TB. Somente o fato de não haver fossa seca no domicílio é que revelou-se associado ao adoecimento na análise univariada (Tabela 6.3.1).

Tabela 6.3.1. Fatores demográficos e socioeconômicos associados a tuberculose - comparação entre casos e controles (análise univariada por meio de regressão logística condicional).

Variáveis	Casos		Controles		OR	IC	P valor
	N	%	N	%			
Sexo							
Feminino	50	52,6	122	67,0			
Masculino	45	47,4	60	33,0	1,88	1,11-3,17	0,018
Indígena							
Não	54	56,8	120	65,9			
Sim	41	43,2	62	34,1	2,17	0,98-4,84	0,057
Escolaridade							
9 ou mais anos de estudo	23	24,2	67	36,8			
Sem escolaridade	20	21,1	18	9,9	5,97	2,03-17,58	0,001
1 a 4 anos de estudo	27	28,4	52	28,6	2,25	0,95-5,29	0,063
5 a 8 anos de estudo	25	26,3	45	27,4	1,78	0,84-3,78	0,129
Estado Civil							
Casado/União estável	54	56,8	111	61,0			
Solteiro	28	29,5	42	23,1	1,56	0,78-3,11	0,201
Viúvo/Separado	13	13,7	29	15,9	0,94	0,44-1,99	0,873
Renda do domicílio							
2 ou mais salários	25	27,8	75	41,9			
Até 1 salário mínimo	65	72,2	104	58,1	1,92	1,07-3,44	0,028
Nº de pessoas							
1 a 5	37	39,0	91	51,1			
6 a 10	46	48,4	73	40,1	1,70	1,00-2,80	0,058
Acima de 10	12	12,6	16	8,8	2,32	0,90-6,07	0,087
Água encanada							
Sim	44	46,3	92	50,5			
Não	51	53,7	90	49,5	1,29	0,60-2,80	0,512
Banheiro exclusivo							
Sim	76	80,0	150	82,4			
Não	19	20,0	32	17,6	1,25	0,53-2,94	0,607
Fossa seca							
Sim	28	29,5	73	40,1			
Não	67	70,5	109	59,9	1,91	1,00-3,66	0,050
TV a cabo							
Sim	12	12,6	41	22,5			
Não	83	87,4	141	77,5	2,67	1,11-6,41	0,027
Antena parabólica							
Sim	34	35,8	94	51,6			
Não	61	64,2	88	48,4	2,38	1,28-4,41	0,011
Máquina de lavar roupas							
Sim	33	34,7	82	45,1			
Não	62	65,2	100	54,9	1,70	0,92-3,16	0,088
Computador							
Sim	15	15,8	47	25,8			
Não	80	84,2	135	74,2	1,91	0,95-3,80	0,066
Telefone celular							
Sim	69	72,6	146	80,2			
Não	26	27,4	36	19,8	1,79	0,88-3,66	0,107
Moto							
Sim	36	37,9	88	48,4			
Não	59	62,1	94	51,6	1,96	1,01-3,78	0,044
Canoa							
Sim	16	16,8	39	21,4			
Não	79	83,2	143	78,6	2,01	0,81-4,98	0,130

No que diz respeito aos antecedentes de saúde dos sujeitos da pesquisa, a análise univariada revelou que pessoas sem cicatriz vacinal BCG apresentaram chances quatro vezes maiores de adoecimento por tuberculose (Tabela 6.3.2). Pessoas que referiram tratamento anterior para tuberculose também apresentaram quatro vezes mais chance de adoecer novamente por TB (Tabela 6.3.2).

Indivíduos com história de contato com doentes de TB na família nos últimos dois anos e há mais de dois anos apresentaram nove e duas vezes mais chance de adoecer por TB, respectivamente, quando comparados às pessoas sem história de contato (Tabela 6.3.2).

O diabetes mellitus foi a única co-morbidade que mostrou associação com o adoecimento por TB na análise univariada, ainda assim apenas ao nível de significância 20% (Tabela 6.3.2).

No que diz respeito aos hábitos de vida, o consumo de drogas mostrou-se fortemente associado ao adoecimento por TB, sendo que os usuários de droga apresentaram quase sete vezes mais chance de adoecer de TB quando comparados aos não usuários (Tabela 6.3.2).

O hábito de fumar também esteve associado ao adoecimento por tuberculose, sendo possível observar até um efeito dose-resposta na análise univariada. Pessoas que referiram fumar de um a 10 cigarros por dia e pessoas que relataram fumar mais de 10 cigarros por dia apresentaram duas e três vezes mais chance de adoecer de TB, respectivamente, quando comparadas às pessoas não fumantes (Tabela 6.3.2).

O uso de mais de quatro doses de bebida alcoólica aumentou em duas vezes as chances de adoecer por TB, em comparação às pessoas que não alegaram ser usuárias de bebida alcóolica (Tabela 6.3.2).

Tabela 6.3.2. Antecedentes de tuberculose, co-morbidades, consumo de álcool, fumo e drogas associados a tuberculose – comparação entre casos e controles (análise univariada por meio de regressão logística condicional).

Variáveis	Caso		Controle		OR	IC	Pvalor
	N	%	N	%			
Cicatriz BCG							
Sim	64	74,4	157	90,2			
Não	22	25,6	17	9,8	4,21	1,75-10,17	0,001
História de TB no passado							
Não	88	92,6	178	97,8			
Sim	7	7,4	4	2,2	3,95	1,00-15,58	0,049
História de TB na família							
Não	58	63,0	150	83,3			
Há menos de 2 anos	14	15,2	6	3,3	9,25	2,62-32,66	0,001
Há mais de 2 anos	20	21,8	24	13,3	1,97	1,00-3,93	0,056
Diabetes							
Não	88	92,6	175	96,1			
Sim	7	7,4	7	3,9	2,13	0,71-6,43	0,179
Anemia							
Não	79	83,2	160	87,9			
Sim	16	16,8	22	12,1	1,59	0,77-3,27	0,208
Desnutrição							
Não	88	92,6	172	94,5			
Sim	7	7,4	10	5,5	1,47	0,52-4,16	0,468
Asma							
Não	89	93,7	171	94,0			
Sim	6	6,3	11	6,0	1,10	0,40-3,06	0,860
Malária							
Não	71	74,7	140	76,9			
Sim	24	25,3	42	23,1	1,12	0,55-2,27	0,762
Ira							
Não	81	85,3	161	88,5			
Sim	14	14,7	21	11,5	1,44	0,65-3,20	0,371
Fumo							
Não	45	47,4	112	61,5			
1 a 10 cigarros/dia	36	37,9	55	30,2	2,07	1,11-3,85	0,022
> 10 cigarros/dia	14	14,7	15	8,3	3,57	1,36-9,32	0,009
Bebida alcoólica							
Não	38	40,0	93	51,1			
1 a 4 doses	23	24,2	43	23,6	1,45	0,70-2,99	0,312
> 4 doses	34	35,8	46	25,3	2,01	1,08-3,77	0,028
Drogas							
Não	79	83,2	175	96,2			
Sim	16	16,8	7	3,8	6,95	2,29-21,01	0,001

Por fim, após controlar o efeito de todas as variáveis em conjunto, o modelo multivariado revelou que o adoecimento por TB esteve fortemente associado com história de contato com doente de tuberculose há menos de dois anos (OR = 19,80; IC 95% 4,36-89,88; p-valor < 0,000), com ausência de escolaridade (OR = 10,05; IC 95% 2,46-40,99; p-valor < 0,001) e com o uso de drogas (OR = 9,40; IC 95% 2,42-36,40; p-valor < 0,001). Além disso, foi possível verificar que o fato de o indivíduo ser indígena, ser portador de diabetes mellitus, residir em domicílio com mais de 10 pessoas, ser

usuário de mais de quatro doses de bebida alcoólica e não possuir antena parabólica também mostraram associação com o adoecimento por TB na região em estudo (Tabela 6.3.3).

Tabela 6.3.3. Fatores associados a tuberculose - Comparação entre casos e controles (análise multivariada por meio de regressão logística condicional).

Variáveis	Casos		Controles		OR	IC	P valor
	N	%	N	%			
Contato com doente de TB							
Não	58	63,0	150	83,3			
Atual/menos de 2 anos	14	15,2	6	3,3	19,80	4,36-89,88	0,000
Há mais de 2 anos	20	21,8	24	13,3	2,49	1,06-5,82	0,036
Escolaridade							
9 ou mais anos de estudo	23	24,2	67	36,8			
Sem escolaridade	20	21,1	18	9,9	10,05	2,46-40,99	0,001
1 a 4 anos de estudo	27	28,4	52	28,6	2,57	0,90-7,30	0,077
5 a 8 anos de estudo	25	26,3	45	24,7	1,85	0,74-4,64	0,188
Uso de Drogas							
Não	79	83,2	175	96,2			
Sim	16	16,8	7	3,8	9,40	2,42-36,40	0,001
Diabetes							
Não	88	7,4	175	96,1			
Sim	7	92,6	7	3,9	4,94	1,12-21,72	0,035
Nº de pessoas no domicílio							
1 a 5	37	39,0	93	51,1			
6 a 10	46	48,4	73	40,1	2,00	0,94-4,20	0,070
Acima de 10	12	12,6	16	8,8	4,10	1,10-15,20	0,035
Bebida alcoólica							
Não	38	40,0	93	51,1			
1 a 4 doses	23	24,2	43	23,6	2,14	0,76-6,00	0,150
Acima de 4 doses	34	35,8	46	25,3	3,42	1,41-8,32	0,007
Indígena							
Não	54	56,8	120	65,0			
Sim	41	43,2	62	34,1	3,20	1,03-9,67	0,043
Antena parabólica							
Sim	34	35,8	94	51,6			
Não	61	64,2	88	48,4	2,48	1,07-5,73	0,034

6.4 Discussão

Por meio desta investigação foi possível revelar alguns fatores relevantes que estiveram associados ao adoecimento por tuberculose, na região Amazônica, na fronteira entre Brasil e Colômbia, nos últimos dois anos. Os preditores mais importantes para o adoecimento por TB na região foram a história de contato recente com outro doente de TB, a ausência de escolaridade e o consumo de drogas. A presença de diabetes mellitus, a aglomeração no domicílio, o consumo elevado de bebidas

alcoólicas, a cor ou raça indígena e um menor poder aquisitivo também revelaram-se associados ao adoecimento por TB.

A história de contato recente com doentes de TB é um preditor conhecido que mostrou-se como mais importante fator associado em nosso estudo. É sabido que pessoas que estão expostas ao contato com doentes de TB, sobretudo os bacilíferos, tem mais chances de se infectar com o *Mycobacterium tuberculosis* e desenvolver TB ativa (Lacerda et al., 2014; Narasimhan et al., 2013; González-Martin, 2010; Morrison et al., 2008; Lienhardt et al., 2005; Lienhardt et al., 2003). Starke (1993) informa ainda que quando uma pessoa se encontra infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, o risco de desenvolver doença ativa varia conforme a idade, sendo mais elevado em crianças menores de 1 ano, sugerindo dessa maneira que medidas de controle sejam priorizadas entre esse grupo.

De modo análogo, a revisão de 13 estudos observacionais conduzida por Jeon & Murray (2008), na qual o risco de desenvolver TB foi 3 vezes maior nos pacientes diabéticos, em nosso estudo foi possível observar que os portadores de diabetes mellitus apresentaram quase cinco vezes mais chance de adoecer por TB, quando comparados aos não diabéticos.

Numa tentativa de explicar esse achado, Narasimhan et al. (2013) afirmam que 70% dos doentes em tratamento para diabetes, conhecidos no mundo, vivem em países de baixa renda, em áreas onde a TB tem caráter endêmico, incluindo Índia e África Sub-Saariana. Com o avanço das doenças crônicas no processo de transição epidemiológica, esse fenômeno também vem se expandindo no Brasil e na América Latina (Rathmann et al., 2004; Barros et al., 2011; Lacerda et al., 2014).

Embora tenhamos selecionado controles na vizinhança, fato que em teoria cria similaridade entre casos e controles no que diz respeito às exposições a fatores socioeconômicos, ambientais e relacionados aos hábitos de vida, nossas análises revelaram que a ausência de escolaridade, a aglomeração no domicílio, o consumo de drogas e de álcool e a ausência de antena parabólica (como uma aproximação de menor poder aquisitivo) estiveram associados ao adoecimento por TB. O pareamento por faixa etária não permitiu avaliar se a idade esteve associada ao adoecimento. Todavia, a concentração de um terço dos casos em adultos na faixa entre 25 a 44 anos está coerente com a literatura especializada (Belo et al., 2013; Ferraz & Valente, 2014; Brasil, 2014).

Neste estudo, a análise univariada demonstrou que tabagismo, notadamente o consumo acima de 10 cigarros por dia, esteve associado ao risco de adoecimento por

TB. Todavia, na análise multivariada quando houve ajuste pelo efeito das variáveis uso de drogas e álcool, provavelmente por uma possível correlação, não se detectou a mesma associação.

Por sua vez, o uso de drogas mostrou-se associado ao adoecimento por TB, tanto na análise uni como multivariada, tendo os usuários de droga quase dez vezes mais chances de adoecer do que os não usuários. A associação observada em nosso estudo é coerente com o relatado por diversos autores (Brasil, 2011; Nava-Aguilera et al, 2009; Lindoso et al, 2009; Van Soolingen et al, 1999). Entretanto, esse achado se reveste de especial interesse em uma região onde são registrados diversos problemas associados ao tráfico e ao consumo de drogas (AMAZON AIDS, 2012; Benzaken et al, 2012).

Assim como demonstrado em outros contextos (Brasil, 2011; Lönnroth et al, 2010; Nava-Aguilera et al, 2009; Lindoso et al, 2009; Lönnroth et al, 2008), o consumo de mais de 4 doses de bebida alcoólica também se mostrou associado ao adoecimento por TB. Alguns autores atribuem essa associação à ação direta do álcool sobre o sistema imunológico e/ou a uma ação indireta que afeta o estado nutricional, pois os etilistas apresentam, comumente, carências nutricionais. Em conjunto, esses fatores podem ser determinantes para os usuários de álcool serem mais susceptíveis à TB (Lienhardt et al, 2005). Além disto, etilistas estão sujeitos a não adesão ao tratamento.

Segundo Belo et al (2013) na região do Alto Rio Solimões (onde situa-se Tabatinga) as chances de abandonar o tratamento são cinco vezes maiores do que as registradas na região do Parima Alto Rio Negro. Em Tabatinga, o adoecimento por TB mostrou-se associado ao uso de álcool e drogas e também aos doentes com diabetes. É possível que ao menos em parte, as altas cifras de abandono, registradas em Tabatinga, possam estar associadas a essas características individuais.

Considerando os dados acima mencionados é admissível pensar que em nosso estudo não houve problemas relativos a superpareamento, pois foi possível detectar diferenças no risco de adoecimento por TB, quando se analisaram fatores socioeconômicos e sobretudo hábitos de vida, entre casos e controles.

Assim como revelado em nossa investigação, estudos recentes também têm demonstrado que as populações nativas da Amazônia e de outras partes do mundo tem maiores chances de adoecer por TB, quando comparados com não indígenas (Nava-Aguilera, 2009, Longhi et al., 2013; Tollefson et al., 2013, Narasimhan et al., 2013). Alguns estudos sugerem que fatores como pobreza, aglomeração de pessoas nas habitações, desnutrição, abuso de álcool e de tabaco, contribuem para a vulnerabilidade

desses grupos (Tollefson et al, 2013; Belo et al, 2013; Melo et al, 2012; Basta PC et al, 2010; Levino & Oliveira, 2007; Coimbra Jr & Basta, 2007; Escobar et al, 2001). Alguns dos fatores apontados pelos estudos citados também foram encontrados em nossa população de estudo.

Embora tenha-se observado maiores frequências (relativas e absolutas) de adoecimento em mulheres, a análise univariada demonstrou que o adoecimento por TB esteve associado ao sexo masculino, assim como relatado na maioria dos estudos realizados no Brasil e em outros países (Sacchi et al, 2013; Talarico, 2011; Menezes et al, 1998).

A associação da TB com baixas condições socioeconômicas também já foi reconhecida em vários estudos (Brasil, 2014; Gupta et al, 2011; Hargreaves, 2011; Lönnroth et al, 2010). Em nosso trabalho, a análise univariada demonstrou a associação com renda familiar menor que um salário mínimo e com ausência de alguns bens de consumo nos domicílios, tais como TV a cabo, antena parabólica, máquina de lavar roupas, moto e computador. A ausência desses materiais no domicílio pode indicar que essas famílias tenham um menor poder aquisitivo, e portanto um menor nível socioeconômico.

No entanto, no modelo multivariado esses mesmos fatores não apresentaram significância estatística, somente a ausência de antena parabólica. Ao que tudo indica esse equipamento não é um bem que está ao alcance financeiro de todos os domicílios visitados, sobretudo entre os casos. Isso sugere que a ausência de antena parabólica no domicílio pode refletir uma situação econômica menos favorável, ao menos na região em estudo.

A despeito dos achados ilustrativos, não podemos deixar de lembrar que tradicionalmente, os estudos caso-controle estão sujeitos a algumas limitações. Um dos principais problemas é o viés de seleção. Em nosso estudo, os casos incluídos na amostra e analisados não correspondem a totalidade dos doentes com TB nos municípios investigados. Um ponto positivo é que os casos foram selecionados a partir do diagnóstico e notificação aos serviços locais de saúde, de maneira prospectiva.

Deixaram de ser entrevistados 10 casos novos em Tabatinga (14,9%) e vinte e nove (43,3%) em Leticia, havendo dessa forma perdas expressivas. Além disso, os critérios de pareamento utilizados dificultaram a seleção de controles, ao ponto de 3 casos terem de ser excluídos das análises, devido a não localização de controles elegíveis para análise pareada. Diante disso, é admissível pensar que as estimativas de

associação entre as variáveis avaliadas e o adoecimento por TB poderiam ter sua direção alterada, no sentido de sub ou superestimar as associações identificadas ou mesmo mascarar associações não reveladas. Todavia, é importante frisar que nossos achados são coerentes com a literatura especializada. Isto nos permite inferir que nosso estudo teve validade interna.

Vale lembrar também que as informações coletadas sobre a presença de morbidades associadas foram auto referidas, e por essa razão podem estar sob efeito de viés de informação. Porém, acreditamos que se foi introduzido algum erro, esse foi não diferencial, pois esses dados foram coletados igualmente entre casos e controles. Apenas o diabetes mellitus mostrou associação com o adoecimento por TB. Possivelmente seu caráter crônico que requer tratamento contínuo a torne uma condição com mais facilidade de ser informada.

Outra limitação a ser considerada é que não foi possível realizar análise condicional com dados referentes a HIV, isto ocorreu porque pacientes portadores de HIV em Letícia se recusaram a participar do estudo. Como essa informação também foi auto referida, não foi possível identificar controles que relataram ser portadores de HIV. Em Tabatinga, três casos referiram ser portadores de HIV, correspondendo a um percentual de 4,5% do total de casos notificados no período (3/67) ou 5,0% dos entrevistados (3/60). Vale lembrar que um deles foi a óbito no último mês de nossa investigação.

Também entendemos que determinadas exposições podem ser mais facilmente lembradas por indivíduos doentes ou portadores de condições clínicas, nos estudos caso-controle, quando comparados com pessoas saudáveis. A condição acima descrita pode ocasionar viés de memória e distorcer algumas das estimativas. Um exemplo dessa situação pode ter ocorrido em relação à história de contato recente com doentes de TB. É provável que os entrevistados em tratamento para TB ativa (casos) tenham lembrado com mais facilidade de um possível contato com familiares que já adoeceram, do que pessoas sadias que não estavam em tratamento para tuberculose no momento das entrevistas (controles). A elevada OR em nosso estudo pode, ao menos em parte, ser atribuída a esse viés de memória. Apesar da possibilidade de ter havido viés de memória, a história de contato com doente de TB é um dos mais conhecidos preditores de adoecimento.

Conforme alertado por Lienhardt et al (2005), em estudos caso-controle o adoecimento pode comprometer a exposição, como é o caso do uso de tabaco e bebidas

alcoólicas, uma vez que doentes são orientados a interromper o uso dessas substâncias no período de tratamento. Portanto, apesar de interrogarmos os indivíduos quanto ao uso dessas substâncias na atualidade e no passado, utilizamos nas análises a informação sobre o número de cigarros e de doses de bebida que os mesmos costumavam consumir. Nossos achados não somente confirmaram a associação entre o uso dessas substâncias e o adoecimento por TB, como também revelaram um efeito dose-resposta.

Em resumo, nossas análises estão em consonância com estudos realizados em outras localidades do Brasil e do mundo, e puderam comprovar com rigor metodológico os fatores associados ao adoecimento por TB nos municípios situados na fronteira entre Brasil e Colômbia. Este estudo foi pioneiro ao estabelecer cooperação mútua entre duas localidades fronteiriças, semelhantes em suas vulnerabilidades. Destaca-se a distância geográfica dos grandes centros urbanos – fato que impacta no poder de resolutividade dos serviços de saúde – os problemas sociais decorrentes do tráfico e uso de drogas ilícitas, o fluxo migratório intenso e a presença de um grande contingente populacional indígena.

Nesse cenário, os preditores mais importantes para o adoecimento por TB identificados em nosso estudo são passíveis de intervenção, tanto na esfera dos serviços de saúde, quanto na esfera das políticas públicas.

Os serviços de saúde deveriam concentrar esforços na investigação dos contatos dos doentes de TB e lançar mão de estratégias de prevenção pertinentes, tais como a quimioprofilaxia. Por sua vez, para enfrentar a vulnerabilidade social, os governantes deveriam investir na melhoria das condições de vida da população, valorizando entre outros pontos a educação, a moradia e a segurança pública, sobretudo o controle do tráfico de drogas. Por fim, acreditamos que nossos achados podem ser úteis para o planejamento de ações, elaboração de estratégias para a prevenção do adoecimento por tuberculose e para o manejo adequado dos casos pelos serviços locais de saúde.

7. ARTIGO 3 - Padrões de transmissão de *Mycobacterium tuberculosis* na Amazônia, na região da fronteira entre Brasil e Colômbia

7.1 Introdução

Embora os indicadores de incidência e mortalidade por tuberculose (TB) tenham apresentado tendência de diminuição ao longo das últimas décadas (WHO, 2013), a enfermidade permanece como importante causa de adoecimento em algumas localidades da América Latina, sobretudo em regiões socioeconomicamente menos favorecidas, que incluem áreas situadas nas faixas de fronteira internacional (Belo et al., 2013; Braga et al., 2011; Peiter, 2007).

Conforme vem sendo descrito em estudos recentes, as incidências de tuberculose reportadas na região Amazônica, tanto no Brasil como em outros países, têm sido mais elevadas que as registradas em outras regiões. Alguns autores atribuem as altas incidências citadas à distância dos centros urbanos e a consequente dificuldade de acesso aos serviços de saúde, outros ao grande contingente de indígenas e as precárias condições de vida observadas entre as populações nativas que habitam a região (Rios et al., 2013; Machado-Filho, 2008; Levino & Oliveira, 2007).

O estudo caso-controle (Artigo 2 desta Tese) que buscou elucidar fatores associados ao adoecimento por TB na região da fronteira entre Brasil e Colômbia demonstrou que, nos últimos dois anos, o adoecimento esteve fortemente associado à história de contato com doente de tuberculose, à ausência de escolaridade e ao uso de drogas. Nesse cenário, ser portador de diabetes mellitus, ser indígena, ser usuário de mais de quatro doses de bebida alcoólica e residir em domicílio com mais de 10 pessoas também se configuraram como fatores de risco.

Os achados oriundos desta investigação são bastante ilustrativos e indicam que os fatores de risco identificados são passíveis de intervenção no âmbito da atenção básica e também podem ser modificados por políticas públicas destinadas à promoção de melhores condições de vida para a população.

Apesar do avanço no conhecimento sobre a situação epidemiológica e os fatores de risco para o adoecimento por TB na Amazônia, praticamente nada se sabe sobre os padrões de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* na região. Ampliar o

conhecimento acerca desses padrões poderá ser útil para identificar possíveis fontes de infecção e a partir daí tomar providências para quebrar a cadeia de transmissão.

Nessa perspectiva, este estudo teve como finalidade descrever os padrões de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* na região Amazônica, especificamente entre os doentes diagnosticados na fronteira entre Brasil e Colômbia, e contribuir para elaboração de estratégias destinadas ao controle da doença na área em investigação.

7.2 Materiais e Métodos

Este estudo faz parte de uma investigação mais ampla, denominada “*Tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão*” que foi realizada nos municípios de Tabatinga e Leticia, ambos situados no interior dos estados do Amazonas, na fronteira entre Brasil e Colômbia, respectivamente.

No período de 1º de setembro de 2012 a 31 de dezembro de 2013 foi realizado um estudo caso-controle nas localidades acima referidas, onde foram selecionados casos novos diagnosticados, que iniciaram tratamento para tuberculose, no período em estudo.

Com apoio das coordenações municipais dos programas de controle da tuberculose (PCT) em Tabatinga e Leticia, os casos foram selecionados de forma prospectiva. Assim que um caso novo de TB era notificado aos PCT, a pesquisadora principal era informada para realizar uma visita domiciliar e uma entrevista semiestruturada com o caso selecionado.

No contexto de nossa pesquisa, os doentes foram convidados a colher amostras de escarro para realização de exame direto (baciloscopia). As amostras *in natura* foram encaminhadas ao Laboratório de Fronteira (LAFRON), que é parte integrante da Secretaria Municipal de Saúde de Tabatinga e ao Laboratório de *Salud Publica*, parte integrante da *Dirección Departamental de Salud* do Amazonas, em Leticia.

Nos respectivos laboratórios, as amostras de escarro foram semeadas no meio de cultura Ogawa modificado, de acordo com a técnica de PKO (Salem et al., 2007). Os meios de cultura foram produzidos pelo Laboratório de Micobacteriologia do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), em Manaus/AM/Brasil. As amostras com crescimento de micobactérias foram transportadas para o Laboratório de Micobacteriologia do INPA, onde foi realizada a identificação molecular por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

No INPA, inicialmente foi realizada a extração do DNA das colônias identificadas e, em seguida, aplicada a técnica de PCR com a amplificação de um fragmento (245 pares de bases) da IS6110, confirmando que as cepas micobacterianas isoladas pertenciam ao Complexo *M. tuberculosis* (Figura no ANEXO 3).

Em seguida, foi procedida a genotipagem das cepas pelo método *Double Repetitive Element Polymerase Chain Reaction* (DRE-PCR), conforme descrito por Friedman et al (1995). Os padrões de bandas dos géis de eletroforese foram analisados por meio do software GelCompar II, versão 6.5 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium) e foram comparados de acordo com os grupos de pares de base, utilizando-se a média aritmética não ponderada e o coeficiente de Dice.

Dois ou mais isolados foram definidos como pertencentes a um cluster, quando os seus padrões eletroforéticos foram indistinguíveis. Nos doentes em que se identificou cepas com padrão em cluster, considerou-se que a TB foi adquirida por meio de infecção recente. Por outro lado, nos doentes em que foram isoladas cepas com padrões únicos, considerou-se que a TB manifestou-se clinicamente por meio de reinfeção endógena.

As características clínicas e epidemiológicas dos doentes com cepas isoladas com padrão em cluster foram comparadas com as características dos doentes com cepas isoladas em padrão único. Para tanto, realizou-se análise descritiva com apresentação de medidas de tendência central e dispersão para comparação entre os dois grupos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ENSP em 07/12/2011, recebendo o Parecer consubstanciado 302/11 favorável à sua realização. Recebeu também o Parecer 333.326 de aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, expedido em 15/07/2013.

7.3 Resultados

No período em estudo, foram notificados ao SINAN municipal de Tabatinga 67 casos novos de tuberculose, dos quais 63 realizaram baciloscopias, sendo que o resultado foi positivo em 79,4% (50/63). Dos quatro casos que não realizaram a microscopia direta de escarro, três foram notificados em crianças, com idades entre 3 e 8 anos. Em Tabatinga foi possível realizar a semeadura e o cultivo em 54 amostras de escarro, o que representa 85,7% (54/63) do total de baciloscopias realizadas. Dentre as 54 amostras que foram cultivadas, registrou-se uma positividade de 50,0% (n=27). Dos

27 casos para os quais houve crescimento de colônias de *Mycobacterium tuberculosis*, em 24 (88,9%) foi possível realizar a genotipagem. Vale lembrar que para um dos doentes houve o isolamento de duas cepas distintas, totalizando, portanto 25 isolados, provenientes de Tabatinga.

De maneira análoga, em Leticia também foram notificados 67 casos novos e todos realizaram baciloscopia do escarro. A positividade desse exame em Leticia foi um pouco mais elevada do que a registrada em Tabatinga, com 59 resultados positivos (88,0%). Por sua vez, a cultura foi realizada em 62,7% dos casos notificados (42/67), com uma positividade de 66,7% (28/42). Das 28 culturas positivas com crescimento de colônias de *Mycobacterium tuberculosis*, em apenas 11 (39,3%) foi possível realizar a genotipagem.

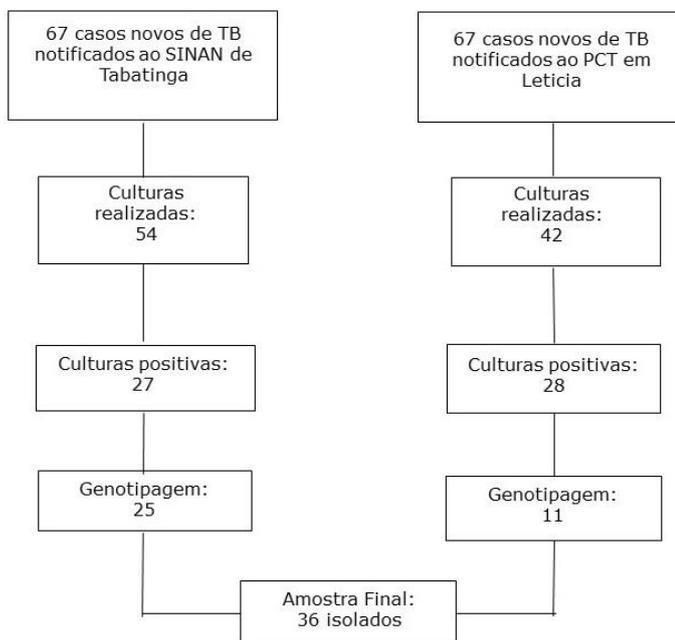
Ao final do processo de seleção de casos e semeadura em meios de cultura, totalizamos 36 isolados que foram submetidos a genotipagem, de acordo com as técnicas estabelecidas (Figura 7.3.1).

A média de idade dos doentes com cepas de MTB isoladas foi de 36,3 anos (desvio padrão 19,3). Todavia para os doentes que apresentaram cepas com 100% de similaridade (cluster) a média de idade foi de 50,6 anos (desvio padrão 25,8), enquanto para os doentes cujas cepas apresentaram padrão único (não cluster) a média foi 31,8 anos (desvio padrão 14,8).

Das 36 cepas de MTB identificadas, 19 foram isoladas de doentes do sexo masculino – sendo que no grupo de homens, 15,8% apresentaram padrão de transmissão em cluster – e 17 foram isoladas em doentes do sexo feminino – sendo que entre este último grupo, 29,4% apresentaram padrão de transmissão em cluster (Tabela 7.3.1).

No que diz respeito a etnia, 47,2% das cepas foram isoladas em doentes indígenas e 35,3% destas apresentaram padrão de cluster, enquanto entre os não indígenas apenas 10,5% apresentavam o padrão de transmissão em cluster (Tabela 7.3.1).

Figura 7.3.1. Fluxograma para demonstrar o processo de amostragem de isolados de *Mycobacterium tuberculosis* dos doentes de TB notificados em Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia) de setembro de 2012 a dezembro de 2013.



Do conjunto de cepas isoladas e analisadas no âmbito desta investigação, apenas de 29 foi possível obter informações dos doentes quanto à renda percebida no domicílio, sobre história anterior de tratamento para tuberculose, acerca do contato com doentes de TB na família e sobre uso de drogas. Dentre os que informaram ter renda fixa, 28,6% dos isolados apresentaram padrão de cluster, enquanto que dos que informaram não ter renda fixa, 20,0% apresentavam esse padrão (Tabela 7.3.1).

Nenhum dos doentes com cepas isoladas referiu episódio anterior de tratamento para TB. No entanto, dos que informaram ocorrência de casos de TB na família, 12,5% apresentaram padrão de transmissão em cluster. Dentre os casos que informaram não ter tido contato com doentes de TB na família, 28,6%, apresentaram cepas com 100% de similaridade. Dentre o conjunto dos isolados, apenas dois declararam ser usuários de drogas e as cepas isoladas destes doentes apresentavam padrão de reinfeção endógena (não cluster) (Tabela 7.3.1).

Das 36 cepas de *M. tuberculosis* identificadas por DRE-PCR, 8 (22,2%) foram reunidas em 3 grupos clonais que apresentaram 100% de similaridade. Dessas 8 cepas, 75,0 % (6/8) eram originárias de doentes indígenas e 50,0% provenientes da comunidade de Belém de Solimões (4/8) (Tabela 7.3.2).

Dos grupos clonais, dois continham 3 isolados (códigos 009, 1137 e 714; códigos 1075, 1145 e 771) e um grupo continha 2 isolados (859 e 954). Os 28 isolados restantes (77,8%) apresentaram perfil genético único (Figura 7.3.2).

Dos 3 isolados do grupo clonal I, dois eram provenientes de doentes indígenas, residentes em comunidades distintas. Dois eram do sexo masculino, com história de uso de bebida alcoólica no passado e história de tabagismo, um deles no passado e o outro atual. Os três usaram o esquema I de tratamento e a situação informada no encerramento foi cura (Tabela 7.3.2). Vale lembrar que os três casos iniciaram o tratamento em momentos distintos. O doente do isolado 714 iniciou o tratamento em 14/09/2012, o do isolado 009, iniciou em 16/01/2013, e do 1137 iniciou em 02/09/2013.

No grupo clonal II, dos três isolados, dois eram provenientes de doentes indígenas que residiam na mesma comunidade (Belém de Solimões). Dois eram do sexo feminino, com 73 e 80 anos. Diferentemente do observado no grupo I, entre os doentes do grupo II, a data do início do tratamento foi próxima, sendo que em dois casos o intervalo foi de apenas 14 dias (isolados 1075 e 1145). Dois casos completaram o tratamento com esquema I e evoluíram para cura. Entretanto, uma doente não indígena, que residia na zona urbana (isolado 1075), abandonou o tratamento em decorrência de efeitos adversos, notadamente mal estar geral e urticária severa (Tabela 7.3.2).

Por sua vez, o grupo clonal III foi composto por dois isolados provenientes de dois doentes indígenas, do sexo feminino, sendo que uma delas residia em aldeia e a outra em zona urbana. Ambas foram diagnosticadas em julho de 2013, com intervalo de 16 dias, e evoluíram para o óbito (Tabela 7.3.2), uma delas antes que o tratamento fosse iniciado (a indígena que residia na aldeia) e a outra, 39 dias após início do tratamento. A última esteve ainda em regime de internação hospitalar por 30 dias.

7.4 Discussão

No contexto desta investigação, buscou-se descrever os padrões de transmissão da tuberculose na região Amazônica, na fronteira entre Brasil e Colômbia. Nossos achados indicam que em aproximadamente $\frac{1}{4}$ das amostras analisadas (22,2%) foi possível identificar grupos clonais com 100% de similaridade (padrão em cluster), sugerindo que nesses casos o adoecimento foi decorrente de transmissão interpessoal, muito provavelmente devido ao contato recente com outro doente de TB.

O padrão de transmissão recente foi predominantemente observado em mulheres, em pessoas com idade média acima de 50 anos, em indígenas, sobretudo residentes na comunidade Belém de Solimões. Chama atenção que nenhum caso – para os quais foi possível realizar a genotipagem – referiu ter realizado tratamento anterior para TB e que apenas um caso com padrão de transmissão recente tenha relatado contato familiar com doente de TB. Destaca-se também que a totalidade de casos com padrão de transmissão recente foi detectado no município de Tabatinga, no lado brasileiro da fronteira. Outro achado que sobressai diz respeito a proximidade das datas de início do tratamento, sobretudo nos isolados pertencentes aos grupos clonais II e III.

Por outro lado, os 28 isolados restantes (77,8% do total de cepas genotipadas), apresentaram perfil genético único, indicando que, nesses casos, o adoecimento por TB foi em decorrência de reativação endógena, possivelmente proveniente de um contato interpessoal que remonta há algum momento do passado, que não pode ser precisado com a abordagem empregada.

Geralmente a técnica mais difundida para realização de estudos que se propõem a identificar padrões de transmissão da tuberculose é conhecida como *restriction fragment length polymorphism*, ou simplesmente RFLP. Em nosso estudo, foi empregada a técnica DRE-PCR. Todavia, de acordo com Montoro et al. (1998), a DRE-PCR possui poder discriminatório similar à técnica de RFLP, pode ser utilizada no rastreamento de pequenos surtos, no monitoramento de contaminação cruzada em laboratórios e é útil para investigar infecção policlonal.

A DRE-PCR é uma técnica relativamente fácil de se empregar, apresenta menor custo quando comparada a outras técnicas de biologia molecular e seus resultados são reprodutíveis, além de ser muito útil para realizar tipagens rápidas (genotipagem) (Scholante Silva et al. 2009; Cavalcanti et al. 2007), como as empregadas em nossa análise. Em suma, a DRE-PCR foi útil ao revelar o padrão de transmissão das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes na região da fronteira entre Brasil e Colômbia.

De acordo com Murray & Nardell (2002), no início da década de 1990, quando se iniciaram as pesquisas com enfoque na biologia molecular, muitas questões acerca da epidemiologia da tuberculose permaneciam sem respostas. Dentre as questões pendentes de resposta, podia-se destacar a contribuição da reativação endógena e do adoecimento por TB primária em áreas de alta e moderada endemicidade, os fatores associados à infecção recente, assim como a frequência de ocorrência dos casos por reativação endógena. Mais recentemente, tem-se de buscado entender o impacto do HIV na

transmissão, a infectividade das formas pulmonares paucibacilares (baciloscopia negativa), o poder de transmissibilidade de diferentes cepas e o envolvimento das cepas resistentes às drogas na transmissão.

Em nosso estudo, algumas dessas questões foram tocadas e ao menos em parte pudemos descrever algumas características dos doentes que apresentaram padrão de transmissão recente e padrão de reativação endógena. O número de isolados genotipados representou apenas uma parcela (36,7%) dos 98 casos identificados no período em estudo, o que não nos permitiu elucidar os fatores associados à infecção recente ou a reinfecção endógena. Mesmo assim, os padrões identificados indicam que a TB permanece em altos patamares de endemicidade e que a circulação do *Mycobacterium tuberculosis* se mantém ativa nessa localidade amazônica, tanto do lado brasileiro, em Tabatinga, como no lado Colombiano, em Leticia.

Novos estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre alguns pontos específicos, por exemplo, o impacto do HIV na transmissão e a contribuição dos determinantes sociais da saúde na manutenção da doença. Por outro lado, algumas informações produzidas em nosso estudo, tais como a concentração de casos com padrão de transmissão recente em mulheres adultas, indígenas, residentes em uma comunidade específica, podem subsidiar a elaboração de estratégias direcionadas a este grupo vulnerável. Por meio de ações de vigilância de casos na comunidade apontada, realizando busca ativa de sintomáticos respiratórios, iniciando tratamento em momento oportuno, de maneira supervisionada, e difundindo amplamente a quimioprofilaxia, poder-se-á vislumbrar um cenário de controle mais eficaz para a região.

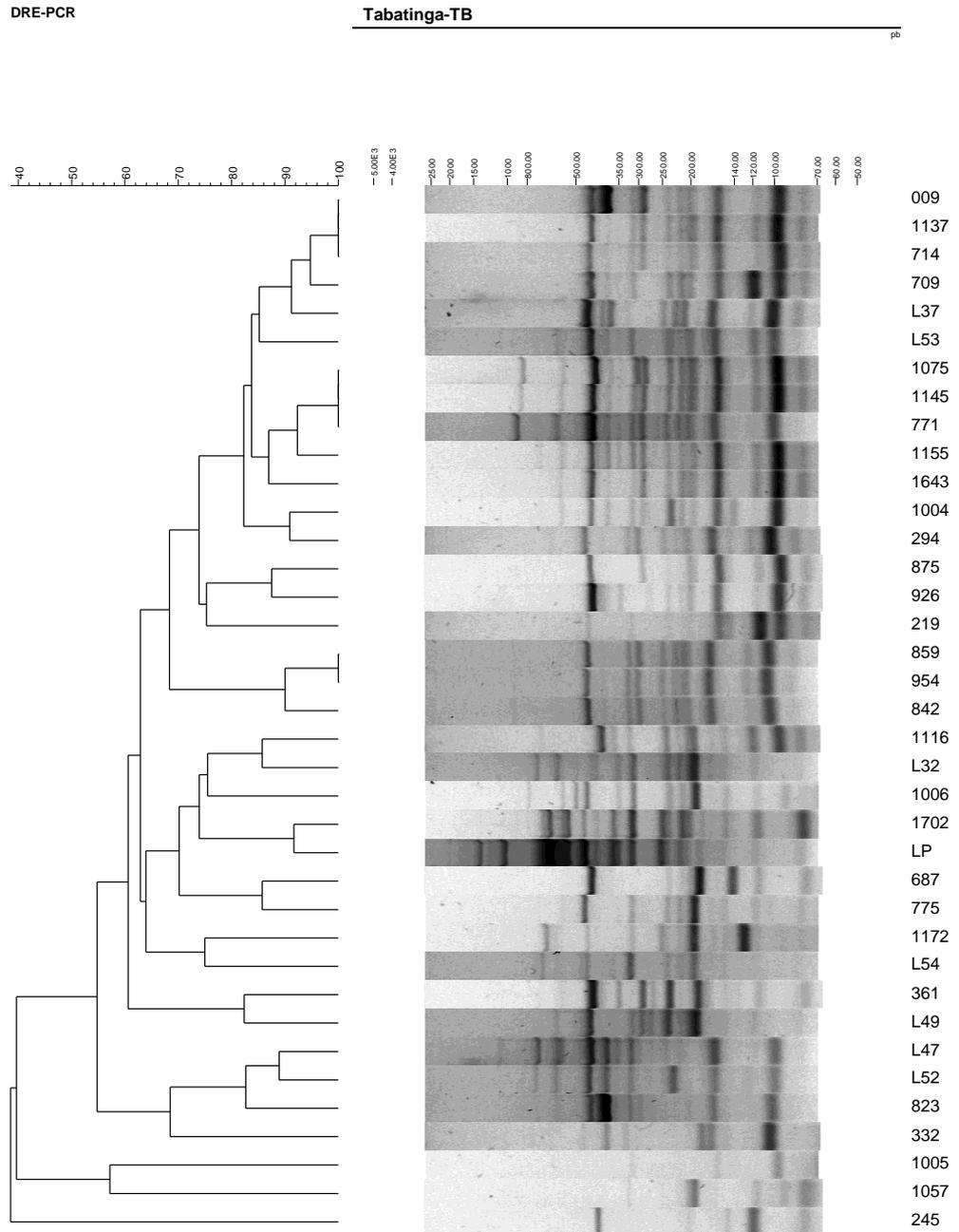
Tabela 7.3.1. Características clínicas, sociais e demográficas dos doentes para os quais houve isolados de MTB em cluster e não cluster

Variáveis	Cluster		Não Cluster		Total
	N	%	N	%	
Sexo					
Masculino	3	15,8	16	84,2	19
Feminino	5	29,4	12	70,6	17
Raça/Cor					
Indígena	6	35,3	11	64,7	17
Não indígena	2	10,5	17	89,5	19
Local de residência					
Tabatinga	8	30,8	18	69,2	26
Leticia	0	0,0	10	100,0	10
Renda no domicílio					
Com renda fixa	4	28,6	10	71,4	14
Sem renda fixa	3	20,0	12	80,0	15
História familiar de TB > 2 anos					
Sim	1	12,5	7	87,5	8
Não	6	28,6	15	71,4	21
História anterior de TB					
Sim	0	0,0	0	0,0	0
Não	7	24,1	22	75,9	29
Uso de Droga					
Sim	0	0,0	2	100,0	2
Não	7	25,9	20	74,1	27

Tabela 7.3.2. Grupos clonais e características clínicas dos doentes para os quais houve isolados de MTB em cluster

Grupo Genético	Nº Amostra	Sexo	Idade	Raça/Cor	Início tratamento	Esquema tratamento	Data encerramento	Situação Encerramento	Tabagismo	Etilismo	HI V	Local residência
I	009	F	27	Indígena	16/01/13	I	14/06/13	Cura	Não	Não	(-)	Umariacú I
	1137	M	52	Indígena	02/09/13	I	10/03/14	Cura	Atual	Passado	(-)	Belém de Solimões
	714	M	30	Não Indígena	14/09/12	I	12/03/13	Cura	Passado	Passado	(-)	São Francisco
II	1075	F	80	Não Indígena	13/09/13	I	15/09/13	Abandono	Passado	Não	(-)	Portobras
	1145	M	52	Indígena	02/09/13	I	10/03/14	Cura	Atual	Passado	(-)	Belém de Solimões
	771	F	73	Indígena	28/06/13	I	28/12/13	Cura	Não	Não	(-)	Belém de Solimões
III	859	F	12	Indígena	12/07/13	*	S/Inf	Óbito	S/Inf	S/Inf	NR	Belém de Solimões
	954	F	79	Indígena	28/07/13	I	05/09/13	Óbito	Atual	Não	(-)	Dom Pedro

Figura 7.3.2. Padrões de DRE-PCR de 36 isolados de *Mycobacterium tuberculosis* provenientes dos doentes de TB detectados no período de setembro de 2012 a dezembro de 2013, nos municípios de Tabatinga (Brasil) e Leticia (Colômbia). Os padrões de bandas estão organizados por similaridade de acordo com o dendograma abaixo. As bandas foram identificadas, tendo como referência a cepa H37Rv e foi utilizado o software GelCompar II, versão 6.5 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium).



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo de nossa vivência na Região Amazônica, cenário de estudo, pudemos observar que a tuberculose ocupa posição de destaque entre os agravos a que as populações ali residentes estão expostas. Examinar os aspectos epidemiológicos da tuberculose na região passou a fazer sentido quando nos lançamos a estudar a dinâmica de transmissão na faixa de fronteira internacional do estado do Amazonas.

Nosso primeiro passo foi buscar estimar os indicadores epidemiológicos e operacionais da doença nos 21 municípios amazonenses que integram a faixa de fronteira internacional do Brasil, ao longo de um período de dez anos.

Com essa análise pudemos verificar como se distribuíram os casos entre os municípios e a partir daí construir indicadores de incidência da doença. Foi possível verificar que as incidências nessa região foram consistentemente mais elevadas que as médias registradas pra o estado do Amazonas como um todo. Mas que apesar de se registrar incidências elevadas, constatamos que em alguns municípios, as incidências apresentaram tendência de redução ao longo dos anos estudados.

Esse fenômeno foi particularmente observado em São Gabriel da Cachoeira (SGC), onde apesar da incidência ter sido maior que nos demais municípios, o número de casos novos vem reduzindo a cada ano. Por outro lado, no município de Tabatinga que também apresentou incidência elevada, no entanto com valores inferiores aos reportados em SGC, houve um fenômeno inverso, sendo registradas incidências crescentes ao longo do período.

Outro aprendizado importante foi que os resultados do primeiro componente de nosso estudo comprovaram que, nos municípios analisados, a quase totalidade dos casos de tuberculose multidroga resistente notificados, as maiores incidências, aproximadamente metade dos óbitos e mais da metade dos casos novos ocorreram nas populações indígenas, evidenciando a situação de vulnerabilidade a que estas populações estão sujeitas.

Para além da evidência de vulnerabilidade das populações indígenas, foi possível perceber as dificuldades que os demais residentes da região enfrentam em relação ao acesso aos serviços locais de saúde. O exame das notificações revelou que a resolutividade desses serviços foi ruim uma vez que as taxas de cura mostraram-se consistentemente abaixo das metas preconizadas pelo Ministério da Saúde, que é curar 85% dos casos novos. De modo semelhante, registraram-se taxas de abandono do

tratamento acima do preconizado. Além disso, foi possível constatar que os exames empregados na rotina para o diagnóstico de TB, os exames de acompanhamento dos pacientes em tratamento e os exames de contatos de seus familiares apresentaram baixa cobertura.

Com intuito de elucidar os fatores associados com o abandono do tratamento nesses municípios, realizamos uma análise multivariada que revelou três importantes elementos relacionados com as falhas terapêuticas: a) a não realização ou realização de apenas uma das baciloscopias de controle dos pacientes aumentou em quase doze vezes a chance do indivíduo abandonar o tratamento; b) os pacientes residentes na Sub Região do Alto Rio Solimões, onde localiza-se o município de Tabatinga, apresentaram uma chance quase sete vezes maior de abandonar o tratamento em comparação com os pacientes que residiam na Sub Região do Alto Rio Negro, onde está localizado o município de SGC; c) os doentes que já tiveram um abandono prévio do tratamento, apresentaram uma chance três vezes maior de abandonar novamente a terapia.

Os achados acima descritos foram cruciais para tomarmos a decisão de desenvolver o segundo componente de nossa investigação, que foi o estudo caso-controle.

Após nosso aprendizado com o estudo dos indicadores epidemiológicos e operacionais na região da fronteira, decidimos conduzir um estudo caso-controle, com coleta de dados primários no período de setembro de 2012 a dezembro de 2013 nos municípios de Tabatinga e Leticia.

A cada caso novo detectado, nossa equipe era informada para realizar uma entrevista com o doente em seu domicílio. O contato direto com os doentes de tuberculose recém diagnosticados e também com indivíduos assintomáticos (controles) da comunidade nos proporcionou uma experiência fora do comum nas ações destinadas ao controle da TB. Ouvir os relatos que expressavam os sofrimentos e as dificuldades pelas quais passaram os doentes, testemunhar as histórias reais e imaginárias sobre as possíveis formas de contágio na comunidade, os depoimentos que revelavam o parco conhecimento sobre a etiologia da tuberculose, as formas para preveni-la e a maneira como realizar o tratamento foram de um aprendizado extraordinário.

A vivência com os doentes também nos possibilitou observar as ações desenvolvidas pelos programas de controle nos dois municípios, e sobretudo as dificuldades que os profissionais enfrentam para executá-las. As principais dificuldades residem na alta rotatividade, ou melhor dizendo na não fixação de profissionais na

região, na obtenção de insumos básicos, necessários ao bom cumprimento das atividades e no acesso dificultado aos serviços, especialmente para os doentes indígenas que residem nas zonas rurais mais distantes dos municípios.

Como exemplo podemos citar o município de Tabatinga. No curto espaço de tempo de nossa pesquisa, que transcorreu desde os primeiros contatos com autoridades locais em meados de 2011, até o final dos trabalhos de campo em dezembro de 2013, o cargo de secretário municipal de saúde foi ocupado por três diferentes pessoas. Por sua vez, os coordenadores do PCT foram substituídos por 4 vezes. Além disso, houve diversas alterações no quadro de enfermeiros responsáveis pelas equipes dos Programas Saúde da Família (PSF), e conseqüentemente, os responsáveis pelas ações do PCT. Pelo fato de Tabatinga ficar distante da capital do estado, Manaus, com acesso realizado apenas por meio de transporte aéreo ou fluvial, muitas vezes insumos básicos como coletores universais, meios de cultura, medicamentos e testes tuberculínicos tem seus estoques reduzidos, prejudicando as equipes de realizar as ações preconizadas nos manuais de controle.

Por outro lado, em Leticia não observamos alterações no quadro de profissionais nos serviços locais de saúde. No entanto, durante todo o período de nossa pesquisa não havia disponibilidade de testes tuberculínicos para investigação de contatos. Os contatos eram submetidos apenas ao exame clínico, e caso apresentassem sintomas respiratórios realizavam baciloscopia. Se o resultado da baciloscopia fosse negativo, a investigação era simplesmente interrompida. Em nenhuma situação, observamos a realização de quimioprofilaxia. Caso ainda ilustrativo da carência de recursos básicos, era que os doentes não realizavam radiografia de tórax para avaliar a extensão das lesões pulmonares.

Outro dado importante foi que por meio de nossa pesquisa, constatamos que em Leticia o tratamento dos doentes era auto administrado, tanto na primeira (fase intensiva – 2 meses) como na segunda fase (fase de manutenção – 4 meses), e não supervisionado como recomendado no Brasil. Como também a recomendação aos pacientes não era de ingestão diária de medicação ao longo de todo o tratamento, como no Brasil, ao contrário, pudemos testemunhar que na primeira fase os doentes recebiam a dose apenas para seis dias da semana e na segunda fase apenas para três dias semanais.

Em Tabatinga, ter realizado o levantamento de dados secundários de notificação e visitado as Unidades Básicas de Saúde (UBS) antes de iniciar as entrevistas com pacientes foi fundamental para entendermos algumas questões operacionais,

principalmente no que diz respeito a estratégia de tratamento diretamente observado (DOTS), uma vez que em 100% dos casos notificados no período de estudo esta era apontada como a forma de tratamento adotada. No entanto, ao entrevistarmos pacientes e acompanharmos os agentes comunitários de saúde (ACS), pudemos observar que isto não ocorria na totalidade dos casos, conforme havia sido informado no SINAN.

Da mesma forma, muitos pacientes não eram informados e esclarecidos sobre a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos empregados para o tratamento da TB. Em um caso ilustrativo de uma paciente de 80 anos que entrevistamos, constatamos que a não observação dos efeitos adversos aos medicamentos e manejo adequado desses efeitos foram determinantes para a recusa da paciente aos medicamentos e o conseqüente abandono do tratamento. Para nossa total surpresa, esta paciente não foi examinada pela médica do Programa Saúde da Família de sua área de residência, com a alegação de que não havia sido agendada uma visita ao seu domicílio.

Em nossa experiência, nas visitas às UBS, onde procurávamos acompanhar o trabalho dos ACS nas visitas domiciliares, pois esse trabalho nos auxiliava na localização do domicílio dos pacientes de TB que deveriam ser entrevistados, observamos que havia uma certa resistência a incorporação das ações de controle da TB na rotina de trabalho as equipes de saúde da família. Nossa percepção foi de que o acompanhamento dos pacientes de TB, em sua maioria, era assimilado como uma sobrecarga ao trabalho já tão intenso desempenhado pelos profissionais de saúde, na rotina dos serviços prestados à população.

Percorrer as ruas e bairros da cidade, observando a falta de infraestrutura e saneamento básico, a presença de esgotos a céu aberto que corriam à frente das residências, as inúmeras habitações precárias, nos impulsionavam a acreditar que os resultados de nossas análises apontariam para a influência desses fatores ambientais no processo de adoecimento das pessoas daquela região. Todavia, não foi o que se confirmou na análise multivariada, ao menos como fatores de risco para o adoecimento por TB.

É importante ressaltar que realizar este trabalho em parceria com o PCT da Colômbia, possibilitou a troca de experiências entre os profissionais que atuam nesses programas nos dois países e fortaleceu a comunicação para que os casos fossem tratados adequadamente em seus municípios de origem. Entendemos que de alguma maneira

contribuímos para que fossem construídas, conjuntamente, medidas com o objetivo de reduzir o abandono de tratamento das duas localidades investigadas.

Nas conversas com os profissionais de saúde, tanto da Colômbia quanto do Brasil, ouvimos reclamações sobre a busca por atendimento de doentes provenientes do Peru. As principais queixas eram que em geral, os doentes peruanos não completavam o tratamento e estavam sempre em trânsito entre os três países, o que dificultava sobremaneira o acompanhamento do tratamento.

Para ilustrar essa situação, observamos que no banco de dados do SINAN, em Tabatinga, houve o registro de cinco doentes de nacionalidade peruana, sendo que destes três eram residentes no próprio município, e entendemos que por essa razão, completaram o tratamento, recebendo alta por cura. Por outro lado, os outros dois foram excluídos das análises por não residirem em Tabatinga. Um deles (feminino, 53 anos) havia sido internado em estado grave no Hospital de Guarnição, proveniente de Santa Rosa (Peru), e ido a óbito dois dias após. Por sua vez, o outro (masculino, 71 anos), foi atendido e recebeu a medicação dos primeiros dias de tratamento em uma UBS e logo depois não foi mais localizado.

No banco de dados fornecido pelo PCT de Leticia, não havia registro de doentes peruanos. Segundo informações fornecidas pelos profissionais, os serviços de saúde locais não realizam o tratamento de doentes de TB provenientes de outros países, informam aos serviços dos países de origem para que as providências de acompanhamento dos mesmos sejam tomadas.

Este foi um estudo que se mostrou criterioso e elucidativo, mesmo com limitações inerentes aos estudos caso-controle, revelando nos municípios de Tabatinga e Leticia os fatores que estão associados ao adoecimento por TB, tais como a história de contato recente com outro doente de TB, a ausência de escolaridade e o consumo de drogas, além da presença de diabetes mellitus, a aglomeração no domicílio, o consumo elevado de bebidas alcoólicas, a cor ou raça indígena e, indiretamente, a condição de menor poder aquisitivo das famílias.

A nossa investigação nos colocou frente aos desafios que são impostos ao se pensar no controle de doenças infecciosas, particularmente a TB, nas regiões de fronteira internacional, uma vez que há divergências, não só entre os sistemas de saúde dos diferentes países, mas também na abordagem e tratamento dos casos. No entanto, há uma dinâmica própria, não formal, nessas relações que permite o trânsito das pessoas

entre os serviços de saúde dos municípios vizinhos, mas nem sempre logrando êxito na solução de seus problemas de saúde.

Torna-se, portanto imprescindível entender o contexto local para buscar estratégias mais favoráveis para uma melhor assistência à saúde das populações ali residentes, no que diz respeito às questões relacionadas a organização dos serviços e ao melhor acompanhamento dos doentes de tuberculose.

A abordagem utilizada por esse estudo com o levantamento das notificações, as entrevistas de doentes e seus controles e a análise microbiológica possibilitou uma aproximação crível do cenário epidemiológico local, proporcionando um melhor entendimento sobre os fatores associados ao adoecimento por TB nos municípios estudados. Portanto, fornece subsídios para a implementação do PCT nos municípios analisados.

9. REFERÊNCIAS

Araújo Z, Waard JH, Fernandez de Larrea C, Lopez D, Fandino C, Maldonado A et al. Study of the antibody response against *Mycobacterium tuberculosis* antigens in Warao Amerindian children in Venezuela. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99(5): 517-24.

Basta PC, Camacho LA. Tuberculin skin test to estimate the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in indigenous populations in the Americas: a literature review. Cad Saude Publica 2006; 22(2):245-54.

Basta PC, Coimbra-Jr CE, Escobar AL, Santos RV. Aspectos epidemiológicos da tuberculose na população indígena Suruí, Amazônia, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37(4):338-342.

Basta PC, Coimbra-Jr CE, Welch JR, Santos RV, Bastos Camacho LA. Tuberculosis among the Xavante Indians of the Brazilian Amazon: an epidemiological and ethnographic assessment. Ann Hum Biol 2010a; 37(5):643-57.

Basta PC, Rios DPG, Alves LCC, Sant'Anna CC, Coimbra-Jr CE. Estudo clínico-radiológico de crianças e adolescentes indígenas Suruí, Região Amazônica. Rev Soc Bras Med Trop 2010b; 43(6):719-722.

Belo EN, Orellana JDY, Levino A, Basta PC. Tuberculose nos municípios amazonenses da fronteira Brasil-Colômbia-Peru-Venezuela: situação epidemiológica e fatores associados ao abandono. Rev Panam Salud Publica 2013; 34(5):321-329.

Benzaken A, Sabidó M, Galban E, Dutra DLR, Leturiondo AL, Mayaud P. HIV and sexually transmitted infections at the borderlands: situational analysis of sexual health in the Brazilian Amazon. Sex Transm Infect 2012;88(4):294–300.

Bierrenbach AL, Oliveira GP, Codenotti S, Gomes ABF, Stevens AP. Duplicates and misclassification of tuberculosis notification records increased the notification rates of new TB cases in Brazil from 2001 to 2007. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14(5):593-9.

Bloss E, Holtz T H, Jereb J, et al. Tuberculosis in indigenous peoples in the US, 2003–2008. Public Health Rep 2011; 126: 677–689.

Bóia MN, Carvalho-Costa FA, Sódre FC, Porras-Pedroza BE, Faria EC, Magalhães GAP, Silva IM. Tuberculose e parasitismo intestinal em população indígena na Amazônia brasileira. Rev de Saúde Pública 2009; 43 (1): 176-178.

Bona MGM, Leal MJS, Martins LMS, Silva RN, Castro JAF, Monte SJH. Análise de restrição enzimática do gene hsp65 de isolados clínicos de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar em Teresina, Piauí. J Bras Pneumol. 2011; 37(5):628-635.

Borges M, Cafrune PI, Possuelo LG, Valim ARM, Ribeiro MO, Rossetti MLR. Análise molecular de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* provenientes de um centro de saúde ambulatorial em Porto Alegre, (RS). J Bras Pneumol 2004; 30(4):448-454.

Braga JU, Herrero MB, Cuellar CM. Transmissão da tuberculose na tríplice fronteira entre Brasil, Paraguai e Argentina. Cad Saúde Pública 2011; 27(7): 1271-1280.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de controle da tuberculose. Brasília, DF, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil. Brasília; 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf. Acessado em 20 Dez 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa_incidencia_tb_1990_2011_16_02_2012_pub.pdf Acessado em 02 Mai 2012. 2012a

Brasil. Ministério da Saúde/SVS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def> Acessado em 26 Abr 2012). 2012b

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico: especial tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf. Acessado em 20 Dez 2012. 2012c

Brasil. Ministério da Integração Nacional. Proposta de reestruturação do programa de desenvolvimento da faixa de fronteira. Brasília: Ministério da Integração Nacional; 2005.

Brasil. Ministério da Integração Nacional. Secretaria de Programas Regionais. Programa de Promoção do Desenvolvimento da Faixa de Fronteira-PDFF. Brasília, DF: Ministério da Integração Nacional, 2009. Disponível em: <http://ois.sebrae.com.br/wp-content/uploads/2013/06/cartilha-faixa-de-fronteira.pdf> Acessado em 05 Dez 2013).

Brasil. Ministério da Saúde. Casos de AIDS identificados no Amazonas. Disponível em: <http://www2.aids.gov.br/cgi/tbcgi.exe?tabnet/am.def>. Acessado em 20 Dez 2012).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Especial de Saúde Indígena – SESAI. Distrito Sanitário Especial Indígena. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1754. Acessado em 09 Mar 2012. 2012c

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde - FUNASA. Atenção à saúde dos Povos Indígenas. 2000. Disponível em: [Shttp://www.bvsde.paho.org/bvsapi/p/fulltext/distritos/solimoes.pdf](http://www.bvsde.paho.org/bvsapi/p/fulltext/distritos/solimoes.pdf). Acessado em 14 Jun 2011.

Cavalcanti HR, Marques E, Fonseca LS, Saad MHF. Do DNA extraction methods and TAQ polimerase quality improve the double repetitive element (DRE) PCR typing method for *Mycobacterium tuberculosis* strains? Brazilian Journal of Microbiology 2007; 38: 409-412.

Coimbra-Jr CEA, Basta PC. The burden of tuberculosis in indigenous peoples in Amazonia, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007; 101 (7): 635-6.

Coimbra-Jr CEA, Santos RV, Welch JR, Cardoso AM, Souza MC, Garnelo L, Rassi E, Foller MJ, Horta BL. The first national survey of indigenous people's health and nutrition in Brazil: rationale, methodology and overview of results. BMC Public Health Londres 2013; 13:52.

Costa AC, Reis MCG, Silva BDS, Trentini MM, Kipnis A. Resposta humoral ao antígeno rGroES do *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com tuberculose e seus contatos domiciliares. Rev de Patologia Tropical 2011; 40 (1): 23-34.

CTC - Canadian Tuberculosis Committee. Housing conditions that serve as risk factors for tuberculosis infection and disease. An Advisory Committee Statement (ACS), Canada Communicable Disease Report 2007; 33 (1): 1-33 (ACS-9).

Dal Prá KR, Mendes JMR, Mito RCT. O desafio da integração social no MERCOSUL: uma discussão sobre a cidadania e o direito à saúde. Cad Saude Publica. 2007; 23(2):164-73.

DANE. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Boletín Censo General. Disponível em <http://www.dane.gov.co> Acessado em 10 Set 2014).

Dela A, Sayduda A, Pawlowska I, Dziadek J. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Łódź, Poland: analysis by IS6110 restriction fragment length polymorphism and double-repetitive element PCR. Journal of Infection 2006; 52:346-353.

Escobar AL, Coimbra-Jr CEA, Camacho LA, Portela MC. Tuberculose em populações indígenas de Rondônia, Amazônia, Brasil. Cad Saúde Pública 2001, 17(2):285-298.

Ferraz AF, Valente JG. Aspectos epidemiológicos da tuberculose pulmonar em Mato Grosso do Sul. Rev Bras Epidemiol 2014: 255-266.

Fitchett JR, Vallecillo AJ, Espitia C. Tuberculosis transmission across the United States–Mexico border. Rev Panam Salud Publica. 2011;29(1):57-60.

Friedman CR, Stoeckle MY, Warren DJ, Riley LW. Double-Repetitive-Elements PCR method for subtyping *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. J Clin Microbiol 1995; 33 (5): 1383-1384.

Galiano MA, Montesinos N. Modelo predictivo de abandono del tratamiento antituberculoso para la Región Metropolitana de Chile. *Enferm Clin* 2005; 15(4):192-8.

Garnelo L, Brandão LC, Levino A. Dimensões e potencialidades dos sistemas de informação geográfica na saúde indígena. *Rev Saúde Pública* 2005, 39(4):634-40.

Garrido MS, Penna ML, Perez-Porcuna TM, Souza AB, Marreiro LS, Albuquerque BC, et al. Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon: a case control-study. *PLoS One*. 2012;7(6):e39134.

Giovanella L, Guimarães L, Nogueira VMR, Lobato LVC, Damacena GN. Saúde nas fronteiras: acesso e demandas de estrangeiros e brasileiros não residentes ao SUS nas cidades de fronteira com países do MERCOSUL na perspectiva dos secretários municipais de saúde. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Sup 2:S251-266.

González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S, Ruiz-Manzano J. Consensus Document on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis *Arch Bronconeumol* 2010;46(5):255-274.

Grupo Gestor do AMAZON AIDS. Boletim epidemiológico HIV/AIDS Alto Solimões. Disponível em: http://www.unaids.org.br/biblioteca/1%BA%20Boletim%20Epidemiol%F3gico_Alto%20Solimoes.pdf Acessado 20 Dez 2012).

Guimarães, RM et al. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2012; v. 38, n. 4: 511–517.

Gupta S, Shenoy VP, Mukhopadhyay C, Bairy I, Muralidharan S. Role of risk factors and socio-economic status in pulmonary tuberculosis: a search for the root cause in patients in a tertiary care hospital, South India. *Tropical Medicine and International Health* 2011; 16 (1):74–78.

Hargreaves JR et al. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *American journal of public health* 2011; 101(4): 654–62.

Hermans PWM, Van Soolingen D, Dale JW, Schuitema ARJ, McAdam RA, Catty D, Van Embden JDA. Insertion Element IS986 from *Mycobacterium tuberculosis*: a useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 1990; 28: 2051-8.

Herrero MB, Greco A, Ramos S, Arrossi S. Del riesgo individual a la vulnerabilidad social: factores asociados a la no adherencia al tratamiento de tuberculosis. *Rev Argent Salud Publica* 2011; 2(8):36-42.

Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 1998; 2(2): 96–104.

Imbiriba EB, Basta PC, Pereira ES, Levino A, Garnelo L. Hanseníase em populações indígenas do Amazonas, Brasil: um estudo epidemiológico nos municípios de Autazes, Eirunepé e São Gabriel da Cachoeira (2000 a 2005). *Cad Saúde Pública* 2009; 25(5): 972-984.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema IBGE de recuperação automática: censo demográfico 2010.
<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&o=14&i=P&c=2093>
Acessado em 12 Mar 2012.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas de população. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2013/estimativa_2013_dou.pdf. Acessado em 29 Jun 2014

Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5 (7) article e152.

Jia ZW, Tang GY, Jin Z, Dye C, Vlas SJ, Li XW, Feng D, Fang LQ, Zhao WJ, Cao WC. Modeling the impact of immigration on the epidemiology of tuberculosis. *Theoretical Population Biology* 2008; 73: 437–448.

Klovdahl AS, Graviss EA, Yaganehdoost A, Ross MW, Wanger A, Adams GJ, Musser JM. Networks and tuberculosis: an undetected community outbreak involving public places. *Social Science & Medicine* 2001; 52: 681-694.

Ladefoged K, Rendal T, Skifte T, Anderson M, Soborg B, Koch A. Risk factors for tuberculosis in Greenland: case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(1):44-9.

Levino A, Carvalho EF. Análise comparativa dos sistemas de saúde da tríplice fronteira: Brasil/Colômbia/Peru. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 30(5):490–500.

Levino A, Oliveira RM. Tuberculose na população indígena de São Gabriel da Cachoeira, Amazonas, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23:1728-32.

Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, Bah B, Gustafson P, Warndorff D, Palayew M, Lisse I, Donkor S, Diallo S, Manneh K, Adegbola R, Aaby P, Bah-Sow O, Bennett S, McAdam K. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34:914–923

Lin H, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine* 2007; 4, article e142.

Lindoso JAL, Lindoso AGBP. Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2009; 51(5): 247-253.

Ljubic S, Balachandran A, Pavlic-Renar I, Barada A, Metelko Z. Pulmonary infections in Diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2004; (33):115–124.

Longhi RM, Zembruski VM, Basta PC, Croda J. Genetic polymorphism and immune response to tuberculosis in indigenous populations: a brief review. *Brazilian Journal of Infectious Disease* 2013; 17(3): 363-368.

Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010; 375:1814–29.

Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine* 2009, 68: 2240-2246.

Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8, article 289.

Lourenço MC, Grinsztejn B, Fandinho-Montes FC, Da Silva MG, Saad MH, Fonseca LS. Genotypic patterns of multiple isolates of *M. tuberculosis* from HIV patients. *Trop Med Int Health* 2000; 5(7):488-494.

Lucena C, Barbosa C, Funes E, Valcuende JM, Gardia L, Pando OP, et al. História e memórias das três fronteiras: Brasil, Peru e Bolívia. São Paulo: EDUC 2009.

Machado Filho AC. Incidência da tuberculose em indígenas do município de São Gabriel da Cachoeira, AM. *Rev da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2008; 41(3): 243-246.

MacPherson DW, Gushulak BD. Balancing prevention and screening among international migrants with tuberculosis: population mobility as the major epidemiological influence in low- incidence nations. *Public Health* 2001; 120: 712-723.

Marques AMC, Cunha RV. A medicação assistida e os índices de cura de tuberculose e de abandono de tratamento na população indígena Guaraní-Kaiwá no Município de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2003; 19(5):1405-1411.

Marques AMC, Pompilio MA, Santos SC, Garnês SJA, Cunha RV. Tuberculose em indígenas menores de 15 anos, no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(6):700-704.

Marx FM, Dunbar R, Enarson DA, Beyers N. The rate of sputum smear-positive tuberculosis after treatment default in a high-burden setting: a retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e45724.

Melo TEMP, Resendes APC, Souza-Santos R, Basta PC. Distribuição espacial e temporal da tuberculose em indígenas e não indígenas de Rondônia, Amazônia Ocidental, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2012; 28(2): 267-280.

Menezes AMB, Costa JD, Gonçalves H, Morris S, Menezes M, Lemos S, et al. Incidência e fatores de risco para tuberculose em Pelotas, uma cidade do Sul do Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 1998; 1:50-60.

Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS.2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi.exe?cnes/cnv/estabam.def>. Acessado em 05 de Mai de 2012.

Montoro E, Valdivia J, Leão SC. Molecular Fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis Isolates Obtained in Havana, Cuba, by IS6110 Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis and by the Double-Repetitive-Element PCR Method. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998;36:3099–3102.

Moolphate S, Aung MN, Nampaisan O, Nedsuwan S, Kantipong P, Suriyon N, Hansudewechakul C, Yanai H, Yamada N, Ishikawa N. Time of highest tuberculosis death risk and associated factors: an observation of 12 years in Northern Thailand. *International Journal of General Medicine* 2011; 4:181-190.

Murray M, Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis achievements and challenges to current knowledge. *Bulletin of the World Health Organization* 2002; 80(6): 477-482.

Naidoo P, Peltzer K, Louw J, Matseke G, Mchunu G, Tutshana B. Predictors of tuberculosis (TB) and antiretroviral (ARV) medication non-adherence in public primary care patients in South Africa: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2013, 13:396.

Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulmonary Medicine* 2013, Article ID 828939: 1-11. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1155/2013/828939>. Acessado em 05 Jul 2014.

Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchel S, Hamel C, Shea B, et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(1):17-26.

Nissapatorn V, Kuppusamy I, Jamaiah I, Fong MY, Rohela M, Anuar AK. Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2005; (36): 213–220.

Oliveira GP, Pinheiro RS, Coeli CM, Barreira D, Codenotti SB. Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):468-77.

Orellana JDY, Gonçalves MJF, Basta PC. Características sociodemográficas e indicadores operacionais de controle da tuberculose entre indígenas e não indígenas de Rondônia, Amazônia Ocidental, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(4): 714-24.

Peiter PC. A geografia da saúde na faixa de fronteira continental do Brasil na passagem do milênio [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Programa de Pós-Graduação em Geografia, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.

Peiter PC. Condiciones de vida, situación de la salud Y disponibilidad de servicios de salud em la frontera de Brasil: um enfoque geográfico. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Sup 2:S237-50.

Pineda NIS, Pereira SM, Barreto ML. Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultados de un estudio comparativo. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(4):271-8.

Ring I, Brown N. The health status of indigenous peoples and others. *BMJ* 2003; 327: 404– 405.

Rios DPG, Malacarne J, Alves LCC, Sant'Anna CC, Camacho LAB, Basta PC. Tuberculose em povos indígenas da Amazônia: estudo epidemiológico na região da fronteira Brasil-Colômbia-Venezuela. *Rev Panam Salud Publica* 2013; 33(1):22-9.

Robertus LM, Konstantinos A, Hayman NE, Paterson DL. Tuberculosis in the australian indigenous population: history, current situation and future challenges. *Australian and New Zeland Journal of Public Health*, 2011; 35 (1):6-9.

Sacchi FPC, Croda MG, Estevan AO, Ko AI, Croda J. Sugar cane manufacturing is associated with tuberculosis in na indigenous population in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013. Disponível em <http://trstmh.oxfordjournals.org>. Acessado em 27 Ago 2014

Salem JI, Carvalho CM, Ogusku MM, Maia R, Ruffino-Netto A. PKO – Alternative method for isolating mycobacteria from sputum. *Acta Amazonica*, 2007; 37: 419-24.

Santos RMC, Ogusku MM, Miranda JM, Santos MC, Salem JI. Avaliação da reação em cadeia da polimerase no diagnóstico da tuberculose pulmonar em pacientes indígenas e não indígenas. *J Bras Pneumol* 2006; 32(3):234-40.

Schneider E, Laserson KF, Wells CD, Moore M. Tuberculosis along the United States-Mexico border, 1993–2001. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16(1):23–34.

Scholante Silva AB, Von Groll A, Félix C, Conceição FR, Spies FS, Scaini CJ, Rossetti ML, Borsuk S, Dellagostin OA, Almeida da Silva PE. Clonal diversity of *M. tuberculosis* isolated in a sea port city in Brazil. *Tuberculosis* 2009; 89:443-447.

Severo NPF, Leite CQF, Capela MV, Simões MJS. Características clínico-demográficas de pacientes hospitalizados com tuberculose no Brasil, no período de 1994 a 2004. *J Bras Pneumol* 2007; 33:565-71.

Silva Neto AL. Caracterização geográfica, epidemiológica e da organização dos serviços de saúde na tríplice fronteira Brasil-Colômbia-Peru [Tese de doutorado]. Recife: Curso de Doutorado em Saúde Pública, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2010.

Silva-Sobrinho RA, Andrade RLP, Ponce MAZ, Wysocki AD, Brunello ME, Scatena LM, et al. Retardo no diagnóstico da tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil, Paraguai e Argentina. *Rev Panam Salud Publica*, 2012; 31(6):461-8.

Slama K, Chiang CY, Enarson D, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2007; 11: 1049–1061.

Small PM, Moss A. Molecular epidemiology and the new tuberculosis. *Infect Agents Dis* 1993; 2(3):132-138.

Souza AO, Salem JI, Lee FK, Verçosa MC, Cruaud P, Blomm BR, Lagrange PH, David HL. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997; 94:13227-32.

Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health?. *Chronic Illness* 2007; (3):228–245.

Starke JR. Childhood tuberculosis. A diagnostic dilemma. *Chest* 1993; 104: 329-330.

Suffys PN, Ivens-De-Araujo ME, Degrave WM. The changing of the epidemiology of tuberculosis due to molecular strain typing – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 1997, 92(3)297-316.

Talarico S, Ijaz K, Zhang X, Mukasa LN, Zhang L, Marrs CF, Cave MD, Bates JH, Yang Z. Identification of factors for tuberculosis transmission via an integrated multidisciplinary approach. *ELSEVIER Health Tuberculosis* 91 2011; 244 – 249.

Thierry D, Cave MD, Eisenach KD. IS6110, an IS-like element of *M tuberculosis* complex. *Nucleic Acids Res* 1990; 18:188.

Tollefson D, Bloss E, Fanning A, Redd JT, Barker K, McCray E. Burden of tuberculosis in indigenous peoples globally: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 1-12.

Valcuende del Rio JM, Cardia LM. Etnografia das fronteiras políticas e sociais na Amazônia Ocidental: Brasil, Peru e Bolívia. *Scripta Nova* 2009: XII(292). Disponível em: <http://www.ub.edu/geocrit/sn/sn-292.htm>. Acessado em 05 Dez 2013.

VanEmbden JDA, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, Herman P, Martin C, McAdam R, Schinnick TM, Small PM. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprint: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31:406-9.

Vanhomwegen J, Kwara A, Martin M, Gillani FS, Fontanet A, Mutungi P, Crellin J, Obaro S, Gosciminski M, Carter EJ, Rastogi N. Impact of immigration on the molecular epidemiology of tuberculosis in Rhode Island. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (3): 834

Viana ALd'A, Machado CV, Baptista TWF, Lima LD, Mendonça MHM, Heimann LS, Albuquerque MV, Iozzi FL, David VC, Ibañez P, Frederico S. Sistema de saúde

universal e território: desafios de uma política regional para a Amazônia Legal. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 (2):117-131.

Viedma DG, Mokrousov I, Rastogi N. Innovations in the molecular epidemiology of tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (1): 8-13.

Waisbord S. Behavioral barriers in tuberculosis control: a literature review. Washington: Academy for Educational Development; 2004. Disponível em: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnadf406.pdf. Acessado em 05 Dez 2013.

WHO Report. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva: World Health Organization. WHO/HTM/TB/2009,411. WHO Report, 2009. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/ Acessado em 05 Dez 2013).

WHO Report. m/XDR – TB surveillance and control: 2010 global Update. Geneva, Switzerland. World Health Organization. WHO/HTM/TB 2010.

WHO. Global tuberculosis report 2013. 17. ed. Geneva: World Health Organization, 2013. p. 306.

Zembrzuski VM, Basta PC, Callegari-Jacques SM, Santos RV, Coimbra CE, Salzano FM, Hutz MH. Cytokine genes are associated with tuberculin skin test response in a native Brazilian population. *Tuberculosis* 2010; 90 (1): 44-49.

Zevallos K, Vergara KC, Vergara A, Vidal C, Garcia HH, Evans CA. Tuberculin skin test reactions are unaffected by the severity of hyperendemic intestinal helminth infections and co-infections. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(2):319-25.

Zumla AI, Lawn SD. Tuberculosis. *The Lancet* 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 62173-3.

10. ANEXOS

Tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão

Questionário para os Casos



Processo nº 479746/2011 - 1



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Leônidas e Maria Deane

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-Caso

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “*Tuberculose em município da tríplex fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão*” que tem o objetivo de descrever a situação da tuberculose (TB) no município de Tabatinga e investigar fatores associados ao adoecimento por esta enfermidade e a forma como esta doença está sendo transmitida.

Você foi selecionado por estar em tratamento para TB e poderá recusar-se a participar deste trabalho sem que ocorra nenhum prejuízo direto ou indireto ao seu tratamento e à sua relação com a equipe de saúde. Sua participação é voluntária e você não terá qualquer despesa. Você será convidado a responder a algumas perguntas relacionadas à sua moradia, seu trabalho, alguns hábitos de vida e os sintomas apresentados. Além disto, será oferecido a você um pote (coletor universal) para coleta de secreção da tosse (catarro) para exame laboratorial.

Não existem riscos diretos relacionados com sua participação, pois não será testado nenhum novo medicamento para o tratamento da TB, não será testado nenhum novo método diagnóstico, e todas as pessoas diagnosticadas terão garantido o acesso ao tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde.

Todas as informações obtidas serão tratadas de forma confidencial, e os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Relatórios contendo resultados completos serão encaminhados à Coordenação Municipal e Estadual de Controle da Tuberculose.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional dos Coordenadores. Caso seja necessário, você poderá esclarecer dúvidas sobre sua participação, agora ou em qualquer momento.

*Elsia Nascimento Belo
Instituto Leônidas e Maria Deane
Rua Teresina, 476
Manaus / AM,
CEP: 69057-070
(92)3621-2378*

*Paulo Cesar Basta
Departamento de Endemias Samuel Pessoa
Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Rio de Janeiro / RJ,
CEP: 21041-210
(21)2598-2503*

*Comitê de Ética em Pesquisa
Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Rio de Janeiro / RJ,
CEP: 21041-210
(21)2598-2863*

Nome do entrevistado: _____

Autorizo a realização deste trabalho: _____

_____/_____/_____.

Bloco 1

Caracterização do Caso

1.1 Nome do Controle: _____

1.2 Qual a posição do Controle no domicílio?

1.2.1 () Chefe ou responsável pelo domicílio

1.2.2 () Cônjuge do responsável pelo domicílio

1.2.3 () Filho(a) do responsável pelo domicílio

1.2.4 () Outro parente ou agregado do responsável pelo domicílio

1.2.5 () Outro

Especificar: _____

pdom

1.3 Data de nascimento do Controle: ____ / ____ / ____

1.4 Idade em anos: _____

dtnas

1.5 Estado Civil 1.5.1 () Solteiro 1.5.4 () Divorciado

1.5.2 () Casado 1.5.5 () Viúvo

1.5.3 () União Estável 1.5.6 () Separado

idade

estado civil

1.6 Sexo 1.6.1 () Masculino 1.6.2 () Feminino

1.7 Raça / cor 1.7.1 () Branca 1.7.2 () Preta

1.7.3 () Amarela 1.7.4 () Parda

1.7.5 () Indígena

raça / cor

1.8 Se Indígena qual a etnia : _____

ncasa

1.9 Endereço : _____

1.10 Número da casa: _____

entreal

1.11 Coordenada Geográfica da casa: S: _____

W: _____

1.12 A entrevista foi realizada:

1.12.1 () Diretamente SEM auxílio de tradutor

1.12.2 () Diretamente COM auxílio de tradutor

1.12.3 () Indiretamente com responsável ou parente

Informar o parentesco e registrar o nome: _____

Bloco 2

Caracterização da Escolaridade do Caso e do Chefe do Domicílio

2.1 Você sabe ler?

ler

2.1.1 () Sim

2.1.2 () Não

2.2 Você frequenta ou frequentou escola?

edu

(Caso a resposta a este item seja NÃO, passe para o item 2.5)

2.2.1 () Sim

2.2.2 () Não

2.3 Qual foi a última série concluída?

2.3.1 () 1ª fase do ensino fundamental incompleto (1ª a 4ª série)

2.3.2 () 1ª fase do ensino fundamental completo (1ª a 4ª série)

2.3.3 () 2ª fase do ensino fundamental incompleto (5ª a 8ª série)

2.3.4 () 2ª fase do ensino fundamental completo (5ª a 8ª série)

2.3.5 () Ensino Médio incompleto

2.3.6 () Ensino Médio completo

2.3.7 () Ensino Superior incompleto

2.3.8 () Ensino Superior completo

2.4 Qual foi a última série concluída pelo chefe do domicílio?

educchef

2.4.1 () sem escolaridade

2.4.2 () 1ª fase do ensino fundamental incompleto (1ª a 4ª série)

2.4.3 () 1ª fase do ensino fundamental completo (1ª a 4ª série)

2.4.4 () 2ª fase do ensino fundamental incompleto (5ª a 8ª série)

2.4.5 () 2ª fase do ensino fundamental completo (5ª a 8ª série)

2.4.6 () Ensino Médio incompleto

2.4.7 () Ensino Médio completo

2.4.8 () Ensino Superior incompleto

2.4.9 () Ensino Superior completo

2.4.10 () Não sabe informar

2.4.11 () Não se aplica

3.1 Nos últimos 12 meses, o dinheiro utilizado no seu domicílio veio de onde?

(Marque com X e sublinhe nos casos que houver mais de uma opção.

Neste item pode haver mais de uma resposta)

SIM = 1; NÃO = 2

3.1.1 () Trabalho remunerado o ano todo

Especificar: _____

tremua

3.1.2 () Trabalho remunerado temporário

Especificar: _____

tremut

3.1.3 () Venda de produtos da agricultura/pecuária/pesca/criação familiar
(galinhas, porcos, etc).

Especificar: _____

tvenagri

3.1.4 () Venda de artesanato ou produção cultural

tvenart

3.1.5 () Aposentadoria

aposent

3.1.6 () Benefícios sociais (bolsa família, auxílio maternidade, benefício por invalidez,
cesta básica, seguro desemprego, auxílio doença)

bensoc

3.1.7 () Venda de produtos de extrativismo (açai, buri, cupuaçu, pupunha, mari, tucumã)

Especificar: _____

tvenext

3.1.8 () Outro

Especificar: _____

toutro

3.1.9 () Não sabe informar

tign

3.2 Qual é a ocupação atual do chefe/responsável do seu domicílio?

ocuchef

3.2.1 () Trabalho formal

Especificar: _____

3.2.2 () Trabalho informal

Especificar: _____

3.3 Qual a renda fixa mensal aproximada do seu domicílio?

(Salário Mínimo Mensal de referência- R\$622,00)

renmesdo

3.3.1 () Sem renda

3.3.2 () Sem renda fixa (serviço eventual)

Especifique o valor em salários mínimos: _____

3.3.3 () Com renda fixa

Especifique o valor em salários mínimos: _____

3.3.4 () Não sabe informar

3.3.5 () Benefício social

3.4 Qual é o tipo predominante de COBERTURA ou TELHADO de seu domicílio?

3.4.1 () Palha/Sapé

3.4.2 () Lona/plástico/papelão/compensado ou restos de embalagens

3.4.3 () Madeira

3.4.4 () Laje

3.4.5 () Telha de zinco ou amianto

3.4.6 () Telha de barro

3.4.7 () Outro

Especificar: _____

tipcob

3.5 Qual é o tipo predominante de PAREDE de seu domicílio?

3.5.1 () Sem parede

3.5.2 () Palha/Sapé

3.5.3 () Lona/plástico/papelão/compensado ou restos de embalagens

3.5.4 () Pau-a-pique

3.5.5 () Madeira

3.5.6 () Taipa/barro

3.5.7 () Tijolo

3.5.8 () Outro

Especificar: _____

tippar

3.6 Qual é o tipo predominante de PISO de seu domicílio?

3.6.1 () Chão de terra

3.6.2 () Madeira

3.6.3 () Cimento

3.6.4 () Cerâmica

3.6.5 () Outro

Especificar: _____

tippis

3.7 Em seu domicílio existe?

(Marque com X os itens que o sujeito/entrevistado possuir em seu domicílio)

- 3.7.1 () Banheiro de uso exclusivo da família
- 3.7.2 () Água encanada dentro de casa
- 3.7.3 () Água encanada fora de casa
- 3.7.4 () Luz elétrica
- 3.7.5 () Fossa seca
- 3.7.6 () Fossa biológica
- 3.7.7 () Coleta de lixo
- 3.7.8 () Geladeira, quantas?
- 3.7.9 () Fogão a Gás, quantos?
- 3.7.10 () Rádio AM/FM, quantos?
- 3.7.11 () TV a cabo, quantas?
- 3.7.12 () Antena parabólica, quantas?
- 3.7.13 () Máquina de lavar, quantas?
- 3.7.14 () DVD/Vídeo Cassete, quantos?
- 3.7.15 () Freezer (parte duplex inclusive), quantos?
- 3.7.16 () Telefone fixo ou celular, quantos?
- 3.7.17 () Computador, quantos?
- 3.7.18 () Bicicleta, quantas?
- 3.7.19 () Cavalo/Carroça/Charrete, quantos?
- 3.7.20 () Moto, quantas?
- 3.7.21 () Carro próprio, quantos?
- 3.7.22 () Motor de popa, quantos?
- 3.7.23 () Rabeta

SIM = 1; NÃO = 2

- banhpr
- agua
- agfor
- luz
- fosseca
- fosbiol
- colixo
- gelad
- fogas
- amfm
- tv
- apar
- maqlav
- dvd
- freez
- tel
- comput
- bike
- cabal
- moto
- carro
- mpopa
- rabeta

3.8 Qual é o material mais utilizado para cozinhar?

3.8.1 () Gás

3.8.2 () Carvão ou lenha dentro de casa com exaustão para fora

3.8.3 () Carvão ou lenha dentro de casa sem exaustão

3.8.4 () Carvão ou lenha fora de casa

3.8.5 () Combinação gás, carvão ou lenha

3.8.6 () Outro

Especificar: _____

matcoz

4.1 Quais sintomas você está sentindo ou sentiu nos últimos 12 meses?
(Marque com X as respostas espontâneas referidas pelo Caso)

4.1.1 () Tosse SECA. Por quanto tempo?

- a. () Menos de uma semana
b. () Entre 1 e 2 semanas
c. () Mais de 2 semanas

4.1.2 () Tosse COM CATARRO. Por quanto tempo?

- a. () Menos de uma semana
b. () Entre 1 e 2 semanas
c. () Mais de 2 semanas

4.1.3 () Tosse COM SANGUE. Por quanto tempo?

- a. () Menos de uma semana
b. () Entre 1 e 2 semanas
c. () Mais de 2 semanas

4.1.4 () Dor no peito

4.1.5 () Falta de ar (dispnéia)

4.1.6 () Febre

4.1.7 () Emagrecimento (perda de peso)

4.1.8 () Dificuldade de ganhar peso

4.1.9 () Suor noturno

4.1.10 () Falta de apetite (anorexia)

4.1.11 () Ínguas (Linfoadenopatia)

Especificar localização _____

4.1.12 () Outro

Especificar: _____

SIM = 1; NÃO = 2

tosse1

temp1

tosse2

temp2

tosse3

temp3

dor

disp

febre

emagr

ganp

suor

anorex

lingua

outsin

4.2 Você já fez ou no momento está fazendo tratamento para?
(Marque com X)

- 4.2.1 () Diabetes
- 4.2.2 () Anemia
- 4.2.3 () Doença dos Rins (Insuficiência renal)
- 4.2.4 () Doença do Fígado, Hepatite ou Insuficiência hepática
- 4.2.5 () Artrite reumatóide
- 4.2.6 () Alcoolismo
- 4.2.7 () Hanseníase
- 4.2.8 () Desnutrição
- 4.2.9 () HIV/AIDS
- 4.2.10 () Parasitose intestinal (verme)
- 4.2.11 () Asma
- 4.2.12 () Malária
- 4.2.13 () Filariose
- 4.2.14 () IRA (pneumonia , bronquite)
- 4.2.15 () Diarreia
- 4.2.16 () Outro
Especificar: _____

SIM = 1; NÃO = 2

- diabe
- anemia
- rins
- figa
- reuma
- alcool
- hanse
- desnu
- hiv
- verme
- asma
- malária
- filariose
- IRA
- diarreia
- outdoe

- fumopas

- fumo

4.3 Alguém da sua família fuma dentro de seu domicilio?

- 4.3.1 () Sim
- 4.3.2 () Não

4.4 Você fuma ou já fumou regularmente?
(Se a resposta for NÃO, passe para a pergunta 4.9)

- 4.4.1 () Nunca
- 4.4.2 () Passado
- 4.4.3 () Atual

4.5 Quantos anos você tinha quando fumou pela primeira vez?

Idade: _____ anos

4.6.1 () Não sabe informar

4.6 Se parou de fumar completamente, quantos anos tinha quando parou?

Idade: _____ anos

4.7.1 () Não sabe informar

4.7.2 () Não se aplica

4.7 Em média, quantos cigarros você fuma ou fumou por dia? _____

4.8 Você tem ou teve o hábito de consumir bebidas alcoólicas regularmente?
(Se a resposta for NÃO passe para a pergunta 4.22)

4.9.1 () Nunca

4.9.2 () Passado

4.9.2 () Atual

4.9 Quantos anos você tinha quando começou a consumir bebidas alcoólicas?

Idade: _____ anos

4.10.1 () Não sabe informar

4.10 Se parou de beber completamente, quantos anos tinha quando parou?

Idade: _____ anos

4.11.1 () Não sabe informar

4.11.2 () Não se aplica

4.11 Com que frequência você consome bebidas alcoólicas?

4.12.1 () Uma vez por mês ou menos

4.12.2 () 2 a 4 vezes por mês

4.12.3 () 2 a 3 vezes por semana

4.12.4 () 4 ou mais vezes por semana

fumini

fumini

numfum

bebe

numfum

befim

freq

4.12 Quantas doses (copos, latas ou goles) de bebida alcoólica
você consome quando está bebendo?

4.13.0 () 1 ou 2

4.13.1 () 3 ou 4

4.13.2 () 5 ou 6

4.13.3 () 7,8 ou 9

4.13.4 () 10 ou mais

4.13 Você usa ou já usou drogas como maconha, crack, cocaína ou outras regularmente?

4.22.1 () Sim

4.22.2 () Não

4.22.a. Se sim, especifique o tipo de droga e tempo
de consumo _____

drinks

droga

tipdrog

5.1 Você já teve tuberculose ou TB no passado?

5.1.1 () Sim

5.1.2 () Não

5.1.a. Se sim, quantas vezes você já teve tuberculose ou TB? _____

5.1.b. Indicar o ano da conclusão do último tratamento: _____
(Se for necessário, consulte os registros médicos disponíveis)

5.1.c. Qual foi o resultado do tratamento?
(Marque só uma resposta)

() Cura

() Recidiva/recaída

() Abandono

5.2 Você sabe como se trata a tuberculose ou TB?

(Dar atenção especial para as categorias próprias da cultura indígena)

5.2.1 () Sim

5.2.2 () Não

5.2.a. Se sim, explique resumidamente:

5.3 Como você está tomando os medicamentos para tratar a tuberculose ou TB?

5.3.1 () Sozinho ou por conta própria

5.3.2 () Observado por um profissional de saúde (ACS/AIS enfermeiro ou outro)
2 a 3 vezes por semana

5.3.3 () Observado por um profissional de saúde (ACS/AIS enfermeiro ou outro)
todos os dias úteis da semana

5.3.4 () Outro
Especifi car: _____

tbhist

histqt

hisdt

encer

infoexp

ttodot

lugdot

5.4 Quando você toma os medicamentos para tratar tuberculose ou TB, você sente algum desconforto ou mal-estar?

adv

5.4.1 () Sim

5.4.2 () Não

5.4.a. Se sim, especifi que a reação apresentada:
(Marque com um X as respostas espontâneas)

SIM = 1; NÃO = 2

5.4.b () Dor nas articulações

dorar

5.4.c () Coceira na pele

pele

5.4.d () Perda da memória

mem

5.4.e () Acne

acne

5.4.f () Dor Abdominal

abd

5.4.g () Náusea/Vômito

naus

5.4.h () Dor muscular

dmus

5.4.i () Dor de cabeça

cefal

5.4.j () Queimação/Dor/Fraqueza nas extremidades

queima

5.4.k () Sonolência

sono

5.4.l () Febre

feb

5.4.m () Falta de ar

faltar

5.4.n () Outros
Especifi car: _____

out

5.5 Durante o tratamento para tuberculose ou TB, você teve ou está tendo apoio/ajuda de sua família?

acofam

5.5.1 () Sim

5.5.2 () Não

5.6 Você foi maltratado ou percebeu algum tipo de rejeição ou discriminação por parte de alguém da comunidade durante o tratamento da tuberculose ou TB?

estig

5.6.1 () Sim

5.6.2 () Não

5.6.a. Registrar os tipos de maus-tratos, rejeição ou discriminação sofridos:

5.11 Alguém da sua família, ou alguém que mora em sua casa já teve tuberculose ou TB há mais de 2 anos?

ittbhis

5.11.1 () Sim

5.11.2 () Não

5.11.3 () Não sabe informar

5.11.a. Se sim, especifi que grau de parentesco e nome da pessoa:

5.12 Verifi car presença de cicatriz vacinal de BCG

bcg

5.12.1 () Sim

5.12.2 () Não

5.12.3 () Duvidosa

5.12.a. Se sim, quantas? _____

bcgnum

5.12.b. Especifi que a data da última aplicação da vacina (consulte o cartão de vacinas ou o SIASI)

bcgano

| | |

____ / ____ / _____

5.7 Você tem alguma explicação para ter adoecido de tuberculose ou TB?
(Dar atenção especial para as categorias próprias da cultura indígena)

exptb

5.7.1 () Sim

5.7.2 () Não

5.7.a. Registrar a resposta:

5.8 Você sabe como se evita/previne a tuberculose ou TB?
(Dar atenção especial para as categorias próprias da cultura indígena)

preven

5.8.1 () Sim

5.8.2 () Não

5.8.a. Se sim, explique resumidamente:

5.9 Você já fez tratamento para evitar/prevenir a tuberculose ou TB (Quimioprofilaxia)?

ttoprev

5.9.1 () Sim

5.9.2 () Não

5.9.3 () Não sabe informar

5.10 Alguém da sua família, ou alguém que mora em sua casa está com tuberculose, ou teve TB nos últimos 2 anos?

tbfam

5.10.1 () Sim

5.10.2 () Não

5.10.3 () Não sabe informar

5.10.a. Se sim, especifique que grau de parentesco e nome da pessoa:

6.2 Qual é o número de cômodos, quartos ou aposentos utilizados para dormir em seu domicílio ? _____

numcom

6.3 Qual é o número de pessoas que dormem no seu cômodo, quarto ou aposento? _____

npesco

6.4 Que locais você frequenta na comunidade?

Nome do local	Frequência dos encontros *	O local é aberto ou fechado?	Observações +

* diários, semanais (indicar nº de vezes na semana), mensais (indicar nº de vezes no mês), anuais
 + anotar a coordenada geográfica do local

6.5 Com que frequência você atravessa a fronteira para a Colômbia ou Peru?

sai

6.5.0 () Nunca

6.5.1 () Menos de uma vez por mês

6.5.2 () Mensalmente

6.5.3 () Semanalmente

6.5.4 () Diariamente ou quase diariamente

6.5.5 () Outra frequência.

Especificar: _____

6.5 Em que locais você costuma ir quando atravessa a fronteira?

Tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão

Questionário para os Controles



Processo nº 479746/2011 - 1



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Leônidas e Maria Deane

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-Controle

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão” que tem o objetivo de descrever a situação da tuberculose (TB) no município de Tabatinga e investigar fatores associados ao adoecimento por esta enfermidade e a forma como esta doença está sendo transmitida.

Você foi selecionado por não apresentar sintomas e não estar em tratamento para a TB e poderá recusar-se a participar deste trabalho sem que ocorra nenhum prejuízo direto ou indireto à sua relação com a equipe de saúde. Sua participação é voluntária e você não terá qualquer despesa. Você será convidado a responder a algumas perguntas relacionadas à sua moradia, seu trabalho e alguns hábitos de vida.

Todas as informações obtidas serão tratadas de forma confidencial, e os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Relatórios contendo resultados completos serão encaminhados à Coordenação Municipal e Estadual de Controle da Tuberculose.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do Coordenador. Caso seja necessário, você poderá esclarecer dúvidas sobre sua participação, agora ou em qualquer momento.

*Elsia Nascimento Belo
Instituto Leônidas e Maria Deane
Rua Teresina, 476
Manaus / AM,
CEP: 69057-070
(92)3621-2378*

*Comitê de Ética em Pesquisa
Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Rio de Janeiro / RJ,
CEP: 21041-210
(21)2598-2863*

Nome do entrevistado: _____

Autorizo a realização deste trabalho: _____

_____/_____/_____.

Bloco 1

Caracterização do Controle

1.1 Nome do Controle: _____

1.2 Qual a posição do Controle no domicílio?

1.2.1 () Chefe ou responsável pelo domicílio

1.2.2 () Cônjuge do responsável pelo domicílio

1.2.3 () Filho(a) do responsável pelo domicílio

1.2.4 () Outro parente ou agregado do responsável pelo domicílio

1.2.5 () Outro

Especificar: _____

1.3 Data de nascimento do Controle: ____ / ____ / ____

1.4 Idade em anos: _____

1.5 Estado Civil 1.5.1 () Solteiro 1.5.4 () Divorciado

1.5.2 () Casado 1.5.5 () Viúvo

1.5.3 () União Estável 1.5.6 () Separado

1.6 Sexo 1.6.1 () Masculino 1.6.2 () Feminino

1.7 Raça / cor 1.7.1 () Branca 1.7.2 () Preta

1.7.3 () Amarela 1.7.4 () Parda

1.7.5 () Indígena

1.8 Se Indígena qual a etnia : _____

1.9 Endereço : _____

1.10 Número da casa: _____

1.11 Coordenada Geográfica da casa: S: _____

W: _____

1.12 A entrevista foi realizada:

1.12.1 () Diretamente SEM auxílio de tradutor

1.12.2 () Diretamente COM auxílio de tradutor

1.12.3 () Indiretamente com responsável ou parente

Informar o parentesco e registrar o nome: _____

pdom

dtnas

idade

estado civil

raça / cor

ncasa

entreal

Bloco 2

Caracterização da Escolaridade do Controle e do Chefe do Domicílio

2.1 Você sabe ler?

ler

2.1.1 () Sim

2.1.2 () Não

2.2 Você frequenta ou frequentou escola?

(Caso a resposta a este item seja NÃO, passe para o item 2.5)

edu

2.2.1 () Sim

2.2.2 () Não

2.3 Qual foi a última série concluída?

2.3.1 () 1ª fase do ensino fundamental incompleto (1ª a 4ª série)

2.3.2 () 1ª fase do ensino fundamental completo (1ª a 4ª série)

2.3.3 () 2ª fase do ensino fundamental incompleto (5ª a 8ª série)

2.3.4 () 2ª fase do ensino fundamental completo (5ª a 8ª série)

2.3.5 () Ensino Médio incompleto

2.3.6 () Ensino Médio completo

2.3.7 () Ensino Superior incompleto

2.3.8 () Ensino Superior completo

2.4 Qual foi a última série concluída pelo chefe do domicílio?

educhef

2.4.1 () sem escolaridade

2.4.2 () 1ª fase do ensino fundamental incompleto (1ª a 4ª série)

2.4.3 () 1ª fase do ensino fundamental completo (1ª a 4ª série)

2.4.4 () 2ª fase do ensino fundamental incompleto (5ª a 8ª série)

2.4.5 () 2ª fase do ensino fundamental completo (5ª a 8ª série)

2.4.6 () Ensino Médio incompleto

2.4.7 () Ensino Médio completo

2.4.8 () Ensino Superior incompleto

2.4.9 () Ensino Superior completo

2.4.10 () Não sabe informar

2.4.11 () Não se aplica

Bloco 3

Caracterização da Renda e do Domicílio do Controle

- 3.1 Nos últimos 12 meses, o dinheiro utilizado no seu domicílio veio de onde?
(Marque com X e sublinhe nos casos que houver mais de uma opção.
Neste item pode haver mais de uma resposta)
- 3.1.1 () Trabalho remunerado o ano todo
Especificar: _____
- 3.1.2 () Trabalho remunerado temporário
Especificar: _____
- 3.1.3 () Venda de produtos da agricultura/pecuária/pesca/criação familiar
(galinhas, porcos, etc).
Especificar: _____
- 3.1.4 () Venda de artesanato ou produção cultural
- 3.1.5 () Aposentadoria
- 3.1.6 () Benefícios sociais (bolsa família, auxílio maternidade, benefício por invalidez,
cesta básica, seguro desemprego, auxílio doença)
- 3.1.7 () Venda de produtos de extrativismo (açai, burití, cupuaçu, pupunha, mari, tucumã)
Especificar: _____
- 3.1.8 () Outro
Especificar: _____
- 3.1.9 () Não sabe informar
- 3.2 Qual é a ocupação atual do chefe/responsável do seu domicílio?
- 3.2.1 () Trabalho formal
Especificar: _____
- 3.2.2 () Trabalho informal
Especificar: _____
- 3.3 Qual a renda fixa mensal aproximada do seu domicílio?
(Salário Mínimo Mensal de referência- R\$622,00)
- 3.3.1 () Sem renda
- 3.3.2 () Sem renda fixa (serviço eventual)
Especifique o valor em salários mínimos: _____
- 3.3.3 () Com renda fixa
Especifique o valor em salários mínimos: _____
- 3.3.4 () Não sabe informar
- 3.3.5 () Benefício social

SIM = 1; NÃO = 2

tremua tremut tvenagri tvenart aposent bensoc tvenext toutro tign ocuchef renmesdo

3.4 Qual é o tipo predominante de COBERTURA ou TELHADO de seu domicílio?

3.4.1 () Palha/Sapé

3.4.2 () Lona/plástico/papelão/compensado ou restos de embalagens

3.4.3 () Madeira

3.4.4 () Laje

3.4.5 () Telha de zinco ou amianto

3.4.6 () Telha de barro

3.4.7 () Outro

Especificar: _____

tipcob

3.5 Qual é o tipo predominante de PAREDE de seu domicílio?

3.5.1 () Sem parede

3.5.2 () Palha/Sapé

3.5.3 () Lona/plástico/papelão/compensado ou restos de embalagens

3.5.4 () Pau-a-pique

3.5.5 () Madeira

3.5.6 () Taipa/barro

3.5.7 () Tijolo

3.5.8 () Outro

Especificar: _____

tippar

3.6 Qual é o tipo predominante de PISO de seu domicílio?

3.6.1 () Chão de terra

3.6.2 () Madeira

3.6.3 () Cimento

3.6.4 () Cerâmica

3.6.5 () Outro

Especificar: _____

tippis

3.7 Em seu domicílio existe?
(Marque com X os itens que o sujeito/entrevistado possuir em seu domicílio)

3.7.1 () Banheiro de uso exclusivo da família

3.7.2 () Água encanada dentro de casa

3.7.3 () Água encanada fora de casa

3.7.4 () Luz elétrica

3.7.5 () Fossa seca

3.7.6 () Fossa biológica

3.7.7 () Coleta de lixo

3.7.8 () Geladeira, quantas?

3.7.9 () Fogão a Gás, quantos?

3.7.10 () Rádio AM/FM, quantos?

3.7.11 () TV a cabo, quantas?

3.7.12 () Antena parabólica, quantas?

3.7.13 () Máquina de lavar, quantas?

3.7.14 () DVD/Vídeo Cassete, quantos?

3.7.15 () Freezer (parte duplex inclusive), quantos?

3.7.16 () Telefone fixo ou celular, quantos?

3.7.17 () Computador, quantos?

3.7.18 () Bicicleta, quantas?

3.7.19 () Cavalos/Carroça/Charrete, quantos?

3.7.20 () Moto, quantas?

3.7.21 () Carro próprio, quantos?

3.7.22 () Motor de popa, quantos?

3.7.23 () Rabeta

SIM = 1; NÃO = 2

banhpr

agua

agfor

luz

fosseca

fosbiol

colixo

gelad

fogas

amfm

tv

apar

maqlav

dvd

freez

tel

comput

bike

cabal

moto

carro

mpopa

rabeta

3.8 Qual é o material mais utilizado para cozinhar?

3.8.1 () Gás

3.8.2 () Carvão ou lenha dentro de casa com exaustão para fora

3.8.3 () Carvão ou lenha dentro de casa sem exaustão

3.8.4 () Carvão ou lenha fora de casa

3.8.5 () Combinação gás, carvão ou lenha

3.8.6 () Outro

Especificar: _____

matcoz

Bloco 4

Caracterização dos Antecedentes Clínicos

4.1 Você já fez ou no momento está fazendo tratamento para?
(Marque com X)

- 4.1.1 () Diabetes
- 4.1.2 () Anemia
- 4.1.3 () Doença dos Rins (Insuficiência renal)
- 4.1.4 () Doença do Fígado, Hepatite ou Insuficiência hepática
- 4.1.5 () Artrite reumatóide
- 4.1.6 () Alcoolismo
- 4.1.7 () Hanseníase
- 4.1.8 () Desnutrição
- 4.1.9 () HIV/AIDS
- 4.1.10 () Parasitose intestinal (verme)
- 4.1.11 () Asma
- 4.1.12 () Malária
- 4.1.13 () Filariose
- 4.1.14 () IRA (pneumonia , bronquite)
- 4.1.15 () Diarreia
- 4.1.16 () Outro
Especificar: _____

SIM = 1; NÃO = 2

diabe

anemia

rins

figa

reuma

alcool

hanse

desnu

hiv

verme

asma

malária

filariose

IRA

diarreia

outdoe

fumopas

fumo

4.2 Alguém da sua família fuma dentro de seu domicílio?

4.2.1 () Sim

4.2.2 () Não

4.3 Você fuma ou já fumou regularmente?
(Se a resposta for NÃO, passe para a pergunta 4.9)

4.3.1 () Nunca

4.3.2 () Passado

4.3.3 () Atual

4.4 Quantos anos você tinha quando fumou pela primeira vez?

Idade: _____ anos

4.4.1 () Não sabe informar

4.5 Se parou de fumar completamente, quantos anos tinha quando parou?

Idade: _____ anos

4.5.1 () Não sabe informar

4.5.2 () Não se aplica

4.6 Em média, quantos cigarros você fuma ou fumou por dia? _____

4.6.1 () Não se aplica

4.7 Você tem ou teve o hábito de consumir bebidas alcoólicas regularmente?
(Se a resposta for NÃO passe para a pergunta 4.22)

4.7.1 () Nunca

4.7.2 () Passado

4.7.2 () Atual

4.8 Quantos anos você tinha quando começou a consumir bebidas alcoólicas?

Idade: _____ anos

4.8.1 () Não sabe informar

4.9 Se parou de beber completamente, quantos anos tinha quando parou?

Idade: _____ anos

4.9.1 () Não sabe informar

4.9.2 () Não se aplica

4.10 Com que frequência você consome bebidas alcoólicas?

4.10.1 () Uma vez por mês ou menos

4.10.2 () 2 a 4 vezes por mês

4.10.3 () 2 a 3 vezes por semana

4.10.4 () 4 ou mais vezes por semana

fumini

fumini

numfum

bebe

numfum

befim

freq

4.11 Você usa ou já usou drogas como maconha, crack cocaína ou outras regularmente?

4.11.1 Sim

4.11.2 Não

4.11.a Se sim, especifique o tipo de droga e tempo de consumo

4.12.3 () 2 a 3 vezes por semana

Bloco 5

Caracterização Epidemiológica da Tuberculose ou TB

5.1 Você já teve tuberculose ou TB no passado?

5.1.1 () Sim

5.1.2 () Não

5.1.a. Se sim, quantas vezes você já teve tuberculose ou TB? _____

5.1.b. Indicar o ano da conclusão do último tratamento: _____
(Se for necessário, consulte os registros médicos disponíveis)

5.1.c. Qual foi o resultado do tratamento?
(Marque só uma resposta)

() Cura

() Recidiva/recaída

() Abandono

5.2 Você sabe como se trata a tuberculose ou TB?

(Dar atenção especial para as categorias próprias da cultura indígena)

5.2.1 () Sim

5.2.2 () Não

Se sim, explique resumidamente:

5.3 Você sabe como se evita/previne a tuberculose ou TB?

(Dar atenção especial para as categorias próprias da cultura indígena)

5.3.1 () Sim

5.3.2 () Não

5.3.a. Se sim, explique resumidamente:

tbhist

histqt

hisdt

encer

infoexp

preven

6.2 Qual é o número de cômodos, quartos ou aposentos utilizados para dormir em seu domicílio ? _____

numcom

6.3 Qual é o número de pessoas que dormem no seu cômodo, quarto ou aposento? _____

npesco

6.4 Que locais você frequenta na cidade?

Nome do local	Frequência dos encontros *	O local é aberto ou fechado?	Observações +

* diários, semanais (indicar nº de vezes na semana), mensais (indicar nº de vezes no mês), anuais
 + anotar a coordenada geográfica do local

6.5 Com que frequência você atravessa a fronteira para a Colômbia ou Peru?

sai

6.5.0 () Nunca

6.5.1 () Menos de uma vez por mês

6.5.2 () Mensalmente

6.5.3 () Semanalmente

6.5.4 () Diariamente ou quase diariamente

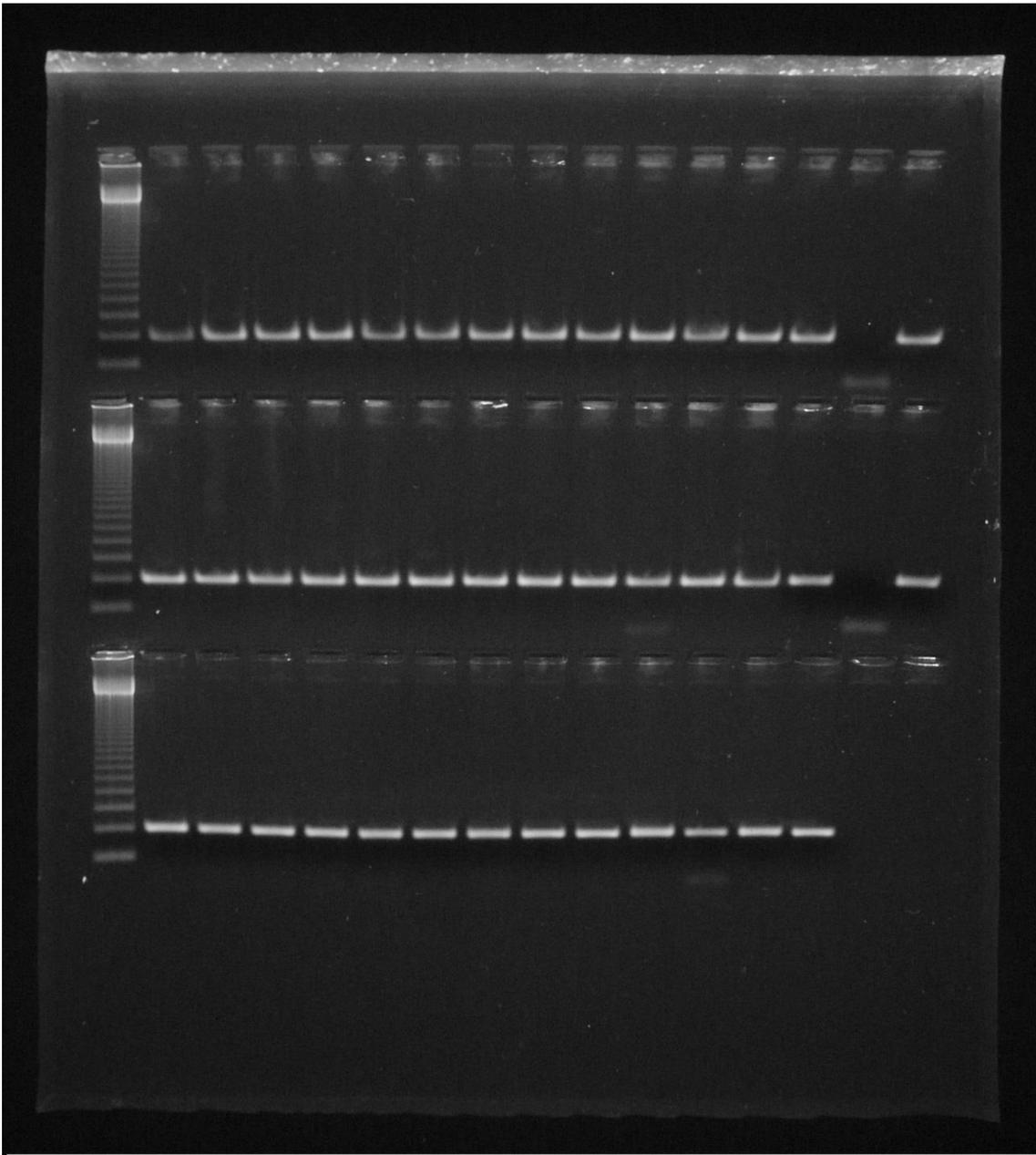
6.5.5 () Outra frequência.

Especificar: _____

6.5 Em que locais você costuma ir quando atravessa a fronteira?

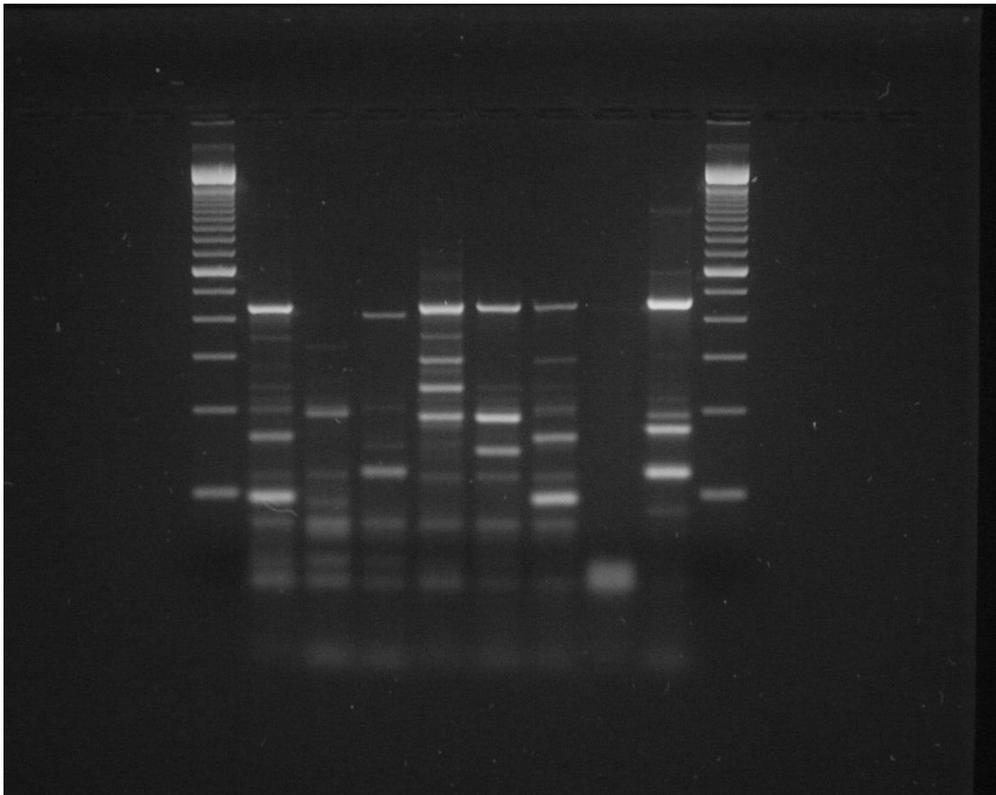
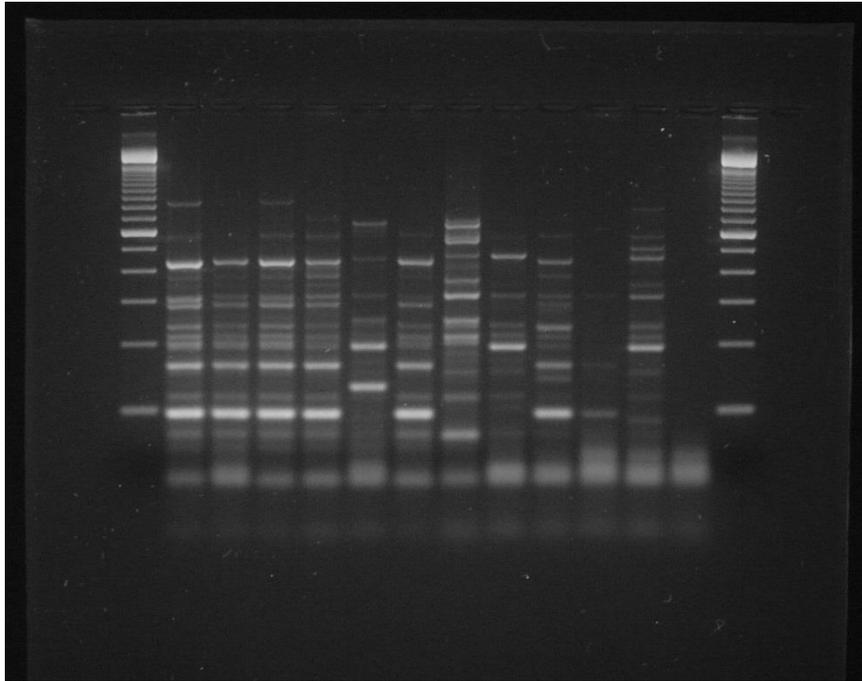
ANEXO 3

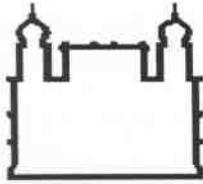
FIGURA – Imagem foto documentada da reação de PCR para sequências IS6110.



ANEXO 4

Figuras – Imagens fotodocumentadas da reação DRE-PCR para genotipagem do *Mycobacterium tuberculosis*





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 02 de março de 2011.

Parecer Nº 302/11

CAAE: 0319.0.031.000-11

Título do Projeto: “Tuberculose em município da tríple fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão”

Classificação no Fluxograma: Grupo I

Será encaminhado à Conep (áreas temáticas especiais) e, portanto, deve aguardar a apreciação final desta para início da execução? Sim

Pesquisador Responsável: Paulo César Basta

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/FIOCRUZ

Tipo de Projeto: Projeto Individual.

Data de recebimento no CEP-ENSP: 16 / 11 / 2011

Data de apreciação: 07 / 12 / 2011

Objetivos

Geral: Descrever a situação epidemiológica da tuberculose (TB) no município de Tabatinga/AM, no período de 2001 a 2010, investigar fatores associados aos casos detectados e caracterizar as cepas do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) circulantes, no período de 2012-2013.

Específicos:

- Analisar os dados de notificação e descrever a situação da tuberculose no município de Tabatinga, no período de 2001 a 2010, segundo indicadores epidemiológicos e operacionais.
- b) Investigar fatores clínicos, epidemiológicos, sociais, econômicos e ambientais associados aos casos de tuberculose detectados, no período de 2012-2013, no município de Tabatinga.
- c) Descrever o perfil das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes entre os casos detectados, no período de 2012-2013.
- d) Identificar possíveis redes sociais relacionadas aos casos detectados, no período 2012-2013, a fim de mapear as rotas de circulação do bacilo.

Sumário do Projeto:

“A tuberculose é uma doença contagiosa de ocorrência mundial, cuja disseminação depende da frequência e da quantidade de contatos humanos, e pode ser influenciada pelo tipo de mobilidade da população afetada. Atualmente estima-se que nove milhões de casos de TB são notificados no mundo, sendo a endemia principal causa de morte por doença curável no planeta, com cerca de dois milhões de óbitos por ano. A tuberculose encontra-se distribuída em todo território brasileiro, com maior taxa de incidência na Região Norte, onde o estado do Amazonas apresenta a maior incidência de casos. Este estado integra o Arco Norte da faixa de fronteira brasileira, que tem como uma de suas sub-regiões a do Alto Solimões onde está localizado o município de Tabatinga, que juntamente com Letícia, na Colômbia, e Santa Rosa, no Peru, constituem importante ponto de convergência do processo migratório da triplíce fronteira Brasil-Colômbia-Peru. A região apresenta grande movimentação humana e constitui-se em área vulnerável, pois concentra problemas como dificuldade de acesso aos serviços de saúde, grandes contingentes populacionais vivendo em condições precárias de vida, e a presença expressiva de povos indígenas. As características acima delinham situações particulares de saúde, onde taxas de incidência de doenças transmissíveis geralmente são elevadas. Neste sentido este projeto se propõe a descrever a situação epidemiológica da tuberculose no município de Tabatinga, no período de 2001 a 2010, investigar fatores associados aos casos detectados e caracterizar as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes no período de 2012 a 2013. Esperamos com este estudo pioneiro contribuir para orientar programas de saúde, políticas e iniciativas de articulação para a tomada de medidas que tem por objetivo melhorar as condições de saúde das populações fronteiriças”

- **Descrição e caracterização da amostra:** 800 sujeitos (casos notificados no SINAN no período 2001-2010, estimados em 500; 80 casos (estimados) e 160 controles selecionados no período 2012-2013, arredondados para 100 casos e 200 controles.
- **Critérios de inclusão e exclusão**
- **Critérios de inclusão:** Componente 1 – Estudo epidemiológico descritivo: totalidade dos casos de TB notificados no SINAN-AM entre 2001 e 2010.

Componente 2 – Estudo caso-controle.

CASOS: todos os doentes que forem diagnosticados e que iniciarem tratamento para tuberculose, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, nos serviços de saúde de Tabatinga, no período de 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2013.

CONTROLES: indivíduos que não estejam em tratamento para tuberculose no momento da entrevista, e que não tenham realizado tratamento nos últimos 5 anos, vizinhos do caso (raio de 100 metros) e da mesma faixa etária: 0 a 14 anos; 15 a 24 anos; 25 a 44 anos e 45 anos e mais.

Componente 3 – nos casos do estudo caso-controle.

- **Critérios de exclusão:** Não explicitados.
- **Adequação da metodologia:** Área de estudo: município de Tabatinga-Região do Alto Solimões – AM. Sua rede de saúde é composta por sete centros de saúde, sob administração municipal, e um hospital, o Hospital de Guarnição do Exército Brasileiro. Apenas uma dessas unidades dispõe de serviço de laboratório de análises clínicas e serviço de radiologia simples acessível à população. Todas as unidades de saúde de Tabatinga, inclusive o hospital, realizam ações para o controle da tuberculose.

Tabatinga também é a sede do Distrito Sanitário Especial Indígena do Alto Solimões, que é composto por 12 Pólos-Base distribuídos pelos municípios da Sub-região do Alto Solimões (DSEI-AS). Na estrutura do DSEI-AS existem equipes multidisciplinares de Saúde Indígena. A população indígena do DSEI-AS soma 15.487 indivíduos pertencentes

principalmente as etnias Ticuna, Coxaina e Cocama. Três Pólos-Base situam-se no município de Tabatinga: Belém de Solimões, Umariacú I e Umariacú II. A referência de média complexidade na rede do SUS da região é o Hospital de Guarnição do Exército. Quando há necessidade, casos de maior complexidade são encaminhados para Manaus.

O estudo possui três componentes integrados:

1 – Estudo epidemiológico descritivo, retrospectivo, que pretende analisar os casos de tuberculose notificados no SINAN, em Tabatinga, no período de 2001 a 2010. Para análise serão selecionadas variáveis contidas no SINAN e organizadas da seguinte maneira: sociodemográficas (sexo, faixa etária, raça/cor, escolaridade e local de residência) e clínicas (forma clínica, exames complementares empregados para o diagnóstico, regime de tratamento instituído, acompanhamento e desfecho dos casos). Neste componente buscar-se-á construir indicadores epidemiológicos de incidência, prevalência e mortalidade, e também indicadores operacionais, relativos ao desempenho do programa: cura, abandono, óbito, e tuberculose multi-droga resistente (TBMR).

2 – Estudo caso-controle, de base populacional. Este componente visa identificar fatores clínicos, epidemiológicos, sociais, econômicos, ambientais e relativos à organização dos serviços de saúde associados aos casos de tuberculose detectados.

CASOS: todos os doentes que forem diagnosticados e que iniciarem tratamento para tuberculose, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, nos serviços de saúde de Tabatinga, no período de 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2013. Para detecção dos casos de TB será constituído um sistema de vigilância no nível local, que será composto por equipe que integrará a pesquisa.

CONTROLES: serão selecionados 2 controles por caso, pareados por local de residência (vizinhança do caso, à direita e à esquerda, em um raio de 100 metros) e por faixa etária: 0 a 14 anos; 15 a 24 anos; 25 a 44 anos e 45 anos e mais. Serão considerados controles os indivíduos que não estejam em tratamento para tuberculose no momento da entrevista, e que não tenham realizado tratamento nos últimos 5 anos.

Será utilizado um questionário padronizado (que será elaborado posteriormente) para entrevista com casos e controles. A entrevista deverá ser realizada com o caso em um período inferior a 30 dias após o início do tratamento. Os controles deverão ser entrevistados na mesma semana em que forem entrevistados os casos. De acordo, com os dados divulgados pelo Departamento de Informática do SUS, estima-se que nesse período consiga-se entrevistar cerca de 80 casos e 160 controles. Não apresentado cálculo amostral ou poder do estudo com essa amostra estimada. (e o poder do estudo?)

3 – Estudo analítico empregando técnicas de biologia molecular para identificar as características das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes na região. A partir daí, pretende-se, por meio da integração com os dados coletados nas entrevistas do componente 2, identificar possíveis redes de contato social que podem estar relacionadas com a dinâmica de transmissão da doença na região.

As amostras de escarro deverão ser coletadas nas unidades de saúde responsáveis pelo diagnóstico dos casos, por profissional devidamente treinado, onde serão semeadas no meio de cultura de *Ogawa-Kudoh* de acordo com recomendações do Ministério da Saúde, e transportadas para o laboratório do ILMD/FIOCRUZ onde as mesmas serão examinadas.

Coleta de dados:

1 - Os dados secundários serão obtidos junto ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN gerenciado pela Secretaria Estadual de Saúde do Amazonas (SUSAM).

Os dados sociodemográficos serão obtidos junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE.

2 - Caso-controle: os dados serão obtidos por meio de entrevistas baseadas em questionário padronizado para coleta das variáveis de interesse no estudo. Estas serão agrupadas por temas, conforme descrição abaixo. O nível de detalhamento das variáveis e as perguntas a serem aplicadas pelos entrevistadores serão elaborados posteriormente. Atributos demográficos: sexo, idade (faixa etária), raça/cor e, para aqueles que se auto declararem indígenas, etnia;

Antecedentes clínicos: história anterior de tratamento para TB doença e infecção tuberculosa latente, história de contato familiar com doente de TB, presença de cicatriz vacinal de BCG, reatividade ao teste tuberculínico, presença de agravos associados;

Níveis sociais e econômicos: escolaridade, ocupação, renda, bens de consumo, inserção em programas de suplementação alimentar e/ou de apoio social;

Condições ambientais: local e infra-estrutura do domicílio, disponibilidade de água tratada e esgotamento sanitário, coordenadas geográficas;

Rede de contato social: número de moradores no domicílio e grau de parentesco, locais mais freqüentados na rotina diária e nos finais de semana, hábitos de lazer, viagens realizadas para o outro lado da fronteira, se possui familiares em outro país e com que freqüência os visita;

Organização do serviço de saúde: acesso a consultas, exames complementares e medicamentos, e acompanhamento de tratamento.

- **Adequação das condições:** O trabalho de campo será realizado no Centro de Referência para tratamento de tuberculose no município de Tabatinga/AM. Todo material coletado será encaminhado ao Departamento de Endemias Samuel Pessoa, Escola Nacional de Saúde Pública e ao Instituto Leônidas e Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, onde serão realizadas as análises subseqüentes. O Departamento de Endemias Samuel Pessoa da Escola Nacional de Saúde Pública possui instalações para análises estatísticas e epidemiológicas e armazenamento dos dados coletados no âmbito desta investigação. O Instituto Leônidas e Maria Deane possui infra-estrutura de laboratório para realizar as análises microbiológicas com as amostras de escarro que serão coletadas dos sujeitos de pesquisa.

Comentários do relator, frente à Res.196/96 e complementares em particular sobre:

- **Estrutura do protocolo:** Documentos apresentados – Folha de Rosto; Projeto de Pesquisa; Cronograma; Orçamento; Carta de apoio ao projeto da Fiocruz Amazonas; Declaração de que não será necessário o ingresso em Terra Indígena para a realização da pesquisa; Declaração de que a aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e as entrevistas de casos e controles serão realizadas nos serviços de saúde de Tabatinga.
- **Justificativa de uso do placebo:** Não se aplica.
- **Justificativa da suspensão terapêutica ("Wash-out"):** Não se aplica.

Análise dos riscos e benefícios: “A metodologia proposta nesta pesquisa não incorre em riscos à saúde dos envolvidos. No primeiro componente, os nomes dos pacientes serão retirados da base de dados, garantindo a não divulgação e exposição dos pacientes. Para o segundo componente desta pesquisa, a equipe realizará visitas aos domicílios dos casos de tuberculose notificados, e para cada caso serão selecionados dois controles na vizinhança que deverão estar livres de sinais e sintomas de tuberculose. Os informantes serão esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, sobre o resguardo do sigilo e da sua identidade. O Termo de Consentimento Livre Esclarecido será fornecido aos informantes antes da aplicação dos questionários. A entrevista terá a duração aproximada de 30 minutos e os indivíduos selecionados poderão desistir a qualquer momento sem quaisquer prejuízos ao seu tratamento. Os indivíduos que decidirem participar não receberão qualquer tipo de remuneração, sua participação será voluntária, ao mesmo tempo não

terão despesas, todo o material utilizado será custeado pelo projeto de pesquisa. No caso de pacientes indígenas com dificuldade de comunicação em Português, o termo de consentimento livre e esclarecido será lido e explicado com auxílio de agentes indígenas de saúde locais ou outras lideranças comunitárias antes do início dos trabalhos, atendendo ao item IV-2 da Resolução 304/2000 do Conselho Nacional de Saúde”.

Retorno de benefícios para o sujeito e/ou para a comunidade: Não explicitados. Os dados serão divulgados somente em fóruns científicos (congressos, oficinas, workshops e em periódicos indexados) de forma agregada sem a identificação dos sujeitos, e estarão disponíveis para apresentação junto aos serviços locais de saúde.

Adequação do Termo de Consentimento e forma de obtê-lo: Apresentados dois modelos de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, um para caso, que inclui a informação sobre coleta de escarro, e outro para controles.

Informação adequada quanto ao financiamento: Sim, informa que o orçamento foi solicitado.

- **Outros centros, no caso de estudos multicêntricos:** Não se aplica.
- **Outros Comentários:** Não apresentada autorização do gestor estadual do SINAN-AM (ou do gestor municipal, no caso do SINAN do município) para acesso ao banco de dados de acesso restrito. Não apresentada a autorização do Centro de Referência para tratamento de tuberculose de Tabatinga para a realização da pesquisa nas dependências da unidade (ou de outras unidades de saúde do município, se nelas for desenvolvida etapa da pesquisa). A metodologia está em desacordo com o cronograma, especificamente no que se refere ao período de coleta de dados para o caso-controle (no projeto: 1º de janeiro X no cronograma: 2º trimestre). Na metodologia, informa que a seleção de controles se dará no campo por ocasião de visita domiciliar dos casos, também referido seção “Considerações éticas”, enquanto duas declarações afirmam que a aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e as entrevistas de casos e controles serão realizadas nos serviços de saúde de Tabatinga e que não será necessário entrar em Terra Indígena. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos controles: 3º parágrafo argumenta ausência de riscos, por não ser utilizada medicação ou novo tratamento, situação não aplicável aos controles.

Comentários/Considerações

1 – Apresentar autorização do gestor estadual do SINAN-AM (ou municipal) para acesso ao banco de dados de acesso restrito de TB.

Resposta: Carta de autorização do Diretor-Presidente da Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas, órgão gestor do SINAN estadual, anexa.

Resposta: Autorização Apresentada

2 – Apresentar a autorização para realização da pesquisa nas dependências das unidades de saúde de Tabatinga.

Resposta: Carta de autorização do Secretário Municipal de Saúde de Tabatinga, anexa.

Resposta: Autorização Apresentada

3 – Adequar cronograma apontando meses referentes ao período de início e término do Caso-controle. Considerar que o projeto irá à CONEP.

Resposta: Cronograma revisto e adequações procedidas. Início previsto para entrevistas em 01/08/2012 (3º trimestre de 2012) e término previsto para 31/12/2013 (4º trimestre 2013).

Resposta: Pendência Atendida.

4 – Esclarecer se as entrevistas de casos e controles e a seleção de controles de vizinhança necessitarão ser realizadas no domicílio. Caso afirmativo, apresentar autorização para entrada em terra indígena da FUNAI, conforme estabelecido pela Instrução Normativa 01/95 da FUNAI. A realização da pesquisa nas aldeias implica em autorização prévia das lideranças indígenas, que pode ser obtida nos Conselhos Locais de Saúde (Resolução 304/CNS).

Resposta: As entrevistas dos casos serão realizadas nas unidades de saúde de Tabatinga onde os pacientes serão diagnosticados e acompanhados. À medida que um caso de TB em indígena for detectado, dois controles referentes a este caso serão selecionados (de preferência em sua vizinhança). A opção por esse método de seleção de controles levará a equipe de entrevistadores às Terras Indígenas. Levando esse ponto em consideração, obtivemos carta de autorização assinada pelo presidente e vice-presidente do Conselho Distrital de Saúde Indígena do Alto Rio Solimões (CONDISI ARS).

Conforme estabelecido pela Instrução Normativa 01/95 da FUNAI, somente após avaliação pelo sistema CEP/CONEP e emissão de parecer favorável a realização da pesquisa pela CONEP é que a FUNAI expede a autorização para ingresso em Terras Indígenas. Nesse sentido, mediante ofício do Diretor do Instituto Leônidas e Maria Deane, FIOCRUZ/AM (cópia em anexo), foi realizada uma consulta a esta entidade. Ainda a título de esclarecimento, na data de hoje (27/02/2012) às 14h, foi realizado contato telefônico na Coordenação Geral de Estudos e Pesquisas CGEP (061-33133606) com o senhor Marco Antônio do Espírito Santo (assessor técnico da presidência da FUNAI) que ratificou as informações acima. De acordo com informações disponíveis no site da FUNAI (<http://www.funai.gov.br/quem/endereco/fone/Internet.pdf>): “Em atenção ao disposto nas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde/MS, nº.196/96 sobre pesquisas envolvendo seres humanos e nº.304/2000, sobre pesquisas com populações indígenas, os projetos de pesquisas científicas devem ser encaminhados à Comissão Nacional de Ética em Pesquisas – CONEP para análise e parecer”.

Em decorrência dos controles serem selecionados na vizinhança dos casos, a declaração que afirma que NÃO será necessário o ingresso em terras indígenas deverá ser DESCONSIDERADA.

Resposta: Pendência Atendida

5 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos controles: esclarecer a situação de “controle”
Resposta: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos controles revisto e alterado com a retirada do 3º parágrafo.

Resposta: Pendência Atendida

6 – Esclarecer quais as técnicas de biologia molecular e onde serão realizadas.

Resposta: as técnicas de biologia molecular estão descritas na seção metodologia, páginas 11 e 12 do documento projeto de pesquisa, serão realizadas no laboratório do Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD) conforme carta de anuência em anexo.

Resposta: Pendência Atendida

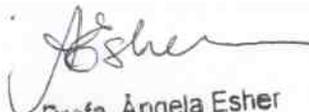
7 – Na carta de anuência da instituição que realizará as técnicas de biologia molecular deverá conter a descrição de todas as técnicas a serem realizadas.

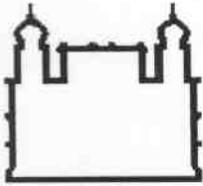
Resposta: Ressalta-se que somente amostras de escarro serão submetidas às técnicas de biologia molecular. Essas técnicas foram padronizadas em nível internacional e são amplamente utilizadas em pesquisa que visam caracterizar diferentes tipos de cepas de microorganismos circulantes em determinadas regiões. Como mencionado no item anterior esse procedimento será realizado por um integrante de nossa equipe no ILMD.

Resposta: Pendência Atendida

Parecer do CEP: Aprovado.

Assinatura do Coordenador


Prof. Angela Esher
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/ENSP



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 02 de março de 2012.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – CEP/ENSP, constituído nos Termos da Resolução CNS nº 196/96 e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo de Pesquisa, conforme abaixo, discriminado:

PROTOCOLO DE PESQUISA CEP/ENSP - Nº 302/11
CAAE: 0319.0.031.000-11

Título do Projeto: “Tuberculose em município da tríplex fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão”

Classificação no Fluxograma: Grupo I

Será encaminhado à Conep (áreas temáticas especiais) e, portanto, deve aguardar a apreciação final desta para início da execução? Sim

Pesquisador Responsável: Paulo César Basta

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/FIOCRUZ

Data de recebimento no CEP-ENSP: 16 / 11 / 2011

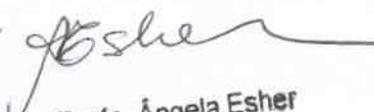
Data de apreciação: 07 / 12 / 2011

Parecer do CEP/ENSP: Aprovado.

Ressaltamos que o pesquisador responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (*item VII.13.d., da resolução CNS/MS Nº 196/96*) de acordo com o modelo disponível na página do CEP/ENSP na internet.

Esclarecemos, que o CEP/ENSP deverá ser informado de quaisquer fatos relevantes (incluindo mudanças de método) que alterem o curso normal do estudo, devendo o pesquisador justificar caso o mesmo venha a ser interrompido.

Atenção: Este projeto será encaminhado à Conep e, portanto, deve aguardar a apreciação final desta, para início da execução.


Prof. Ângela Esher
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/ENSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão

Pesquisador: Paulo Cesar Basta

Área Temática: Área 6. Populações Indígenas

Versão: 2

CAAE: 10356812.1.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - ENSP/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 333.326

Data da Relatoria: 27/05/2013

Apresentação do Projeto:

A tuberculose é uma doença contagiosa de ocorrência mundial, cuja disseminação depende da frequência e da quantidade de contatos humanos, e pode ser influenciada pelo tipo de mobilidade da população afetada. Atualmente estima-se que nove milhões de casos de TB são notificados no mundo, sendo a endemia principal causa de morte por doença curável no planeta, com cerca de dois milhões de óbitos por ano. A tuberculose encontra-se distribuída em todo território brasileiro, com maior taxa de incidência na Região Norte, onde o estado do Amazonas apresenta a maior incidência de casos. Este estado integra o Arco Norte da faixa de fronteira brasileira, que tem como uma de suas sub-regiões a do Alto Solimões onde está localizado o município de Tabatinga, que juntamente com Letícia, na Colômbia, e Santa Rosa, no Peru, constituem importante ponto de convergência do processo migratório da tríplice fronteira Brasil-Colômbia-Peru. A região apresenta grande movimentação humana e constitui-se em área vulnerável, pois concentra problemas como dificuldade de acesso aos serviços de saúde, grandes contingentes populacionais vivendo em condições precárias de vida, e a presença expressiva de povos indígenas. As características acima delineiam situações particulares de saúde, onde taxas de incidência de doenças transmissíveis geralmente são elevadas. Neste sentido este projeto se propõe a descrever a situação epidemiológica da tuberculose no município de Tabatinga, no período de 2001 a 2010,

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 333.326

investigar fatores associados aos casos detectados e caracterizar as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes no período de 2012 a 2013. Esperamos com este estudo pioneiro contribuir para orientar programas de saúde, políticas e iniciativas de articulação para a tomada de medidas que tem por objetivo melhorar as condições de saúde das populações fronteiriças.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Descrever a situação epidemiológica da tuberculose (TB) no município de Tabatinga/AM, no período de 2001 a 2010, investigar fatores associados aos casos detectados e caracterizar as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) circulantes, no período de 2012-2013.

Objetivo Secundário:

- a) Analisar os dados de notificação e descrever a situação da tuberculose no município de Tabatinga, no período de 2001 a 2010, segundo indicadores epidemiológicos e operacionais.
- b) Investigar fatores clínicos, epidemiológicos, sociais, econômicos e ambientais associados aos casos de tuberculose detectados, no período de 2012-2013, no município de Tabatinga.
- c) Descrever o perfil das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* circulantes entre os casos detectados, no período de 2012-2013.
- d) Identificar possíveis redes sociais relacionadas aos casos detectados, no período 2012-2013, a fim de mapear as rotas de circulação do bacilo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A metodologia proposta nesta pesquisa não incorre em riscos à saúde dos envolvidos. No primeiro componente, os nomes dos pacientes serão retirados da base de dados, garantindo a não divulgação e exposição dos pacientes. Para o segundo componente desta pesquisa, a equipe realizará visitas aos domicílios dos casos de tuberculose notificados, e para cada caso serão selecionados dois controles na vizinhança que deverão estar livres de sinais e sintomas de tuberculose. Os informantes serão esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, sobre o resguardo do sigilo e da sua identidade. O Termo de Consentimento Livre Esclarecido será fornecido aos informantes antes da aplicação dos questionários. A entrevista terá a duração aproximada de 30 minutos e os indivíduos selecionados poderão desistir a qualquer momento sem quaisquer prejuízos ao seu tratamento. Os indivíduos que decidirem participar não receberão qualquer tipo de remuneração, sua participação será voluntária, ao mesmo tempo não terão despesas, todo o material utilizado será custeado pelo projeto de pesquisa. No caso de pacientes indígenas com dificuldade de comunicação em Português, o termo de consentimento livre e esclarecido será lido

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 333.326

e explicado com auxílio de agentes indígenas de saúde locais ou outras lideranças comunitárias antes do início dos trabalhos, atendendo ao item IV-2 da Resolução 304/2000 do Conselho Nacional de Saúde.

Benefícios: Subsidiar políticas e programas de controle da Tuberculose em áreas indígenas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta todos os itens obrigatórios, embora alguns necessitem de reparos.

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Quanto à relação entre benefício esperado e o risco da participação do sujeito no referido protocolo: o pesquisador afirma que não há riscos à saúde dos participantes. No entanto, cabe ressaltar que, de acordo com o item V da Resolução CNS 466/12, "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes.". Ressalte-se ainda o item II.22 da mesma resolução que define como "risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Solicita-se adequação.

2. Não está claro se a pesquisa será realizada apenas em hospitais. Se o estudo for se realizar também junto à comunidade, faz-se necessária a apresentação de termo de anuência da comunidade indígena. A Resolução CNS 304/2000 determina em seu item III.2.4, que o pesquisador deve "ter a concordância da comunidade alvo da pesquisa que pode ser obtida por intermédio das respectivas organizações indígenas ou conselhos locais, sem prejuízo do consentimento individual, que em comum acordo com as referidas comunidades designarão o intermediário para o contato entre pesquisador e a comunidade.". Solicitam-se esclarecimentos e, se pertinente, adequação.

3. Quanto aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, TCLE_Control e TCLE_Caso:

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 333.326

- a. Afirma-se no TCLE_Caso que não há riscos para os participantes da pesquisa e no TCLE_Controlado não há menção a riscos, entretanto, assim como descrito na pendência 1., de acordo com o item V da Resolução CNS 466/12, "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes.". Ressalte-se ainda o item II.22 da mesma resolução que define como "risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Solicita-se adequação.
- b. Solicita-se que seja incluído nos TCLE uma breve descrição do que é o CEP, qual sua função no estudo, seu endereço, horário de funcionamento, além das suas formas de contato.
- c. Deve ser informado que os TCLE serão elaborados em duas vias (e não cópias), sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa (Resolução CNS 466/12 itens IV.3.f e IV.5.d). Solicita-se adequação.

Situação do Parecer:

Aprovado com Recomendação

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devendo o CEP verificar o cumprimento das questões acima, antes do início do estudo.

Situação: Protocolo aprovado com recomendação.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 333.326

BRASILIA, 15 de Julho de 2013

Assinador por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br



MUNICIPIO DE LETICIA-AMAZONAS

NIT:899999302-9

SECRETARIA DE DESARROLLO SOCIAL

CERTIFICACION

La Secretaria de Desarrollo Social – Dirección de Salud Municipal de Leticia certifica que está apoyando al proyecto de investigación **“Tuberculose em Município da Tríplice Fronteira Brasil/Colômbia/Peru: Situação Epidemiológica, Fatores Associados e Dinâmica de Transmissão”**, el cual está siendo desenvuelto por la doctora Elsia Nascimento Belo y coordinado por el Doctor Paulo Cesar Basta del Departamento de Endemias de la Escuela Nacional de Salud Pública – ENSP/FIOCRUZ, para lo cual colocamos a disponibilidad y autorizamos el uso del banco de datos de tuberculosis del municipio de Leticia, Colombia de los casos ocurridos en el periodo de septiembre del 2012 a diciembre del año 2013.



LILIA TRUJILLO PEREZ
Secretaria de Desarrollo Social

Aprobó: Neyla Rosa Montes



Calle 10 10-47-Tel. 098-5928065-5928064-Fax 098-592-7590

Página Web: www.leticia-amazonas.gov.co,

Correo electrónico:

alcaldia@leticia-amazonas.gov.co contactenos@leticia-amazonas.gov.co

ANEXO 8

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-Caso

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “*Tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão*” que tem o objetivo de descrever a situação da tuberculose (TB) no município de Tabatinga e investigar fatores associados ao adoecimento por esta enfermidade e a forma como esta doença está sendo transmitida.

Você foi selecionado por estar em tratamento para TB e poderá recusar-se a participar deste trabalho sem que ocorra nenhum prejuízo direto ou indireto ao seu tratamento e à sua relação com a equipe de saúde. Sua participação é voluntária e você não terá qualquer despesa. Você será convidado a responder a algumas perguntas relacionadas à sua moradia, seu trabalho, alguns hábitos de vida e os sintomas apresentados. Além disto, será oferecido a você um pote (coletor universal) para coleta de secreção da tosse (catarro) para exame laboratorial.

Não existem riscos diretos relacionados com sua participação, pois não será testado nenhum novo medicamento para o tratamento da TB, não será testado nenhum novo método diagnóstico, e todas as pessoas diagnosticadas terão garantido o acesso ao tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde.

Todas as informações obtidas serão tratadas de forma confidencial, e os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Relatórios contendo resultados completos serão encaminhados à Coordenação Municipal e Estadual de Controle da Tuberculose.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional dos Coordenadores. Caso seja necessário, você poderá esclarecer as dúvidas sobre sua participação, agora ou em qualquer momento.

Elsia Nascimento Belo
Instituto Leônidas e Maria
Deane
Rua Teresina, 476
Manaus / AM, CEP:
69057-070 (92)3621-2378

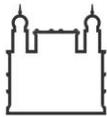
Paulo Cesar Basta
Departamento de Endemias
Samuel Pessoa
Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Rio de Janeiro / RJ, CEP:
21041-210 (21)2598-2503

Comitê de Ética em
Pesquisa
Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Rio de Janeiro / RJ, CEP:
21041-210 (21)2598-2863

Nome do entrevistado: _____

Autorizo a realização deste trabalho: _____

_____/_____/_____. .



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

ANEXO 9

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-Controle

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “*Tuberculose em município da tríplice fronteira Brasil/Colômbia/Peru: situação epidemiológica, fatores associados e dinâmica de transmissão*” que tem o objetivo de descrever a situação da tuberculose (TB) no município de Tabatinga e investigar fatores associados ao adoecimento por esta enfermidade e a forma como esta doença está sendo transmitida.

Você foi selecionado por não apresentar sintomas e não estar em tratamento para a TB e poderá recusar-se a participar deste trabalho sem que ocorra nenhum prejuízo direto ou indireto à sua relação com a equipe de saúde. Sua participação é voluntária e você não terá qualquer despesa. Você será convidado a responder a algumas perguntas relacionadas à sua moradia, seu trabalho e alguns hábitos de vida.

Todas as informações obtidas serão tratadas de forma confidencial, e os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Relatórios contendo resultados completos serão encaminhados à Coordenação Municipal e Estadual de Controle da Tuberculose.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional dos Coordenadores. Caso seja necessário, você poderá esclarecer as dúvidas sobre sua participação, agora ou em qualquer momento.

Elsia Nascimento Belo
Instituto Leônidas e Maria
Deane

Rua Teresina, 476
Manaus / AM, CEP:
69057-070 (92)3621-2378

Paulo Cesar Basta
Departamento de Endemias
Samuel Pessoa

Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Rio de Janeiro / RJ, CEP:
21041-210 (21)2598-2503

Comitê de Ética em
Pesquisa

Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Rio de Janeiro / RJ, CEP:
21041-210 (21)2598-2863

Nome do entrevistado: _____

Autorizo a realização deste trabalho: _____

_____/_____/_____. .