

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

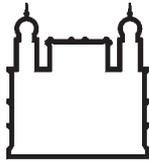
“Fatores de risco associados ao desenvolvimento de tuberculose na população urbana do município de Dourados - MS”

por

Renata Maronna Praça Longhi

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre
Modalidade Profissional em Saúde Pública.*

Orientador: Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Rio de Janeiro, março de 2013.

Esta dissertação, intitulada

“Fatores de risco associados ao desenvolvimento de tuberculose na população urbana do município de Dourados - MS”

apresentada por

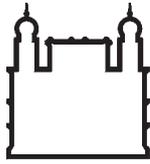
Renata Maronna Praça Longhi

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Correa de Souza

Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha

Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda – Orientador



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Dissertação defendida e aprovada em 06 de março de 2013.



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Dedico este trabalho a minha família, em especial minha filha **Alice**, que nasceu junto com esse projeto e ao meu marido **Allan**, sempre ao meu lado, me apoiando e incentivando nos sonhos e aventuras da vida.

AGRADECIMENTOS

A DEUS

A Minha Família

A meus pais Antonio Carlos e Elizabeth por me apoiarem sempre nos estudos, além de incentivarem o desejo pelas descobertas desde a minha infância.

Ao meu esposo e minha filha pelo imenso amor oferecido a mim e pela compreensão dos momentos ausentes da família.

Ao meu irmão Daniel Maronna Praça que, como mais velho, foi sempre exemplo nos estudos, na disciplina e no caráter.

As minhas cunhadas Ana Paula Agnolon Praça e Ceny Longhi Rezende pelo apoio sempre, mesmo que a distância.

Ao meu Orientador

Ao Prof. Dr. Júlio Croda que, foi muito mais que um orientador, foi um companheiro, um amigo, sempre com paciência, boas idéias e soluções para todas as dificuldades dessa jornada.

As amigas Mariana e Flávia

Flávia Patussi Correa Sacchi e Mariana Garcia Croda que dividiram comigo o projeto e todas as dificuldades e angústias para realizá-lo. Sem a ajuda delas este projeto jamais seria concretizado.

A todos os estudantes que participaram deste projeto. Com mente aberta e olhos cheios de sonhos, depositaram neste projeto tempo e dedicação de sua juventude (espero não ter esquecido ninguém): Débora Rigo, Vanessa Maldonado, Marcos Massaki Ota, Vinicius Nonato de Oliveira, Gabriel Valagni, Tiago Andrade de Oliveira e Silva, Juliana Ronchi Corrêa, Renato Fernando Cazanti, Junio Pereira Pardins, Anderson Oliveira Estevan, Natália Daiane Garoni Martins, Sylka Rebelato Toppan, Marcella Paranhos Rodrigues, Giovana de Castro Oliveira, Vanéli Silva Martins, Aline Mara da Silva Alves, Valquiria Merjan de Figueiredo.

A **Prof^a. Dra Marisa Theme**, que nos abriu a porta para essa oportunidade e também a todos os Professores do Mestrado, pelo valiosíssimo aprendizado.

Ao **Prof. Dr. Paulo Basta** uma grande surpresa desta jornada que abriu os braços para me acolher e ajudar no desenvolvimento deste projeto.

Aos colegas do Mestrado pela amizade e pelos momentos que compartilhamos juntos.

A **Kelly Cristina Dias Braga** que cuidou da minha família com todo seu amor nos momentos de minha ausência.

"Devemos ser a mudança que queremos ver no mundo"

Mahatma Gandhi

RESUMO

A tuberculose é um grave problema de saúde pública no Brasil. Diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de tuberculose já foram identificados. O conhecimento desses fatores é importante para o controle da doença. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose-doença na população residente na zona urbana do município de Dourados – MS. **Métodos:** foi realizado estudo caso-controle com dois controles para cada caso incluído. Foram realizadas entrevistas domiciliares com os casos e controles. O questionário avaliou características clínico-epidemiológicas dos participantes. Regressões logísticas univariadas e multivariadas foram realizadas para identificar fatores de risco. **Resultados:** Na análise univariada as variáveis com diferença significativa entre casos e controles foram: sexo masculino [OR 3,9; 95% IC, 2,0-7,5], renda per capita \leq 100 US\$ [OR 2,1; 95% IC, 1,0-4,2], classe social \leq 10 (D ou E) [OR 3,0; 95% IC, 1,3-7,3], alcoolismo [OR 4,9; 95% IC, 1,9-12,9], uso de drogas [OR 19,6; 95% IC, 4,3-88,9], contato com paciente com tuberculose [OR 3,0; 95% IC, 1,4-6,5] e história de encarceramento prévio [OR 36,0; 95% IC, 6,6-281,8]. Para esta população: sexo masculino [OR 2,9; 95% IC, 1,4-6,0], alcoolismo [OR 3,2; 95% IC, 1,0-9,8], história de contato com paciente com tuberculose [OR, 3,0; 95% IC, 1,1-7,5] e história de encarceramento prévio [OR 26,9; 95% IC, 3,2-222,5] foram estatisticamente significativo na análise multivariada. **Discussão:** O conhecimento dos fatores de risco na população analisada foi importante para o controle da doença auxiliando na elaboração de programas baseados em dados locais. A priorização do atendimento na população com alto risco de doença (pessoas com histórico de encarceramento e alcoolismo) e na detecção e avaliação clínica dos contatos são fundamentais para controle da doença.

Palavras-Chave: Tuberculose, Fatores de risco, Zona urbana.

ABSTRACT

Tuberculosis is a major public health problem in Brazil. Identifying risk factors for tuberculosis are important for recommending interventions to disease control programs. The aim of the study was to identify risk factors for TB disease in people living at urban zone of Dourados - MS. **Methods:** We performed a case-control study with two controls for each case included. Home interviews were conducted with the cases and controls. The questionnaire evaluated clinical and epidemiological characteristics of the participants. Univariate and multivariate logistic regressions were performed to identify risk factors. **Results:** In univariate analysis, the variables with a significant difference between cases and controls were male gender [OR, 3.9, 95% CI, 2.0-7.5] per capita income \leq 100 U.S. \$ [OR, 2.1, 95% CI, 1.0- 4.2], social class \leq 10 (D or E) [OR 3.0, 95% CI, 1.3-7.3], alcoholism [OR 4.9, 95% CI, 1.9-12.9], drug use [OR, 19.6; 95% CI, 4.3-88.9], contact with TB patients [OR 3.0, 95% CI, 1.4-6.5] and a history of prior incarceration [OR 36.0, 95% CI, 6.6-281-8]. For this population males [OR, 2.9, 95% CI, 1.4-6.0], alcoholism [OR 3.2, 95% CI, 1.0-9.8], history of contact with TB patients [OR 3.0, 95% CI, 1.1-7.5] and a history of prior incarceration [OR 9.26, 95% CI, 3.2-222.5] were statistically significant in the multivariate analysis. **Conclusion:** identify risk factors for TB in this population is important to disease control. The prioritization of disease control must be for populations at high risk for TB (people with prior incarceration and alcoholism) and people who have contacts to TB-person.

Keywords: Tuberculosis, Risk Factors, Urban population.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Seleção de casos para estudo 28

Tabela 1. Análise univariada e multivariada dos pacientes com tuberculose e controle da zona urbana de Dourados – MS entre os meses de junho de 2009 e dezembro de 2011 (n = 183).....30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP - Associação Brasileira de Pesquisas
AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anti-TNF - Antagonista do Fator de Necrose Tumoral
BAAR - Bacilo álcool-ácido-resistente
HIV - Vírus da imunodeficiência humana
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH - Índice de desenvolvimento humano
IFN- γ - Interferon-gama
IL-10 - Interleucina 10
IL-12 - Interleucina 12
IL-13 - Interleucina 13
IL-4 - Interleucina 4
MDR - Multidrogarresistente
MS - Mato Grosso do Sul
OMS - Organização Mundial de Saúde
OR - Odds ratio
SESAI - Secretaria Especial de Saúde Indígena
SINAN - Sistema Informação de Agravos de Notificação
TB - Tuberculose
TCD4 – Linfócitos T CD4
TCD8 – Linfócitos T CD8
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th1 - Resposta imune T helper 1
Th2 - Resposta imune T helper2
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	02
2.1 Epidemiologia da tuberculose no Brasil.....	02
2.2 A infecção por tuberculose.....	04
2.2.1 Evolução natural da doença.....	05
2.2.2 Resposta imunológica a tuberculose.....	07
2.3 Fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose	08
2.3.1 Idade	10
2.3.2 Sexo.....	10
2.3.3 Condições socioeconômicas	11
2.3.4 Raça.....	12
2.3.5 Estado nutricional.....	13
2.3.6 Hábitos de vida	14
2.3.6.1 Tabagismo	15
2.3.6.2 Etilismo.....	15
2.3.6.3 Uso de drogas ilícitas.....	16
2.3.7 Fatores relacionados à imunidade do hospedeiro.....	17
2.3.7.1 HIV/AIDS.....	17
2.3.7.2 Secundária a uso de medicações.....	17
2.3.8 Doenças sistêmicas	18
2.3.8.1 Diabetes mellitus	18
2.3.8.2 Silicose	19
2.3.8.3 Doença renal crônica	19
2.3.8.4 Cirurgia gástrica	19
2.4 Tuberculose em populações especiais	20
2.4.1 Tuberculose em população privada de liberdade	20
3 JUSTIFICATIVA	22
4 OBJETIVOS	23
4.1 Geral	23
4.2 Específicos.....	23
5 MÉTODOS.....	24
5.1 Caracterização do estudo	24

5.1.1 Desenho da pesquisa.....	24
5.1.2 Local do estudo.....	24
5.1.3 População do estudo	25
5.2 Variáveis e instrumento de estudo.....	25
5.3 Análise estatística	26
6 RESULTADOS	28
7 DISCUSSÃO	31
8 CONCLUSÕES.....	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXOS	49

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), ainda nos tempos atuais, se destaca como a doença infecciosa que mais causa mortes em todo mundo. Mais de nove milhões de novos casos são reportados e um milhão e meio de pessoas morrem a cada ano de TB em todo mundo. Um terço da população mundial está infectada com *M. tuberculosis*, e a TB continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade, particularmente em países em desenvolvimento (WHO, 2010).

Diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de TB já foram identificados. Destacamos dentre eles os mais importantes: condição socioeconômica (VICENTIN *et al.*, 2002), o uso de drogas, moradores de rua, alcoolismo, tabagismo, história de encarceramento, idade, sexo, comorbidades (infecção HIV/Aids, diabetes mellitus, desnutrição (NAVA-AGUILERA *et al.*, 2009), local de residência (urbana vs. rural), positividade da baciloscopia, cepa resistente ao medicamento ou multidroga resistência e história prévia de TB (BRASIL, 2010).

O controle dos fatores associados, a detecção precoce dos pacientes bacilíferos e a rápida instituição da terapêutica são fundamentais para o controle da TB. As medidas de controle, prevenção e contenção devem se concentrar nas populações mais susceptíveis ao desenvolvimento da TB, por isso o conhecimento de exposições específicas passíveis de intervenção irá colaborar para melhorar o controle da doença.

Tendo em vista o quadro da TB no Brasil e, em especial no estado de Mato Grosso do Sul, aliado a poucos dados a respeito da doença nessa região, destacam-se a importância do presente estudo do tipo caso-controle, o qual objetivou avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento da TB na população residente no município de Dourados. A partir desses dados será possível colaborar com a implementação de políticas de saúde, as quais venham reduzir a transmissibilidade e a incidência da doença em nosso meio.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemiologia da TB no Brasil

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2010 foram notificados 8,8 milhões de novos casos, com um total de 1,4 milhões de óbitos relacionados à doença. O Brasil ocupa a décima nona posição entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de TB no mundo (WHO, 2010).

No Brasil a TB é considerada uma doença endêmica. Anualmente são diagnosticados mais de 70 mil casos de TB no país, com pelo menos quatro mil mortes pela doença. Acredita-se que pelo menos 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo bacilo no país (BRASIL, 2010).

As taxas de incidência e mortalidade da doença no país vêm declinando lentamente desde a década de noventa. Em 1991 a taxa de incidência da doença era de 57,8/ 100 mil habitantes e a taxa de mortalidade era de 3,6/100 mil habitantes (BRASIL, 1997). Já em 2010 a taxa de incidência foi de 37,9/100 mil habitantes e a taxa de mortalidade foi de 2,5/100 mil habitantes, o que demonstrou uma queda na taxa de incidência de 1,8% e 1% ao ano, respectivamente (BRASIL, 2010).

Neste período houve uma melhora da qualidade do atendimento prestado ao paciente com TB, com um aumento da proporção de casos que evoluíram para cura e queda nas taxas de abandono de tratamento no país. Em 2009, 70,2% dos casos de TB evoluíram para cura no país e somente 11,6% dos casos abandonaram o tratamento (BRASIL, 2010). Apesar da melhora nos índices, o país ainda não atingiu a meta de 85% de cura entre os pacientes tratados, preconizada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010).

No estado de Mato Grosso do Sul, em 2010 registraram-se 877 casos de TB e taxa de incidência de 33,5 casos por 100 mil habitantes e 45,4 por 100 mil habitantes no município Dourados – MS (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL, 2010; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE DOURADOS, 2011).

A maioria dos casos de TB no Brasil incide na população jovem e economicamente ativa do país. Do total de casos diagnosticados em 2010, 78% tinham idade entre 20 e 59 anos. No mesmo período, a proporção de casos em menores de 15 anos foi de 3,4% e 12,7%

em maiores de 60 anos (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011). Nos últimos anos está ocorrendo um aumento da proporção de casos em faixas etárias mais avançadas, acompanhando o envelhecimento populacional que vem ocorrendo no país.

A distribuição da TB no país é heterogênea, com uma grande concentração de casos em alguns municípios. Dos mais de 5500 municípios do país, somente 315 são responsáveis por 70% dos casos diagnosticados (BRASIL, 2010).

O Ministério da Saúde desenvolveu um Plano Estratégico para Controle da TB onde estes 315 municípios foram considerados prioritários para o controle da TB no Brasil. No estado de Mato Grosso do Sul (MS) foram incluídos 6 municípios no programa: Campo Grande, Dourados, Três Lagoas, Aquidauana, Amambai e Corumbá (BRASIL, 2006).

Em 2010 o estado de Mato Grosso do Sul foi o 12º estado do Brasil em incidência da doença. O primeiro estado foi o Rio de Janeiro com um coeficiente de incidência de 71,8/100.000 habitantes, seguido por Amazonas, Pernambuco e Pará com coeficientes de incidência de 69,2; 47,5 e 46,2 por 100 mil habitantes respectivamente (BRASIL, 2010).

Do total de casos notificados no estado 86,9% foram da forma pulmonar da doença. A distribuição etária dos casos no estado é semelhante a do Brasil com a maioria dos casos ocorridos entre 20 e 59 anos (72,8%) e apenas 4,7% dos casos em menores de 15 anos. A taxa de cura no estado foi de 61% e o abandono foi de 8,9% (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL, 2010).

Assim como no Brasil, também houve uma queda nas taxas de incidência e mortalidade ao longo do tempo no estado. Em 1990 a taxa de incidência no estado era de 55,6/100 mil habitantes e em 2010 esta taxa caiu para 33,5/100 mil habitantes. A taxa de mortalidade em 1991 era de 3,6/100 mil habitantes e em 2010 caiu para 2,5/100 mil habitantes. Em 2009 a taxa de cura foi de 61% e a taxa de abandono de tratamento 8,9% (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011).

A cidade de Dourados é a segunda cidade do estado em número de casos da doença. Em 2010 foram notificados 89 casos dessa doença. O coeficiente de incidência na cidade de Dourados neste ano foi de 45,4/100 mil habitantes e a taxa de mortalidade foi de 2,5/100 mil habitantes. Cerca de 89% dos casos diagnosticados foram da forma pulmonar da doença (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011).

A maioria dos casos ocorreu na faixa etária entre 20 e 59 anos (72,1%), porém a proporção de casos em menores de 15 anos foi superior a nacional (7,5%). Isso ocorre no

município porque a população indígena apresenta grande proporção de casos nesta faixa etária (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011).

Do total de casos, 83,3% evoluíram para cura no município e apenas 5,5% dos casos abandonaram o tratamento (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011). O município apresentou neste período taxas de cura superiores as nacionais e estaduais, além de uma menor proporção de abandono de tratamento. Estes índices foram atingidos, em grande parte, devido aos bons resultados que vem apresentando o programa de controle da doença, coordenado pela Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI) entre a população indígena do município.

2.2 A infecção por TB

A TB é causada por uma micobactéria denominada *M. tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch. É um patógeno intracelular aeróbio restrito, de crescimento lento e virulência variável. Possui um conteúdo lipídico em sua parede celular de aproximadamente 50% do peso seco, o que confere a este microorganismo resistência a agentes bactericidas em solução aquosa e à dessecação, sendo também responsável pela característica de álcool-ácido resistência (COURA, 2005; WINN JUNIOR *et al.*, 2008).

A transmissão da TB ocorre quase exclusivamente pela via inalatória, porém existem relatos de transmissão através de inoculação direta em acidentes de laboratório e via sexual (RICHARDS; ANGUS, 1998; HÉRNANDEZ-GARDUÑO *et al.*, 2004; ANGUS *et al.*, 2001), que são pouco comuns e de baixa importância epidemiológica. O paciente com a forma pulmonar da doença pode transmitir o bacilo através da fala, tosse e espirro. Os portadores de cavitação pulmonar com positividade do exame direto do escarro são os maiores disseminadores da doença (WINN JUNIOR *et al.*, 2008); entretanto há vários estudos recentes demonstrando a capacidade de transmitir a doença mesmo naqueles com exame direto negativo e baixa carga bacilar infectante (JAMES, 1999; BEHR *et al.*, 1999; SMITH, 2003).

A infecção causada pelo *M. tuberculosis* pode acometer qualquer órgão do corpo. O principal órgão acometido é o pulmão, responsável por mais de 85% dos casos registrados da doença (WHO, 2010; BRASIL, 2010). Entre as formas extrapulmonares as mais comuns são

as pleurais e ganglionares periféricas, seguidas pelas genitourinárias, ósseas, oculares, meningite tuberculosa e TB miliar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; SILVA *et al.*, 2011).

Os fatores predisponentes ao desenvolvimento da doença não foram totalmente elucidados. De maneira geral, eles são atribuídos a uma combinação entre fatores ambientais, características do hospedeiro (idade, estado imunológico e nutricional, doenças intercorrentes entre outras) e da linhagem do *M. tuberculosis* (STYBLO, 1980; DALCOMO *et al.*, 2007). A intensidade, a frequência e a duração da exposição aos bacilos, também determinam o risco de um indivíduo infectar-se com o *M. tuberculosis*.

2.2.1 Evolução natural da doença

Apesar do agente causador da TB ser altamente infectante, sua capacidade de desenvolver a doença clínica é relativamente baixa. Estima-se que apenas 10% das pessoas infectadas tornam-se doentes, o restante da população pode desenvolver uma forma latente da doença (KORBEL *et al.*, 2008).

A infecção pelo *M. tuberculosis* pode evoluir de quatro maneiras distintas. Se a resposta do hospedeiro for efetiva, pode ocorrer a eliminação de todos os bacilos, impedindo a evolução para doença em qualquer momento futuro. Outra possibilidade é que a população infectante inicial consiga multiplicar-se e causar a chamada infecção primária ou primo-infecção. A terceira possibilidade é que os bacilos se tornem dormentes, também conhecida como infecção latente. A forma latente pode sofrer o que se denomina de reativação endógena. Nesta forma os bacilos voltam a se replicar causando doença ativa (COURA, 2005)

Micobactérias que são capazes de se evadir do sistema imune multiplicam-se no interior dos macrófagos, atraindo monócitos e outras células ao pulmão, dando início a segunda fase, com crescimento exponencial das micobactérias e poucos danos teciduais e formação de tubérculos (VAN CREVEL; VAN DER MEEN, 2002). À medida que a quantidade de bacilos aumenta novas células de defesa são atraídas e a resposta imunológica celular específica é desencadeada, ponto crítico para impedir o avanço do processo infeccioso (FERRAZ *et al.*, 2006). A eliminação do bacilo depende do sucesso da interação entre macrófagos e linfócitos T. Como em imunodeficiências adquiridas, especialmente na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a TB demonstrou a importância de uma imunidade celular.

Na fase da infecção conhecida como TB primária, os indivíduos acometidos geralmente não apresentam qualquer alteração clínica. Mais raramente, os mecanismos de defesa iniciais podem não ser inteiramente eficazes e possibilitar o avanço do foco pulmonar primário, que aumenta progressivamente, sofre necrose central e pode disseminar-se pelo restante dos pulmões e para a cavidade pleural; entretanto estes indivíduos constituem a minoria dos infectados (FERRAZ *et al.*, 2006). Na grande maioria a resposta celular específica é geralmente capaz de deter o agente infeccioso, no entanto alguns bacilos persistem viáveis em estado de latência e com lenta multiplicação, conhecida como terceira fase (COURA, 2005; VAN CREVEL; VAN DER MEEN, 2002).

A forma latente pode sofrer uma reativação em qualquer momento da vida (KORBEL *et al.*, 2008), meses ou anos após a infecção primária. Ocorre uma nova multiplicação da bactéria, que dará origem as manifestações clínicas da TB pós-primária. No primeiro ano após a infecção cerca de 3 a 4% dos indivíduos adoecem, mas em geral o período entre o contato inicial e as manifestações clínicas da doença é prolongado (FERRAZ *et al.*, 2006). Fatores sociais típicos de nações em desenvolvimento, como pobreza, desnutrição, estresse, superpopulação e exposição à micobactérias ambientais, influenciam a susceptibilidade individual à TB (STYBLO, 1980).

Embora uma efetiva resposta imune consiga controlar a doença na fase inicial, na maioria dos casos alguns fatores podem contribuir para a reativação ou persistência da TB. O HIV é o maior risco de progressão da TB em adultos, mas outras condições podem predispor o desenvolvimento da doença como alcoolismo, diabetes mellitus, falência renal, quimioterapias, terapias com cortisol, desnutrição, deficiência de vitaminas A ou D, a não produção de IFN- γ e de seu receptor, fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 12 (IL 12) (FRIEDEN *et al.*, 2006).

A resposta inflamatória do hospedeiro é essencial para o desenvolvimento das diferentes formas clínicas da TB. Estudos em modelos animais, os quais não respondem com a formação de TNF- α , são incapazes de formar granulomas e restringir a disseminação bacteriana, porém valores mais elevados desta citocina são associados com maior resposta inflamatória e pior mortalidade (SMITH, 2003).

Os estudos de avaliação da virulência de *M. tuberculosis* evoluíram grandemente na última década, em especial pela inclusão de análises genéticas e pela maior compreensão dos mecanismos inflamatórios envolvidos na infecção. Estes estudos envolvem a utilização de cultura de células, em especial macrófagos, células dendríticas e pneumócitos – que são

importantes para avaliar os estágios iniciais da infecção – e, principalmente modelos animais, onde se podem avaliar todos os estágios do processo de adoecimento. Diferentes ensaios conseguiram estratégias para realizar mutações em genes da micobactéria e identificar quais estão relacionados com a patogenicidade da cepa (SMITH, 2003; SMITH, SACCHETTINI, 2003).

Na maioria das vezes não é possível determinar a razão do desenvolvimento da doença. Entretanto, já se identificou uma variedade de fatores que aumentaram o risco de progressão da infecção subclínica pelo *M. tuberculosis* para a TB ativa (RIEDER *et al.*, 1989). Alguns podem ter um impacto considerável porque, além de ser um fator de risco importante, podem também ser altamente prevalentes na população em geral. Outros fatores, apesar de parecerem aumentar o risco, ocorrem muito raramente. A importância, em saúde pública, de qualquer fator de risco é estimada pela força da associação e da sua prevalência na população.

2.2.2 Resposta imunológica a TB

A resposta imune contra o bacilo tem importância fundamental no resultado da infecção. O sistema imune é eficiente no controle da maioria dos casos de infecção (HERNANDEZ-PANDO *et al.*, 2009). Fatores genéticos e imunológicos são importantes determinantes no desenvolvimento da doença (BELLAMY, 2003).

Nos dias atuais é amplamente aceito que a resposta imunológica do tipo celular é fundamental para o controle da doença. Sob condições normais o sistema imune do organismo é capaz de controlar a infecção, porém quando ocorre falha na destruição do microorganismo, este pode permanecer latente no organismo por períodos prolongados, até mesmo por toda vida (KORBEL *et al.*, 2008).

O curso da infecção é regulado por dois mecanismos distintos de resposta aos linfócitos T. Os linfócitos T regulatórios determinam o tamanho e a natureza da resposta imune. O equilíbrio entre diferentes tipos de resposta T envolvem a regulação da resposta entre T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2), que levam a proteção ou progressão da doença (HERNANDEZ-PANDO *et al.*, 2009).

A resposta imune celular tipo Th1 está associada à produção de IL-12 e IFN- γ e consequente resistência a infecção; enquanto que a resposta imune tipo Th2 está associada a

progressão da doença com produção de citocinas como interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13). A produção de interleucina-10 (IL-10) pelas células T regulatórias tem papel importante em promover a reativação da doença durante o estágio crônico ou latente da doença (WINEK *et al.*, 2009).

A regulação da resposta imune em Th1 ou Th2 parece ser muito importante para a compreensão da patogênese da TB. O equilíbrio entre substâncias pró e anti-inflamatórias é essencial e interfere na evolução para doença ou a eliminação do bacilo (HERNANDEZ-PANDO *et al.*, 2009). O equilíbrio entre resposta imune Th1 e Th2 confere proteção ao indivíduo contra TB. Vários fatores individuais, imunológicos, genéticos e ambientais podem levar a um desequilíbrio nesta balança, ocasionando o desenvolvimento da doença.

A resposta imune é fundamental na patogênese da TB. Os linfócitos T CD4, além da produção de citocinas, também participam da indução apoptose de células infectadas e ajuda no desenvolvimento da resposta citotóxica mediada por linfócitos T CD8 (SERBINA *et al.*, 2000; SERBINA *et al.*, 2001). Os linfócitos T CD4 e T CD8 produzem também o fator de necrose tumoral (TNF- α) que têm papel na ativação dos macrófagos, consequente controle da replicação bacteriana, e formação do granuloma (KORBEL *et al.*, 2008).

Nas fases mais avançadas da doença há um aumento da concentração de IL-4, demonstrando predomínio de resposta imune tipo Th2 nas fases finais da doença. Há uma redução da produção de interleucina 2 (IL-2) e IFN- γ ocasionando dano pulmonar progressivo, extensa fibrose intersticial e alta contagem de bacilos nas lesões (WINEK *et al.*, 2009).

Vários estudos comparando a resposta imune entre doentes com TB e pessoas sadias que tiveram contato com o bacilo demonstram relativa depressão da resposta Th1 com aumento na produção de substâncias imunossupressoras em pacientes com TB (HIRSCH *et al.*, 1999; SANCHEZ *et al.*, 1994).

2.3 Fatores de risco para o desenvolvimento da TB

A infecção pelo *M. tuberculosis* pode ou não evoluir para doença propriamente dita. A predisposição do indivíduo em desenvolver a doença depende da interação de diversos fatores genéticos e ambientais. Os fatores associados ao adoecimento por TB estão relacionados ao bacilo e ao hospedeiro, além de fatores sociais e ambientais também implicados.

Em relação ao bacilo, a virulência da cepa e a carga infectante são os principais fatores relacionados ao adoecimento por TB. A carga infectante é um importante fator, pois, quanto maior a carga bacilar maior o risco de adoecimento (COURA, 2005).

O adoecimento por TB também está intrinsecamente relacionado à resposta imune do hospedeiro contra o bacilo. Vários fatores podem influenciar a resposta imune contra o bacilo. Estes fatores agem conjuntamente levando a um amplo espectro de resposta que resulta em manifestações clínicas diversas, desde infecção latente assintomática, até formas mais graves com sintomatologia exuberante e alta carga bacilar (HERNANDEZ-PANDO *et al.*, 2009; LALVANI *et al.*, 2001).

Diversos fatores podem comprometer a resposta imune e facilitar o adoecimento, sendo os mais conhecidos: extremos de idade (neonatos e idosos), desnutrição, diabetes, infecção pelo HIV, neoplasias, imunodepressão por uso de medicações (uso crônico de corticóides, imunodepressores), tabagismo e etilismo (COURA, 2005; DYE *et al.*, 2009; COKER *et al.*, 2006; FERREIRA *et al.*, 2005).

Os fatores sociais merecem destaque, pois são determinantes para o adoecimento por TB. Locais onde a população vive em graus extremos de pobreza e má nutrição apresentam incidências elevadas de TB (DYE *et al.*, 2009; COKER *et al.*, 2006, GRANGE *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2007).

Um estudo realizado pela OMS analisando a TB em diversos países entre 1997 e 2006 observou que a incidência de TB vem declinando mais rapidamente em países com maiores índices de desenvolvimento humano (IDH), menor mortalidade infantil e melhora no acesso ao saneamento básico (DYE *et al.*, 2009).

A TB é também mais comum em áreas urbanas. Locais com rápida urbanização apresentam taxas mais elevadas da doença. A poluição do ar, locais mal ventilados e com concentração de pessoas, situação comum nas cidades, aumentam o risco de adoecer por TB (HARGREAVES *et al.*, 2011).

Algumas populações especiais apresentam também um risco aumentado de adoecer por TB. Os moradores de rua, presidiários, portadores do vírus do HIV e indígenas fazem parte deste grupo de populações mais vulneráveis a doença no Brasil (BRASIL, 2009; COKER *et al.*, 2006).

2.3.1 Idade

Existem grandes diferenças na incidência da TB relacionadas à idade. Teoricamente, estas disparidades podem ser atribuídas a diferenças no risco de infecção e no risco de desenvolver doença após a da infecção. A tendência, normalmente observada, de aumento da incidência da doença com o avanço na idade pode ser parcialmente explicada pelo aumento cumulativo da prevalência da infecção tuberculosa. Os adolescentes e adultos jovens parecem estar especialmente propensos à progressão da infecção latente para doença clínica (COMSTOCK *et al.*, 1974; STEAD; LOFGREN, 1983), semelhante as crianças com cerca de 10 anos de idade. Já as variações relacionadas com o estágio de maturidade não explicam o aumento constante da incidência de TB em adultos até aos 60 anos de idade (STEAD; LOFGREN, 1983).

Há diferença na distribuição etária da TB em diferentes partes do mundo. Em países desenvolvidos a TB ocorre predominante nos indivíduos idosos relacionada a uma reativação da doença latente frente à imunossupressão causada pela idade. Em países menos desenvolvidos a população mais acometida é de adultos jovens, refletindo uma transmissão recente (WHO, 2009). Em pacientes idosos a mortalidade é maior, associada principalmente às dificuldades no diagnóstico precoce da doença e à presença de outras comorbidades (VYNNYCKY; FINE, 1997).

O Brasil passa por uma transição demográfica, cuja consequência tem sido o aumento do segmento da população de idosos, apresentando características que os diferenciam do resto da população. Concomitante ao aumento desta população vulnerável vem-se observando o aumento do número de casos de TB nessa faixa etária correspondente (VENDRAMINI *et al.*, 2003).

2.3.2 Sexo

De acordo com dados da OMS, a prevalência de TB é maior nos pacientes adultos do sexo masculino (WHO, 2009). Em recente revisão, Neyrolles e Quintana-Murci (2009) avaliaram as possibilidades desta preferência da doença em relação ao sexo. Dentro deste contexto, não se pode ignorar outros prováveis fatores mais relacionados ao sexo masculino, e

que também interagem na infecção pelo *M. tuberculosis* como o abuso de álcool e tabaco, uso de drogas e exposição ocupacional a agressores inalantes. Em alguns estudos, o sexo masculino permaneceu como fator de risco independente para a doença no adulto, mesmo quando ajustado para estas demais variáveis citadas, sugerindo a existência de outros fatores específicos (NEYROLLES; QUINTANA-MURCI, 2009; FALAGAS *et al.*, 2007; BORGDORFF *et al.*, 2000).

Uma provável explicação para esta maior prevalência pode estar relacionada às variações hormonais entre os sexos. Primeiramente pela preferência da TB ao sexo masculino ser evidenciada predominantemente nos adultos em idade reprodutiva. E após, pela demonstração da interferência do sistema imune em resposta aos hormônios sexuais, sendo o estrogênio conhecidamente um indutor de produção de interferon gama, ativação macrofágica e maior produção de células “natural killer” (SHINDO *et al.*, 2002).

Outro fator relacionado, ainda em fase de investigação, é a diferença sexo-específica da arquitetura genética. Alguns estudos acharam provável correlação entre polimorfismos de genes específicos e susceptibilidade à TB, incluindo um estudo brasileiro. Todavia, não foi possível evidenciar um loco genético predominante de susceptibilidade, além de desprezarem a grande variabilidade genética entre as diferentes regiões (MILLER *et al.*, 2004).

Há ainda a variabilidade nutricional e constitucional entre os sexos. A deficiência de ferro pode ser um fator protetor na TB, uma vez que ele é um nutriente primordial para o desenvolvimento da micobactéria. A extrusão do ferro do vacúolo microbiano é relacionada como um mecanismo da resposta imune inata (GOBIN *et al.*, 1996; LOUIS; BOELAERT., 1999). Em modelos animais o uso excessivo de ferro aumenta a suscetibilidade de infecção pela micobactéria (GANGAIDZO *et al.*, 2001). Uma vez que mulheres em idade fértil de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento têm maior prevalência de deficiência de ferro em relação ao sexo masculino, este seria um provável fator protetor. Além disso, a vitamina D tem relação já demonstrada como cofator imunitário antibacteriano, e é conhecido seu efeito sinérgico com o estradiol (NASHOLD *et al.*, 2009). Por fim, a variabilidade constitucional entre os sexos, ainda em fase de especulação, são as alterações anatômicas das vias aéreas superiores do sexo feminino, incluindo alterações funcionais e histológicas que sofrem ação dos hormônios e da idade (HOLMES *et al.*, 1998; WILKINSON *et al.*, 2000).

2.3.3 Condições socioeconômicas

As condições socioeconômicas da população exposta têm sido associadas à incidência da TB (DYE *et al.*, 2009; ENARSON *et al.*, 1989; CANTWELL *et al.*, 1994). Apesar destas análises se basearem em estudos ecológicos, tendo como base de análise os censos populacionais (DYE *et al.*, 2009; ENARSON *et al.*, 1989) ou os códigos postais (CANTWELL *et al.*, 1994), as diferenças encontradas têm forte associação e torna provável uma relação causal. As condições de baixo nível socioeconômico tendem a originar situações habitacionais sobrelotadas, o que, por sua vez, com a ocorrência de um caso, propicia um aumento na transmissão do bacilo, resultando numa maior prevalência da infecção tuberculosa, com o respectivo aumento da incidência da doença (KUEMMERE; COMSTOCK, 1967). A pobreza pode também reduzir o acesso aos serviços de saúde, prolongando o período de transmissibilidade e aumentando o risco de infecção entre os seus contatos (HINMAN *et al.*, 1976).

Essa realidade é perceptível quando se avalia a diferença de incidência e óbitos relacionados à TB entre países desenvolvidos e os em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. Segundo dados da OMS, a Ásia é responsável por 55% e a África por 33% de todos os casos mundiais; as Américas, Europa e regiões do leste mediterrâneo contribuem pelas menores frações destes valores. Na taxa de incidência, entre os 15 países com as mais elevadas taxas, 13 estão na África, fato este muito associado ao elevado número de pacientes vivendo com o vírus do HIV. O Brasil ocupa a 19ª posição entre os 22 países com maior número de notificações de casos de TB no mundo (WHO, 2009). Entre as diferentes regiões brasileiras o Sudeste lidera o número de notificações, sendo o estado do Rio de Janeiro com maior número de casos e óbitos relacionados à doença, sendo as favelas e o sistema penitenciário os principais contribuidores para este índice (MAGARAO *et al.*, 1961; VICENTIM *et al.*, 2002; DALCOMO *et al.*, 2007).

Apesar de vários estudos reforçarem a associação entre TB e baixo nível socioeconômico, em alguns tal associação não foi encontrada. Schoeman e colaboradores (1991), na África do Sul, analisaram escolaridade, emprego e condições gerais de habitação, não encontrando associação com TB (SCHOEMAN *et al.*, 1991). Coetzee e colaboradores (2004), também na África do Sul, não encontraram associação entre aglomeração e TB.

2.3.4 Raça

Nos Estados Unidos, têm sido estudadas com especial cuidado as diferenças de risco existentes entre as minorias étnicas. Com a disponibilidade desta informação, verificou-se que estas comunidades apresentam uma incidência de TB maior do que a população de raça branca não-hispânica (RIEDER *et al.*, 1989). A literatura tem mostrado resultados contraditórios quanto à associação entre cor não branca e TB. Stead e Lofgren (1983) encontraram um risco duas vezes maior para TB em adultos da raça negra do que em adultos da raça branca.

No Brasil, além de número maior de negros, há também maior prevalência da doença em indígenas (MARQUES *et al.*, 2003). Hoge e colaboradores (1994), estudando crianças escolares, não encontraram risco mais elevado para TB em crianças de raça negra. Isto leva a pensar que o efeito da cor não branca sobre a TB não se deve totalmente às condições socioeconômicas adversas. Parece haver um componente genético na cor não branca, além do componente social, que acarreta um maior risco entre essas pessoas para TB (COOPER *et al.*, 1984).

Uma das possíveis explicações para o risco genético da cor é o fato de que, historicamente, essas pessoas entraram em contato com a doença TB posteriormente aos da cor branca e, portanto, não teriam adquirido a mesma resistência (COOPER *et al.*, 1984; BASTA *et al.*, 2006).

2.3.5 Estado nutricional

Existem relatos de que o déficit nutricional afeta o sistema imunológico, e juntamente com a deficiência de vitaminas e minerais elevam o risco do desenvolvimento da TB. Em países europeus a mortalidade por TB aumentou rapidamente durante a Primeira Guerra Mundial, e esta relação foi justificada pela queda acentuada de ingestão calórica (STRACHAN; MAXWELL, 1995). Pessoas com baixo peso (índice de massa corpórea < 18,5 Kg/m²) têm um risco maior para TB comprovado em diversos estudos (GUPTA *et al.*, 2009; ALBUQUERQUE *et al.*, 2009; TVERDAL, 1986).

Recente artigo de revisão associou a obesidade ao maior risco de desenvolvimento de infecções, principalmente virais e bacterianas. A regulação do sistema imunológico depende de um estado nutricional adequado e a obesidade pode acarretar em maior risco de desenvolvimento de doenças, entre elas, a tuberculose. Estudos com cobaias obesas

demonstraram redução resposta imunológica de células T, macrófagos e linfócitos B com maior suscetibilidade a infecções (KARLSSON; BECK, 2010). Outro estudo, no entanto, aponta a obesidade como um fator protetor para TB em idosos (LEUNG *et al.*, 2007).

A dieta vegetariana foi reconhecida como um fator de risco para a TB em um estudo de caso-controle, no qual se identificou uma tendência aumentada no risco concomitante com a diminuição do consumo de carne ou peixe. A maior probabilidade de risco foi encontrada nos lactovegetarianos. Neste contexto, foi recomendado que suplementos de vitamina D poderiam ser particularmente importantes em indivíduos com TB e pouco expostos a luz solar (STRACHAN; MAXWELL, 1995). O metabólito ativo da vitamina D, a 1,25-hidroxi-vitamina D₃, estimula a maturação e ativação dos monócitos e macrófagos humanos. Também já foi demonstrada a sua atividade inibidora da multiplicação de bacilos virulentos nos macrófagos (CROWLE *et al.*, 1987). Foi levantada a hipótese de algumas das características dos casos de TB entre imigrantes no Reino Unido (particularmente a frequência dos casos de TB extrapulmonar) estarem relacionadas, parcialmente, com o déficit em vitamina D (DAVIES, 1985).

Outro fator importante relacionado ao estado nutricional e o desenvolvimento da TB, é o relato recente da influência do nível de leptina para as manifestações da TB pulmonar (BUYUKOGLAN *et al.*, 2007). Leptina, também conhecida como proteína OB, é um hormônio produzido principalmente por adipócitos, mas também expresso no hipotálamo, ovário e placenta que regula a ingestão de alimentos e o gasto energético. Nos seres humanos, os níveis circulantes de leptina são elevados na obesidade e são regulados pelo jejum, alimentação e as mudanças de peso (AUWERX; STAELS., 1998; JANECKOVA, 2001; MANTZOROS, 1999). Além de exercer um papel na regulação do balanço energético, a leptina também regula funções endócrinas e imunes (FAGGIIONI *et al.*, 2002; MATAREZE, 2000). A relação entre TB pulmonar e leptina não é completamente compreendido, entretanto, estudos têm mostrado que os níveis de leptina são suprimidos em pacientes tuberculosos e que provavelmente, os baixos níveis de leptina podem contribuir para o aumento da susceptibilidade à infecção e recuperação de lesões em pacientes com sequelas da TB (BUYUKOGLAN *et al.*, 2007).

2.3.6 Hábitos de vida

2.3.6.1 Tabagismo

A relação entre tabagismo e TB é discutida há muito tempo, porém ainda controversa. Dois estudos caso-controle realizados na Inglaterra avaliaram a relação entre o tabagismo e o risco de TB (LOWE, 1956; EDWARDS, 1957) e evidenciaram que a probabilidade de se adoecer com TB eleva com o aumento no número de cigarros fumados (EDWARDS, 1957). Em Xangai outro estudo mostrou que a incidência de TB era maior em fumantes do que em não fumantes, mesmo após ajuste para a idade, sexo, tipo de trabalho, história de contato e zona de residência (YU *et al.*, 1988).

Apesar desses vários relatos da associação entre TB e tabagismo, é difícil avaliar se esta relação é aleatória ou tem um efeito causal. Em recente meta-análise os autores encontraram forte evidência entre TB e tabagismo; moderada evidência para TB e exposição secundária ao tabagismo (tabagismo passivo) e tabagismo e retratamento de TB; e baixa evidência entre tabagismo e TB-infecção e mortalidade associada à doença. Não há dados suficientes para afirmar que o tabagismo leve a um atraso no diagnóstico ou possa alterar a positividade da baciloscopia ou ainda, ocasionar maior severidade e resistência das cepas nos casos da doença (SLAMA *et al.*, 2007).

2.3.6.2 Etilismo

O abuso do álcool vem sendo considerado importante fator de risco para TB, uma vez que alguns estudos mostraram uma forte associação entre uso abusivo de álcool (ou desordem relacionada ao uso do álcool) e o desenvolvimento da TB (COKER *et al.*, 2006; MENEZES *et al.*, 1998). Em alguns estudos o alcoolismo foi considerado o fator mais importante na transmissão recente da doença (DIEL *et al.*, 2002; VERVER *et al.*, 2004). Recente artigo de revisão que avaliou a associação do consumo do álcool com TB, evidenciou forte associação entre uso abusivo de álcool e TB com risco relativo estimado de 2,94 (REHM *et al.*, 2009).

É conhecido o impacto do abuso de álcool sobre o sistema imune, o que pode, em parte, justificar a maior incidência da doença nessa população. Além disso, há fatores sociais e nutricionais envolvidos nessa correlação, o que altera não somente o risco para infecção, mas também a resposta à terapêutica. Foi evidenciado que nessa população é maior o número de abandono, multidroga resistência e toxicidade aos medicamentos. Baseado nesta revisão,

em torno de 10% dos casos de TB mundialmente são atribuídos ao uso de álcool (REHM *et al.*, 2009).

2.3.6.3 Uso de drogas ilícitas

Uso de drogas ilícitas é fator importante na epidemiologia da TB em países desenvolvidos e em desenvolvimento (PUNNOTOK *et al.*, 2000; VAN RIE *et al.*, 2005; VAN DER WERF *et al.*, 2006; MATTOS *et al.*, 2006; VRIES; VAN HEST, 2006; TRAN *et al.*, 2007. Embora a incidência de TB em países industrializados tenha diminuído ao longo da última década, a incidência da doença vem aumentando em populações urbanas, incluindo usuários de drogas (VAN DER WERF *et al.*, 2006).

O uso de drogas tem sido associado com uma maior prevalência de infecção latente (MARKOWITZ *et al.*, 1993; MATHUR; CLAUDHARY, 1996) e incidência de TB ativa (FRIEDMAN *et al.*, 1996; KEIZER *et al.*, 2000), principalmente com o uso de drogas injetáveis e derivados opióides (MATHUR; CLAUDHARY, 1996; WHO, 2008). Estudos *in vitro* mostram o efeito deletério do uso de drogas ao sistema imune (WHO, 2008; HALL; SOLOWH, 1998; NELSON *et al.*, 1995).

Embora as implicações clínicas desses estudos permaneçam obscuras (KAPADIA *et al.*, 2005), o uso de drogas é frequentemente associado a uma série de fatores epidemiológicos, incluindo o tabagismo, falta de moradia, uso abusivo de álcool e encarceramento, que confere risco adicional de desenvolvimento da doença (NELSON *et al.*, 1995; DROBNIEWSKI *et al.*, 2005). Juntos, esses fatores podem contribuir para a maior propensão dos usuários de drogas ao desenvolvimento da TB (WANG *et al.*, 2006; HÉRNANDEZ-GARDUÑO *et al.*, 2004).

A alta prevalência de TB latente e períodos mais longos de infectividade neste grupo podem ainda contribuir para o aumento das taxas de transmissão da TB entre usuários de drogas. Estudos envolvendo epidemiologia molecular da TB e busca de contatos demonstram isolados que compartilham padrões idênticos, refletindo transmissão recente (CHIN *et al.*, 1998; FERNANDEZ DE LA HOZ *et al.*, 2001; ALLAND *et al.*, 1994).

Os efeitos fisiológicos do uso de drogas, juntamente com o meio ambiente e comportamentos de risco dos usuários de drogas, podem contribuir para a alta prevalência de TB entre usuários de drogas. Além do maior risco para aquisição da infecção, usuários de

drogas também respondem menos ao tratamento, com duração maior de positividade no escarro e maior mortalidade associada à doença (DEISS *et al.*, 2009).

2.3.7 Fatores relacionados à imunidade do hospedeiro

2.3.7.1 HIV/AIDS

A infecção pelo HIV é um dos principais fatores de risco para desenvolvimento da TB descrito nas últimas décadas. A epidemia de AIDS facilitou o ressurgimento da TB, a partir da década de 80, quando o início da epidemia de HIV/AIDS coincide com o aumento no número de notificações dos casos de TB nos Estados Unidos e Europa, e a interação *M. tuberculosis* – HIV foi considerada a principal causa (CANTWELL *et al.*, 1994). Na África existe uma sobreposição importante das duas doenças. Em alguns países o número de novos casos de TB e AIDS é muito superior a outras partes do mundo (WHO, 2009).

Como foi demonstrado em um estudo europeu, o risco de TB em portadores do HIV com reação tuberculínica igual ou superior a 5 mm, correlaciona-se com o número de linfócitos CD4 (ANTONUCCI *et al.*, 1995). De Cock e colaboradores (1992), revisaram a relação existente entre grau de imunossupressão e manifestação da TB. No decurso da infecção pelo HIV, a TB pulmonar é uma forma frequente, com o agravamento da imunossupressão e, passam a ser mais frequentes as formas ganglionares e serosas (pleural, peritoneal e pericárdica), seguidas pela TB meníngea. Com uma contagem muito baixa de CD4, é frequente a TB disseminada (DE COCK *et al.*, 1992).

No Brasil o risco anual de desenvolvimento de TB em pacientes soropositivos é de cerca de 10% (CARVALHO *et al.*, 2008; MARUZA *et al.*, 2008). Após a introdução das drogas antirretrovirais e melhor controle da doença estes indicadores estabilizaram, porém continua sendo o HIV/AIDS o principal fator de risco associado ao desenvolvimento da doença (TORO *et al.*, 2006; SUN *et al.*, 2006; DORE *et al.*, 2002; GIRARDI *et al.*, 2001), e a TB a principal doença oportunista nos pacientes com HIV/AIDS (GIRARDI *et al.*, 2001).

2.3.7.2 Secundária a uso de medicações

O uso de corticóides (dose equivalente a 15mg/dia ou mais de prednisona por 1 mês), e antagonistas de fator de necrose tumoral (anti-TNF) é acompanhado por um aumento no risco de TB ativa (LIOTÉ, 2008; LONG; GARDAM, 2003). A administração de corticóides em pacientes com TB latente exige observação e profilaxia, dada a possibilidade de ocorrer reativação da doença (LIOTÉ, 2008; LONG, GARDAM, 2003).

Pacientes transplantados em uso de imunossupressores têm maior risco de evoluir com TB e outras infecções por micobactérias. O efeito principal é o bloqueio a resposta imune e celular efetiva ao controle da doença (GÓMEZ-REINO *et al.*, 2007).

2.3.8 Doenças sistêmicas

2.3.8.1 Diabetes mellitus

A associação entre diabetes mellitus e TB vem sendo relatada há algumas décadas. Em um estudo realizado nos anos 40, na Filadélfia, a incidência foi de 8,4% nos diabéticos e de 4,3% em trabalhadores industriais não diabéticos (BOUCOT *et al.*, 1952). Na Suécia, Silwer e Oscarsson (1958) diagnosticaram TB pulmonar em 3,4% dos seus diabéticos, e 0,88% num grupo de controle da população geral. Depois de ajustado para a idade e o sexo, o risco relativo estimado foi de 3,6. Opsahl e colaboradores (1961) encontraram uma incidência da doença, entre os diabéticos, três vezes superior à da população geral.

A diabetes se correlaciona positivamente com o aumento do índice de massa corporal, enquanto que o risco de TB se correlaciona negativamente, conduzindo a uma potencial subvalorização do risco de TB nos diabéticos, se não for feito o devido ajuste em relação ao peso corporal (TVERDAL, 1986).

Recente estudo caso-controlado realizado na Indonésia revelou forte associação entre diabetes e TB, especialmente na população jovem e não obesa moradora da área urbana (ALISJAHBANA *et al.*, 2006). Outro autor evidenciou que em pacientes diabéticos há maior proporção de formas atípicas da doença, porém com mortalidade semelhante à população geral. Sugere-se que a diabetes mellitus deprime a resposta imunológica, que por sua vez, facilita a infecção com *M. tuberculosis* ou progressão para doença sintomática (TATAR *et al.*, 2009).

2.3.8.2 Silicose

Já foi reconhecido que a TB é frequente nos mineiros e nas pessoas com silicose (BARBOZA *et al.*, 2008; WATERNAUDE *et al.*, 2006; MORGAN, 1979). Westerholm e colaboradores (1986) mostraram que existe 30 vezes mais chance do desenvolvimento de TB entre pessoas com silicose quando comparados a um grupo controle. Num longo estudo de seguimento dos mineiros de ouro na África do Sul, o risco relativo para a TB foi de 2,8 para homens com silicose, comparado com o de homens sem silicose. Cerca de 45% dos pacientes com doença mais grave foram afetados pela TB, em 7 anos de seguimento, o que corresponde a um risco anual de infecção de 6,3% (COWIE, 1994).

Desconhece-se o mecanismo exato que leva a predisposição, entretanto a possibilidade da inativação macrofágica pela fagocitose dos cristais de sílica, bem como as alterações funcionais e estruturais das vias aéreas, pode explicar tal associação (BARBOZA *et al.*, 2008).

2.3.8.3 Doença renal crônica

Já foi demonstrado na literatura que pacientes com insuficiência renal crônica ou em hemodiálise têm um risco aumentado de TB (ANDREW *et al.*, 1980; BELCON *et al.*, 1982). Neste grupo de doentes estima-se que a incidência seja de 10 a 15 vezes superior à da população em geral. A provável causa é a imunossupressão causada pela uremia, bem como os déficits nutricionais como deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo (LEE *et al.*, 2009; MITCHISON; ELLARD, 1980).

2.3.8.4 Cirurgia gástrica

A gastrectomia tem sido associada a uma morbidade elevada de TB. Os primeiros relatos da associação de TB e cirurgia gástrica prévia surgiram nos pacientes pós-resssecção gástrica por úlcera péptica (SNIDER JUNIOR, 1985). Este é um procedimento pouco

utilizado atualmente, porém as cirurgias bariátricas podem levar a risco semelhante (YOKOYAMA *et al.*, 2004). Poucos estudos avaliaram as causas para este aumento do risco, sem dados concretos até o momento, entretanto acredita-se que esta associação esteja vinculada ao déficit nutricional a que ficam expostos os pacientes submetidos aos procedimentos.

2.4 TB em populações especiais

2.4.1 TB em população privada de liberdade

A TB nas prisões constitui um importante problema de saúde, especialmente nos países de alta e média endemicidade (PAHO, 2005; BRASIL, 2006). Há um reconhecimento crescente do alto risco de TB nesses ambientes para aqueles presos e para a sociedade em geral (CONINX *et al.*, 1995). A mobilidade dos presos dentro do sistema aumenta este risco, uma vez que presos circulam entre diferentes prisões, entre diferentes instituições do sistema judiciário, centros de saúde e comunidade geral, após cumprirem suas sentenças (MAHER *et al.*, 2000; DROBNIEWSKI, 1995).

A frequência de formas resistentes e multirresistentes é também particularmente elevada nas prisões e está relacionada ao tratamento irregular e a detecção tardia de casos de resistência (BRASIL, 2010).

No Brasil a magnitude do problema é pouco conhecida. A introdução, em 2007, da informação sobre a origem prisional do caso na ficha de notificação de TB permitiu uma primeira avaliação nacional. Assim, a população prisional, que representa apenas 0,2% da população do país, contribuiu com 5% dos casos notificados em 2008 (BRASIL, 2010). A prevalência de TB foi avaliada por meio de inquérito radiológico em prisões do estado do Rio de Janeiro que mostraram prevalências entre 4,6% e 8,6% na população já encarcerada e 2,7% no momento do ingresso no Sistema Penitenciário (SANCHEZ *et al.*, 2009).

Fatores individuais e condições de vida antes do encarceramento contribuem para a alta endemicidade da TB na população privada de liberdade, como população jovem, predominantemente masculina, de baixa escolaridade, oriunda de comunidades desfavorecidas com maior ocorrência de TB. Além do uso de drogas, maior prevalência de infecção pelo HIV, maior frequência de tratamento anterior para TB, antecedentes de

encarceramento, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e menor oportunidade de diagnóstico e tratamento da TB (CONINX *et al.*, 1995).

Inseridos neste contexto também estão os fatores relacionados ao encarceramento, como celas superpopulosas, mal ventiladas e com pouca iluminação solar e exposição frequente ao *M.tuberculosis* em ambiente confinado (JITTIMANEE *et al.*, 2007).

Em resposta às necessidades de lidar com esse problema em países com alta prevalência de TB, a OMS propôs diretrizes para o controle da TB em prisões e instituições similares (MAHER *et al.*, 1998) . A triagem de presos na entrada da prisão pode ter um papel importante na detecção precoce de casos (MAHER *et al.*, 1997). As características específicas das prisões e prisioneiros exigem abordagens direcionadas para a implementação desta estratégia. Estudos mostram a necessidade de um programa de TB eficaz, principalmente como garantia de um tratamento completo para aqueles presos com TB, evitando-se dessa forma que as prisões sejam fontes de transmissão de TB para as próprias instituições e para a comunidade em geral (MAHER *et al.*, 1997; MAHER *et al.*, 1998).

3 JUSTIFICATIVA

Diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de TB já foram identificados, dentre eles destaca-se: condição socioeconômica, minorias étnicas, o uso de drogas, moradores de rua, alcoolismo, tabagismo, estadia prévia em prisão, idade, infecção HIV/AIDS, diabetes mellitus, desnutrição, área de residência (urbana vs. rural), positividade da baciloscopia, sexo, cepa resistente ao medicamento ou multidroga resistência e história prévia de TB (VICENTIN *et al.*, 2002; NAVA-AGUILERA *et al.*, 2009; BRASIL, 1997). O conhecimento das características de cada população deve ser analisado de forma individual e sistemática, para avaliar os fatores de risco relacionados à aquisição da doença na localidade.

Esses dados já foram explorados em populações conhecidamente mais susceptíveis como usuários de drogas (NAVA-AGUILERA *et al.*, 2009), institucionalizados (SANCHEZ *et al.*, 2009), imunodeprimidos e indígenas (STEVENSON *et al.*, 2007; PICON *et al.*, 2007; ALISJAHBANA *et al.*, 2006; TOLEDO JUNIOR *et al.*, 2000; SUDRE *et al.*, 1996; ZHU *et al.*, 2006; BASTA *et al.*, 2004; BASTA *et al.*, 2006; FARNIA *et al.*, 2004), mas raramente envolvendo além destas, a população geral.

O conhecimento desses fatores é importante para o desenvolvimento adequado de programas de controle da doença. O controle dos fatores associados à TB, a detecção precoce dos pacientes bacilíferos e a rápida instituição da terapêutica são fundamentais para o controle da TB.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da TB-doença em pacientes residentes na zona urbana do município de Dourados – MS.

4.2 Específicos

- Descrever as características clínico-epidemiológicas da TB no município de Dourados.

- Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da TB-doença na população residente na zona urbana do município de Dourados – MS.

5 MÉTODOS

5.1 Caracterização do estudo

5.1.1 Desenho da pesquisa

A pesquisa realizada foi um estudo caso-controle com a participação dos pacientes diagnosticados com TB, moradores da zona urbana do município de Dourados – MS, entre os meses de junho de 2009 e agosto de 2011. Foram incluídos no estudo os pacientes notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

O diagnóstico de TB pulmonar foi baseado nos achados clínicos e epidemiológicos associado a exames complementares como raio-x de tórax ou tomografia computadorizada de tórax ou presença de baciloscopia positiva ou cultura de escarro positiva. O diagnóstico de TB extrapulmonar foi baseado em achados clínico epidemiológicos associados a exames complementares como análise bioquímica, baciloscopia e cultura de fluidos corporais, exames de imagem e biópsias (BRASIL, 2009).

A baciloscopia do escarro foi realizada pelo laboratório do Programa de Controle da TB do Município de Dourados. A técnica realizada foi a Pesquisa de Bacilo Álcool Ácido resistente - BAAR, pelo método de coloração de Ziehl Nielsen. A cultura foi realizada em meio sólido e o teste de detecção da espécie e suscetibilidade foi realizado utilizando *Mycobacterial Detection System-Bactec*TM MGITTM 960 (BD: *Becton, Dickinson and Company*, Franklin Lakes, NJ, USA).

5.1.2 Local do estudo

O município de Dourados está localizado no centro sul do estado de Mato Grosso do Sul, encontrando-se a 121 km da linha de fronteira do Brasil com o Paraguai e a 225 km da capital Campo Grande. Com uma população de 196.068 habitantes, é o segundo município do estado em importância econômica (IBGE, 2010).

A cidade tem uma localização geográfica privilegiada, sendo centro de uma região formada por 34 municípios. Ocupa a quarta posição entre as cidades brasileiras que mais cresceram nas últimas décadas e atualmente é o polo regional de Sul do Estado. Com alta taxa

de urbanização, em torno de 90% da população reside na área urbana. A atividade comercial é a principal fonte de arrecadação do município, sendo 66% do total. Por outro lado, a agricultura representa cerca de 38%; a pecuária, 15,21%; a atividade industrial 14,33%, e outras atividades, 1,06 (IBGE, 2010).

5.1.3 População do estudo

A pesquisa incluiu pacientes diagnosticados com TB e moradores da área urbana do município de Dourados. Os critérios de exclusão foram: residir em outro município, estar em encarceramento, referir etnia indígena, ser morador da zona rural ou não ter o diagnóstico confirmado da doença.

A seleção dos controles foi realizada geograficamente por residirem nas proximidades do caso. Para cada caso de TB residente na zona urbana, dois controles foram selecionados, tomando por base a região geográfica na qual o paciente reside, localizados 5 a 10 domicílios à esquerda ou a direita do domicílio do caso. Além da localização geográfica, os controles foram pareados por idade, 10 anos a menos ou a mais que o caso identificado e não ter história prévia ou atual de TB.

Foi realizada entrevista domiciliar com os casos e controles após autorização e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

5.2 Variáveis e instrumento de estudo

Foi utilizado questionário padronizado para realização das entrevistas domiciliares. A entrevista foi realizada por estudantes de medicina devidamente treinados para tal função. O mesmo entrevistador realizou entrevistas dos casos e dos controles e ainda foi realizada dupla checagem na inserção eletrônica dos dados.

As variáveis clínicas-epidemiológicas contidas no questionário foram: sexo, faixa etária, etnia (indígena ou não indígena), ocupação, escolaridade, ser chefe de família, renda per capita, possuir casa própria, tabagismo, etilismo, uso de drogas, doenças preexistentes (diabetes, silicose, HIV, neoplasias, uso de imunomoduladores), história de contato com pacientes com TB, presença de cicatriz vacinal de BCG, história prévia de encarceramento.

Para os casos de TB a forma clínica, resultado de baciloscopia e cultura, abandono do tratamento e taxa de multidrogarresistência (MDR) também foram avaliados.

O alcoolismo foi definido utilizando-se o questionário CAGE. O questionário é um instrumento validado e breve de detecção de abuso de álcool em diferentes situações. Esta metodologia apresenta alta sensibilidade na detecção do alcoolismo (MAYFIELD *et al.*, 1974; EWING, 1984).

A classe social foi determinada seguindo o Critério de Classificação Econômica Brasileira proposta pela Associação Brasileira de Pesquisas (ABEP). É um instrumento de segmentação econômica que utiliza o levantamento de características domiciliares (presença e quantidade de alguns itens domiciliares de conforto e grau de escolaridade do chefe de família) para diferenciar a população. O critério atribui pontos em função de cada característica domiciliar e realiza a soma destes pontos. É feita, então, uma correspondência entre faixas de pontuação do critério e estratos de classificação econômica definida por ordem alfabética de A-E, sendo A segmento mais rico e E mais pobre. A população estudada foi posteriormente reagrupada em menores de 10 pontos (D e E) e demais classes (ABEP, 2011)

5.3. Análise estatística

Os dados foram inseridos em duplicata em banco de dados eletrônico do programa EpiData, versão 3.1 (The EpiData Association, Odense, Denmark) e analisadas utilizando-se programa estatístico SAS versão 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

As regressões logísticas univariadas e multivariadas foram realizadas para identificar fatores de risco para desenvolvimento da TB. Variáveis foram incluídas no modelo se apresentassem nível de significância estatística de $p < 0,20$ na análise univariada.

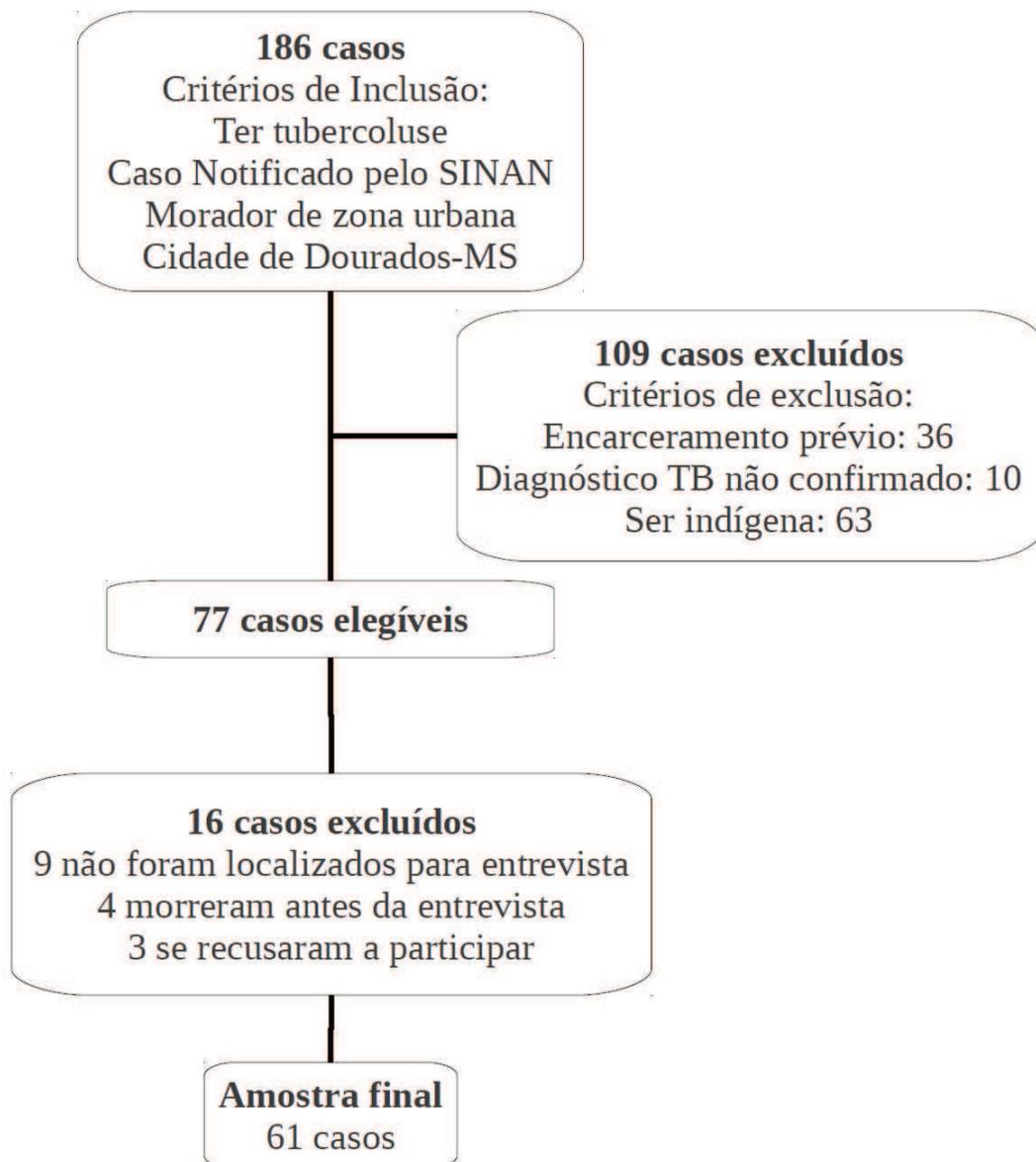
As variáveis correlacionadas foram testadas individualmente e o teste de Wald foi utilizado para avaliar o nível de significância dos fatores de risco no modelo final. Foi considerado estatisticamente significativo valores de $p < 0.05$. O resultado foi expresso em *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (95% CI). A correlação de matriz foi utilizada para estimar as variáveis de confundimento e correlação entre variáveis.

O tamanho da amostra foi calculado para alcançar 80% de poder estatístico para detectar diferença absoluta de 10% entre casos e controles com um erro alfa de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

Durante o período do estudo foram notificados 186 casos de TB pelo SINAN no município de Dourados-MS. Deste total foram incluídos 61 casos no estudo. Dos 125 casos excluídos, 63 eram indígenas, 36 eram presidiários, 10 não confirmaram o diagnóstico de TB, 4 morreram antes da entrevista, 9 não foram localizados para entrevista e 3 se recusaram a participar do estudo (Figura 1).

Figura 1 - Seleção de casos para estudo



Fonte: Elaborada pela autora

A incidência anual de TB na população urbana foi de 18 [95% CI, 12-25] por 100 mil habitantes. Dos 61 pacientes com TB 41 (67%) eram do sexo masculino com idade média de $41,7 \pm 15,7$ anos. Do total de casos, 51 (83,6%) pacientes manifestaram a forma pulmonar da doença e 10 (16,4%) extrapulmonar, sendo que 5 pacientes apresentaram acometimento geniturinário, 3 ganglionar, 1 pleural e 1 forma miliar da doença.

Dos pacientes com a forma pulmonar da doença 47 (92%) realizaram escarro, cultura e raio-x de tórax. Deste total, 74% dos casos foram confirmados com bacterioscopia e 16 culturas foram positivas. As culturas com resultado positivo não apresentaram nenhuma resistência a isoniazida, rifampicina ou pirazinamida.

A análise univariada demonstrou que as variáveis com diferença significativa entre casos e controles foram: sexo masculino [OR 3,9; 95% IC, 2,0-7,5], renda per capita \leq 100 US\$ [OR 2,1; 95% IC, 1,0-4,2], classe social \leq 10 (D ou E) [OR 3,0; 95% IC, 1,3-7,3], alcoolismo [OR 4,9; 95% IC, 1,9-12,9], uso de drogas [OR 19,6; 95% IC, 4,3-88,9], contato com paciente com TB [OR 3,0; 95% IC, 1,4-6,5] e história de encarceramento prévio [OR 36,0; 95% IC, 6,6-281,8] (Tabela 1).

Para esta população: sexo masculino [OR, 2,9; 95% IC, 1,4-6,0], alcoolismo [OR 3,2, 95% IC, 1,0-9,8], história de contato com paciente com TB [OR 3,0; 95% IC, 1,1-7,5] e história de encarceramento prévio [OR 26,9; 95% IC, 3,2-222,5] foram estatisticamente significativos na análise multivariada (Tabela 1).

Tabela 1. Análise univariada e multivariada dos pacientes com TB e controle da zona urbana de Dourados - MS entre os meses de junho de 2009 e dezembro de 2011 (n=183)

Variáveis	Pacientes/TB (numero/porcentagem)	Controles (numero/porcentagem)	Odds Ratio Bruto (95% CI)	Odds Ratio ajustado (95%CI)
Sexo				
Feminino	20/61 (32,8)	80/122 (65,6)	3,9 (2,0-7,5) ^{b, c}	2,9 (1,4-6,0)
Masculino	41/61 (67,2)	42/122 (34,4)		
Raça				
Indígena	2/61 (3,3)	5/122 (4,1)	0,8 (0,2-4,2)	
Não-indígena	59/61 (96,7)	117/122 (95,9)		
Casa própria				
Sim	39/60 (65,0)	90/121 (74,4)	1,6 (0,8-3,1) ^b	
Não	21/60 (35,0)	31/121 (25,6)		
Aglomerado				
Sim	11/58 (19,0)	14/122 (11,5)	1,8 (0,8-4,3) ^b	
Não	47/58 (81,0)	108/122 (88,5)		
Renda per capita ≤ 100 US\$^a				
Sim	19/61 (31,1)	22/122 (18,0)	2,1 (1,0-4,2) ^{b, c}	
Não	42/61 (68,9)	100/122 (82,0)		
Analfabetismo				
Sim	15/61 (24,6)	25/122 (20,5)	1,3 (0,6-2,6)	
Não	46/61 (75,4)	97/122 (79,5)		
Classe Social ≤ 10 (D or E)				
Sim	13/56 (23,2)	11/121 (9,1)	3,0 (1,3-7,3) ^{b, c}	
Não	43/56 (76,8)	110/121 (90,9)		
Tabagismo				
Sim	20/61 (32,8)	24/122 (19,7)	2,0 (1,0-4,0) ^b	
Não	41/61 (67,2)	98/122 (80,3)		
Alcoolismo				
Sim	14/61 (22,9)	7/122 (5,7)	4,9 (1,9-12,9) ^{b, c}	
Não	47/61 (77,1)	115/122 (94,3)		
Uso de Drogas				
Sim	15/61 (24,6)	2/122 (1,6)	19,6 (4,3-88,9) ^{b, c}	
Não	46/61 (75,4)	120/122 (98,4)		
Diabetes				
Sim	7/61 (11,5)	13/122 (10,7)	1,1 (0,4-2,9)	
Não	54/61 (88,5)	109/122 (89,3)		
História de contato com TB				
Sim	18/61(29,5)	15/122 (12,3)	3,0 (1,4-6,5) ^{b, c}	
Não	43/61 (70,5)	107/122 (87,7)		
Cicatriz vacinal BCG				
Sim	41/61 (67,2)	96/122 (78,7)	0,6 (0,3-1,1) ^b	
Não	20/61 (32,8)	26/122 (21,3)		
Encarceramento prévio				
Sim	14/61 (22,9)	1/122 (0,8)	36,0 (4,6-281,8) ^{b, c}	
Não	47/61 (77,1)	121/122 (99,2)		
Trabalhador Usina				
Sim	0/61 (0,0)	0/121 (0,0)	—	
Não	61/61 (100,0)	121/121 (100,0)	—	

^aUS\$: dólar americano; ^bVariáveis com p<0.2 incluídas na análise multivariada; ^cVariáveis com p<0.05

Fonte: Elaborada pela autora

7. DISCUSSÃO

Já é descrito na literatura a distribuição heterogênea da TB tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento. Diversos fatores demográficos, socioculturais e geográficos estão implicados no desenvolvimento da TB e podem influenciar na sua distribuição geográfica (GRANGE *et al.*, 2009; TOCQUE *et al.*, 1999).

A incidência anual da TB no município de Dourados em 2010 foi de 45,4/100 mil habitantes, enquanto que para população urbana foi de 18/100 mil habitantes. Essa disparidade se deve principalmente ao grande número de casos entre a população indígena e carcerária do município. No mesmo período deste estudo a incidência de TB na população indígena do município foi de 222/100 mil habitantes (SACCHI *et al.*, 2013) e na população carcerária foi de 1071/100 mil habitantes (CRODA, dados não publicados).

A problemática da TB na população indígena do município já é conhecida há tempos. Nos últimos dez anos houve um declínio importante da incidência da doença, de 700/100 mil habitantes em 2000 para 260/100 mil habitantes em 2010 (CRODA *et al.*, 2012), principalmente após a adoção do tratamento supervisionado neste segmento populacional. Apesar dos avanços a incidência da TB nessa população ainda é alta e novas medidas estratégicas para controle da doença nesta população devem ser implementadas.

Diversos estudos já demonstraram forte relação entre TB e as condições socioeconômicas da população (MENEZES *et al.*, 1998; VICENTIN *et al.*, 2002; DALCOMO *et al.*, 2007). Fatores de risco como renda per capita, classe social e uso de drogas demonstrados na análise univariada estão geralmente associados a baixas condições sociais como um todo, que refletem como aumento no risco de adoecimento por TB. Os resultados desta pesquisa reforçam a idéia de que a TB é mais frequente nas classes sociais mais baixas e está associada também a precárias condições de moradia e nutrição inadequada (NAVA-AGUILERA *et al.*, 2009).

No presente estudo observou-se um predomínio da doença em pessoas do sexo masculino, na faixa etária economicamente ativa. Estes achados também foram observados em diversos outros estudos (SEVERO, LEITE, 2005; MENEZES *et al.*, 1998). Pode-se considerar que alguns estudos apontam o sexo masculino como fator de risco independente para TB (BORGdorff *et al.*, 2000). A maior exposição ocupacional, diferenças genéticas, hormonais, constitucionais podem ajudar a explicar essa predileção pelo sexo e faixa etária.

Entre os casos estudados observou-se a grande proporção de manifestação geniturinária entre as formas extrapulmonares da doença (50%) e também o fato de não haver nenhum paciente com resistência ao tratamento (BRASIL, 2010). O tamanho reduzido da amostra do estudo deve explicar tais achados.

A baciloscopia como método diagnóstico foi utilizado em 92% dos pacientes e deste total, 74% foram positivos. Na população geral, outros dois estudos realizados em São Paulo e Natal com população hospitalizada mostraram 71% e 84% de realização de baciloscopia, destas, 79,4% e 55% foram positivas, respectivamente (NOGUEIRA *et al.*, 2004; FERREIRA *et al.*, 2005). Na população indígena de Dourados, no mesmo período, 100% dos pacientes realizaram baciloscopia com 77% de positividade (SACCHI *et al.*, 2013) demonstrando a priorização do atendimento local a esta população mais suscetível.

O contato prévio com pacientes com TB também vem sendo descrito como importante fator de risco para desenvolvimento da doença (MENEZES *et al.*, 1998; PAKASI *et al.*, 2009). Na presente pesquisa os resultados comprovaram esta hipótese, já que os indivíduos que reportaram contato com pacientes com TB apresentaram risco até 3 vezes maior de adoecimento. Estes achados demonstram a importância da transmissão recente da TB no desenvolvimento da doença e sugerem que o contato com pacientes com TB é um importante fator epidemiológico a ser investigado. Portanto, o exame destes contatos é de fundamental importância para o diagnóstico precoce e o controle da transmissão da doença (WHO, 2008).

O alcoolismo foi identificado como fator de risco para o desenvolvimento da TB na população estudada. Esta associação também já foi verificada em outros estudos (MENEZES *et al.*, 1998; REHM *et al.*, 2009). Alguns estudos observaram que o alcoolismo é o mais importante fator de risco para transmissão recente da doença (DIEL *et al.*, 2002; VERVER *et al.*, 2004). Outros estudos sugerem que o impacto do alcoolismo sobre o sistema imunológico possa explicar a maior incidência de TB neste grupo. É conhecido também que o alcoolismo está associado a precárias condições sociais e má nutrição que influenciam tanto o risco de adoecimento, quanto resposta terapêutica. A taxa de abandono do tratamento, multidrogarresistência e toxicidade medicamentosa também é maior neste grupo (REHM *et al.*, 2009).

Na população estudada observou-se também como fator de risco para o adoecimento, história prévia de encarceramento. Estes achados indicam a importância dos sistemas prisionais e da transmissão recente do bacilo na cadeia epidemiológica da doença. Outros estudos também reforçam esta idéia (SANCHEZ *et al.*, 2009; OLIVEIRA; CARDOSO,

2004). A presença da TB no sistema prisional é uma ameaça ao controle da doença no país. Se a TB não for controlada nestes locais, dificilmente será controlada no restante do país, já que as prisões são importantes focos de transmissão da doença (REYES, CONINX, 1997; MARCH *et al.*, 2000).

A TB na população prisional do Brasil é um sério problema de saúde pública, no entanto, pouco se conhece para saber qual a real extensão do problema no país. Alguns estudos demonstram que a taxa de incidência anual é muito superior nesta população quando comparado a população geral (OLIVEIRA, CARDOSO, 2004; SANCHEZ *et al.*, 2009). A população prisional representa apenas 0,2% da população do país, enquanto que 5% dos casos de TB foram notificados nesta população em 2008 (BRASIL, 2010).

Neste contexto os casos de TB na população carcerária do município podem estar relacionados aos casos da doença na população urbana do município. A incidência de TB na população carcerária tem relação com a transmissão da doença para outros encarcerados e para a comunidade (através de visitantes, familiares e funcionários do sistema prisional).

Em recente estudo caso-controle com a população indígena do município de Dourados, foram observados fatores de risco semelhantes ao da população urbana como sexo masculino e contato prévio com TB. Porém, observou-se que nessa população o trabalho em usina de cana de açúcar (OR 6,8), ser chefe de família (OR 3,4) e analfabetismo (OR 2,4) são fatores de risco importantes para desenvolvimento de TB (SACCHI *et al.*, 2013).

Enquanto que a expansão sucroalcooleira no estado influenciou na ocorrência de TB entre a população indígena do município, o sistema prisional teve grande influência na transmissão e no desenvolvimento da TB na população urbana do município.

Estratégias efetivas de diagnóstico precoce, tratamento e prevenção da doença devem ser priorizados para esta população. Pessoas com história prévia de encarceramento devem ser consideradas como grupo vulnerável à doença e também como preditor de infecção latente por TB (MORO *et al.*, 2002; LOCKMAN *et al.*, 2001). Estes pacientes devem ser identificados, avaliados pelo Programa de Controle da doença e tratados quando necessário, evitando, assim, a transmissão e manutenção da doença na comunidade (RASOLOFO-RAZANAMPARANY *et al.*, 2000).

Os achados deste estudo não podem ser generalizados a outras situações epidemiológicas. No entanto, a identificação de fatores de risco para TB na população urbana

de Dourados pode ser relevante para países em desenvolvimento, que apresentam características epidemiológicas e socioeconômicas semelhantes à observada neste estudo.

Embora o presente estudo traga informações epidemiológicas relevantes há algumas limitações. O viés de seleção é importante limitação metodológica a estudos caso-controle. As entrevistas dos casos como dos controles foram geralmente realizadas durante o dia. Como resultado houve tendência maior a selecionar mulheres como controle, já que era maior a possibilidade de estarem em casa durante o dia. Em algumas casas visitadas não era encontrado nenhum controle elegível para o caso no momento da entrevista. O entrevistador não retornava a mesma casa, nesta situação o entrevistador tentava achar outro controle elegível na próxima casa.

8 CONCLUSÕES

Os fatores de risco para desenvolvimento de TB na população urbana de Dourados neste estudo foram: sexo masculino, alcoolismo, contato prévio com doente com TB e encarceramento prévio. Apesar das limitações do estudo, a identificação dos fatores de risco na população analisada foi importante para o Programa de Controle da Doença auxiliando na elaboração de políticas de controle baseados em dados locais.

Componentes essenciais neste processo incluem a priorização do controle em populações específicas com alto risco de desenvolvimento da doença (pessoas com histórico de encarceramento e alcoolismo) e na detecção e avaliação clínica dos contatos, reduzindo assim a transmissão da doença. A iniciativa de controle da doença com atendimento multidisciplinar inserido no contexto social local aumenta a chance de sucesso no controle da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEP - **Brazilian Economic Classification Criterion** (*Critério de Classificação Econômica Brasil*). 2011. Disponível em: <[http:// www.abep.org](http://www.abep.org)>. Acesso em: 12 abril 2011.

ALBUQUERQUE, M.D.M.X.; MARUZA, M.; BATISTA, J. L.; ALBUQUERQUE, M.F.P. M. Body mass index of patients co-infected with tuberculosis and HIV in a reference hospital for HIV patients in the city of Recife, state of Pernambuco, Brazil. **Rev Epidemiol, Serv Saúde**, v.18, n. 2, p. 153-160, abr./jun., 2009.

ALISJAHBANA, B.; VAN CREVEL, R.; SAHIRATMADJA, E.; DEN HEIJER, M.; ISTRIANA, E. *et al.* Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 6, p. 696-700, jun. 2006.

ALLAND, D.; KALKUT, G.E.; MOSS, A.R.; MCADAM, R.A.; HAHN, J.A, *et al.* Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. **N Engl J Med**, v. 330, n. 24, p. 1710-1716, jun., 1994.

ANDREW O.T.; SCHOENFELD, P.Y.; HOPEWELL, P.C.; HUMPHREYS, M.H. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. **Am J Med**, v. 68, n. 1, p.59-65, jan.,1980.

ANGUS, B.J.; YATES, M.; CONLON, C.; BYREN, I. Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. **Clin Infect Dis**, v. 33, n. 11, p. 132-1344, oct. 2001.

ANTONUCCI, G.; GIRARDI, E.; RAVIGLIONE, M.C.; IPPOLITO, G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). **JAMA**, v. 12, n. 12:274, p. 143-148, jul., 1995.

AUWERX, J.; STAELS, B. Leptin. **Lancet**, n. 351, p. 737-742, 1998.

BARBOZA, C.E.; WINTER, D.H.; SEISCENTO, M.; SANTOS, U.P.; TERRA FILHO, M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. **J Bras Pneumol.**, v. 34, n. 11, p. 959-966, nov., 2008.

BASTA, P.C.; COIMBRA JUNIOR, C.E.; CAMACHO, L.A.; SANTOS, R.V. Risk of tuberculous infection in an indigenous population from Amazonia, Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 12, p. 1354-1359, dec., 2006.

BASTA, P.C.; COIMBRA JUNIOR, C.E.; ESCOBAR, A.L.; SANTOS, R.V. Epidemiologic aspects of tuberculosis in the Surui Indians, Brazilian Amazon. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 37, n. 4, p. 338-342, jul./aug., 2004.

BEHR, M.A.; WARREN, S.A.; SALAMON, H.; HOPEWELL, P.C.; PONCE DE LEON, A. *et al.* Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. **Lancet**, v. 353, n. 9151, p. 444-449, feb.,1999.

BELCON, M.C.; SMITH, E.K.; KAHANA, L.M.; SHIMIZU, A.G. Tuberculosis in dialysis patients. **Clin Nephrology**, v.17, n. 1, p. 14-18, 1982.

BELLAMY, R. Interferon-gamma and host susceptibility to tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 167, n. 7, p. 946-947, abr., 2003.

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

BOUCOT, K.R.; DILLON, E.S.; COOPER, D.A.; MEIER, P.; RICHARDSON, R. Tuberculosis among diabetics: the Philadelphia survey. **Am Rev Tuberc**, n. 65, p.1-50, 1952.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para Controle da TB no Brasil**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da TB, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Estratégico para controle da TB no Brasil 2007-2015**. Brasília – DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Série histórica de casos de agravos e doenças infecciosas e parasitárias no Brasil, 1980 a 1996: TB. **Informe epidemiol SUS**, n. 61, p. 95-103, 1997.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para TB da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

BUYUKOGLAN, H.; GULMEZ, I.; KELESTIMUR, F.; KART, L.; OYMAK, F.S. *et al.* Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. **Mediators Inflamm**, p. 648-659, jan., 2007.

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

CARVALHO, B.M.; MONTEIRO, A.J.; PIRES NETO, R. J; GRANGEIRO, T.B.; FROTA, C.C. Factors related to HIV/tuberculosis coinfection in a Brazilian reference hospital. **Braz J Infect Dis**, v. 12, n. 4, p. 281-286, aug., 2008.

CHIN, D.P.; DERIEMER, K.; SMALL, P.M.; LEON, A.P.; STEINHART, R. *et al.* Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S. born and foreign-born persons. **Am J Respir Crit Care Med**, v.158, n. 6, p. 1797-1803, dec., 1998.

COETZEE, D.; HILDERBRAND, K.; GOEMAERE, E.; MATTHYS, F.; BOELAERT, M. Integrating tuberculosis and HIV care in the primary care setting in South Africa. **Trop Med Int Health**, v. 9, n. 6, p. 11-15, jun. 2004.

COKER, R.; MCKEE, M.; ATUN, R.; DIMITROVA, B.; DODONOVA, E.; KUZNETSOV, S. *et al.* Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. **BMJ**, v. 14, n. 332, p. 85-87, jan.. 2006.

COMSTOCK, G.W.; LIVESAY, V.T.; WOOLPERT, S.F. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. **Am J Epidemiol**, v. 99, n. 2, p. 131-138, jul., 1974.

CONINX, R.; ESHAYA-CHAUVIN, B.; REYES, H. Tuberculosis in prisons. **Lancet**, v. 346, p. 1238-1239, 1995.

COOPER, R. A note on the biologic concept of race and its application in epidemiologic research. **Am Heart J**, v.108, n. 3, p. 715-722, sep., 1984.

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

COWIE, R.L. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 150, n. 5, p. 1460-1462, nov., 1994.

CRODA, M.G.; TRAJBER, Z.; LIMA, R.C.; CRODA, J. Tuberculosis control in high endemic indigenous community in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.106, n. 4, p. 223-229, apr. 2012.

CROWLE, A.J.; ROSS, E.J.; MAY, M.H. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. **Infect Immun**, v.55, n. 12, p. 2945-2950, dec., 1987.

DALCOLMO, M.P.; ANDRADE, M.K.N; PICON, P.D. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. **Rev Sad Pub**, v. 41, suppl. 1, p. 34-42, 2007.

DAVIES, P.D. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to Mycobacterium tuberculosis. **Tubercle**, v. 66, n. 4, p. 301-306, dec., 1985.

DE COCK, K.M.; SORO, B.; COULIBALY, I.M.; LUCAS, S.B. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. **JAMA**, v. 268, n. 12, p. 1581-1587, sep., 1992.

DEISS, R.G.; RODWELL, T.C.; GARFEIN, R.S. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. **Clin Infect Dis.**, v. 48, n. 1, p. 72-82, jan., 2009.

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

DORE, G.J.; LI, Y.; McDONALD, A.; REE, H.; KALDOR, J.M. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v. 29, n. 4, p. 388-395, apr. 2002.

DROBNIIEWSKI, F. Tuberculosis in prisons-forgotten plague. **Lancet**, v. 346, n. 8980, p. 948-949, oct., 1995.

DROBNIIEWSKI, F.A.; BALABANOVA, Y.M.; RUDDY, M.C.; GRAHAM, C.; KUZNETZOV, S.I. *et al.* Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners. **Eur Respir J.**, v. 26, n. 2, p. 298-304, aug., 2005.

DYE, C.; LÖNNROTH, K.; JARAMILLO, E.; WILLIAMS, B.G.; RAVIGLIONE, M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. **Bull W Heal Organ.**, v. 87, n. 9, p. 683-691, sep. 2009.

EDWARDS, J.H. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. **B J Prev Soc**, v.11, n, 1, p. 10-21, jan. 1957.

ENARSON, D.A.; WANG, J.S.; DIRKS, J.M. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. **Am J Epidemiol.**, v. 129, n. 6, p. 1268-1276, jun., 1989.

EWING, J.A. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. **JAMA**, v. 252, n. 14, p. 1905-1907, oct., 1984.

FAGGIONI, R.; FEINGOLD, K.R.; GRUNFELD, C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. **FASEB J**, v. 15, n. 14, p. 2565-2571, dec., 2002.

FALAGAS, M.E.; MOURTZOUKOU, E.G.; VARDAKAS, K.Z. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. **Respir Med.**, v.101, n. 9, p. 1845-1863, sep., 2007.

FARNIA, P.; MOHAMMADI, F.; MASJEDI, M.R.; VARNEROT, A.; ZARIFI, A.Z. *et al.* Evaluation of tuberculosis transmission in Tehran: using RFLP and spoligotyping methods. **J Infect.**, v. 49, n. 2, p. 94-101, aug., 2004.

FERNANDEZ DE LA HOZ, K.; IÑIGO, J.; FERNANDEZ-MARTÍN, J.I.; ARCE, A.; ALONSO-SANZ, M. *et al.* The influence of HIV infection and imprisonment on dissemination of Mycobacterium tuberculosis in a large Spanish city. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 5, n. 8, p. 696-702, aug., 2001.

FERRAZ, J.C.; MELO, F.B.S.; ALBUQUERQUE, M.F.P.M.; MONTENEGRO, S.M.I.; ABATH, F.G.C. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 11, p. 1387-1397, oct., 2006.

FERREIRA, A.Q.; TORRES, K.C.S.; FERREIRA, K.P.; ACCIOLY, M.A.F.; ACCIOLY, H.; ALVES, M.S.C.F. Fatores associados a TB pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. **Rev Bras Epidemiol**, v. 8, n. 2, p. 142-149, 2005.

FRIEDEN, T.R.; STERLING, T.R.; MUNSIFF, S.S.; WATT, C.J.; DYE, C. Tuberculosis. **Lancet**, v. 362, n. 9387, p. 887-899, sep., 2006.

FRIEDMAN, L.N.; WILLIAMS, M.T.; SINGH, T.P.; FRIEDEN, T.R. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. **N Engl J Med.**, v. 334, n. 13, p. 828-833, mar., 1996.

GANGAIDZO, I.T.; MOYO, V.M.; MVUNDURA, E.; AGGREY, G.; MURPHREE, N.L. *et al.* Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. **J Infect Dis**, v.184, n. 7, p. 936-939, oct., 2001.

GIRARDI, E.; PALMIERI, F.; CINGOLANI, A.; AMMASSARI, A.; PETROSILLO, N. *et al.* Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v. 26, n. 4, p. 326-331, apr., 2001.

GOBIN, J.; HORWITZ, M.A. Exochelins of *Mycobacterium tuberculosis* remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the *M. tuberculosis* cell wall. **J Exp Med.**, v.183, n. 4, p. 1527-1532, apr., 1996.

GÓMEZ-REINO, J.J.; CARMONA, L.; ANGEL, D.M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. **Arthritis Rheum**, v. 57, n. 5, p. 756-761, jun., 2007.

GRANGE, J.M.; KAPATA, N.; CHANDA, D.; MWABA, P.; ZUMLA, A. The biosocial dynamics of tuberculosis. **Trop Med Int Health**, v. 14, n. 2, p. 142-130, feb. 2009.

GUPTA, K.B.; GUPTA, R.G.; ATREJA, A.; VERMA, M.; VISHVKARMA, S. Tuberculosis and nutrition. *Lung India*, v. 26, n. 1, p. 9-16, jan./mar., 2009.

HALL, W.; SOLOWIJ, N. Adverse effects of cannabis. **Lancet**, n. 352, p. 1611-1616, 1998.

HARGREAVES JÚNIOR, B.D.; EVANS, C.A.; ADATO, M.; PETTICREW, M.; PORTER, J.D. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. **Am J Public Health**, v. 101, n. 4, p. 654-662, apr. 2011.

HÉRNANDEZ-GARDUÑO, E.; COOK, V.; KUNIMOTO, D.; ELWOOD, R.K.; BLACK, W.A. *et al.* Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. **Thorax**, v. 59, n. 4, p. 286-290, apr., 2004.

HERNANDEZ-PANDO, R.; OROZCO, H.; AGUILAR, D. Factors that deregulate the protective immune response in tuberculosis. **Arch Immunol Ther Exp (Warsz)**, v. 57, n. 5, p. 355-367, sep./oct., 2009.

HINMAN, A.R.; JUDD, J.M.; KOLNIK, J.P.; DAITCH, P.B. Changing risks in tuberculosis. **Am J Epidemiol.**, v. 103, n. 5, p. 486-497, may., 1976.

HIRSCH, C.S.; TOOSI, Z.; OTHIENO, C.; JOHNSON, J.L.; SCHWANDER, S.K. *et al.* Depressed T-cell interferon-gamma responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. **J Infect Dis.**, v. 180, n.6, p. 2069-2073, dec. 1999.

HOGUE, C.W.; FISHER, L.; DONNELL JÚNIOR, H.D.; DODSON JÚNIOR, D.R.; TOMLINSON JÚNIOR, G.V. *et al.* Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a primary school outbreak: lack of racial difference in susceptibility to infection. **Am J Epidemiol.**, v. 139, n. 5, p. 520-530, mar., 1994.

HOLMES, C.B.; HAUSLER, H.; NUNN, P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 2, n. 2, p. 96-104, feb., 1998.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 10 julho 2010.

JAMES, J.S. Tuberculosis control: many cases found transmitted despite negative result on standard test. **AIDS Treat News**, v. 19, n. 313, p. 5-6, feb., 1999.

JANECKOVA, R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. **Physiol Res.**, v. 50, n. 5, p. 443-459, 2001.

JITTIMANEE, S.X.; NGAMTRAIRAI, N.; WHITE, M.C.; JITTIMANEE, S. A prevalence survey for smear-positive tuberculosis in Thai prisons. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v.11, n. 5, p. 556-561, may., 2007.

KARLSSON, E.A.; BECK, M.A.; The burden of obesity on infection disease. **Exp Bio Med.**, v.235 n.12, p. 1412-1424.

KAPADIA, F.; VLAHOV, D.; DONAHOE, R.M.; FRIEDLAND, G. The role of substance abuse in HIV disease progression: reconciling differences from laboratory and epidemiologic investigations. **Clin Infect Dis.**, v. 41, n. 7, p.1027-1034, oct., 2005.

KEIZER, S.; LANGENDAM, M.; VAN DEUTEKOM, H.; COUTINHO, R.; VAN AMEIJDEN, E.J.C. How does tuberculosis relate to HIV positive and HIV negative drug users? **J Epidemiol Community Health**, v. 54,n. 1, p. 64-68, jan., 2000.

KORBEL, D.S.; SCHNEIDER, B.E.; SCHAIBLE, U.E. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. **Microbes Infect.**, v.10, n. 9, p. 995-1004, jul. 2008.

KUEMMERER, J.M.; COMSTOCK, G.W. Sociologic concomitants of tuberculin sensitivity. **Am Rev Respir Dis.**, v. 96, n. 5, p. 885-892, nov., 1967.

LALVANI, A.; PATHAN, A.A.; DURKAN, H.; WILKINSON, K.A.; WHELAN, A. *et al.* Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. **Lancet**, v. 357, n. 9273, p. 2017-2021, jun. 2001.

LEE, S.S.; CHOU, K.J.; SU, I.J.; CHEN, Y.S.; FANG, H.C. *et al.* High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. **Infection**, v.37, n. 2, p. 96-102, apr., 2009.

LEUNG, C.C.; LAM, T.H.; CHAN, W.M. YEW, W.W.; HO, K.S. *et al.* Lower risk of tuberculosis in obesity. **Arch Intern Med.**, v.167, n. 12, p. 1297-1304, jun., 2007.

LIOTÉ, H. Tuberculosis, anti-TNF agents and other immunosuppressants: evolution of preventative strategies. **Rev Mal Respir.**, v. 25, n. 10, p. 1237-1249, dec., 2008.

LOCKMAN, S.; SHEPPARD, J.D.; BRADEN, C.R.; MWASEKAGA, M.J.; WOODLEY, C.L. *et al.* Molecular and conventional epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in

Botswana: a population-based prospective study of 301 pulmonary tuberculosis patients. **J Clin Microbiol**, v. 39, n. 3, p. 1042-1047, mar., 2001.

LONG, R.; GARDAM, M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. **CMAJ**, v.168, n. 9, p. 1153-1156, apr., 2003.

LOUIS, N.M.C.; BOELAERT, J.R. Impact of iron loading and iron chelation on murine tuberculosis. **Clin Microbiol Infect**, v. 5, n. 11, p. 687-692, oct., 1999.

LOWE, C.R. An association between smoking and respiratory tuberculosis. **BMJ**, v. 2, n. 5001, p. 1081-1086, nov., 1956.

MAGARAO, M.F.; DAUSTER, J.; SANTIAGO, A.C.; WERNECK, E.; FRAGA, H. *et al.* The problem of the resistance of *M. tuberculosis* to standard drugs in Rio de Janeiro, Brazil. **Bibl Tuberc.**, v. 16, p. 193-213, 1961.

MAHER, D.; REYES, H.; GRZEMSKA, M. Tuberculosis in prisons in countries with high prevalence. **BMJ**, v. 320, n. 7232, p. 440-442, feb., 2000.

MAHER, D.C. P.; SPINACI, S.; HARRIES, A. **Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes.** Geneva, World Health Organization, 1997.

MAHER, D.G.M.; CONINX, R.; REYES, H. **Guidelines for the control of tuberculosis in prisons.** Geneva: World Health Organization, 1998.

MANTZOROS, C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. **Ann Intern Med.**, v. 130, n. 8, p. 671-680, apr., 1999.

MARCH, F.; COLL, P.; GUERRERO, R.A.; BUSQUETS, E.; CAYLA, J.A. *et al.* Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. **AIDS**, v. 14, n. 5, p. 525-535, mar., 2000.

MARKOWITZ, N.; HANSEN, N.I.; WILCOSKY, T.C.; HOPEWELL, P.C.; GLASSROTH, J. *et al.* Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. **Ann Intern Med.**, v.119, n. 3, p. 185-193, aug., 1993.

MARQUES, A.M.; CUNHA, R.V. Assisted treatment and tuberculosis cure and treatment dropout rates in Guarani-Kaiowa Indian nation in the municipality of Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Cad Saude Publ**, v. 19, n. 2, p. 1405-1411, fev., 2003.

MARUZA, M.; XIMENES, R.A.A.; LACERDA, H.R. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 6, p. 394-403, 2008.

MATAREZE, G. Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. **Eur Cytokine Netw.**, v.11, n. 1, p. 7-14, mar., 2000.

MATHUR, M.L.; CHAUDHARY, R.C. Increased risk of tuberculosis in opium addicts. **Indian J Med Sci.**, v. 50, n. 10, p. 365-367, oct., 1996.

- MATTOS, I.G.; RIBEIRO, M.O.; NETTO, I.C.; D'AZEVEDO, P.A. Tuberculosis: a study of 111 cases in an area of high prevalence in the extreme south of Brazil. **Braz J Infect Dis.**, v.10, n. 3, p. 194-198, 2006.
- MAYFIELD, D.; MCLEOD, G.; HALL, P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. **Am J Psychiatry**, v. 131, p. 1121-1123, 1974.
- MENEZES, A.M.B. *et al.* Incidência e fatores de risco para TB em Pelotas, uma cidade do Sul do Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 1, n. 1, p. 50-58, 1998.
- MILLER, E.N.; JAMIESON, S.E.; JOBERTY, C.; FAKIOLA, M.; HUDSON, D. *et al.* Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. **Genes Immun**, v. 5, n. 1, p. 63-67, jan., 2004.
- MITCHISON, D.A.; ELLARD, G.A. Tuberculosis in patients having dialysis. **Br Med J.**, v. 280, n. 6230. p. 1186-1187, jun., 1980.
- MORGAN, E.J. Silicosis and tuberculosis. **Chest.**, v. 75, n. 2, p. 202-203, feb., 1979.
- MORO, M.L.; SALAMINA, G.; GORI, A.; PENATI, V.; SACCHETTI, R. *et al.* Two-year population-based molecular epidemiological study of tuberculosis transmission in the metropolitan area of Milan, Italy. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 21, n. 2, p. 114-122, feb., 2002.
- NASHOLD, F.E.; SPACH, K.M.; SPANIER, J.A.; HAYES, C.E. Estrogen controls vitamin D3-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D3 metabolism and receptor expression. **J Immunol.**, v.183, n. 6, p. 3672-3681, sep., 2009.
- NAVA-AGUILERA, E.; ANDERSSON, N.; HARRIS, E.; MITCHELL, S.; HAMEL, C. *et al.* Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 13, n. 1, p. 17-26, jan., 2009.
- NELSON, S.; MASON, C.; BAGBY, G.; SUMMER, W. Alcohol, tumor necrosis factor, and tuberculosis. **Alcohol Clin Exp Res.**, v. 19, n. 1, p. 17-24, feb., 1995.
- NEYROLLES, O.; QUINTANA-MURCI, L. Sexual inequality in tuberculosis. **PLoS Med.**, v. 6, n. 12, p. 100-199, dec., 2009.
- NOGUEIRA, P. A.; ABRAHÃO, R.M.C.M.; MALUCELLI, M.I. Baciloscopia de escarro em pacientes internados nos hospitais de tuberculose do Estado de São Paulo. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 7, n. 1, p. 54-64, mar., 2004.
- OLIVEIRA, H.B.; CARDOSO, J.C. Tuberculosis among city jail inmates in Campinas, São Paulo, Brazil. **Rev Panam Salud Pub.**, v. 15, n. 3, p. 194-199, mar., 2004.
- OPSAHL, R.R.H.O.; WESSEL, A. Pulmonary tuberculosis in mitral stenosis and diabetes mellitus. **Acta Tuberc Scand.**, v. 40, n. 2, p. 290-296, feb., 1961.

PAHO. Pan American Health Organization. **Regional Plan for Tuberculosis Regional Plan for Tuberculosis Control, 2006–2015**. Washington: Pan American Health Organization, 2005.

PAKASI, T.A.; KARYADI, E.; DOLMANS, W.M.; VAN DER MEER, J.W.; VAN DER VELDEN, K. Malnutrition and socio-demographic factors associated with pulmonary tuberculosis in Timor and Rote Islands, Indonesia. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 13, n. 6, p. 755-759, jun., 2009.

PICON, P.D.; BASSANESI, S.L.; CARAMORI, M.L.; FERREIRA, R.L.; JARCZEWSKI, C.A. *et al.* Risk factors for recurrence of tuberculosis. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 5, p. 572-578, oct., 2007.

PUNNOTOK, J.; SHAFFER, N.; NAIWATANAKUL, T.; PUMPRUEG, U.; SUBHANNACHART, P. *et al.* Human immunodeficiency virus-related tuberculosis and primary drug resistance in Bangkok, Thailand. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 4, n. 6, p. 537-543, jun., 2000.

RASOLOFO-RAZANAMPARANY, V.; MENARD, D.; RATSITORAHINA, M.; AURÉGAN, G.; GICQUEL, B. *et al.* Transmission of tuberculosis in the prison of Antananarivo (Madagascar). **Res Microbiol**, v. 151, n. 9, p. 785-795, nov., 2000.

REHM, J.; SAMOKHVALOV, A.V.; NEUMAS, G.; ROOM, R.; PARRY, C. *et al.* The association between alcohol use, alcohol disorders and tuberculosis. A systematic review. **BMC Public Health**, v. 9, n. 450, p. 450-462, dec., 2009.

REYES, H.; CONINX, R. Pitfalls of tuberculosis programmes in prisons. **BMJ**, v. 315, n. 7120, p. 1447-1450, nov., 1997.

RICHARDS, M.J.; ANGUS, D. Possible sexual transmission of genitourinary tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 2, n. 5, p. 439, may., 1998.

RIEDER, H.L.; CAUTHEN, G.M.; COMSTOCK, G.W.; SNIDER JUNIOR, D.E. Epidemiology of tuberculosis in the United States. **Epidemiol Rev.**, v. 11, p. 79-98, 1989.

SACCHI, F.P.; CRODA, M.G.; ESTEVAM, A.O.; KO, A.L.; CROADA, J. Sugar cane manufacturing is associated with tuberculosis in an indigenous population in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 10, jan. 2013.

SANCHEZ, A.; LAROUZÉ, B.; ESPINOLA, A.B.; PIRES, J.; CAPONE, D. *et al.* Screening for tuberculosis on admission to highly endemic prisons? The case of Rio de Janeiro State prisons. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 13, n. 10, p. 1247-1252, oct., 2009.

SANCHEZ, F.O.; RODRIGUEZ, J.I.; AGUDELO, G.; GARCIA, L.F. Immune responsiveness and lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls. **Infect Immun.**, v. 62, n. 12, p. 5673-5678, dec. 1994.

SANTOS, M.D.L.; FIGUEIREDO, V.S.H.; GAZETTA, C.E.; CRUZ, O.S.A.; SCATENA, V.T.C. Poverty: socioeconomic characterization at tuberculosis. **Rev Latino-Americana Enf**, v. 15, p. 762-767, sep./oct., 2007.

SCHOEMAN, J.H.; WESTAWAY, M.; NEETHLING, A. The relationship between socioeconomic factors and pulmonary tuberculosis. **Int J Epidemiol**, v. 20, n. 2, p. 435-440, dec., 1991.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE (homepage). Disponível em: <www.dtr2004.saude.gov.br/sinanweb>. Acesso em: 06 de junho de 2011.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL. **Situação epidemiológica da TB no Estado de Mato Grosso do Sul**. Campo Grande. 2010.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE DOURADOS – MS. **Situação epidemiológica da TB no município de Dourados – MS**. Dourados. 2011.

SERBINA, N.V.; LAZAREVIC, V.; FLYNN, J.L. CD4(+) T cells are required for the development of cytotoxic CD8(+) T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. **J Immunol.**, v. 167, n. 12, p. 6991-7000, dec., 2001.

SERBINA, N.V.; LIU, C.C.; SCANGA, C.A.; FLYNN, J.L. CD8+ CTL from lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected mice express perforin in vivo and lyse infected macrophages. **J Immunol.**, v. 165, n. 1, p. 353-363, jul., 2000.

SEVERO, N.P.F.; LEITE, C.Q.F. Caracterização da população portadora de TB do município de Americo Brasiliense –SP no período de 1992 a 2002. **Rev Cienc Farm Bas Aplic.**, v. 26, n. 1, p. 83-86, feb., 2005.

SHINDO, N.; ALCANTARA, L.C.; VAN DOOREN, S.; SALEMI, M.; COSTA, M.C. *et al.* Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 18, n. 1, p. 71-77, jan., 2002.

SILVA, A.T.P.; MONTEIRO, S.G.; FIGUEIREDO, P.M.S. Epidemiological profile of patients with extrapulmonary tuberculosis in a public hospital in state of Maranhão. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 1, p. 11-14, jan./fev., 2011.

SILWER, H.; OSCARSSON, P.N. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. **Acta Med Scand Suppl.**, v. 335, p. 1-48, 1958.

SLAMA, K.; CHIANG, C.Y.; ENARSON, D.A.; HASSMILLER, K.; FANNING, A. *et al.* Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v. 11, n. 10, p. 1049-1061, jul., 2007.

SMITH, C.V.; SACCHETTINI, J.C. Mycobacterium tuberculosis: a model system for structural genomics. **Curr Opin Struct Biol.**, v.13, n. 6, p. 658-664, dec., 2003.

SMITH, I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. **Clin Microbiol Rev.**, v. 16, n. 3, p. 463-496, jul., 2003.

SNIDER JUNIOR, D.E. Tuberculosis and gastrectomy. **Chest.**, v. 87, n. 4, p. 414-415, apr., 1985.

STEAD, W.W.; LOFGREN, J.P. Does the risk of tuberculosis increase in old age? **J Inf Dis**, v. 147, n. 5, p. 951-955, may., 1983.

STEVENSON, C.R.; FOROUHI, N.G.; ROGLIC, G.; WILLIAMS, B.G.; LAUER, J.A. *et al.* Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. **BMC Public Health**, v. 7, n. 234, p. 1186-1471, sep., 2007.

STRACHAN, D.P.M.; MAXWELL, I.D. Vegetarian diet and tuberculosis in immigrant Asians. **Thorax**, v. 50, p. 916, 1995.

STYBLO, K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. **Adv Tuberc Res**, v. 20, p. 1-63, 1980.

SUDRE, P.; HIRSCHL, B.; TOSCANI, L.; LEDERGERBER, B.; RIEDER, H.L. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in Switzerland. Swiss HIV Cohort Study. **Eur Respir J**, v. 9, n. 2, p. 279-283, feb., 1996.

SUN, H.Y.; CHEN, M.Y.; HSIEH, S.M.; SHENG, W.H.; CHANG, S.Y. *et al.* Changes in the clinical spectrum of opportunistic illnesses in persons with HIV infection in Taiwan in the era of highly active antiretroviral therapy. **Jpn J Infect Dis**, v. 59, n. 5, p. 311-316, oct., 2006.

TATAR, D.; SENOL, G.; ALPTEKIN, S.; KARAKURUM, C.; AYDIN, M. *et al.* Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. **Jpn J Infect Dis**, v. 62, n. 6, p. 423-427, nov. 2009.

TOCQUE, K.; REGAN, M.; REMMINGTON, T.; *et al.* Social Factors associated with increases in tuberculosis notifications. **Eur Resp J**, v.13, n.3, p. 541-545, march, 1999.

TOLEDO JÚNIOR, A.C.C.; GRECO, D.B.; ANTUNES, C.M.F. Risk Factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985-1996). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 95, n. 4, p. 437-443, 2000.

TORO, A.A.D.C.; ALTEMANI, A.A.M.; ZANARDI, V.A.; MENEZES JÚNIOR, R.; SILVA, N.N. *et al.* Lung disease features in Brazilian children with HIV infection before HAART era. **J Trop Pediatr**, v. 52, n. 5, p. 360-368, may., 2006.

TRAN, N.B.; HOUBEN, R.M.G.J.; HOANG, T.Q.; NGUYEN, T.N.L.; BORGDORFF, M.W. *et al.* HIV and tuberculosis in Ho Chi Minh City, Vietnam, 1997-2002. **Emerg Infect Dis**, v. 13, n. 10, p. 1464-1469, oct., 2007.

TVERDAL, A. Body mass index and incidence of tuberculosis. **Eur J Respir Dis**, v. 69, p. 355-362, 1986.

VAN CREVEL, R.O.H.M.; VAN DER MEEN, J.W.M. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. **Clin Microbiol Rev**, v.15, n. 2, p. 294-309, apr., 2002.

VAN DER WERF, M.J.; YEGOROVA, O.B.; CHENTSOVA, N.; CHECHULIN, Y.; HASKER, E. *et al.* Tuberculosis-HIV co-infection in Kiev City, Ukraine. **Emerg Infect Dis.**, v. 12, n. 3, p. 766-768, jul., 2006.

VAN RIE, A.; ZHEMKOV, V.; GRANSKAYA, J.; STEKLOVA, L.; SHPAKOVSKAYA, L. *et al.* TB and HIV in St Petersburg, Russia: a looming catastrophe? **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, n. 7, p. 740-745, jul., 2005.

VENDRAMINI, S.H.; VILLA, T.C.; GONZALES, R.I.; MONROE, A.A. Tuberculosis in the elderly: concept analysis. **Rev Latino-Americana Enf**, v. 11, n. 1, p. 96-103, 2003.

VERVER, S.; WARREN, R.M.; MUNCH, Z.; VYNNYCKY, E.; VAN HELDEN, P. D. *et al.* Transmission of tuberculosis in a high incidence urban community in South Africa. **Int J Epidemiol.**, v. 33, n. 2, p. 351-357, apr., 2004.

VICENTIN, G.; SANTO, A.H.; CARVALHO, M.S. Mortalidade por TB e indicadores sociais no município do Rio de Janeiro. **Rev Cienc Saúde Col**, v. 7, n. 2, p. 253-263, 2002.

VRIES, G.; VAN HEST, R.A. From contact investigation to tuberculosis screening of drug addicts and homeless persons in Rotterdam. **Eur J Public Health**, v.16, n. 2, p. 133-136, 2006.

VYNNYCKY, E.; FINE, P.E. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. **Epidemiol Infect.**, v. 119, n. 2, p.183-201, oct., 1997.

WANG, W.; XIAO, H.; LU, L. Case-control retrospective study of pulmonary tuberculosis in heroin-abusing patients in China. **J Psychoactive Drugs.**, v. 38, n. 2, p. 203-205, jun., 2006.

WATERNAUDE, J.M.; EHRLICH, R.I.; CHURCHYARD, G.J.; PEMBA, L.; DEKKER, K. *et al.* Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. **Occup Environ Med.**, v. 63, n. 3, p. 187-192, mar., 2006.

WESTERHOLM, P.; AHLMARK, A.; MAASING, R.; SEGELBERG, I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. **Environ Research**, v. 41, n. 1, p. 339-350, 1986.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization, J.U.N.P.o.H.A., and United Nations Office of Drugs and Crime. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users-an integrated approach, 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/20089789241596930_eng.pdf>. Acesso em: 20 maio 2010.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing, 2009.** Disponível em: <<http://www.who.int/tb/country/en/index.html>>. Acesso em: 13 agosto 2010.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control 2010.** 2010.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report.** World Health Organization, 2009.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Fund to Fight Aids, Tuberculosis and Malaria.** Framework for Operations and Implementation Research in Health and Disease Control Programs. 2008.

WILKINSON, R.J.; LLEWELYN, M.; TOOSSI, Z.; PATEL, P.; PASVOL, G. *et al.* Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. **Lancet.**, v. 355, n. 9204, p. 618-621, feb., 2000.

WINEK, J.D.; DEMKOW, U.; ROWNSKA-ZAKRZEWSKA, E.; SZOTKOWSHA, M.; FILEWSKA, M. *et al.* Comparison of Th1 and Th2 response in blood of tuberculosis patients and healthy contacts. **Pneumolog Alergol Pol.**, v. 77, n. 5, p. 446-452, 2009.

WINN JÚNIOR, W.A.S.; JANDA, W.; KONEMAN, E.; PROCOP, G.; SCHRECKENBERGER, P.; WOODS, G. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

YOKOYAMA, T.; SATO, R.; RIKIMARU, T.; HIRAI, R.; AIZAWA, H. Tuberculosis associated with gastrectomy. **J Infect Chemother**, v.10, n. 5, p. 299-302, oct., 2004.

YU, G.P.; HSIEH, C.C.; PENG, J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. **Tubercle**, v. 69, n. 2, p. 105-112, jun., 1988.

ZHU, H.; HANG, J.H. Risk factors for the development of pulmonary tuberculosis among type 2 diabetes mellitus patients. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**, v. 27, n. 1, p. 58-62, jan., 2006.

ANEXOS

Anexo 1 – Questionário aplicados aos participantes

<p>Universidade Federal da Grande Dourados Faculdade de Ciências da Saúde História natural da TB no município de Dourados (MS). Estudo T1 - CASO</p>	
<p>BLOCO A – INFORMAÇÕES GERAIS</p>	
<p>1. O Entrevistado é caso ou controle? (1) Caso (2) Controle</p> <p>2. O médico já te disse que o Sr.(a) teve ou tem TB? (1) Sim (2) Não (3) NSA</p> <p>3. Número do questionário _____</p> <p>4. Responsável pela coleta de dados: _____</p> <p>5. Data da coleta de dados: ____/____/____</p> <p>6. Digitador: _____</p> <p>7. Data da digitação: ____/____/____</p>	<p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p> <p>4. _____</p> <p>5. ____/____/____</p> <p>6. _____</p> <p>7. ____/____/____</p>
<p>8. Número no SINAN: _____</p> <p>9. Prontuário: _____</p> <p>10. Nome do paciente: _____</p> <p>11. Endereço: _____</p> <p>12. Número da unidade de saúde de notificação: _____</p> <p>13. Número da unidade de saúde de acompanhamento: _____</p> <p>14. Data da notificação: ____/____/____</p> <p>15. Data do diagnóstico: ____/____/____</p> <p>16. Faz tratamento Supervisionado: __ (1) Sim (2) Não (8)-Ignorado</p> <p>17. Forma Clínica da TB: __ (1) Pulmonar (2) Extrapulmonar (8)-Ignorado</p> <p>18. Data do início do tratamento: ____/____/____</p> <p>19. Sexo: __</p> <p>20. Data de Nascimento: ____/____/____</p> <p>21. Tipo de entrada: __ (1) Caso novo (2) Recidiva (3) Reingresso após abandono (4)- Não sabe (5) Transferência</p> <p>22. Se extrapulmonar: __ (1)-Pleural (2) Ganglionar, 3-Genito-urinária, 4-Óssea, 5-Ocular, 6-Miliar, 7-Meningite, 8-Outras, 9-NSA)</p> <p>23. Realizou exame de escarro? __ (1) Positiva (2) Negativa (3) Não realizada</p> <p>24. Realizou exame de outro material: __ (1) Positiva (2) Negativa (3) Não realizada</p> <p>25. Realizou Cultura de escarro: __ (1) Positiva (2) Negativa (3) Em andamento (4) Não realizada (5) Não sabe</p> <p>26. Realizou Cultura de outro material: __ (1) Positiva (2) Negativa (3) Em andamento (4) Não realizada (5) Não sabe</p> <p>27. Realizou biopsia? __ (1) BAAR positivo (2) Sugestivo de TB (3) Não sugestivo de TB (4) Em andamento (5) Não realizado (6)-Não sabe</p> <p>28. HIV positivo: __ (1) Positivo (2) Negativo (3) Em andamento (4) Não realizado</p>	<p>8. _____</p> <p>9. _____</p> <p>12. _____</p> <p>13. _____</p> <p>14. ____/____/____</p> <p>15. ____/____/____</p> <p>16. _____</p> <p>17. _____</p> <p>18. ____/____/____</p> <p>19. _____</p> <p>20. ____/____/____</p> <p>21. _____</p> <p>22. _____</p> <p>23. _____</p> <p>24. _____</p> <p>25. _____</p> <p>26. _____</p> <p>27. _____</p> <p>28. _____</p>

BLOCO B – INFORMAÇÕES SÓCIO DEMOGRÁFICAS

29. O senhor nasceu em que cidade? _____	29. _____
30. E em qual Estado? ____	30. _____
31. Qual a sua cor ou raça? (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena	31. _____
32. (Se indígena) Qual a sua etnia? __ (1) Guarani-Kaiwá (2) Guarani-Nhandeva (3) Terena (4) Kadiwéu (5) Guató (6) Kinikinaw (7) Ofaié (8) Outros (_____)	32. _____
33. Qual o número do seu telefone de casa ? _____	33. _____
34. Qual o número do seu telefone celular? _____	34. _____
35. O (a) Sr.(a) poderia nos informar algum endereço de um parente?	35. _____
36. O (a) Sr.(a) poderia nos informar algum telefone de um parente?	36. _____
37. O(a) Sr.(a) é? (1) Casado ou vive com companheiro(a) (2) Viúvo(a) (3) Separado(a)/divorciado(a) (4) Solteiro(a)	37. _____
38. O senhor estava trabalhando quando descobriu que tinha TB? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe	38. _____
Se responder NÃO, pular para a questão 41.	
39. O senhor precisou parar de trabalhar por causa da TB? (1) Sim (2) Não (3) NSA	39. _____
Se responder Não, pular para a questão 41.	
40. Por quanto tempo o Sr. está (ficou) afastado? (dias) ____ __ __ (000) nenhum	40. _____
41. Qual o seu trabalho? _____(000) nenhuma	41. _____
42. Quantas pessoas moram em sua casa?	42. _____
43. Quantos maiores de 60 anos?	43. _____
44. Quantas crianças menores de 12 anos?	44. _____
Quanto cada pessoa da sua casa ganhou no mês passado? Há algum aposentado?	
45. Pessoa 1 R\$ _____ por mês	45. _____

46. Pessoa 2	R\$ _____ por mês	46. _____
47. Pessoa 3	R\$ _____ por mês	47. _____
48. Pessoa 4	R\$ _____ por mês	48. _____
49. Pessoa 5	R\$ _____ por mês	49. _____
50. No mês passado, a família teve outra fonte de renda como aluguel, pensão ou algum dinheiro extra? (1) Não (2) Sim		50. _____
51. Se sim , Quanto? R\$ _____ por mês		51. _____
52. Recebe benefício do governo? (0) Não recebe (1) LOAS (2) Bolsa Família (3) Outros _____		52. _____
53. Qual foi a última série escolar que o(a) Sr.(a) cursou e foi aprovado (a)? (0) Sem escolaridade (1) 1-4 Serie. 1ª fase do ensino fundamental (incompl.) (2) 1-4 Serie. 1ª fase do ensino fundamental (compl.) (3) 5-8 Serie. 2ª fase do ensino fundamental (incompl.) (4) 5-8 Serie. 2ª fase do ensino fundamental (compl.) (5) Ensino Médio (incompleto) (6) Ensino médio (completo) (7) Ensino superior (incompleto) (8) Ensino superior (completo)		53. _____
54. Qual foi a última série escolar que o(a) <.....> cursou e foi aprovado(a)? (0) Sem escolaridade (1) 1-4 Serie. 1ª fase do ensino fundamental (incompl.) (2) 1-4 Serie. 1ª fase do ensino fundamental (compl.) (3) 5-8 Serie. 2ª fase do ensino fundamental (incompl.) (4) 5-8 Serie. 2ª fase do ensino fundamental (compl.) (5) Ensino Médio (incompleto) (6) Ensino médio (completo) (7) Ensino superior (incompleto) (8) Ensino superior (completo)		54. _____
55. A casa onde o(a) Sr.(a) vive é: (1) Próprio (2) Alugada (3) Cedida ou emprestada (4) Asilar ou abrigo (5) Não tem moradia (6) Presídio (7) Outra (_____)		55. _____

Se responder que NÃO tem moradia, mora em asilo ou presídio, ir para a questão 68

56. De qual tipo de material é construída a sua casa? (1) Tijolo e cimento (2) Madeira (3) Material Reciclável (plásticos, lonas, papelão, etc) (4) Outros (_____)	56. _____
57. Quantos cômodos têm na sua casa, incluindo o banheiro? ____ (1) um (2) dois (3) três (4) quatro (5) cinco (6) 6 ou mais peças	57. _____
O(a) Sr.(a) possui ?	
58. Água Encanada: (1) Sim (2) Não	58. _____
61. Máquina de Lavar (1)	61. _____
Sim (2) Não	
59. Luz Elétrica: (1) Sim (2) Não	59. _____
62. Vídeo cassete / DVD (1) Sim (2)	62. _____
Não	
60. Geladeira: (1) Sim (2) Não	60. _____
63. Freezer ou geladeira duplex (1) Sim	63. _____
(2) Não	
O(a) Sr.(a) tem quantas (os)?	
64. Televisão em cores ____	64. _____
65. Rádio ____	65. _____
66. Banheiro com vaso sanitário ____	66. _____
67. Carro próprio ____	67. _____
68. Empregada mensalista ____	68. _____

BLOCO C – PORTA DE ENTRADA E SAÚDE DO CASO CONFIRMADO

Qual foi o primeiro serviço de saúde que o(a) Sr.(a) procurou quando começou a ter os sintomas da TB como tosse ou febre ou emagrecimento?

69. Nome: _____	69. _____
70. Com que frequência o (a) Sr.(a) passa mal por causa da TB? (1) Sempre (2) Quase Sempre (3) Às vezes (4) Quase Nunca (5) Nunca (0) NSA	70. _____
71. Com que frequência o(a) Sr.(a) tem problemas relacionados ao tratamento ou remédios da TB? (1) Sempre (2) Quase Sempre (3) Às vezes (4) Quase Nunca (5) Nunca (0) NSA	71. _____
72. O(A) sr(a) fuma? (1) Sim (2) Não	72. _____
Se responder Não, pular para a questão 74.	
73. Quantos cigarros o(a) sr(a) fuma por dia? (1) 1-4 cigarros (2) 5-9 cigarros (3) 10-14 cigarros	73. _____

<p>(4) 15-19 cigarros (5) 20-29 cigarros (6) 30-39 cigarros (7) 40 ou + cigarros</p>	
74. Que idade o(a) sr(a) tinha quando começou a fumar ?	74. _____
Se o entrevistado fuma, pular para a questão 77	
75. O(a) sr(a) já fumou? ____ (1) Sim (2) Não	75. _____
76. Que idade o(a) sr(a) tinha quando parou de fumar?	76. _____
77. Tem alguém em sua casa que fuma? (1) Sim (2) Não	77. _____
78. O(a) Sr(a) toma bebidas alcoólicas: (1) Sim (2) Não	78. _____
Se responder não, pular para a questão 82.	
79. Alguma vez o(a) senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber? (1) Sim (2) Não (3) NSA	79. _____
80. As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica? (1) Sim (2) Não (3) NSA	80. _____
81. O (A) senhor(a) se sente chateado(a) consigo(a) mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebida alcoólica? (1) Sim (2) Não (3) NSA	81. _____
82. Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca? (1) Sim (2) Não (3) NSA	82. _____
83. O(a) sr(a) já usou algum tipo de droga? (1) Sim (2) Não (3) NSA	83. _____
84. Se sim: Quais? _____	84. _____
85. Algum médico já lhe disse que o(a) sr. (a) tem diabetes? (1) Sim (2) Não (3) NSA	85. _____
86. Algum médico já lhe disse que o(a) sr.(a) tem AIDS? (1) Sim (2) Não (3) NSA	86. _____

<p>87. O (a) sr(a) tem ou teve alguma vez problema de nervos? (1) Sim (2) Não (3) NSA Se responder não, pular para a questão 87.</p> <p>88. Já consultou com psiquiatra ou psicólogo por causa deste problema?</p> <p>89. Já internou no hospital por causa deste problema?</p> <p>(1)Sim (2) Não (3) NSA (1) Sim (2) Não (3) NSA</p>	<p>87. _____</p> <p>88. _____</p> <p>89. _____</p>
--	--

BLOCO D – ACESSO AO DIAGNÓSTICO

<p>Qual foi o serviço de saúde que descobriu que o(a) Sr.(a) estava com TB? 90. Nome: _____</p> <p>Qual o serviço de saúde que o senhor faz o tratamento da TB? 91. Nome: _____</p> <p>92. Quando o(a) Sr.(a) começou a ter os sintomas da TB (tosse, febre, emagrecimento), quanto tempo levou para descobrir que tinha TB? (1) 5 ou mais semanas (2) 4 semanas (3) 3 semanas (4) 2 semanas (5) 1 semana (0) NSA (9) Não sabe</p> <p>93. Quando o(a) Sr.(a) começou a ter os sintomas da TB (tosse, febre, emagrecimento), quantas vezes precisou procurar o serviço de saúde para descobrir que tinha TB? (1) 5 ou mais vezes (2) 4 vezes (3) 3 vezes (4) 2 vezes (5) 1 vez (0) NSA (9) Não sabe</p> <p>Quando o(a) Sr.(a) começou a ter os sintomas da TB (tosse, febre, emagrecimento)</p> <p>94. Procurou o serviço de saúde mais perto da sua casa? (1) Sempre (2) Quase sempre (3) Às vezes (4) Quase Nunca (5) Nunca (0) NSA (9) Não Sabe</p>	<p>90. _____</p> <p>91. _____</p> <p>92. _____</p> <p>93. _____</p> <p>94. _____</p>
---	--

<p>95. Demorou mais de 1 hora para ser atendido? (1) Sempre (2) Quase sempre (3) Às vezes (4) Quase Nunca (5) Nunca (0) NSA (9) Não Sabe</p>	95. _____
<p>96. Teve dificuldade para ir ao serviço de saúde? (1) Sempre (2) Quase sempre (3) Às vezes (4) Quase Nunca (5) Nunca (0) NSA (9) Não Sabe</p>	96. _____
<p>97. Gastou dinheiro com o transporte para ir até o serviço de saúde? (1) Sempre (2) Quase sempre (3) Às vezes (4) Quase Nunca (5) Nunca (0) NSA (9) Não Sabe</p>	97. _____
<p>98. Perdeu o período de trabalho ou compromisso para consultar ? (1) Sempre (2) Quase sempre (3) Às vezes (4) Quase Nunca (5) Nunca (0) NSA (9) Não Sabe</p>	98. _____
BLOCO E – ACESSO AO TRATAMENTO	
<p>99. Se o Sr.(a) passar mal por causa dos remédios ou da TB, consegue uma consulta médica no prazo de um dia na unidade de saúde que faz tratamento? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	99. _____
<p>100. Os profissionais da unidade de saúde que acompanham seu tratamento de TB costumam visitá-lo em sua casa? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	100. _____
<p>101. O(A) Sr.(a) faz o tratamento de TB na unidade de saúde mais próxima da sua casa? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	101. _____
BLOCO F – ADESÃO/VÍNCULO	
<p>102. Quando o(a) Sr.(a) vai à unidade de saúde para a consulta de TB, é atendido pelos mesmos profissionais? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	102. _____
<p>103. Se o(a) Sr.(a) tem alguma dúvida sobre o seu tratamento, consegue falar com os mesmos profissionais da unidade de saúde que o atende? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	103. _____
<p>104. Quando o(a) Sr.(a) faz alguma pergunta aos profissionais do(a) <.....> sente que é compreendido? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	104. _____

<p>105. Os profissionais da unidade de saúde que o(a) Sr.(a) está fazendo o tratamento respondem às suas perguntas de maneira clara? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	105. _____
<p>106. Os profissionais da unidade de saúde dão tempo suficiente para que o(a) Sr.(a) tire suas dúvidas ou preocupações? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	106. _____
<p>107. Durante o atendimento na unidade de saúde, os profissionais conversam sobre outros problemas de saúde que o(a) Sr.(a) tem? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	107. _____
<p>108. Os profissionais da unidade de saúde explicam sobre os remédios utilizados para o tratamento de TB? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	108. _____
<p>109. Os profissionais da unidade de saúde perguntam sobre todos os remédios que o(a) Sr.(a) está utilizando? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	109. _____
<p>110. O senhor sente algum tipo de preconceito? (1) Sim (2) Não Se responder não, pular para a questão 110</p>	110. _____
<p>111. Sente preconceito por parte? (1) Da família (2) Dos amigos (3) Dos profissionais de saúde da unidade (4) de outras pessoas</p>	111. _____
<p>112. Qual é sua opinião sobre a equipe de saúde que o atende. Dê uma nota: 1; 2; 3; 4 ou 5.</p>	112. _____
BLOCO G – ELENCO DE SERVIÇOS	
<p>113. A equipe que o acompanha no tratamento da TB, oferece exame para HIV/AIDS? (1) Sim (2) Não (0) NSA (9) Não Sabe</p>	113. _____
<p>114. A equipe que o acompanha no tratamento da TB, oferece pote para exame de escarro todo mês para controle da TB? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	114. _____
<p>115. A equipe que o acompanha no tratamento da TB, oferece consulta todo mês de controle para o tratamento da TB? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	115. _____
<p>116. A equipe que o acompanha no tratamento da TB, oferece cestas básicas ou vale</p>	

<p>alimentação? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	116. _____
<p>117. Oferece vale transporte? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	117. _____
<p>118. Explica sobre os sintomas da TB? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	118. _____
<p>119. Explica sobre a transmissão da TB? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	119. _____
<p>120. Explica sobre o tratamento da TB? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	120. _____
<p>121. Explica sobre outros temas de saúde? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	121. _____
<p>122. Realiza visitas domiciliares durante o tratamento? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	122. _____
<p>123. Realiza visitas domiciliares por outros motivos além da TB? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	123. _____
<p>124. O profissional da unidade de saúde sempre esta disponível quando o Sr. (a) o procura na unidade? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	124. _____
<p>125. Tem grupos de doentes que discutem a TB na unidade de saúde que o(a) Sr.(a) faz tratamento? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe</p>	125. _____
<p>126. Com que frequência o profissional de saúde vai a sua casa entregar as medicações para o tratamento da TB? (1) Nunca (Auto-administrado) (2) Quase Nunca (a cada 15 a 30 dias) (3) Às vezes (1-2 vezes por semana) (4) Quase sempre (3-4 vezes por semana) (5) Sempre (Todos os dias)</p>	126. _____

BLOCO H – ENFOQUE A FAMÍLIA

127. Os profissionais da unidade de saúde perguntam se as pessoas que moram com o(a) Sr.(a) e/ou sua família têm tosse, febre ou emagrecimento? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe	127. _____
128. As pessoas que moram com o(a) Sr.(a) e/ou sua família foram avaliadas com exame de escarro ou raio-X ou PPD pelos profissionais da unidade? (1) Sim (2) Não (0) NSA (9) Não Sabe	128. _____
129. Os profissionais da unidade de saúde conversam com as pessoas que moram com o (a) Sr.(a) ou com a sua família sobre a TB e seu tratamento? (1) Nunca (2) Quase nunca (3) Às vezes (4) Quase sempre (5) Sempre (0) NSA (9) Não Sabe	129. _____
130. As pessoas que trabalham e/ou estudam com o Sr(a) foram avaliadas com exame de escarro ou raio x ou PPD pelos profissionais da unidade? (1) Sim (2) Não (0) NSA (9) Não Sabe	130. _____

BLOCO I – TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

Quais os remédios que o Sr.(a) está usando ou usou para o tratamento da TB, poderia ver a receita das medicações ou os remédios?	
131. Rifampicina: (1) Sim (2) Não Não	134. Isoniazida: (1) Sim (2) Não
132. Etambutol: (1) Sim (2) Não Não	135. Estreptomicina: (1) Sim (2) Não
133. Pirazinamida (Branco): (1) Sim (2) Não Não	136. Etionamida: (1) Sim (2) Não
137. Outras: (1) Sim (2) Não	137. _____
138. Se outras, quais? _____	138. _____
139. O(A) Sr.(a) apresentou algum mal estar relacionado aos remédios? (1) Sim (2) Não	139. _____
140. Se sim, quais? _____	140. _____
141. O Sr.(a) faz uso de outros remédios? (1) Sim (2) Não (0) NSA (9) Não Sabe	141. _____
142. Se sim. Quais? _____	142. _____
143. O Sr(a) já teve TB antes? (1) Sim (2) Não (3) NSA	143. _____
144. O Sr(a). conhece alguém com TB? (1) Sim (2) Não (3) NSA	144. _____

145. Se sim , o Sr(a) tem contato com essa pessoa? (1) Sempre (2) Quase sempre (3) As vezes (4) Quase nunca (5) Nunca	145. _____
146. O Sr(a) tem a marca da vacina BCG no braço direito? Posso ver? (1) Sim (2) Não (3) NSA	146. _____
147. O Sr(a) está ou já esteve preso? (1) Sim (2) Não (3) NSA	147. _____
148. O Sr(a) tem contato com alguém que esteve ou está na prisão? (1) Sim (2) Não (3) NSA	148. _____
149. Qual seu peso? _____	149. _____
150. Qual sua altura? _____	150. _____
151. Localização do GPS - _____	151. _____
152. Ponto A (____)	152. _____
153. Coordenadas do eixo 1: _____	153. _____
154. Coordenadas no eixo 2: _____	154. _____
155. Ponto B (____)	155. _____
156. Coordenadas do eixo 1: _____	156. _____
157. Coordenadas do eixo 2: _____	157. _____
158. Tipo de evolução: _____ (01) Cura (02) Abandono (03) Óbito por TB (04) Óbito por outras causas (05) Transferência para o outro município (06) Transferência para outro estado (07) Transferência para outro país (08) Mudança Esquema Intolerância (09) Mudança de Esquema por Falência (10) Ignorado	158. _____
159. Data da evolução: ____/____/____ Observações do entrevistador:	159. ____/____/____

BLOCO J – EFEITOS ADVERSOS				
160. Se mulher, a Sra. está grávida?	(1) Sim	(2) Não		
EFEITOS ADVERSOS (informar data provável do início e do fim do efeito adverso)	0-15 dias	1º mês	2º mês	6º mês
Sistêmicos				
O Sr.(a) teve febre?	161.	162.	163.	164.
Dermatológicos (pele)				
O Sr.(a) sentiu coceira? (Prurido cutâneo, coceira sem lesão na pele)	165.	166.	167.	168.
A pele do Sr.(a) ficou amarelada? (Icterícia)	169.	170.	171.	172.
O Sr.(a) teve alguma alergia ou a pele ficou vermelha? (Exantema, vermelhidão com ou sem lesão na pele)	173.	174.	175.	176.
Gastrointestinais				
O Sr.(a) sentiu falta de apetite? (Anorexia)	177.	178.	179.	180.
O Sr.(a) sentiu alguma dor na região da barriga? (Dor abdominal, epigastralgia)	181.	182.	183.	184.
O Sr.(a) sentiu vontade de vomitar? (Náusea)	185.	186.	187.	188.
O Sr.(a) vomitou?	189.	190.	191.	192.
Neurológicos				
O Sr.(a) teve queimação ou fraqueza nos braços ou pernas? (Neuropatia periférica queimação nas extremidades e/ou fraqueza neuromuscular)	193.	194.	195.	196.
O Sr.(a) teve dor de cabeça? (Cefaléia)	197.	198.	199.	200.
O Sr.(a) teve alguma alteração na visão? (Neurite óptica, redução do campo visual, ou da acuidade ou da visão de cores)	201.	202.	203.	204.
O Sr.(a) sentiu tontura?	205.	206.	207.	208.
O Sr.(a) teve alguma diminuição na audição?(Hipoacusia, diminuição da capacidade auditiva)	209.	210.	211.	212.
Musculoesqueléticos				
O Sr.(a) sentiu dores nas articulações? (Artralgia)	213.	214.	215.	216.
O Sr.(a) teve inchaço nas articulações? (Artrite, dor nas articulações, com edema e hipertermia local)	217.	218.	219.	220.
Genitourinários:				
O Sr.(a) sentiu que estava urinando menos? (Oligúria, redução do volume urinário diário)	221.	222.	223.	224.
	0-15 dias	1º mês	2º mês	6º mês

Data da coleta:	225. __/__/____	226. __/__/____	227. __/__/____	228. __/__/____
Resultado:				
TGO	229.	230.	231.	232.
TGP	233.	234.	235.	236.
Fosfatase Alcalina	237.	238.	239.	240.
Gama GT	241.	242.	243.	244.
Bilirrubina Total	245.	246.	247.	248.
Bilirrubina Direta	249.	250.	251.	252.
Bilirrubina Indireta	253.	254.	255.	256.
Albumina	257.	258.	259.	260.
INFORMAÇÕES ADICIONAIS:				
Antecedentes de:				
261. Algum médico já lhe disse que o(a) Sr. (a) tem problemas nos rins? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe				
262. Algum médico já lhe disse que o(a) Sr. (a) tem problema no fígado? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe				
263. Algum médico já lhe disse que o(a) Sr. (a) tem ou teve hepatite? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe				
264. Algum médico já lhe disse que o(a) Sr. (a) tem ou teve pressão alta? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe				
265. Você faz ou fez uso de plantas medicinais para o tratamento da sua doença? Quais? Quando?				
266. Data de início do tratamento: __/__/____.				
267. Data de término do tratamento: __/__/____.				

Anexo 2 – TCLE**Universidade Federal da Grande Dourados
Faculdade de Ciências da Saúde****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****História natural da TB no município de Dourados (MS).**

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados pelo telefone 3410-2328.

O senhor foi selecionado para participar dessa pesquisa. Essa doença acomete grande parcela da população do município de Dourados. O objetivo desse estudo é tentar determinar os locais onde ocorre a maioria dos casos para que possamos melhorar o atendimento dos pacientes com essa doença.

A sua participação nesta pesquisa consistirá em responder um questionário com perguntas relacionadas à sua doença e os serviços de saúde que são prestados ao senhor. Iremos coletar uma amostra de escarro e sangue. A sua participação não acarretará nenhum risco a sua saúde. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. **Se durante a aplicação do questionário ou coleta do material o senhor apresentar algum problema ou detectarmos que o senhor precisa de acompanhamento especializado encaminharemos para atendimento médico ambulatorial no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados. Nossa equipe estará disponível nesse estabelecimento toda quinta-feira no período da tarde.**

Se o(a) sr(a) aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida o sr.(a) poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados pelo telefone 3410-2328.

Julio Henrique Rosa Croda
Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde.
Rodovia Dourados Itaum Km 12, 79804-970 - Dourados, MS - Brasil - Caixa-Postal: 322
Telefone: (067) 3410-2320

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome:

