

## Fatores associados à tuberculose em população de diabéticos: um estudo caso-controle

Factors associated with tuberculosis in a population of diabetics: A case-control study

Marcelle Lemos Leal (<http://orcid.org/0000-0001-7878-6654>)<sup>1</sup>

Ethel Leonor Nóia Maciel (<https://orcid.org/0000-0003-4826-3355>)<sup>1</sup>

Nágela Valadão Cade (<http://orcid.org/0000-0001-6073-504X>)<sup>1</sup>

**Abstract** *This study analyzed the factors associated with tuberculosis in diabetics seen at health units of Vitória, ES, Brazil. This is a case-control study of 45 cases of diabetics seen in the 30 units of the municipality and reported in the SINAN with a diagnosis of tuberculosis in the 2007-2013 period and 90 cases of diabetic controls. We used data from the SINAN, the Health Information System of Vitória, and the Central Municipal Laboratory, as well a structured interview. Bivariate and multivariate analyses were performed, using logistic regression with the significant variables ( $p < 0.05$ ). The case group presented a higher frequency of health-damaging life habits as compared to the control group, such as compulsive drinking ( $p < 0.001$ ) and tobacco smoking ( $p = 0.060$ ), as well as worse biochemical parameters, such as fasting blood sugar ( $p < 0.001$ ) and glycosylated hemoglobin ( $p = 0.034$ ). Regular drinking (OR 6.612, CI 2,151-20.330), previous contact with people with tuberculosis (OR 4.418, CI 1.678-11.631), and fasting blood sugar (OR 1.017, CI 1.007-1.026) were associated with tuberculosis in diabetics. The study reveals that poorer lifestyle habits and glycemic control and previous contact with active tuberculosis increase the chance of diabetics developing tuberculosis.*

**Key words** *Diabetes mellitus, Tuberculosis, Case-control studies, Epidemiology*

**Resumo** *Este estudo analisou os fatores associados à tuberculose em diabéticos atendidos nas unidades de saúde de Vitória/ES, Brasil. Trata-se de um estudo caso-controle, sendo 45 casos de diabéticos atendidos nas 30 unidades do município e notificados no SINAN com diagnóstico de tuberculose no período de 2007 a 2013 e 90 de controles diabéticos. Utilizaram-se dados do SINAN, do Sistema de Informação em Saúde de Vitória e do Laboratório Central Municipal, e uma entrevista estruturada. Foram realizadas análises bivariada e multivariada, mediante regressão logística com as variáveis significativas ( $p < 0,05$ ). O grupo caso apresentou maior frequência de hábitos de vida danosos à saúde em comparação com o grupo controle, como consumo compulsivo de álcool ( $p < 0,001$ ) e tabagismo ( $p = 0,060$ ), além de piores parâmetros bioquímicos, como glicemia de jejum ( $p < 0,001$ ) e hemoglobina glicosilada ( $p = 0,034$ ). A ingestão regular de bebida alcoólica (OR 6,612; IC 2,151-20,330), o contato prévio com pessoas com tuberculose (OR 4,418; IC 1,678-11,631) e a glicemia de jejum (OR 1,017; IC 1,007-1,026) foram associados à tuberculose nos diabéticos. O estudo revela que piores hábitos de vida e controle glicêmico, e o contato anterior com tuberculose ativa aumentam a chance de o diabético desenvolver tuberculose.*

**Palavras-chave** *Diabetes mellitus, Tuberculose, Estudos de casos e controles, Epidemiologia*

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Av. Marechal Campos 1468, Maruípe. 29040-091 Vitória ES Brasil. marcelle.leal@outlook.com

## Introdução

A prevalência de Doenças Crônicas não Transmissíveis tem aumentado mais rapidamente do que tem retrocedido as Doenças Infeciosas e Parasitárias, especialmente em países de baixa e média rendas, nos quais ainda se verifica uma sobreposição dessas doenças, devido à transição epidemiológica incompleta<sup>1</sup>.

A importante associação entre o diabetes mellitus (DM) e a tuberculose (TB) tem sido relatada em diversos estudos epidemiológicos. Em 2007 e 2008, duas revisões sistemáticas abordaram sobre o risco global da TB em diabéticos. Coortes mostraram que pessoas com DM têm risco três vezes maior de adoecer por TB do que a população em geral e, em estudos caso-controle, a chance de a TB ocorrer em diabéticos variou de 1,2 a 7,8 vezes mais<sup>2,3</sup>.

A patogênese da associação entre o DM e a TB é bastante complexa. Não está claro se o DM aumenta a susceptibilidade à infecção por TB ou se ele desencadeia o desenvolvimento da TB, outrora latente. Há evidências de que o DM, particularmente quando mal controlado, aumenta o risco de infecções, dentre as quais, as infecções respiratórias<sup>4</sup>.

Alguns estudos verificaram que o DM antecedeu à TB por um período médio de quatro anos, o que pode ter prejudicado a resposta imune inata e adaptativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*, favorecendo a infecção latente de TB e o posterior desenvolvimento da doença nessa população. Ainda, a influência do efeito cumulativo de fatores de risco, como o tabagismo, o consumo de álcool e o uso de outras drogas<sup>5,6</sup>.

No Brasil, entre 2001 e 2011, 990.017 casos de TB foram notificados e 36.920 (3,73%) desses indivíduos relataram ter DM. Enquanto os casos incidentes de TB globais diminuíram ligeiramente, a proporção de diabéticos entre os casos de TB aumentou progressivamente, de 380/100.000/ano, em 2001, para 6.150/100.000/ano, em 2011<sup>7</sup>.

Vitória, capital do Estado do Espírito Santo (ES), tem 8,1% de pessoas com 18 anos ou mais vivendo com DM, sendo a sexta maior prevalência do país<sup>8</sup>. Paralelamente, está entre os nove municípios do ES prioritários para o controle nacional da TB, com uma taxa de incidência de 49/100 mil habitantes e uma taxa de mortalidade de 1,8/100 mil habitantes<sup>9</sup>.

Esse cenário de sobreposição de duas epidemias – do DM como uma doença crônica e da TB como uma doença infectocontagiosa – tem desencadeado discussões e estudos acerca da intera-

ção entre essas doenças, considerando que a atual epidemia de DM pode levar a um ressurgimento de TB em regiões endêmicas, especialmente em áreas urbanas, o que potencialmente acarretará um risco de disseminação global com sérias implicações para o controle da TB<sup>10</sup>.

Diante dessas questões, o objetivo do estudo foi analisar os fatores associados ao desenvolvimento da TB em pacientes com DM em atendimento nas unidades de saúde do município de Vitória/ES, Brasil.

## Métodos

### População do estudo

Trata-se de estudo do tipo caso-controle, realizado com todos os diabéticos atendidos nas 30 unidades municipais de saúde de Vitória/ES, Brasil, com idade maior ou igual a 18 anos, e que assinaram o Termo Consentimento Livre e Esclarecido. Excluídos aqueles que estavam institucionalizados, privados de liberdade ou sem condições de lucidez para responder à entrevista.

### Seleção de casos e controles

O grupo caso foi constituído por todos os diabéticos em uso de medicação hipoglicemiante oral ou parenteral e atendidos nas unidades de saúde do município de Vitória/ES que em algum momento tiveram história de diagnóstico de TB e foram notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) no período de 2007 a 2013. Destaca-se que todos os indivíduos listados no SINAN com TB foram averiguados quanto ao diagnóstico de DM e estarem em uso de hipoglicemiante e insulina.

O grupo controle foi constituído por todos os diabéticos em uso de medicação hipoglicemiante oral ou parenteral, randomizados, atendidos nas unidades de saúde do município de Vitória/ES, sem registro de TB no SINAN e sem autorrelato de TB, quando entrevista para coleta de dados.

Foi realizado pareamento das variáveis sexo e idade entre casos e controles por serem dois possíveis fatores de confusão neste estudo, tendo em vista que o DM está mais presente em indivíduos com idade acima de 40 anos, enquanto a TB acomete pessoas mais jovens. Ainda, o sexo e a idade influenciam na adesão ao tratamento do DM e, conseqüentemente, o controle glicêmico<sup>11,12</sup>. Para a idade foi permitida uma variação até cinco anos entre os dois grupos – caso e controle.

Em relação ao número de controles por caso foi adotada a relação 2:1, considerando-se o número reduzido de pessoas diabéticas com TB notificados no SINAN nos períodos de 2007 a 2013. Para o sorteio dos controles foi utilizado o programa BioEstat 5.3.

### Instrumentos e procedimentos

Para obtenção dos dados secundários foram utilizados os prontuários eletrônicos do sistema de informação em saúde do município de Vitória/ES - Rede Bem Estar (RBE) - para dados de identificação, Sistema de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SISFAR) para selecionar aqueles em uso de hipoglicemiantes oral ou parenteral, SINAN para identificar aqueles que desenvolveram TB e Laboratório Central da SEMUS, dos quais foram extraídas informações sobre os resultados de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Os dados primários foram coletados mediante entrevista dos casos e controles realizada pela pesquisadora com roteiro estruturado de setembro a dezembro de 2015. As variáveis de estudo foram agrupadas em socioeconômicas e demográficas (idade, sexo, raça/cor; escolaridade e classificação econômica; hábitos de vida (tabagismo, ingestão de bebida alcoólica e uso de drogas ilícitas); características clínicas do DM (tempo de diagnóstico, complicação do DM, uso de hipoglicemiantes oral e parenteral, glicemia de jejum e HbA1c); característica da TB (exposição); e comorbidades.

Foi utilizado o Critério Brasil para a classificação econômica proposta pela ABEP. A classificação foi realizada por meio de um sistema de pontos atribuídos aos seguintes itens: escolaridade do chefe da família, número de bens duráveis disponíveis no domicílio e acesso a serviços públicos (água encanada e rua pavimentada). Após a somatória, o ponto de corte do Critério Brasil estabeleceu as seguintes classes econômicas: Classe A (45-100 pontos); Classe B (29-44 pontos); Classe C (17-28 pontos) e Classe D-E (0-16 pontos)<sup>13</sup>.

Sobre os hábitos de vida, quanto ao consumo de álcool, foram considerados os indivíduos que responderam que já consumiram álcool no passado ou que o consomem atualmente. Os que consomem álcool atualmente foram inseridos nas categorias ingestão regular (pelo menos um dia por semana) e ingestão esporádica (menos de um dia por semana ou por mês); e em relação à quantidade ingerida, foram inseridos nas catego-

rias compulsão alcoólica quando duas vezes ou mais por dia, ou sem compulsão quando menos de três vezes por mês.

O tabagismo está associado ao mau controle do diabetes, desencadeando o aumento da concentração da gordura a nível abdominal, a redução da sensibilidade insulínica e a elevação da concentração glicêmica, o que pode estar relacionado à quantidade de cigarros e à duração do tabagismo<sup>11</sup>. As perguntas foram sobre o hábito de fumar no passado e recentemente.

Após a conclusão das entrevistas foi elaborada uma relação nominal com data de nascimento e nome da mãe de todos os entrevistados para a busca eletrônica dos resultados de exames de HbA1c e glicemia de jejum no Laboratório Central da SEMUS.

### Análise estatística

Para análise das variáveis categóricas foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher que verificaram a associação entre as variáveis independentes, e a razão da máxima verossimilhança para a variável de exposição que admitiu mais de duas categorias. Para as variáveis que não se adequaram ao modelo de Gauss após a realização do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, foi empregado o teste *Mann-Whitney*. Para a variável idade, foi utilizado o teste t para as médias, já que não houve quebra de normalidade. As variáveis com valor de  $p < 0,100$  foram para análise multivariada por meio do modelo de regressão logística binário com método de entrada *forward conditional*.

Para determinar a associação foi calculada a razão de chances ou odds ratio (OR) e com intervalo de confiança de 95%. Foi adotado nível de significância de 5% para todos os testes aplicados e para a regressão logística. A análise dos dados foi realizada por meio do *Statistical Package Social Science*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

### Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo; e a coleta de dados nas unidades de saúde da atenção primária liberada pela Escola Técnica e Formação Profissional de Saúde "Professora Ângela Maria Campos da Silva", em 11 de junho de 2015. Todos os entrevistados foram esclarecidos quanto ao objetivo da pesqui-

sa e participaram dela após a concordância e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## Resultados

No período de 2007 a 2013, foram notificados no SINAN 1.261 indivíduos com TB e foram excluídos para este estudo os 94 óbitos, dois registros com ausência de identificação do paciente e 79 recidiva e reingresso pós-abandono, perfazendo 1.086 pacientes. Os registros de recidiva e reingresso pós-abandono foram excluídos para a eliminação de duplicidade de indivíduos. Desses, 64 tinham DM segundo o SINAN. Todos os pacientes notificados no SINAN com TB com ou sem DM tiveram seus nomes verificados no SISFAR e RBE da Secretaria Municipal de Saúde (SEMUS), e ao final foram confirmados mediante esses três sistemas de informação 65 casos (DM/TB). Houve perda de 152 (14%) indivíduos com TB no SINAN que não tinham seus nomes nos sistemas de informação em saúde municipal para confirmação do diagnóstico de DM.

Desses 65, houve uma recusa e 19 não atenderam aos critérios de inclusão, totalizando ao final 45 casos. Foram sorteados 90 controles.

Os casos foram constituídos predominantemente por homens (62,2%).

A maioria dos casos (93,4%) foi diagnosticada com TB pulmonar e 97,8% tiveram cura.

Em relação à escolaridade houve predomínio de pessoas com menos de quatro anos de estudo em ambos os grupos, sendo que, um caso e cinco controles, eram analfabetos. Mais de 60% dos indivíduos pertencem à classe econômica C, e 20% dos casos e 17,4% dos controles pertencem às classes D ou E<sup>13</sup> (Tabela 1).

Observa-se que, em relação aos controles, a maioria dos casos apresentou raça/cor não branca (preta e parda) ( $p = 0,030$ ), piores hábitos de vida, pois eles têm maior consumo regular de álcool ( $p = 0,009$ ), bebem mais de forma compulsiva ( $p < 0,001$ ) e fumam mais ( $p = 0,060$ ). Os casos ainda tiveram mais contato com pessoas que adoeceram com TB ( $p = 0,001$ ) (Tabela 1).

No que tange à medicação hipoglicemiante, o uso de insulina, juntamente com o hipoglicemiante oral, é maior entre os casos (51,1%) do que entre os controles (34,4%). O grupo controle utiliza o hipoglicemiante oral (65,6%) com mais frequência do que o grupo caso (48,9%). Dois casos e um controle usavam somente insulina (Tabela 1).

A mediana das idades dos casos e controles foi de 54 e 56 anos respectivamente. Os casos tiveram média e mediana maior do que os controles na variável tempo de DM. Não houve diferença entre os grupos quanto ao número de complicações do DM e comorbidades (Tabela 2).

Os casos apresentaram pior controle glicêmico do que os controles, ou seja, os resultados dos exames de HbA1c e de glicemia de jejum ficaram acima dos valores de referência estabelecidos pela American Diabetes Association<sup>14</sup>. Diferença significativa foi observada na variável HbA1c, HbA1c antes da TB, glicemia de jejum e glicemia de jejum antes e depois da TB (Tabela 2).

De todas as variáveis com  $p < 0,100$  que entraram no modelo multivariado foram associadas à presença de TB em diabéticos o consumo regular de bebida alcoólica, no qual a chance de desenvolver TB é 6,612 vezes maior; ter contato com pessoa com TB aumenta a chance 4,418 vezes mais de se infectar pelo *Mycobacterium tuberculosis*; e a elevação de 1 mg/dl da glicemia de jejum aumenta a chance de adoecimento por TB em 1,017 (1,7%) (Tabela 3).

As covariáveis, presença de compulsão alcoólica e HbA1c, não entraram no modelo porque se mostraram altamente correlacionadas ao consumo de álcool e à glicemia de jejum.

Apesar de ter trabalhado com a população do SINAN considerada “casos” foi realizado o poder do teste, a *posteriori*, com as proporções dos resultados obtidos. Para a avaliação do hábito de fumar e uso de insulina, o poder do teste foi menor ou igual a 65%, logo, o número de casos e controles não foram suficientes para avaliar essas duas exposições.

## Discussão

Neste estudo, o consumo regular de álcool, o contato prévio com pessoa com TB e a glicemia de jejum alterada foram associados ao adoecimento por TB na população de diabéticos.

Quando avaliada a condição socioeconômica e demográfica, somente houve diferença entre os dois grupos (caso e controle) quanto à raça/cor na análise bivariada. A maioria dos casos de TB ocorreu em indivíduos não brancos e conforme demonstrado em um estudo descritivo dos indicadores epidemiológicos e operacionais do controle da TB no Brasil, a ocorrência de TB é maior na população não branca, ou seja, entre pretos e pardos<sup>9</sup>. Outro estudo, realizado nos Estados Unidos, mostrou que a percentagem de casos de

**Tabela 1.** Análise bivariada das variáveis socioeconômicas e demográficas, hábitos de vida e medicamento segundo os grupos. Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2007 a 2013.

Variáveis	Caso (n = 45)		Controle (n = 90)		p-valor
	n	%	n	%	
Raça/Cor					
Branca	7	15,6	29	33,3	0,030
Não Branca	38	84,4	58	66,7	
Escolaridade					
< 4 anos	28	62,2	47	52,2	0,459
4 a 8 anos	9	20,0	19	21,1	
> 8 anos	8	17,8	24	26,7	
Classificação econômica					
Classe A/B	5	11,1	15	16,9	0,610
Classe C	31	68,9	60	67,4	
Classe D/E	9	20,0	14	15,7	
Consumo de álcool					
Ingestão regular	16	35,6	12	13,3	0,009**
Ingestão esporádica	2	4,4	10	11,1	
Nunca consumiu/Não consome atualmente	27	60,0	68	75,6	
Presença de compulsão alcoólica					
Compulsão alcoólica	16	35,6	8	8,9	< 0,001**
Sem compulsão	2	4,4	14	15,6	
Nunca consumiu/Não consome atualmente	27	60,0	68	75,6	
Sobre o hábito de fumar					
Fumou e parou	13	28,9	34	37,8	0,060
Fuma atualmente	15	33,3	14	15,6	
Nunca fumou	17	37,8	42	46,7	
Uso de outras drogas					
Sim	3	6,7	1	1,1	0,110*
Não	42	93,3	88	98,9	
Contato com pessoas com tuberculose					
Sim	21	56,8	21	25,0	0,001
Não	16	43,2	63	75,0	
Tipo de contato					
Familiar	14	66,7	13	61,9	0,420**
Amizade	3	14,3	6	28,6	
Trabalho	4	19,0	2	9,5	
Medicamento para diabetes					
Hipoglicemiante oral	22	48,9	59	65,6	0,062
Hipoglicemiante oral e Insulina	23	51,1	31	34,4	

\* Teste exato de Fisher. \*\* Razão de máxima verossimilhança.

TB em pretos é maior do que o esperado. Embora as taxas de TB em pretos tenham declinado consideravelmente ao longo da última década, a disparidade entre raças ainda permanece<sup>15</sup>.

Fatores socioeconômicos e demográficos engendram resultados na saúde, pois estão associados com a pobreza, o acesso limitado a cuidados de saúde de qualidade, baixa escolaridade, desemprego, ocupação pouco qualificada e condições

precárias de alimentação, moradia e transporte<sup>16</sup>. Estes fatores podem aumentar direta ou indiretamente, o risco de contrair a TB, são disparidades que ainda desafiam a saúde pública, principalmente, entre as minorias raciais e étnicas.

No entanto, neste estudo, esperava-se que os casos tivessem menos anos de estudo e pior classificação econômica, pois, historicamente, tem sido relatado na literatura que o adoecimento

**Tabela 2.** Análise bivariada e medidas descritivas das características clínicas do diabetes mellitus segundo os grupos. Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2007 a 2013.

Variáveis	Grupo	n		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-padrão	p-valor
		Caso (n = 45)	Controle (n = 90)						
Idade	Caso	45	24	88	54,00	55,49	11,85	0,371*	
	Controle	90	25	90	56,50	57,36	11,17		
Tempo de diabetes mellitus em anos	Caso	45	1	50	9,00	13,22	10,77	0,084**	
	Controle	90	1	50	8,00	10,41	9,58		
Número de complicações pelo diabetes mellitus	Caso	45	0	5	1,00	1,00	1,07	0,236**	
	Controle	90	0	4	0,00	0,83	1,07		
Número de comorbidades	Caso	45	0	3	1,00	1,04	0,80	0,596**	
	Controle	90	0	3	1,00	0,97	0,66		
HbA1c <sup>1</sup>	Caso	45	4,95	14,80	8,60	8,81	2,32	0,034**	
	Controle	85	5,21	13,30	7,60	7,86	1,83		
Glicemia de jejum	Caso	45	91,38	444,25	174,53	195,12	77,96	< 0,001**	
	Controle	90	80,50	248,55	138,16	145,04	36,92		
HbA1c <sup>1</sup> antes da TB	Caso	22	5,70	12,69	9,58	9,43	2,06	0,002**	
	Controle	85	5,21	13,30	7,60	7,86	1,83		
Glicemia de jejum antes da TB	Caso	31	74,00	338,00	192,50	193,17	1,83	0,001**	
	Controle	90	80,50	248,55	138,16	145,04	36,92		
HbA1c <sup>1</sup> após TB	Caso	39	4,95	13,30	8,17	8,36	2,30	0,363**	
	Controle	85	5,21	13,30	7,60	7,86	1,83		
Glicemia de jejum após TB	Caso	40	90,90	736,60	166,96	199,64	118,59	0,003**	
	Controle	90	80,50	248,55	138,16	145,04	36,92		

\* Teste t para médias. \*\* Teste de Mann-Whitney. <sup>1</sup> HbA1c- Hemoglobina glicosilada.

**Tabela 3.** Fatores associados à presença de tuberculose em diabéticos. Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2007 a 2013.

Variáveis	Análise multivariada		
	p-valor	OR ajustado	IC 95%
Consumo de bebida alcoólica			
Ingestão regular	0,001	6,612	2,151 – 20,330
Ingestão esporádica	0,346	0,308	0,027 – 3,563
Nunca consumiu/ Não consome atualmente	-	-	-
Contato com pessoa com tuberculose			
Sim	0,003	4,418	1,678 – 11,631
Não	-	-	-
Glicemia de jejum (média de 2005 a 2015)	0,000	1,017	1,007 - 1,026

por TB está atrelado às condições de pobreza do indivíduo<sup>17</sup>. Possivelmente, o universo amostral

de onde foi extraída a população do estudo, ou seja, usuários das unidades básicas de saúde do município possa ter nivelado a condição socioeconômica entre os dois grupos. Quase 70% dos dois grupos pertencem à classe econômica C.

Um estudo de metanálise, com pesquisas padronizadas de 14 países com elevada carga de TB, incluído o Brasil, revelou que existe entre o tabagismo, o consumo de álcool e o índice de massa corporal baixo um risco articulado três ou quatro vezes maior para o adoecimento por TB ativa em diabéticos. O estudo mostrou também uma relação dose-resposta dessas condições, evidenciando que o estilo de vida predispõe a TB em diabéticos e a importância de seu rastreamento nessa população<sup>18</sup>.

O hábito de fumar, embora selecionado para inclusão no modelo de regressão logística, foi estabelecido como não significativo após ajuste para as variáveis de confusão. Reitera-se que ao realizar o poder do teste constatou-se que o número de casos foi insuficiente para o estudo dessa variável.

Por outro lado estudo em Taiwan, com uma coorte com diabéticos evidenciou que fumar aumenta duas vezes o risco de adoecer por TB<sup>19</sup> e quanto aos possíveis mecanismos que aumentam a susceptibilidade de o indivíduo desenvolver TB por causa do tabagismo, estão a diminuição da resposta imune decorrente da disfunção da mecânica ciliar na superfície da mucosa traqueobrônquica, por defeitos na resposta imunológica dos macrófagos e pela diminuição dos níveis de CD4<sup>20</sup>.

Dentre os fatores relacionados ao estilo de vida dos diabéticos, o consumo regular de álcool é um dos fatores que influencia negativamente a adesão ao tratamento medicamentoso, contribuindo para o mau controle glicêmico e predispondo à complicações<sup>21</sup>. Além disso, os consumidores excessivos de álcool são imunologicamente comprometidos, o que aumenta o risco de contrair a TB, bem como a reativação da TB latente. O álcool supre calorias, todavia, sem aporte nutricional, predispõe a problemas gástricos, que por sua vez geram inapetência, agravando o estado nutricional do indivíduo<sup>22</sup>. Pode ser explicado pela supressão da capacidade dos monócitos produzirem citocinas, que inibem diretamente o crescimento bacteriano e desempenham um papel fundamental na comunicação celular, na ativação, na proliferação e na migração, bem como na regulação da inflamação e de mecanismos de cura<sup>23</sup>.

Sobre a associação entre ter tido contato com alguma pessoa infectada com TB e o desenvolvimento da mesma, mostrada neste estudo, outros trabalhos reiteram estes resultados. Em um estudo transversal, diabéticos que viviam com parentes com TB foram mais reatores positivos ( $\geq 5\text{mm}$ ) ao teste tuberculínico, sugestivo de infecção latente de TB, em relação aos diabéticos sem essa condição<sup>24</sup>. Por outro lado, uma coorte retrospectiva mostrou que indivíduos que foram contato de pessoas com TB tiveram seis vezes mais risco de desenvolverem TB após dois anos de contato quando teste tuberculínico  $\geq 5\text{mm}$ <sup>25</sup>.

Quanto às características clínicas do DM, apesar de os casos apresentarem maior tempo de diagnóstico de DM e maior número de complicações que advêm do controle irregular da glicemia, não houve diferença entre os grupos, todavia os controles usavam mais hipoglicemiante oral, enquanto os casos, hipoglicemiante oral e insulina concomitantemente, o que sugere necessidade de mais de uma classe de medicação para conseguir o controle glicêmico. Estudos mostram que o risco de TB aumenta três vezes mais entre aqueles

com complicações pelo DM<sup>19,26</sup> e que diabéticos com TB apresentam maior tempo de diagnóstico de DM, além de usarem mais insulina combinada ao hipoglicemiante oral em relação aos diabéticos sem TB<sup>27</sup>. No entanto, neste estudo, essas variáveis não mostraram uma diferença entre os grupos.

Outra variável que mostrou uma associação entre o DM e a TB foi a glicemia de jejum alterada. Diante da elevação da glicemia de jejum em 1 mg/dl, há um aumento de 1,017 vezes da chance de o diabético desenvolver TB. Um estudo observacional identificou que o grupo com DM e TB apresentou, de forma significativa, níveis mais elevados de HbA1c e de glicemia pós-prandial, o que indica um pior controle glicêmico em relação aos diabéticos sem TB. A glicemia de jejum também se mostrou mais elevada no grupo com TB, mas sem uma diferença significativa entre os grupos<sup>27</sup>.

Um estudo *in vitro* para verificar a associação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e os monócitos em sangue de diabéticos e não diabéticos sem história de TB mostrou que os diabéticos possuem níveis mais elevados de HbA1c ( $> 6,5\%$ ) e de glicose de jejum ( $\geq 126\text{ mg/dl}$ ). Ainda a identificação do *Mycobacterium* por monócitos é menor em diabéticos favorecendo a replicação de bactérias<sup>28</sup>.

Uma das justificativas para o aumento da susceptibilidade à TB seria essa resposta imune inata e adaptativa disfuncional nos diabéticos relacionada ao efeito cumulativo da hiperglicemia crônica, semelhante ao que ocorre em outras complicações diabéticas<sup>29,30</sup>.

Para os níveis mais elevados de HbA1c ( $\geq 8,5\%$ ), a contribuição da glicemia de jejum é preponderante. Ambas são complementares e muito importantes para a avaliação do controle glicêmico durante o tratamento, fornecendo informações diferentes sobre os níveis de glicose<sup>15</sup>.

Este é o primeiro estudo caso-controle, segundo revisão de literatura, que considera a glicemia de jejum e Hb1Ac realizadas em mais de uma medida ao longo dos anos, mesmo diante da irregularidade desse controle glicêmico na periodicidade de sua verificação. Considera-se outro aspecto importante neste estudo o relacionamento dos dados em três sistemas de informação - SINAN, RBE e SISFAR - o que permitiu uma melhor classificação dos casos e controles.

Limitações deste estudo consistem em possível viés de memória, uma vez que a exposição é mais fácil de ser lembrada pelos casos quando o adoecimento é anterior à coleta de dados, e as

perdas de indivíduos com TB cadastrados no SINAN que não puderam ser confirmados quanto ao diagnóstico de DM. Possivelmente, alguns pacientes com TB residiam em outro município e recebiam tratamento em Vitória/ES, enquanto outros deviam utilizar a rede privada de saúde para o tratamento do DM ou houve inconsistências nos sistemas de informações de saúde, fato que poderia ser amenizado pela utilização de um protocolo para confirmação ou diagnóstico do DM, como o que já está estabelecido entre os programas de TB e Aids.

Este estudo mostra que o estilo de vida expresso pelo consumo regular de álcool; ter contato prévio com pessoa com TB; e a glicemia de jejum elevada são fatores associados à TB em diabéticos. O hábito de consumir bebida alcoólica regularmente aumenta a chance de diabéticos, contraírem TB, o que torna imprescindíveis intervenções rápidas e serviços específicos para o cuidado, atenção integral e continuada às pessoas com necessidades em decorrência do uso de álcool e também outras drogas. Nesse sentido, é importante a efetivação de políticas integrativas e de promoção à saúde que apoiem diabéticos e suas famílias na busca de estratégias de enfrentamento e adesão ao tratamento, uma vez que as consequências do uso do álcool colocam a be-

bida, no mínimo, como um fator suplementar ou mediador entre problemas de saúde, como a comorbidade DM e TB. Foi associado à infecção por TB o contato anterior com pessoas com TB, o que torna importante esse tipo de monitoramento no diabético, ou seja, o rastreamento da infecção latente e dos sintomáticos respiratórios. Essas medidas poderão diagnosticar casos de TB precocemente e interromper o ciclo de transmissão da doença. A glicemia de jejum, fator diferencial neste estudo, apresentou uma razão de chance discreta, mas evidenciou que a disfunção da imunidade celular nos diabéticos, desencadeada pelo mau controle glicêmico, é o que melhor justifica o desenvolvimento da TB ativa nessa população. Esse achado reitera a importância do monitoramento da variabilidade dos níveis glicêmicos nos diabéticos, considerando a regularidade dos exames periódicos que fazem parte das diretrizes clínicas para o tratamento do DM. Estes resultados reforçam a complexidade da comorbidade, DM e TB, pois esta associação se dá sob três aspectos - estilo de vida, exposição à TB e características clínicas do DM - assim, ressalta-se a necessidade de integração entre os programas de TB e DM quanto ao rastreio, diagnóstico, controle e manejo conjunto dessas doenças, bem como, a intensificação das ações de promoção da saúde.



## Colaboradores

ML Leal realizou a concepção e desenho do estudo, a coleta de dados, além da sua análise e interpretação dos dados; redação do artigo; responsável pela exatidão e integridade de qualquer parte da obra. ELN Maciel contribuiu com a análise e interpretação dos dados e na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. NV Cade participou da concepção e desenho do estudo e contribuiu na análise e interpretação dos dados e revisão crítica-intelectual do artigo.

## Referências

1. BrGoldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol* 2011; 40(2):417-428.
2. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, Unwin N. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health* 2007; 7:234.
3. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5(7):e152.
4. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015; 144(2):171-185.
5. Viswanathan V, Kumpatla S, Aravindalochanan V, Rajan R, Chinnasamy C, Srinivasan R, Selvam JM, Kapur A. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India. *PLoS ONE* 2012; 7(7):e41367.
6. Suleiman SAS, Aweis DMI, Mohamed AJ, RazakMuttalif A, Moussa MAA. Role of diabetes in the prognosis and therapeutic outcome of tuberculosis. *Int J Endocrinol* 2012; 2012:1-6.
7. Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, Oliveira ER, Sanchez MN, Horta BL, Riley LW, Maciel EL. Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes: A polytomous analysis using brazilian surveillance system. *PLoS ONE* 2014; 9(7):e100082.
8. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Vigitel – Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: MS; 2015.
9. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Boletim Epidemiológico*. Brasília: MS; 2015. 46(9).
10. The Lancet Diabetes Endocrinology. Editorial. Diabetes and tuberculosis – a wake-up call. *Lancet* 2014; 2(9):677.
11. José EPO, Sérgio V, organizadores. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
12. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: MS; 2011.
13. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). *Critério de classificação econômica Brasil 2014* [acessado 2016 Jan 25]. Disponível em: <http://www.abep.org/>.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Supl. 1):S1-S2.
15. United States of America. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Tuberculosis Elimination, Fact Sheets. *Tuberculosis in blacks*. Atlanta: CDC; 2013.
16. World Health Organization (WHO), The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. Geneva: WHO; 2011.
17. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8:289.

18. Patra J, Jha P, Rehm J, Suraweera W. Tobacco Smoking, Alcohol Drinking, Diabetes, Low Body Mass Index and the Risk of Self-Reported Symptoms of Active Tuberculosis: Individual Participant Data (IPD) Meta-Analyses of 72,684 Individuals in 14 High Tuberculosis Burden Countries. *PLoS One* 2014; 9(5):e96433.
19. Baker MA, Lin HH, Chang HY, Murray MB. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(6):818-825.
20. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, Dheda K. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J* 2010; 35(1):27-33.
21. Melo EM, Teles MS, Teles RS, Barbosa IV, Studart RMB, Oliveira MM. Avaliação dos fatores interferentes na adesão ao tratamento do cliente portador de pé diabético. *Rev. Enf. Ref.* 2011; serIII(5):37-44.
22. Caron-Ruffino M, Ruffino-Neto A. Associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar. *Rev Saude Publica* 1979; 13(3):183-194.
23. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, Patra J, Poznyak V, Popova S. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health* 2009; 9(450):1-12.
24. Martínez-Aguilar G, Serrano CJ, Castañeda-Delgado JE, Macías-Segura N, Hernández-Delgadillo N, Enciso-Moreno L, García de Lira Y, Valenzuela-Méndez E, Gándara-Jasso B, Correa-Chacón J, Bastián-Hernández Y, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Enciso-Moreno JA. Associated risk factors for latent tuberculosis infection in subjects with diabetes. *Arch Med Res* 2015; 46(3):221-227.
25. Cailleaux-Cezar M, Melo DA, Xavier GM, Salles CL, Mello FC, Ruffino-Netto A, Golub JE, Efron A, Chaisson RE, Conde MB. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(2):190-195.
26. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, Law WS, Tam CM, Chan CK, Chang KC. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 167(12):1486-1494.
27. Kumpatla S, Sekar A, Achanta S, Sharath BN, Kumar AMV, Harries AD, 5-Viswanathan V. Characteristics of Patients with Diabetes Screened for Tuberculosis in a Tertiary Care Hospital in South India. *Public Health Action* 2013; 3(Supl. 1):S23-S28.
28. Gomez DI, Twahirwa M, Schlesinger LS, Restrepo BI. Reduced association of mycobacteria with monocytes from diabetes patients with poor glucose control. *Tuberculosis (Edinb)* 2013; 93(2):192-197.
29. Restrepo BI, Schlsinger LS. Impacto of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106(2):191-199.
30. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *Eur J Immunol* 2014; 44(3):617-626.

---

Artigo apresentado em 11/07/2017

Aprovado em 09/02/2018

Versão final apresentada em 11/02/2018