



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

SOFIA OLIVEIRA FAGUNDES ANDRADE

**TUBERCULOSE E DIABETES: PREVALÊNCIA E IMPACTO NO DESFECHO DO
TRATAMENTO**

Salvador
2021

SOFIA OLIVEIRA FAGUNDES ANDRADE

**TUBERCULOSE E DIABETES: PREVALÊNCIA E IMPACTO NO DESFECHO DO
TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública para aprovação parcial no
4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Eliana Dias Matos

**Salvador
2021**

SOFIA OLIVEIRA FAGUNDES ANDRADE

TUBERCULOSE E DIABETES: PREVALÊNCIA E IMPACTO NO DESFECHO DO TRATAMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Data de aprovação:

Banca examinadora:

Nome do 1º componente da banca

Titulação/Instituição

Nome do 2º componente da banca

Titulação/Instituição

Nome do 3º componente da banca

Titulação/Instituição

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por todo apoio e por sempre acreditarem no meu potencial; aos meus colegas e amigos, que sempre me ajudaram sem hesitar; às minhas queridas orientadora e professora de metodologia, que, com muito carinho, foram criando pontes para que eu pudesse atravessar os desafios, e, por fim, a Deus.

RESUMO

Introdução: A tuberculose (TB) trata-se de um problema de saúde pública relevante a nível global, estando o Brasil dentre os 30 países com maior número da doença no mundo. Quando associada à comorbidade diabetes, tem impacto negativo na morbimortalidade. **Objetivo:** Avaliar a prevalência e o impacto do diabetes no desfecho de tuberculose no Brasil durante o período de 2009 a 2019. **Métodos:** Estudo observacional descritivo. Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), acessíveis através da plataforma DATASUS, sendo incluídos os casos notificados de tuberculose associados à diabetes. Foi utilizado o teste qui quadrado para comparação dos grupos de pacientes com desfecho favorável (cura) e desfechos desfavoráveis (óbito, abandono e falência do tratamento). O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Como medida de associação, utilizou-se o Risco Relativo (RR). **Resultados:** Foram notificados 862.673 casos de TB no período, dos quais havia dados sobre diabetes em 65.874, resultando em uma prevalência de 7,47%. Houve maior prevalência de TB e DM no sexo feminino (8,71% versus 6,90%; $p < 0,001$); nos pacientes com ≥ 40 anos (13,8% versus 2,0%; $p < 0,001$); e na região nordeste (9,0%). Também foi observada uma associação estatisticamente significativa entre TB e DM e desfecho favorável de tratamento (cura), com RR: 0,90; IC 95%; 0,88-0,91. **Conclusão:** A prevalência de diabetes entre pacientes com tuberculose ainda é alta. O sexo feminino é o mais acometido. O grupo que referiu diabetes apresentou mais chances de desfecho favorável.

Palavras-chave: Tuberculose. Diabetes. Prevalência.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is a globally relevant public health problem, with Brazil among the 30 countries with the highest number of the disease in the world. When associated with comorbid diabetes, it has a negative impact on morbidity and mortality. **Objective:** To assess the prevalence and impact of diabetes on the outcome of tuberculosis in Brazil during the period from 2009 to 2019. **Methods:** Descriptive observational study. Data were collected from the Notifiable Diseases Information System (SINAN), accessible through the DATASUS platform, including notified cases of tuberculosis associated with diabetes. The chi-square test was used to compare groups of patients with a favorable outcome (cure) and unfavorable outcomes (death, abandonment and treatment failure). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. As a measure of association, the Relative Risk (RR) was used. **Results:** There were 862,673 cases of TB reported in the period, of which there were data on diabetes in 65,874, resulting in a prevalence of 7.47%. There was a higher prevalence of TB and DM in females (8.71% versus 6.90%; $p < 0.001$); in patients aged ≥ 40 years (13.8% versus 2.0%; $p < 0.001$); and in the northeast region (9.0%). A statistically significant association was also observed between TB and DM and favorable treatment outcome (cure), with RR: 0.90; 95% CI; 0.88-0.91. **Conclusion:** The prevalence of diabetes among patients with tuberculosis is still high. Females are the most affected. The group that reported diabetes was more likely to have a favorable outcome.

Keywords: Tuberculosis. Diabetes. Prevalence.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
3. OBJETIVOS	14
3.1 Geral	14
3.2 Específicos	14
4. METODOLOGIA	15
4.1 Desenho do estudo	15
4.2 Local e período	15
4.3 População do estudo	15
4.4 Fonte de dados	15
4.5 Variáveis da pesquisa	16
4.6 Plano de análise	16
4.7 Aspectos éticos	16
5. RESULTADOS	17
6. DISCUSSÃO	25
7. CONCLUSÃO	29
8. REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Após o contato com o bacilo, o indivíduo pode desenvolver a forma ativa da doença ou estacionar na sua forma latente (ILT) (1). Estima-se que 1/3 da população seja portadora do *Mycobacterium* (2). O risco da forma latente progredir para a forma ativa é de 5 a 15% em indivíduos saudáveis; a presença de comorbidades como a diabetes mellitus (DM) aumenta significativamente esse risco (3). Isso decorre do comprometimento da imunidade, que está entre as principais causas do favorecimento da TB. As causas mais comuns desse comprometimento atualmente são o tabagismo, a desnutrição, o envelhecimento e a DM (4)(5).

Apesar de antiga e da redução das taxas de mortalidade desde 1990, a TB ainda é considerada uma das principais causas de morte no mundo (6). Em 2014, ela foi causa de 1,5 milhões de mortes (1). De acordo com o Ministério da Saúde, em 2018 foram confirmados 94.343 casos de tuberculose ativa em todo território brasileiro. Na Bahia, foram registrados 5.656 casos. Em relação à mortalidade, ocorreram 1.316.719 óbitos por TB no Brasil.

Sabe-se que seu contágio e o curso da doença variam de acordo com a presença de comorbidades concomitantes. A diabetes, por exemplo, está associada a um aumento do risco de adquirir tuberculose ativa de 3,11 vezes e tuberculose latente de 1,18 vezes (3), isso se dá porque a diabetes retarda a resposta imune do paciente, atrasando a cura e aumentando as chances de recaídas. Além disso, a DM está associada a maiores riscos de desfechos negativos no tratamento da TB, principalmente com a morte – até 25% delas podem estar relacionadas à presença da DM (6).

Dada a facilidade de sua propagação, processo de cura delicado e altas taxas de mortalidade, o tratamento é de suma importância para que não ocorra mais casos da doença. O tratamento é feito com o uso intensivo de antibióticos, tem uma longa duração e uma alta incidência de efeitos adversos, o que diminui a taxa de

adesão e a sua inadequação pode causar a progressão para tuberculose resistente a medicamentos. A taxa de não adesão ao tratamento atualmente é relativamente alta quando ele é feito com o regime de 6 meses (7). Ressalta-se, dessa forma, a importância de investigar causas outras que possam interferir nesse processo, como HIV, diabetes e desnutrição. Contudo, ainda não é bem elucidada a associação entre a diabetes e os diferentes desfechos da tuberculose, tais como: falência, abandono de tratamento e óbito.

Sabe-se que a DM é um distúrbio metabólico não transmissível em que há deficiência na produção de insulina e resistência periférica à ação deste hormônio, sendo também uma importante causa de morbimortalidade, gerando custos elevados para o sistema de saúde mundial (8). Além de prejudicar o organismo, a DM predispõe o indivíduo a diversas doenças infectocontagiosas, principalmente a tuberculose (1). Com o envelhecimento da população e o aumento da prevalência dos principais fatores de risco para DM - obesidade e tabagismo (3) – estima-se que a prevalência de DM aumentará de 382 milhões em 2013 para 592 milhões em 2035, sendo que 80% destes viverão em países de baixa e média renda (9).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, de 2009 a 2017, o percentual de casos de tuberculose que apresentavam DM aumentou de 5,5% para 7,7%, sendo a maioria do sexo masculino, na faixa etária de 50 a 69 anos e negros. Um estudo mostrou que até 40% das pessoas com diagnóstico de DM não aderem às recomendações de mudança do estilo de vida (10).

Existe uma relação bem documentada entre DM e tuberculose ativa (1). Sabe-se que o fato de ter DM aumenta as chances de contrair TB, de evolução da TB latente para a forma ativa por conta da imunidade prejudicada (1)(3)(9), além de ter um impacto negativo sobre todos os estágios da doença (4). Foi mostrado também que o uso da metformina no tratamento da DM pode influenciar positivamente no tratamento da TB de forma a encurtar o curso da terapia, reduzir as chances de resistência aos medicamentos e limitar o crescimento do bacilo, contudo ainda não se sabe exatamente a precisão disso (11); assim como o uso de insulina influenciava positivamente nos desfechos de morte de diabéticos tuberculosos (4). Além disso, uma revisão sistemática mostrou que pacientes com DM tem 4 vezes mais chances de desenvolver recidiva da tuberculose do que pacientes não-DM e que o controle

inadequado dos níveis glicêmicos pode ser um fator contribuinte da mortalidade e da recaída (12).

Por fim, visto que a diabetes influencia não só na facilidade de contágio, no curso da doença, mas também nos desfechos do tratamento da tuberculose, e que essa influência, em especial, não é bem esclarecida, faz-se necessário investigar a fundo prevalência e o impacto real dessa comorbidade nos diferentes desfechos de tratamento (falência, abandono e óbito). Considerando-se o crescente número de indivíduos portadores das duas comorbidades concomitantemente, o relativo desconhecimento sobre a interseção de ambas e a necessidade de se conhecer mais sobre o assunto para expandir os esforços e tratá-los da melhor forma possível, torna-se relevante o aprofundamento sobre o tema em questão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Tuberculose:

- a doença: A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada por microrganismos do complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. A bactéria pode atingir qualquer órgão do corpo, mas o mais frequentemente acometido é o pulmão. O bacilo inicialmente adentra ao organismo na forma de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro de uma pessoa bacilífera (indivíduos cuja baciloscopia do escarro é positiva). Em seguida, eles atingem os alvéolos em território pulmonar, onde o bacilo se aloja e prolifera, geralmente na região superior do lobo inferior ou segmento inferior do lobo superior, gerando danos estruturais à trama pulmonar, como cavitações e necrose. O indivíduo que entra em contato com o bacilo pode ou não desenvolver a doença; o maior determinante desse desfecho é o sistema imune. Quando o mecanismo de combate é efetivo, é gerada uma reação inflamatória inespecífica, com migração de leucócitos para os tecidos para eliminar o agente invasor. Quando o mecanismo não é suficiente para conter o bacilo, o organismo lança mão de reações imunes adaptativas específicas: a reação inflamatória granulomatosa. A falha desses mecanismos consiste no desenvolvimento da doença. Do pulmão, os bacilos podem se disseminar pelo corpo inteiro por via linfática ou hematogênica. Essas reações imunes podem gerar complexos, chamados de granulomas, cuja aglomeração é chamada de nódulo de Ghon. O nódulo de Ghon unido à linfadenite granulomatosa é conhecido como complexo de Ghon. Nesses granulomas, o bacilo pode evoluir para morte, significando cura da doença; podem permanecer latentes por tempo indeterminado; e pode desenvolver a doença. A presença ou não de necrose caseosa depende da intensidade da resposta imune, que, por sua vez, depende da carga bacilífera. Vale ressaltar que toda necrose causada por *M. tuberculosis* vai ser do tipo caseosa (13)(14).

- o bacilo: Dentre as sete espécies possíveis causadoras da tuberculose, a mais importante é a *M. tuberculosis*, também chamada de Bacilo de Koch (BK) em homenagem a Robert Koch, que descreveu pela primeira vez a transmissão da doença em 1876. O *M. tuberculosis* é uma bactéria com características muito peculiares: é álcool-ácido resistente, ou seja, não descora com a aplicação de álcool e ácido; aeróbio; sensível à luz solar e a ambientes ventilados; possui parede celular

rica em lipídeos especiais (ácidos micólicos e arabinogalactano), o que lhe confere alta proteção a maioria dos antibióticos, facilitando sua vida dentro dos macrófagos (13)(14).

- transmissão: A transmissão do bacilo ocorre por via aérea de uma pessoa com tuberculose pulmonar ou laríngea, para outra, estando com baciloscopia do escarro positiva, na maioria dos casos. Contudo também é possível a transmissão estando com cultura e/ou Teste Rápido Molecular de Tuberculose (TRM-TB) positivos. A transmissão se faz por aerossóis liberados pela tosse, espirro ou fala de um doente. Porém, os bacilos que se depositam em roupas, lençóis e copos não formam aerossóis, não sendo, portanto, transmissíveis. A transmissão tende a estar muito reduzida após 15 dias do início do tratamento (13)(14).

- diagnóstico: O diagnóstico de tuberculose pulmonar consiste na união de história clínica e exames complementares. O quadro clínico do paciente com tuberculose pulmonar pode conter tosse produtiva com expectoração purulenta ou mucoide, febre vespertina que não costuma ultrapassar os 38,5°C, sem calafrios, sudorese e perda ponderal significativa. O diagnóstico bacteriológico pode ser feito através da baciloscopia direta, TRM-TB e cultura. Exames de imagem como radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e PET-SCAN também podem auxiliar o processo de diagnóstico (13).

- tratamento: A tuberculose é uma doença curável. O tratamento é prolongado, feito ambulatorialmente, não deve ser interrompido leigamente e é dividido em duas fases: intensiva ou de ataque e a de manutenção. A primeira visa diminuir a carga rapidamente a carga bacilífera, diminuindo, conseqüentemente, a contagiosidade. A segunda tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes, diminuindo a possibilidade de recidiva da doença. Alguns dos fármacos utilizados são: Rifampicina, Isoniazida, Etambutol, Estreptomicina e Fluoroquinolonas (13).

Diabetes:

- a doença: Diabetes mellitus (DM) consiste em um transtorno metabólico, não transmissível, em que há deficiência da produção de insulina e/ou resistência periférica a ação desse hormônio. Como consequência, tem-se um quadro de hiperglicemia crônica, que acarreta diversos danos em órgãos como rins (nefropatia diabética), nervos (neuropatias diabéticas) e vasos (vasculopatia diabética). Existem quatro tipos de DM: o tipo 1, em que o processo de destruição das células beta pancreáticas acontece por uma ação autoimune do hospedeiro; o tipo 2, que é caracterizada, principalmente, pela resistência insulínica; o tipo gestacional, que aparece durante a gravidez e desaparece depois do parto; e outros tipos que possuem etiologia específica bem definida, como a DM associado ao uso de drogas e a endocrinopatias. A apresentação do DM tipo 1 geralmente é abrupta e acomete principalmente crianças e jovens sem excesso de peso. A presença dos “4P’s” é muito comum nesse tipo: polifagia, polidipsia, poliúria e perda de peso. Já o DM tipo 2 costuma ser insidioso e ter sintomas mais brandos, sendo mais comum em adultos com excesso de peso e história familiar de DM tipo 2. A presença dos 4P’s é menos comum nesse tipo, prevalecendo o estado hiperosmolar não cetótico (15) (16).

- diagnóstico: Apesar de o quadro clínico ser bastante sugestivo, o que confirma a diabetes é a demonstração de hiperglicemia ao exame laboratorial. Sendo assim, é preciso um valor de glicemia em jejum maior ou igual a 126mg/dL, uma hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%, uma glicemia 2h após TOTG-75 maior ou igual a 200mg/dl ou uma glicemia aleatória maior ou igual a 200mg/dl + sintomas de hiperglicemia, sendo que, com exceção do último critério, todos os demais precisam ser confirmados com uma segunda dosagem. Existe ainda uma faixa que não se enquadra no diagnóstico de diabetes mas possui um valor alterado de glicemia: os pré-diabéticos. Estes possuem glicemia em jejum de 100 a 125mg/dl, glicemia 2h após o TOTG 75 entre 140-199mg/dl ou hemoglobina glicada entre 5,7-6,4% (15).

- tratamento: DM é uma doença não curável, porém tratável. O tratamento não medicamentoso consiste em adotar hábitos de vida saudáveis, como ter alimentação saudável, realizar exercícios físicos, usar moderadamente o álcool e cessar o tabagismo. O medicamentoso varia de acordo com o tipo da diabetes, mas consiste basicamente em insulinas e antidiabéticos orais, como metformina, sulfanilureia e gliptina (15)(16).

Interação entre as duas doenças:

Sabe-se que o desfecho do tratamento da tuberculose é influenciado também de acordo com as comorbidades concomitantes do indivíduo. As chances de um diabético contrair tuberculose é de 3x mais do que um indivíduo sem diabetes (3) e a velocidade de progressão da TB em um diabético é muito maior do que em um não diabético (17). Um estudo mostrou que pacientes com DM e TB tiveram quadro clínico mais grave, atraso de conversão de escarro, maior probabilidade de falha no tratamento, recidiva e óbito (17) (18), assim como a tuberculose pode piorar o controle glicêmico em diabéticos. A DM também pode acelerar o surgimento de TB resistente a medicamentos (17). Além disso, ocorrem interações medicamentosas, como ocorre com a Rifampicina, que acelera o metabolismo dos hipoglicemiantes orais. Sendo assim, é de extrema importância a monitorização adequada dos níveis glicêmicos e das baciloscopias, que devem ser feitos mensalmente (15).

3 OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral: Avaliar a prevalência e o impacto do diabetes no desfecho de tuberculose no Brasil durante o período de 2009 a 2019.

3.2- Objetivos específicos:

1 – Estimar a prevalência de diabetes em pacientes com tuberculose no Brasil durante o período de 2009-2019;

2 – Avaliar o impacto da comorbidade diabetes no desfecho do tratamento da tuberculose;

4 METODOLOGIA

4.1- Desenho de estudo: Trata-se de um estudo observacional descritivo.

4.2- Local e período: Os dados colhidos foram referentes às regiões brasileiras durante o período de 2009 a 2019. O Brasil possui população de 209,5 milhões de habitantes (dados de 2018) distribuídos nos seus 26 estados e no Distrito Federal e nas suas cinco regiões: Norte, Sul, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste. A região Sul é a menor das cinco regiões, possui 27,38 milhões de habitantes, um IDH de 0,798 e é composto pelos seguintes estados: Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná. A região sudeste é composta pelo Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo, contendo, no total, 80,35 milhões de habitantes, sendo considerada a região mais populosa e mais povoada do país. Seu IDH é de 0,794 e o PIB é de 2.295.690 milhões de reais. O Centro-Oeste, por sua vez, é composta pelos estados de Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, tendo uma população total de 16,09 milhões de habitantes. Seu IDH é de 0,789, sendo sua economia principalmente voltada para a atividade agropecuária. A região nordeste tem 56 milhões de habitantes e um IDH de 0,710. É composta pelos seguintes estados: Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Piauí, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe e ainda pode ser dividida de acordo com suas características físicas em quatro regiões: meio-norte, sertão, agreste e zona da mata. Já a região Norte possui cerca de 15 milhões de habitantes e é formada por sete estados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. O IDH é de 0,730 e o PIB de 337,2 bilhões de reais.

4.3- População do estudo: Indivíduos portadores de tuberculose (CID 10 – A15) no Brasil no período de 2009 a 2019.

4.4- Fonte de dados: A fonte de dados do estudo foi o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Este sistema de informação tem o objetivo de coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica. Ele é alimentado, principalmente, pela notificação de casos de doenças e agravos que constam na lista nacional de doenças de notificação compulsória definida pela Portaria Ministerial nº 264 de 17 de fevereiro de 2020, onde a tuberculose está incluída como doença de notificação compulsória. Aos estados e

municípios é facultada a possibilidade de inclusão de doenças/agravos do seu interesse.

4.5- Variáveis:

4.5.1 – Sexo: feminino e masculino

4.5.2 – Faixa etária dos pacientes: <1 ano, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59, 60-64, 65-69, 70-79, >80

4.5.3 - Regiões de residência: Norte, Sul, Nordeste, Sudeste e Centro-oeste

4.5.4 - Diabetes: diabético ou não diabético

4.5.5 - Desfecho favorável: cura (sim ou não)

4.5.6 - Desfecho desfavorável: evolução (óbitos, falências e abandono do tratamento)

4.6- Plano de análise:

As variáveis do estudo foram descritas em números absolutos e proporções e apresentadas em tabelas.

Para comparação das categorias das variáveis: desfecho favorável (cura) e desfecho desfavorável (óbito por tuberculose, óbito por outras causas, abandono, abandono primário e falência de tratamento) foi utilizado o teste qui quadrado para comparação dos grupos, utilizando-se como valor estatisticamente significativo $p < 0,05$. Como medida de risco, foi utilizado o Risco Relativo (RR) assumindo-se como significância estatística o Intervalo de Confiança (IC) a 95%. As análises estatísticas foram realizadas no EPIINFO versão 7.2.4.0.

4.7 Aspectos éticos: A base de dados do SINAN que foi utilizada nesse estudo está disponível na plataforma pública do DATASUS. Portanto, por se tratar de dados de domínio públicos e anônimos não foi necessária a submissão ao CEP conforme definido na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS

Foram notificados um total de 862.673 casos de tuberculose no Brasil no período de 2009 a 2019. Os números de casos notificados com as informações ignoradas ou deixadas em branco para a comorbidade diabetes foram excluídos desse estudo e representaram 8,48% do total. Logo, os dados sobre diabetes estavam presentes em 91,52% das notificações.

TUBERCULOSE E DIABETES

Dos casos de tuberculose notificados no período de 2009 a 2019, cujo total foi de 881.349, foi encontrada uma prevalência de 7,47% (n=65.874) de pacientes com diabetes. A prevalência da diabetes mostrou-se crescente durante a maior parte dos onze anos estudados, tendo seu valor diminuído apenas nos anos 2014 e 2017; o menor valor de 6,22% em 2009 e o maior foi de 8,56% em 2019 (Tabela 1).

Tabela 1- Número e percentual de casos notificados de tuberculose segundo diabetes por ano. Brasil, 2009-2019.

Ano	Diabetes				TOTAL N
	SIM		NÃO		
	n	%	N	%	
2009	4.684	6,22	70.514	93,77	75.198
2010	5.010	6,64	70.421	93,35	75.431
2011	5.476	7,00	72.710	92,99	78.186
2012	5.607	7,25	71.703	92,74	77.310

2013	5.796	7,44	72.093	92,55	77.889
2014	5.582	7,24	71.516	92,75	77.098
2015	6.000	7,63	72.559	92,36	78.559
2016	6.723	8,40	73.681	92,15	79.954
2017	6.633	7,87	77.560	92,12	84.193
2018	7.182	8,11	81.318	91,88	88.500
2019	7.631	8,56	81.431	91,43	89.062
TOTAL	65.874	7,47	815.506	92,52	881.380

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

Em relação ao sexo, as informações estavam presentes em 881.326 dos casos notificados de tuberculose com registros sobre diabetes (99,9%). Desse total, 68,1% (n=600.493) eram do sexo masculino e 31,8% (n=280.833) eram do sexo feminino. Evidenciou-se 65.866 casos positivos para diabetes, dos quais 62,8% (n=41.401) corresponderam ao sexo masculino e 37,1% (n=24.465) ao sexo feminino. Os dados mostraram maior prevalência de diabetes nos indivíduos com tuberculose do sexo feminino (8,71%) quando comparado ao sexo masculino (6,90%). A significância estatística foi de $P < 0,001$ (Tabela 2).

Tabela 2- Distribuição de pacientes portadores de tuberculose, prevalência de diabetes por sexo. Brasil, 2009-2019

Sexo	Diabetes				p-valor
	Sim (n)	Não (n)	Total (n)	Prevalência	$P < 0,001$

Masculino	41.401	559.092	600.493	6,90%
Feminino	24.465	256.368	280.833	8,71%

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

Quanto à faixa etária, foi encontrado um total de 879.705 casos notificados de tuberculose com registros sobre diabetes. Desse total, 45,4% (n=400.075) são da faixa etária de 20 a 39 anos, correspondendo ao total de maior valor. Contudo, a maior prevalência entre as faixas etárias foi a de 65 a 69 anos (20,1%). Já a menor foi a de 0,16%, correspondente à faixa etária de 1 a 4 anos. (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição de pacientes portadores de tuberculose e prevalência de diabetes por faixa etária. Brasil, 2009-2019.

Faixa etária	Diabetes			Prevalência
	Sim (n)	Não (n)	Total (n)	
<1 ano	186	3.559	3.745	5,0%
1-4	10	6.119	6.129	0,16%
5-9	12	5.553	5.565	0,21%
10-14	87	10.751	10.838	0,8%
15-19	515	48.891	49.406	1,0%
20-39	8.969	391.106	400.075	2,24%
40-59	33.251	250.032	283.283	11,7%

60-64	8.294	33.605	41.899	19,8%
65-69	5.895	23.420	29.315	20,1%
70-79	6.533	28.777	35.310	18,5%
>80	2.029	12.111	14.140	14,35%

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

Comparando as faixas etárias com corte em 40 anos, nota-se que a prevalência de diabetes é maior na faixa igual ou maior que 40 anos (13,8%), sendo essa diferença estatisticamente significativa ($P < 0,001$). (Tabela 4).

Tabela 4- Distribuição de pacientes portadores de tuberculose e prevalência de diabetes por faixa etária <40 anos e ≥40 anos. Brasil, 2009-2019.

Faixa etária	Diabetes				p-valor
	Sim (n)	Não (n)	Total (n)	Prevalência	
<40 anos	9.779	465.979	475.758	2,0%	P<0,001
≥40 anos	56.002	347.945	403.947	13,8%	

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

Referente à região de residência, obteve-se um total de 880.748 casos notificados de tuberculose com registros sobre diabetes. Desse total, tem-se que o maior número ($n=400.633$) corresponde à região sudeste, resultando em uma prevalência de 45,5% sobre o total. Já sobre a prevalência de cada região, as de maior valor são as das regiões Norte e Nordeste, com 8,7% e 9,0% respectivamente. (Tabela 5).

Tabela 5- Distribuição de pacientes portadores de tuberculose e prevalência de diabetes por região de residência. Brasil, 2009-2019.

Regiões de Brasil	Diabetes			
	Sim (n)	Não (n)	Total (n)	Prevalência
Região Norte	8.154	85.325	93.479	8,7%
Região Nordeste	20.651	210.372	231.023	9,0%
Região Sudeste	27.091	373.542	400.633	6,7%
Região Sul	7.283	108.698	115.981	6,2%
Região Centro-Oeste	2.652	36.980	39.632	6,7%

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

A situação de encerramento do tratamento para tuberculose em relação ao diabetes foi analisada em 789.494 notificações, tendo os casos dados como ignorados/brancos como desconsiderados da análise. No período de 2009 a 2019, 77,39% (n=610.954) desses casos foram curados da TB, dentre os quais 7,6% (n=46.534) tinham diabetes. Os abandonos de tratamento para TB constituíram 14,17% do total, dos quais 4,32% tinha diabetes. Já os óbitos (por tuberculose e por outras causas) totalizaram 8,38% do total e desses, 10,71% tinham diabetes. Já a taxa de pessoas que evoluiu para a falência do tratamento foi de 0,51%, e desses, 7,8% com diabetes. (Tabela 6).

Tabela 6- Número e percentual de casos notificados de tuberculose segundo diabetes por situação de encerramento. Brasil, 2009-2019.

Desfecho	Diabetes		Total
	Sim	Não	
	n (%)	n (%)	
Cura	46.534 (79,5)	564.420 (77,2)	610.954
Abandono	4.662 (8,0)	103.759 (14,2)	108.421
Abandono primário	169 (0,28)	3.309 (0,45)	3.478
Óbito por Tuberculose	3.500 (6,0)	25.667 (3,5)	29.167
Óbito por outras causas	3.599 (6,15)	33.468 (4,57)	37.067
Falência terapêutica	32 (0,05)	375 (0,05)	407
Total:	58.496 (100,0)	730.998 (100,0)	789.494

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

Ao analisar a associação entre diabetes (sim e não) e desfechos favorável (cura) e desfavoráveis (abandono, abandono primário, óbito por tuberculose, óbito por outras causas e falência terapêutica), observou-se um risco relativo de 0,90 (IC:0,88-0,91) (Tabela 7).

Tabela 7- Associação entre diabetes por desfecho de tratamento da tuberculose. Brasil, 2009-2019.

Diabetes	Desfavorável	Favorável	RR (IC 95%)
	n (%)	n (%)	
Sim	11.962 (6,70)	46.534 (7,61)	RR: 0,90 (0,88 – 0,91)
Não	166.578 (93,30)	564.420 (92,38)	
Total	178.540 (100,00)	610.954 (100,00)	

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

Ao analisar o número de óbitos por tuberculose e diabetes, nota-se que, do total de óbitos (n=66.234), 89,3% (n=59.135) não tinham diabetes. Do valor total de não óbitos (730.998), apenas 7% (n=51.397) dos casos tinham diabetes. Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre diabetes e óbito por tuberculose (RR:1,52 e IC:1,48-1,55).

Tabela 8- Associação entre diabetes e óbito por tuberculose. Brasil, 2009-2019.

Diabetes	Óbito			RR (IC 95%)
	Sim n (%)	Não n (%)	Total	
Sim	7.099 (10,7)	51.397 (7)	58.496	RR: 1,52 (1,48 – 1,55)
Não	59.135 (89,3)	679.601 (93)	738.736	
Total	66.234 (100)	730.998 (100)	797.232	

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

O desfecho abandono foi analisado em 789.494 notificações. Dos casos que abandonaram o tratamento, apenas 4,31% (n=4.831) tinham diabetes, enquanto que

dos casos que não abandonaram, apenas 8,0% (n=53.665) tinham diabetes. Observou-se uma maior proporção de abandono no grupo não diabético comparada ao diabético (RR: 0,56). (Tabela 9).

Tabela 9- Associação entre diabetes e abandono por tuberculose. Brasil, 2009-2019.

Diabetes	Abandono		Total	RR (IC 95%)
	Sim n (%)	Não n (%)		
Não	107.068 (95,68)	623.930 (92)	730.998	RR: 0,56 (0,55 – 0,58)
Sim	4.831 (4,31)	53.665 (8,0)	58.496	
Total	111.899 (100)	677.595 (100)	789.494	

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

6 DISCUSSÃO

O estudo evidenciou uma prevalência de 7,47% de diabetes entre os casos de tuberculose notificados no período de 2009 a 2019 no Brasil, com um aumento progressivo dessa taxa, atingindo 8,56% no último ano. Esse resultado é próximo ao encontrado no estudo de Abreu, LS (19), que mostrou uma prevalência de 7,2% de diabetes e tuberculose. Uma revisão sistemática mostrou que no México essa prevalência é de 30% e no Chile é de 13,6%(20), indo de encontro com o fato dos países do continente americano estarem na lista dos 30 países com maiores taxas mundiais de TB (21). Além disto, a prevalência de diabetes e tuberculose neste estudo mostrou-se crescente no Brasil. Isso pode ser explicado pela crescente prevalência de diabetes, como mostra o estudo feito por Pelzl, H, o qual trouxe que é esperado que o número de pessoas com diabetes cresça de 171 milhões para 366 a 440 milhões até o ano 2030(22).

Observou-se, no Brasil e no período analisado, maior prevalência de diabetes em pacientes do sexo feminino com tuberculose (8,71%) apesar da maioria dos casos de tuberculose serem do sexo masculino. Este resultado vai de encontro ao achado por alguns estudos feitos no Panamá e na África (20)(23), que mostram uma maior prevalência de TB e DM no sexo masculino. Porém, o dado encontrado nesse estudo entra em consonância com o estudo feito por Abreu e colaboradores (19), no Brasil, que mostrou uma maior proporção entre mulheres. Dessa forma, a possível explicação para o resultado encontrado nesse estudo se baseia na maior prevalência de diabetes em mulheres na população geral, como mostrou o estudo supracitado, que constatou maior prevalência de DM no sexo feminino (10,2%) (24). Isso pode ser justificado pelo fato de que as mulheres se preocupam mais com sua saúde e de seus familiares e procuram mais os serviços de atendimento, assim sendo mais diagnosticadas com DM do que os homens(19) (25)(26)(27). Outra possível justificativa consiste no número de mulheres com sobrepeso ser maior do que o de homens, sendo a obesidade um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DM (28).

Em relação à idade, esse estudo mostrou que a prevalência de diabetes em pacientes com tuberculose se eleva com o aumento da idade. Achado semelhante ao de uma investigação realizada na Índia, que mostrou maior prevalência em pessoas

com DM e TB acima de 50 anos (29)(23). Uma exceção ocorre na faixa etária <1 ano, que tem uma alta prevalência (5,0%), fato que é provavelmente explicado por defeitos no sistema imune envolvendo a resposta mediada por células (30). A justificativa disso consiste na epidemiologia da diabetes, que, apesar do crescente aumento do adoecimento de pessoas cada vez mais jovens por fatores como obesidade e sedentarismo (22), a prevalência ainda é maior em pessoas de mais idade (>45 anos), devido ao processo de alterações do sistema imune inerentes ao envelhecimento (31). Além disso, é sabido que a DM favorece a infecção por TB por mecanismos de diminuição da função de macrófagos e linfócitos – que são as células mais importantes na contenção do *Mycobacterium*, reduzindo sua efetividade. A DM ainda afeta a quimiotaxia, fagocitose, ativação, apresentação de antígenos e diminui a produção de interferon-gama (22).

De acordo com as regiões do Brasil, a maior prevalência de diabetes com tuberculose se deu nas regiões Norte (8,7%) e Nordeste (9,0%), apesar do Rio de Janeiro e São Paulo terem uma prevalência relevante de pessoas com diabetes dentre a população em geral, o que foi mostrado no estudo sobre a epidemiologia dessa doença no Brasil (32). Não há estudos que mostram exatamente essa correlação de TB e DM com o Norte e Nordeste, entretanto uma explicativa plausível encontra-se no fato de que os estados do Norte/Nordeste tem menos acesso à atenção básica, o que acarreta no aumento de casos de não tratamento e falta de adesão a este, no caso da diabetes, e também do contágio, no caso da tuberculose. O estudo realizado por Eri Shimizu (33) corrobora com essa hipótese pois mostra que as regiões Norte e Nordeste tem menos acesso à atenção básica quando comparada à região Sul por motivos de: distância das UBS às residências, ausência de profissionais médicos e demanda represada. Outro estudo realizado com a população idosa do Brasil também compartilha da mesma hipótese (34).

Sabe-se que diabetes mellitus, tabagismo, uso de álcool e de outras drogas são fatores de risco para tuberculose que também podem contribuir para desfechos desfavoráveis do tratamento dessa doença. Nesse estudo foi encontrado uma maior proporção de desfecho desfavorável no grupo não diabético comparado ao diabético. Dos desfechos desfavoráveis, o mais predominante foi o óbito (12,15%; RR: 1,52), seguido do abandono (8,28%: RR: 0,86), assim como mostram alguns estudos de Baker MA e Jiménez-Corona ME(12)(18). Em relação ao abandono: esse fenômeno

se deve, provavelmente, porque a frequência de pessoas com diabetes que acessam as unidades de saúde ao realizarem tratamento regular da sua doença é bem maior do que as que o fazem irregularmente, como demonstrou um estudo feito em Minas Gerais (35), diminuindo a taxa de abandono do tratamento de outras doenças também, como a tuberculose. Além disso, o fato de ter uma menor proporção de abandono fez com que o grupo de desfecho desfavorável, quando analisado conjuntamente, fosse menor em relação ao desfecho favorável. Em relação ao óbito: diante da maior incidência de óbitos em pacientes com diabetes comparada aos demais desfechos desfavoráveis, podemos classificar esta doença como um fator de risco. Além da DM prejudicar a imunidade mediada por células, Restrepo (4) mostrou que o controle deficiente do diabetes afeta as respostas *in vitro* das citocinas inatas e do tipo 1, contribuindo significativamente para o óbito.

Como limitações, esse estudo tem o uso de uma base de dados secundários, podendo apresentar viés de informação relacionado à qualidade de preenchimento da ficha de notificação/investigação de tuberculose. Nessa ficha estão contidos itens de preenchimento obrigatório e outros não obrigatórios. Entre os não obrigatórios está inclusa a presença ou ausência de doenças e/ou agravos concomitantes, dentre eles a diabetes. Além disso, não são exigidos critérios diagnósticos para identificar essas comorbidades. Sendo assim, isso pode resultar em subdiagnósticos por informações ignoradas ou deixadas em branco, bem como *overdiagnosis* por erros de reconhecimento de doenças ao basear-se em autorrelatos dos pacientes.

Porém, esse estudo agrupou dados de todos os casos de tuberculose registrados no Brasil durante onze anos (2009 a 2019), o que permitiu conhecer o perfil desses pacientes no país. Além disso, o fato de ser uma doença de notificação compulsória torna os números mais fidedignos comparados à uma doença que não tenha esse registro exigido. Apesar dessas limitações, a ficha de notificação da tuberculose é um instrumento padronizado em todo o país, uniformizando o máximo possível o colhimento dessas informações. Também foi possível notar, ao contrário do que se achava, o impacto positivo que a diabetes tem no processo de cura da tuberculose.

Por fim, nota-se que a tuberculose é um importante problema de saúde pública no Brasil. Quando associado à diabetes, apresentou uma maior prevalência do desfecho favorável (cura). Contudo, os números de óbitos e abandono do tratamento ainda são

altos. Dessa forma, é necessário que haja um olhar mais especial da atenção em saúde para esses grupos, sendo fundamental para melhorar o controle sobre a tuberculose e a diminuição da sua incidência através do incentivo à adesão ao tratamento.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se nesse estudo que a prevalência de diabetes entre os pacientes com tuberculose cresceu no Brasil nos últimos anos. Ademais, a DM e TB foram mais frequentes no sexo feminino, na faixa etária >45 anos, na região norte/nordeste. Além disso, teve o óbito como o desfecho desfavorável mais frequente, colocando o diabetes como fator de risco para este.

REFERÊNCIAS

1. Lee S, Persson P, Mathews RD. An us cr ip t Ac ce pt us cr1. Lee M, Huang Y, Kuo Y, Luo C, Shih Y. us cr ip t Ac ce us cr Ac ce pt ip t. 2016. ip t Ac ce pt ed. *Rev Financ Stud.* 2015;29(9):2341–86.
2. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Abdel Aziz M, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J [Internet].* 2015;46(6):1563–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
3. Al-Rifai R, Pearson F, Critchley J, Abu-Raddad L. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187967.
4. Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes Res Clin Pract [Internet].* 2014;106(2):191–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.06.011>
5. Deng C, Wang X, Liao Y. Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology. *Microb Pathog [Internet].* 2016;92:43–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2015.12.005>
6. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(7):783–96.
7. Lee JY, Kim DK, Lee JK, Yoon H II, Jeong I, Heo E, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: Study protocol for a prospective, multicenter, randomized, open-label, phase II trial. *Trials.* 2017;18(1):1–8.
8. Risk NCD, Collaboration F. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England) [Internet].* 2016;387(10027):1513–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)

9. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: Evidence from a systematic review and meta-analysis 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *Syst Rev.* 2018;7(1).
10. Peimani M, Monjazebi F, Ghodssi-Ghassemabadi R, Nasli-Esfahani E. A peer support intervention in improving glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns [Internet].* 2018;101(3):460–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2017.10.007>
11. Yu X, Li L, Xia L, Feng X, Chen F, Cao S, et al. Impact of metformin on the risk and treatment outcomes of tuberculosis in diabetics: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1).
12. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med.* 2011;9.
13. Ministério da Saúde. Manual de para o Controle da Tuberculose [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. 364 p. Available from: https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9
14. & Wolfman LSBA. Patologia Bogliolio. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling.* 2013. 1689–1699 p.
15. Pérez A, Santamaria EK, Operario D, Tarkang EE, Zotor FB, Cardoso SR de SN, et al. Ministério da saúde diabetes [Internet]. Vol. 5, *BMC Public Health.* 2017. 1–8 p. Available from: <https://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/siklus/article/view/298%0Ahttp://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2015.10.005%0Ahttp://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/58%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&P>
16. T r a t a m e n t o. Cecil.
17. Framework O, Carecontrol FOR. Collaborative framework for care and control

- of. World Health [Internet]. 2011;314(5805):2. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158327>
18. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: Impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214–20.
 19. de Abreu RG, Rolim LS, de Sousa AIA, de Oliveira MRF. Tuberculosis and diabetes: Association with sociodemographic characteristics and diagnosis and treatment of tuberculosis. Brazil, 2007-2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:2007–11.
 20. Nascimento CV, Soares SM. Manejo integrado de tuberculose e diabetes: uma revisão integrativa. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;43:1.
 21. منطقه مراتع در اقليم با ارتباط در گیاهان جغرافیایی پراکنش و فلور بررسی. سنسوسوح بارانی. Vol. 148. 148–162 p.
 22. Pelzl H. Riesenzellgeschwulst Der Elle, Behandelt Durch Resektion Und Spanplastik. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plast Chir*. 1982;14(4):223–5.
 23. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Nkeck JR, Endomba FT, Kaze AD, et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2-3 million patients with tuberculosis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(4):e448–60.
 24. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, da Silva RS, de Andrade Schramm JM. Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies. *Cad Saude Publica*. 2021;37(5).
 25. Enfermagem D. Grillo,,2007. 2007;60(1):49–54.
 26. Mustard CA, Kaufert P, Kozyrskyj A, Mayer T. Sex Differences in the Use of Health Care Services. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1678–83.
 27. Santos AD, Silva CRA, Medeiros JD. Perfil Epidemiológico De Pacientes Com

- Diabetes Mellitus Epidemiological Profile of Patients With Diabetes Mellitus. *Bjscr* [Internet]. 2018;24(2):2317–4404. Available from: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
28. Ferreira AP de S, Szwarcwald CL, Damacena GN. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22:e190024.
 29. Sharma D, Goel N, Sharma M, Walia Di, Thakare M, Khaneja R. Prevalence of diabetes mellitus and its predictors among tuberculosis patients currently on treatment. *Indian J Community Med*. 2018;43(4):302–6.
 30. Webb EA, Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Lombard CJ, Spitaels A, et al. High prevalence of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(7):868–74.
 31. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, da Silva AG, Bernal RTI, et al. Prevalence of diabetes mellitus as determined by glycated hemoglobin in the Brazilian adult population, national health survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(Ted 66).
 32. Dias JCR, Campos JADB. Diabetes mellitus: Razão de prevalências nas diferentes regiões geográficas no Brasil, 2002-2007. *Cienc e Saude Coletiva*. 2012;17(1):239–44.
 33. Figueiredo DCMM de, Shimizu HE, Ramalho WM. A Acessibilidade da Atenção Básica no Brasil na avaliação dos usuários. *Cad Saúde Coletiva*. 2020;28(2):288–301.
 34. Cesário VAC, Santos MM dos, Mendes TC de O, Souza Júnior PRB de, Lima KC de. Tendências de acesso e utilização dos serviços de saúde na APS entre idosos no Brasil nos anos 2008, 2013 e 2019. *Cien Saude Colet*. 2021;26(9):4033–44.
 35. Almeida AAL de, Bonfante HLM, Moreira R de O, Arbex AK, Souza GS de, Maciel LG, et al. Perfil epidemiológico do diabetes mellitus auto-referido em

uma zona urbana de Juiz de Fora, Minas Gerais. Arq Bras Endocrinol Metabol. 1999;43(3):199–204.