



MEDICINA

MARIA VITÓRIA COSTA NEGRO SILVEIRA FREIRE

**INFLUÊNCIA DE DISTÚRBIOS GLICÊMICOS NA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR:
ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DO RePORT-BRASIL COM
VALIDAÇÃO NACIONAL UTILIZANDO O SINAN**

Salvador

2021

MARIA VITÓRIA COSTA NEGRO SILVEIRA FREIRE

**INFLUÊNCIA DE DISTÚRBIOS GLICÊMICOS NA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR:
ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DO RePORT-BRASIL COM
VALIDAÇÃO NACIONAL UTILIZANDO O SINAN**

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.

Orientador: Bruno de Bezerril Andrade.

Coorientadora: María Belen Arriaga Gutiérrez.

Salvador

2021

À minha família, por sempre acreditar em mim e lutar comigo por esse sonho: ser médica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus pais, Marcos Thadeu e Maria Clarissa, por estarem ao meu lado, sempre me apoiando e me incentivando nessa jornada. Agradeço à minha irmã, Ana Clara, por ser minha inspiração de profissional e dedicação. Agradeço à minha avó, Nilza, por ser minha fonte de amor incondicional. Agradeço à minha estrela guia, meu avô Paulo Nilton: tenho certeza de que o senhor está comigo aonde quer que eu vá.

Agradeço ao meu orientador, Bruno de Bezerril Andrade, a minha coorientadora, María Belen Arriaga Gutiérrez, e a toda equipe pela disponibilidade e oportunidade única de realização desse trabalho. Aprender com vocês foi uma experiência muito maior do que imaginei. Agradeço à minha professora de Metodologia da Pesquisa, Alcina Andrade, por todo suporte e cuidado durante essa caminhada.

Agradeço às minhas colegas e amigas de vida, Ana Carolina Pachêco, Mariana Sales, Roberta Rocha e Stephanie Andrade, por estarem comigo nessa etapa que foi o TCC, dividindo dúvidas e conselhos. Mas, principalmente, agradeço à parceria de todos os dias.

Agradeço ao encontro de almas que tive com Ana Carolina, Stephanie, Luiza Azi e Gabriela Abrantes: vocês fazem meu dia mais leve. Agradeço à Milena Sampaio, minha amiga de anos e que me acompanha também nessa fase das nossas vidas: a medicina; e a Natália Abreu e Nathália Andrade: que bom que a gente se encontrou. Sou mais feliz por ter todas vocês no meu dia a dia.

Por fim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho fosse concluído. Minha família e amigos, obrigada por todo apoio. Amo vocês.

“Os sonhos não determinam o lugar em que você vai estar, mas produzem a força necessária para tirá-lo do lugar em que está.”

- Augusto Cury.

RESUMO

Introdução: A tuberculose pulmonar (TB), uma doença infecciosa, é uma das principais causas de morte no mundo. Foi documentada, ao longo da história, a associação entre a TB e a diabetes mellitus (DM). Estudos demonstraram que a incidência de adultos com a comorbidade TBDM é muito comum. No que se refere o impacto da DM na resposta terapêutica em indivíduos com TB, ela pode aumentar o risco desta se desenvolver para sua forma ativa, além de aumentar a frequência de falha no tratamento, efeitos adversos e morte quando comparados aos que não possuem essa comorbidade. **Objetivo:** Analisar se a disglícemia influencia na resposta terapêutica de pacientes com tuberculose pulmonar ativa. **Métodos:** Pacientes com TB ativa inscritos no RePORT-Brasil entre 2015 e 2019 (n = 756) foram estratificados com base no *status* glicêmico pelos níveis basais de hemoglobina glicada. O desfecho desfavorável para TB foi definido como falha ou modificação do tratamento, recidiva ou morte, enquanto o desfecho favorável foi a cura ou conclusão do tratamento. Os achados foram validados usando dados dos pacientes com TB ativa relatados ao Sistema Nacional de Notificação de Doenças (SINAN) durante 2015-2019 (n = 20.989). Modelos de análise de regressão multivariável binária foram usados para testar associações entre o estado glicêmico e desfechos desfavoráveis e óbito. **Resultados:** Em ambas as coortes, na análise univariada, os desfechos desfavoráveis foram mais frequentemente associados à resistência aos medicamentos e à infecção pelo HIV. A diabetes foi associada a desfechos desfavoráveis nas coortes do RePORT (*odds ratio* [OR]: 2,85, p = 0,001) e do SINAN (OR: 1,56, p = 0,040). Além disso, a diabetes foi associada a maior risco de morte em ambas as coortes do RePORT-Brasil (OR: 3,23, p = 0,006) e do SINAN (OR: 2,5, p = 0,047). **Conclusão:** A DM é uma doença que apresenta prevalência elevada entre os portadores de TB e representa um dos mais importantes fatores de risco para desfechos desfavoráveis, incluindo óbito durante o tratamento, nesses indivíduos. São necessárias intervenções para melhores resultados do tratamento da tuberculose em pessoas com diabetes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. *Mycobacterium tuberculosis*. Resultado do tratamento.

ABSTRACT

Background: Pulmonary tuberculosis (PT), an infectious disease, is one of the leading causes of death worldwide. Throughout history, the association between PT and diabetes mellitus (DM) has been documented. Studies have shown that the incidence of adults with PTDM comorbid is very common. In regard to the impact of DM on the therapeutic response in individuals with PT, it can increase the risk of it developing into its active form, in addition to increasing the frequency of treatment failure, adverse effects and death when compared to those who do not have this comorbidity. **Objective:** To analyze whether dysglycemia influences the therapeutic response of patients with active pulmonary tuberculosis. **Methods:** Patients with active PT enrolled in RePORT-Brazil between 2015 and 2019 (n = 756) were stratified based on glycemic status by baseline glycosylated hemoglobin levels. The unfavorable outcome for PT was defined as treatment failure or modification, relapse or death, while the favorable outcome was cure or completion of treatment. The findings were validated using data from patients with active PT reported to the National Disease Notification System (SINAN) during 2015-2019 (n = 20,989). Binary multivariate regression analysis models were used to test associations between glycemic status and unfavorable outcomes and death. **Results:** In both cohorts, in the univariate analysis, unfavorable outcomes were more frequently associated with drug resistance and HIV infection. Diabetes was associated with unfavorable outcomes in the RePORT-Brazil (odds ratio [OR]: 2,85, p = 0,001) and SINAN (OR: 1,56, p = 0,040) cohorts. Furthermore, diabetes was associated with a higher risk of death in both the RePORT-Brazil (OR: 3,23, p = 0,006) and SINAN (OR: 2,5, p = 0,047) cohorts. **Conclusion:** DM is a disease with a high prevalence among PT patients and represents one of the most important risk factors for unfavorable outcomes, including death during treatment, in these individuals. Interventions are needed to improve tuberculosis treatment outcomes in people with diabetes.

Keywords: Diabetes Mellitus. *Mycobacterium tuberculosis*. Treatment Outcome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Definições dos desfechos do tratamento para Tuberculose Pulmonar (TB) no Brasil.....	24
Figura 1 – Fluxograma de pacientes com TB incluídos e excluídos do RePORT-Brasil. Brasil, 2015-2019.....	26
Figura 2 – Fluxograma de pacientes com TB incluídos e excluídos no SINAN. Brasil, 2015-2019.....	29
Figura 3 - Frequência das características clínicas dos pacientes com TB das coortes RePORT-Brasil e SINAN por desfecho do tratamento. Brasil, 2015-2019.....	31
Figura 4 – Frequência das características clínicas dos pacientes com TB das coortes RePORT-Brasil e SINAN por <i>status</i> glicêmico. Brasil, 2015-2019.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM adotados pela SBD.....	17
Tabela 2 – Características dos pacientes com Tuberculose Pulmonar registrados na Coorte do RePORT-Brasil por resultados de tratamento. Brasil, 2015 a 2019.....	27
Tabela 3 – <i>Status</i> glicêmico dos casos de TB na coorte do RePORT-Brasil segundo resistência a medicamentos ou susceptibilidade. Brasil, 2015-2019.....	28
Tabela 4 – Características dos pacientes com TB na Coorte do SINAN por desfecho de tratamento. Brasil, 2015 a 2019.....	29
Tabela 5 – <i>Status</i> glicêmico dos casos de TB na coorte do SINAN segundo resistência a medicamentos ou susceptibilidade. Brasil, 2015-2019.....	30
Tabela 6 – Características dos pacientes que evoluíram para óbito por Tuberculose Pulmonar registrados na Coorte do RePORT-Brasil e resultado favorável do tratamento. Brasil, 2015 a 2019.....	33
Tabela 7 – Características dos pacientes que evoluíram para óbito por Tuberculose Pulmonar na coorte do SINAN e desfecho favorável do tratamento. Brasil, 2015-2019.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

B.A.A.R	Bacilo álcool-ácido resistente
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
FVS-AM	Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas
GJ	Glicemia em jejum
HbA1c	Hemoglobina glicada
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IQR	Intervalo interquartil
OMS	Organização Mundial de Saúde
PECT	Programa Estadual de Controle da Tuberculose
RePORT	<i>Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Tratamento antirretroviral
TB	Tuberculose Pulmonar
TBDM	Comorbidade Tuberculose-Diabetes Mellitus
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	13
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1 Definições.....	14
3.2 Epidemiologia da TB e DM	14
3.3 Diagnóstico de TB e DM.....	15
3.4 Tratamento da TB e DM	16
3.5 Associação entre Tuberculose Pulmonar e Diabetes Mellitus	17
4. METODOLOGIA	19
4.1 Desenho do estudo	19
4.2 Características da área de estudo.....	19
4.3 Fontes de dados	20
4.3.1 Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brasil	20
4.3.2 Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)	21
4.4 Variáveis do estudo.....	22
4.5 Plano de Análise	23
4.6 Aspectos Éticos.....	24
5 RESULTADOS	25
5.1 Fatores associados aos resultados do tratamento da tuberculose no RePORT-Brasil.....	25
5.2 Determinantes do desfecho do tratamento da TB no Sistema Nacional de Notificação de Doenças (SINAN)	27
5.3 Características clínicas dos pacientes com TB e os desfechos do tratamento... 30	
5.4 Características clínicas dos pacientes com TB x <i>Status</i> glicêmico.....	31
5.5 Mortalidade durante o tratamento da tuberculose	32
6 DISCUSSÃO.....	35
7 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41
ANEXO	46

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose pulmonar (TB) é uma doença infecciosa presente entre as dez principais causas de morte no mundo¹, sendo que a maioria dos casos poderia ser evitada com diagnóstico precoce e tratamento adequado. Globalmente, cerca de dez milhões de pessoas adoecem por TB, um número que vem se mantendo estável nos últimos tempos². É estimado que aproximadamente cerca de 25% da população está infectada com o *Mycobacterium tuberculosis*, em estado latente e susceptível a desenvolver a doença ativa.¹ A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou no início da década de 90 que a TB é uma emergência global.³

O Brasil, segundo a OMS, está entre os vinte países com maior número de casos da TB. Preocupa-se, em especial, com a região da América, justamente devido ao país, que depois de anos de declínio, testemunhou um aumento da incidência de casos durante os anos de 2016 e 2018.¹

A TB possui alguns fatores de risco, como a infecção pelo HIV, que se associa a uma maior suscetibilidade de infecção, assim como tabagismo, álcool, condição de moradia, idade, sexo, entre outros.^{1,4} Historicamente foi documentada a associação entre a TB e a diabetes mellitus (DM). Estudos que descreveram a epidemiologia, patologia e o curso clínico de pacientes afetados pelas duas doenças relataram que a incidência de adultos com TB portadores de DM é muito frequente.⁵

Em 2018, estimou-se que aproximadamente 400 mil casos de TB ocorreram em pessoas com diagnóstico de DM.¹ Isto posto, os *Sustainable Development Goals* incluiu a DM entre os sete indicadores necessários para se monitorar em indivíduos com TB.¹ Existem, inclusive, vários indícios de que as manifestações clínicas da TB são exacerbadas em pacientes com descontrole glicêmico, acreditando-se, até mesmo, de que este influencia também na manifestação radiológica da TB.⁶

Segundo o Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil, é pilar e objetivo do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, tratar de forma adequada todos os casos diagnosticados da doença, visando a integralidade do cuidado.⁷ Ao adotar estratégias que favoreçam a adesão ao tratamento, bem como o acompanhamento desses indivíduos em terapia, os desfechos desfavoráveis (falha, morte e abandono) poderão reduzir.⁷ Dessa maneira, alcançar a cura e/ou tratamento completo se tornará

mais fácil, sobretudo, quando o abandono ao tratamento é considerado um empecilho para o controle da TB, visto que a perda de seguimento auxilia na disseminação e contágio da doença, resistência aos medicamentos e morbimortalidade.⁸

No que concerne o impacto da DM na resposta terapêutica em indivíduos com tuberculose, nos casos dos pacientes em estado latente, a DM pode aumentar o risco desta se desenvolver para sua forma ativa.^{9,10} Além disso, alguns estudos apontaram que falha no tratamento, efeitos adversos¹¹ e morte são desfechos mais frequentes em pacientes com TB portadores de DM quando comparados aos que não possuem essa comorbidade.¹²

O *Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brasil* é um estudo de coorte multicêntrico, realizado por uma equipe responsável por inscrever casos de TB ativos ou latentes.¹³ O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por outro lado, é um sistema de informação de base populacional do Ministério da Saúde sendo alimentado pela notificação de doenças que constam da lista de notificação compulsória, com o intuito de apoiar o processo de investigação e incentivar a análise das informações epidemiológicas coletadas.¹⁴

Dessa forma, surgem questionamentos sobre a influência de distúrbios glicêmicos na evolução e nos desfechos dos casos de TB, principalmente quanto à resposta terapêutica do paciente ao tratamento. Objetivando ratificar esta associação, esse projeto utilizou os resultados encontrados no RePORT-Brasil, validando-os utilizando a plataforma SINAN, para analisar o desfecho clínico dos pacientes portadores do *M. tuberculosis* diabéticos comparados aos não diabéticos.

Considerando o cenário brasileiro e global em que a tuberculose se encontra, somado à sua associação com a DM, torna-se importante estudar a influência que esse distúrbio glicêmico tem sobre o paciente portador de TB, principalmente a respeito do seu desfecho clínico. Já se compreende a existência da DM como fator de risco para um pior prognóstico do paciente e a sua influência no quadro clínico da tuberculose pulmonar. Diante disto, os resultados obtidos nesse estudo podem respaldar a adoção de novos métodos de prevenção, tratamento e contenção da doença nos casos de pacientes diabéticos, auxiliando, ainda, aos programas estaduais e nacional na inclusão de protocolos específicos para esses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar se a disglícemia influencia na resposta terapêutica de pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar se outras comorbidades poderiam influenciar no desfecho terapêutico de pacientes com TB.
- Caracterizar a população do estudo segundo variáveis clínicas, biológicas e sociodemográficas.
- Testar a influência da disglícemia na resposta terapêutica de pacientes com TB pulmonar ativa a partir de duas bases de dados distintas, RePORT-Brasil e SINAN.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definições

A tuberculose pulmonar (TB) é uma doença infecciosa causada, majoritariamente, pelo *Mycobacterium tuberculosis*.^{1,15} A condição afeta, principalmente, os pulmões, mas também pode ser vista na forma extrapulmonar. A infecção latente da *M. tuberculosis* é o reservatório da epidemia da doença, que precisa de um caso de origem para gerar partículas infecciosas. Essas partículas conseguem sobreviver em suspensão no ar e, ao serem inaladas pelo indivíduo, podem infectá-lo.¹⁶

A diabetes mellitus (DM) é um distúrbio glicêmico, caracterizado por hiperglicemia originada de irregularidades na secreção de insulina, na própria ação da insulina ou em ambos.¹⁷ A DM pode ser classificada em tipo 1, tipo 2, DM gestacional e tipos específicos decorrentes de outras causas, como: síndromes monogênicas, doenças na parte exócrina do pâncreas e a DM induzida, seja por drogas ou por processos químicos.^{17,18}

3.2 Epidemiologia da TB e DM

Foi estimado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que, em 2019, cerca de 10 milhões de indivíduos foram infectados pela TB. Desses, a maioria se localizava no Sudeste da Ásia (44%), África (25%) e no Ocidente Pacífico (18%).² Embora a região das Américas tenha tido uma porcentagem menor (2,9%), 0,1% a menos do que o ano de 2018, a incidência está aumentando lentamente, podendo ser um reflexo do crescimento dos casos no Brasil entre 2016 e 2019.^{1,2}

Se tratando das idades mais comumente notificadas, no Sudoeste da Ásia e Ocidente Pacífico estão os indivíduos acima dos 65 anos, enquanto na África notou-se maior incidência entre os adultos entre 45 e 54 anos e na América os adultos entre 35 e 44 anos. No Brasil, menos de 5% dos casos reportados foram de crianças.²

A DM é uma doença muito prevalente no mundo. A OMS estimou que, em 2014, havia pouco mais de 400 milhões de pacientes portadores da DM no mundo.¹⁹ A *International Diabetes Federation*, em 2017, indicou que o Brasil ocupava o quarto lugar na relação dos dez países com maior número de pessoas entre 20 e 79 anos

portadoras da diabetes. Em locais com poucos recursos, os portadores de DM tipo 1 possuem maior chance de óbito, seja por complicação metabólica ou por infecções, como a TB.¹⁸

Em um estudo indiano de 2014, verificou-se que mais de um quarto do total (29%) dos pacientes diagnosticados com TB eram portadores de DM. Desses indivíduos, a maioria era de homens e mais de 15% estava com a glicemia em jejum alterada.²⁰ O *Sustainable Development Goal* indicou que a DM é fator de risco significativa para o desenvolvimento da TB, mesmo que essa ligação ainda esteja sendo mais bem estabelecida.^{1,2}

3.3 Diagnóstico de TB e DM

O diagnóstico de TB é a melhor de forma de controle e prevenção da doença.^{1,2,21} Segundo a OMS, os critérios necessários para o diagnóstico são: quadro clínico e isolamento do *M. tuberculosis*.^{21,22}

A tosse produtiva por mais de uma semana, acompanhada ou não de dispneia, dor torácica e hemoptise, é o sintoma mais encontrado nos pacientes com TB. Além desta, há outros sintomas que podem vir associados, como febre, inapetência, perda de peso, sudorese noturna e fadiga.²²

Para fins de confirmação da doença, é preciso identificar o *M. tuberculosis* no paciente.²² Essa identificação pode ser feita por cultura do escarro ou por métodos mais recentes e específicos, como a baciloscopia do escarro, que detecta o bacilo álcool-ácido resistente (B.A.A.R).^{21,22} Caso esses exames não estejam disponíveis, ou em caso de esfregaço negativo, pode ser solicitado uma radiografia de tórax.²¹

Em 2010, a OMS assegurou o uso do ensaio Xpert® MTB/RIF como um grande avanço na detecção de TB e de TB resistente a rifampicina. Quando comparado à cultura, ele apresentou baixa sensibilidade e especificidade. Já em 2017, foi avaliado e recomendado o ensaio Xpert® MTB/RIF *Ultra* com sensibilidade de maior excelência. Na Índia, um novo ensaio molecular nominado Truenat® (MTB e MTB Plus) foi desenvolvido. O MTB e MTB Plus são recomendados como testes iniciais de diagnóstico da TB pulmonar e também na detecção de TB resistente a rifampicina.² Em contrapartida, embora sejam ensaios mais tecnológicos, não são universalmente

acessíveis, devido ao alto custo, dificultando seu uso em países remotos e de baixa ou média renda.²¹

Para o diagnóstico da DM, é preciso se atentar aos valores glicêmicos. Isso é importante, pois valores acima da referência, mas abaixo do valor de diagnóstico, indicam um caso de pré-diabetes.¹⁸ A DM, bem como a pré-diabetes, deve ser diagnosticada através de exames laboratoriais que meçam os valores de hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia em jejum (GJ) ou teste oral de tolerância a glicose (TOTG).^{18,23} No Brasil, os valores de referência e os critérios diagnósticos adotados são os da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).¹⁸ **(Tabela 1)**

Tabela 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM adotados pela SBD¹⁸

Status glicêmico	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)
Normoglicemia	< 100	< 140	-	< 5,7
Pré-diabetes	≥ 100 e < 126	≥ 140 e < 200	-	≥ 5,7 e < 6,5
Diabetes	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020
SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

3.4 Tratamento da TB e DM

Muitos estudos estão sendo realizados com o objetivo de melhorar o manejo dos pacientes com TB.¹⁵ No Brasil, o tratamento é padronizado de acordo com o Ministério da Saúde e compreende uma fase intensiva e uma fase de manutenção.⁷ Aos que são susceptíveis aos medicamentos, o esquema básico de tratamento consiste em quatro drogas: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, administrados por dois meses (fase intensiva). Após esse período, segue-se com administração da isoniazida e rifampicina por mais quatro meses (fase de manutenção).^{7,15}

O esquema se altera em casos de TB meningoencefálica e osteoarticular: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol continuam administradas por dois meses (fase

intensiva), no entanto, isoniazida e rifampicina seguem por mais dez meses (fase de manutenção).⁷

Já para os pacientes que possuem a TB resistente a medicamentos, o manejo é diferente. Para aqueles que possuem tuberculose confirmada, é susceptível a rifampicina, mas resistente a isoniazida, maneja-se a doença com rifampicina, etambutol, pirazinamida e levofloxacina por um período de seis meses. Nesses casos, não se recomenda estreptomicina ou outras drogas injetáveis, mas fluoroquinolonas podem ser adicionadas para maior sucesso do tratamento.^{15,24}

Por outro lado, para os indivíduos resistentes a rifampicina ou múltiplos resistentes, administra-se bedaquilina^{15,24} e delamanida associada a outras drogas.¹⁵ A terapia nesses casos pode ser de regime curto ou longo e, por isso, o tempo de duração do tratamento e os medicamentos que devem ou não ser combinados podem ser diferentes.²⁴

No caso dos pacientes portadores de diabetes, o manejo é variável de acordo com o tipo. Na DM tipo 1, o foco é diminuir a hiperglicemia do paciente, voltando-se, então, para esquemas de insulinoterapia. A maioria dos indivíduos devem ser tratados com múltiplas injeções de insulina prandial e basal, já que nesses casos o pâncreas do paciente produz pouca ou nenhuma insulina.^{18,23}

Pacientes que possuem o tipo 2 da DM, podem ser tratados com medicamentos, escolhidos de acordo com as características clínicas do indivíduo, insulinoterapia ou tratamento combinado.¹⁸ A metformina é o fármaco de preferência para iniciar o manejo farmacológico.^{18,23}

3.5 Associação entre Tuberculose Pulmonar e Diabetes Mellitus

A associação entre a TB e a DM está sendo estudada desde o século 20.^{5,6} Percebeu-se que a DM, tanto tipo 1 quanto o tipo 2, implica no aumento do risco de ativação da doença, bem como desfavorece os desfechos de tratamento da TB.⁹⁻¹¹

Estudos realizados nos últimos anos identificou o efeito da DM tipo 2 nos níveis de rifampicina, droga comumente utilizada no tratamento de indivíduos susceptíveis a ela, no sangue. No entanto, esses estudos ainda são frágeis, pois nem todos os pacientes demonstraram essa alteração. Em um estudo realizado no Brasil, no estado

do Pará, por exemplo, foi observado que a diabetes não promoveu significativa alteração na concentração sanguínea desse medicamento.²⁵

Em Hong Kong, na China, o programa nacional de tratamento identificou que a DM se associava mais aos sintomas torácicos e sistêmicos, em detrimento dos sintomas da TB em outros locais. Além disso, foi notado maior acometimento pulmonar e aumento da extensão da lesão nos pulmões. A DM, ainda nesse estudo, estava relacionada a maior incidência de efeitos adversos, porém, não foi identificada implicação de recidiva após o tratamento ter sido finalizado.²⁶

No que tange o tratamento das duas comorbidades, é importante considerar o fato da rifampicina ser um indutor do complexo enzimático P450, que acelera o metabolismo e diminui a concentração plasmática de vários fármacos, inclusive os hipoglicemiantes orais.^{7,27} Além disso, a isoniazida, outra droga usada nos esquemas para TB, pode diminuir a ação farmacodinâmica da metformina, um dos antidiabéticos mais usados no Brasil.⁷ Isto posto, caso não haja controle glicêmico do paciente diabético durante o tratamento da tuberculose, pode ser necessário optar pela utilização de insulina.²⁷

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo comparativo de série temporal realizado no período de junho de 2015 até junho de 2019.

4.2 Características da área de estudo

As áreas estudadas nesse estudo são áreas que se demonstraram representativas do Brasil no que diz respeito a incidência de tuberculose: Manaus (capital do estado do Amazonas, região Norte), Salvador (capital do estado da Bahia, região Nordeste) e Rio de Janeiro (capital do estado do Rio de Janeiro, região Sudeste). Em um estudo prévio foi demonstrado que a coorte do REPORT-Brasil é representativa da população brasileira ²⁸.

O Amazonas é o maior estado brasileiro.²⁹ Estimou-se que, em 2020, a sua população ultrapassou 4 milhões de habitantes. Ocupando o décimo oitavo lugar no ranking de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos estados do país, o Amazonas se localiza entre as últimas posições no ranking de Rendimento mensal per capita.²⁹ Foi estimado que a capital, Manaus, abrigaria mais da metade da população amazonense em 2020.²⁹ Os últimos censos verificaram que a cidade possuía pouco mais de 350 unidades do Sistema Único de Saúde (SUS).²⁹ De janeiro a agosto de 2020, o estado do Amazonas apresentou 1.923 novos casos de TB. Desses, 73,8% registrados em Manaus. Essa informação foi coletada pelo Programa Estadual de Controle da Tuberculose (PECT) que pertence à Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas (FVS-AM).³⁰

A Bahia é o estado com a costa litoral mais extensa do Brasil.²⁹ Caracterizada pela sua grande miscigenação, a população baiana já ultrapassou a marca de 14 milhões de pessoas; portanto, a quarta maior do país.²⁹ O estado ocupa o vigésimo segundo lugar no ranking de IDH e a vigésima colocação no ranking de Rendimento mensal per capita.²⁹ A capital, Salvador, abriga a maioria da população da Bahia.²⁹ O município, assim como Manaus, possui mais de 350 unidades SUS espalhadas em

seu território.²⁹ A Bahia é o terceiro lugar com maior carga de TB do Brasil. Anualmente, 4.500 novos casos são registrados, sendo que o abandono ao tratamento chega a mais de 6%.³¹

O Rio de Janeiro teve sua população estimada em mais de 17 milhões de pessoas em 2020.²⁹ Diferente do Amazonas e da Bahia, ele se encontra entre os quatro estados com maior IDH do país e entre os três com maior Renda mensal per capita.²⁹ A capital do estado, também nomeada Rio de Janeiro, é um grande centro político e cultural do país.²⁹ Sua população é a maior do estado e a segunda maior do Brasil. Quanto às unidades SUS, seu número ultrapassa 250 estabelecimentos.²⁹ Em 2019, a cidade do Rio de Janeiro notificou mais de 15 mil casos ao SINAN. Destes, mais da metade foram confirmados laboratorialmente. Quando comparada a Manaus e Salvador, ela lidera o número de casos notificados.³²

4.3 Fontes de dados

Nesse estudo foram utilizados os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes diagnosticados com tuberculose e inscritos no RePORT-Brasil e dados notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN):

4.3.1 Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brasil

Os centros de estudo do RePORT-Brasil se localizam em Manaus, Salvador e Rio de Janeiro, com um total de cinco unidades de saúde: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Clínica da Família Rinaldo Delamare e Secretaria de Saúde de Duque de Caxias (Rio de Janeiro), Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (Bahia) e Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (Amazonas). Esses centros representam a heterogeneidade da população e se encontram nas cidades brasileiras com maior carga de TB.¹³

Entre junho de 2015 e junho de 2019, 1.060 pessoas \geq 18 anos com TB pulmonar nova ou recorrente (com ou sem doença extrapulmonar) e escarro com cultura positiva foram inscritas. As informações epidemiológicas foram coletadas durante as visitas no

início do estudo, durante e no final do tratamento e até 24 meses após a inscrição. Isso incluiu sexo, idade, raça/cor autorreferida, peso, altura, escolaridade, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas e tabagismo, presença de comorbidades e sorologia para HIV. Além disso, foram realizados testes de hemoglobina glicada (HbA1c), radiografia de tórax, teste de sensibilidade a medicamentos anti-TB e contagem de CD4 (se HIV positivo). No RePORT-Brasil, o resultado do tratamento foi registrado na última visita do estudo (24 meses após o início do tratamento). Para este estudo, 434 participantes ainda não haviam completado sua visita de 24 meses, então a análise dos resultados do tratamento não incluiu esses participantes. Todos os dados foram inseridos em um software para gerenciamento de dados (*Research Electronic Data Capture* [REDCap]) e armazenados no centro de coordenação de dados do RePORT-Brasil no *Vanderbilt University Medical Center*. O banco de dados foi monitorado continuamente quanto à qualidade e integridade dos dados e atualizado conforme apropriado.

4.3.2 Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

O SINAN é um sistema de notificação e investigação de doenças transmissíveis de notificação compulsória implantado, apoiado e mantido pelo Ministério da Saúde Brasileiro.¹⁴ De forma gradual, desde 1993 que a notificação de doenças, como a TB, é realizada no Brasil. Em 1998, o uso do SINAN foi regulamentado e sua alimentação declarada obrigatória.¹⁴ Sua utilização contribui para traçar a epidemiologia de determinadas áreas geográficas, tornando-se uma ferramenta importante para a construção de intervenções na saúde.¹⁴ A lista de doenças de notificação compulsória é regulamentada pela Portaria no. 204 de 17/02/2016 em todo território nacional. Entretanto, os estados e municípios têm autonomia para incluir doenças/agravos do seu interesse.¹⁴

Dados de 455.873 pacientes com TB foram notificados ao SINAN entre 2015 e 2019 no Amazonas, Bahia e Rio de Janeiro. Os casos de TB foram diagnosticados por um ou mais dos seguintes critérios: (a) fatores clínicos e epidemiológicos (diagnóstico presuntivo), (b) bacteriologia (esfregaço de escarro positivo) ou cultura positiva, (c) GeneXpert MTB RIF, (d) radiografia de tórax ou (e) no caso de TB extrapulmonar, por histopatologia, sendo que os detalhes do diagnóstico estão descritos no Manual de

Recomendações para o Controle da TB no Brasil.⁷ Após o diagnóstico de TB, as informações coletadas na entrevista de avaliação e os resultados laboratoriais foram registrados em formulário padronizado que incluía a forma clínica da TB, características individuais (sexo, idade, raça/cor, escolaridade, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas, tabagismo, condições e doenças associadas), presença de coinfeção TB-HIV, resultados de exames, resultado do tratamento anti-TB, entre outros.⁷

4.4 Variáveis do estudo

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo (masculino ou feminino), raça/cor (branco, negro, pardo, asiático ou indígena), faixa etária (média intervalo interquartil [IQR]), alfabetizado (sim ou não), comorbidades (câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, asma, doença renal, hipertensão arterial, outros ou não há comorbidades), diabetes (sim ou não), HIV positivo (sim ou não), terapia retroviral (sim ou não, a frequência de tratamento antirretroviral (TARV) foi calculada entre as pessoas que vivem com HIV), consumo de álcool (sim ou não, qualquer consumo anterior ou atual de álcool), uso de drogas ilícitas (sim ou não, consumo passado ou atual de drogas ilícitas: maconha, cocaína, heroína ou crack), tabagismo (sim ou não, anterior ou atual), história de tuberculose (sim ou não), radiografia de tórax anormal (sim ou não), tipo de tuberculose (pulmonar, extrapulmonar ou pulmonar e extrapulmonar), teste de susceptibilidade a drogas (rifampicina resistente, isoniazida resistente, rifampicina-isoniazida resistente, resistente a qualquer droga, que seria qualquer resistência a drogas anti-tuberculose, exceto rifampicina e isoniazida: pirazinamida, etambutol, estreptomicina, canamicina, etionamida, ou multidrogas, TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que são resistentes a pelo menos rifampicina e isoniazida), tratamento diretamente observado (sim ou não), desfecho de tratamento (cura, falha, recidiva, morte, perda de acompanhamento ou transferido).

Para este estudo, um desfecho favorável do tratamento foi definido como cura ou tratamento completo e um desfecho desfavorável foi definido como falha do tratamento, perda de seguimento ou óbito durante o tratamento. As definições de cura, tratamento completo, perda de seguimento, morte e falha corresponderam às do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. **(Quadro 1)**⁷

Quadro 1 – Definições dos desfechos do tratamento para Tuberculose Pulmonar (TB) no Brasil⁷

Tipo do desfecho do tratamento	Desfecho do tratamento	Definição
Favorável	Cura	Paciente que apresentar duas baciloscopias negativas, sendo uma em qualquer mês de acompanhamento e outra ao final do tratamento. Para os casos com necessidade de aumentar o tempo de tratamento, serão considerados os dois últimos meses. Para a alta por cura também considera o indivíduo que completou o tratamento sem evidência de falência e teve alta com base em critérios clínicos e radiológicos, por impossibilidade de realizar os exames de baciloscopia.
	Tratamento Completo	Paciente que completar todo o tratamento conforme o recomendado (tempo e doses), sem evidência de falência e obteve alta com base em critérios clínicos e radiológicos.
Desfavorável	Perda de seguimento	Paciente que não compareceu à unidade por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista de retorno. Nos casos de tratamento supervisionado, o período de 30 dias é contado a partir da última data da administração do medicamento.
	Morte	Indivíduo que evoluiu para óbito durante o tratamento.
	Falha	Persistência da baciloscopia de escarro positiva ao final do tratamento; doentes que no início do tratamento apresentavam baciloscopia fortemente positiva (++ ou ++++) e mantiveram essa situação até o 4º mês; baciloscopia positiva inicial seguida de negatificação e de novos resultados positivos por 2 meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento.
	Transferência	Quando o paciente é transferido para outro serviço de saúde.

Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2019)

4.5 Plano de Análise

Todas as análises foram pré-especificadas. As variáveis qualitativas categóricas foram comparadas usando um teste qui-quadrado de Pearson bilateral (com correção de Yates) ou o teste bicaudal de Fisher em tabelas 2x3 ou 2x2, respectivamente. As variáveis quantitativas foram comparadas usando o teste *U* de Mann Whitney. A análise de regressão logística e modelos de efeitos mistos foram realizados, em cortes do RePORT-Brasil e do SINAN, para identificar associações independentes entre características clínicas de pacientes com TB e desfechos desfavoráveis ao tratamento anti-TB. O modelo de efeitos mistos incluiu a variável "estados brasileiros" como um efeito aleatório para evitar possível viés de seleção, já que os participantes do RePORT-Brasil também foram notificados e fazem parte do conjunto de dados do SINAN. Os resultados de ambas as abordagens de regressão foram apresentados em

termos de estimativas pontuais e intervalos de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.6 Aspectos Éticos

O protocolo de pesquisa foi postado na Plataforma Brasil a fim de ser avaliados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Maternidade Climério de Oliveira - UFBA (CAAE: 25102414.3.2009.5543). O projeto foi aprovado através do Parecer consubstanciado número 3.320.299 de 12/05/2019 (Anexo A).

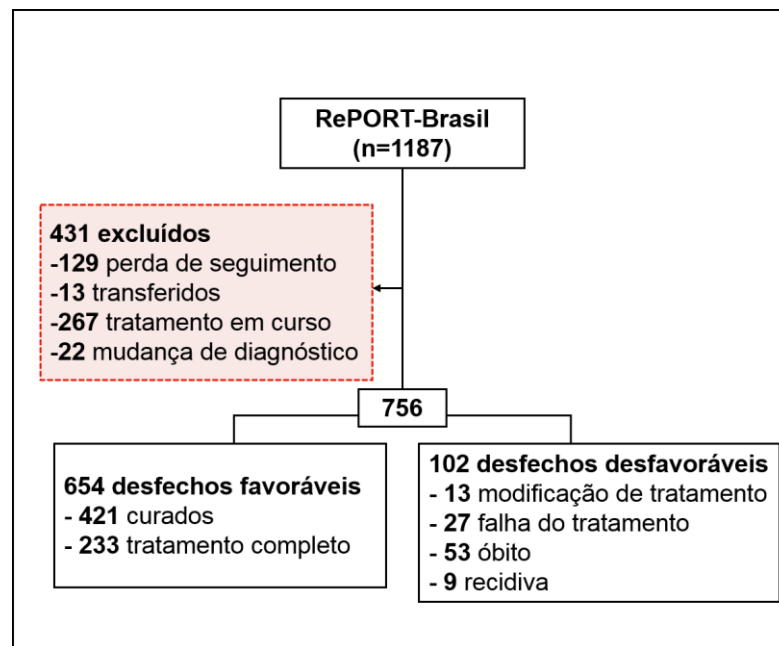
Todos os pacientes foram incluídos mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes da pesquisa tiveram a liberdade de recusar a participação ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e sem prejuízo ao seu cuidado. Os pesquisadores garantiram sigilo em relação à identidade dos participantes. A pesquisa foi conduzida segundo a resolução 466/12 do CONEP – CNS/MS. Os resultados da pesquisa serão divulgados em eventos e periódicos científicos.

5 RESULTADOS

5.1 Fatores associados aos resultados do tratamento da tuberculose no RePORT-Brasil

A Coorte do RePORT incluiu 756 pacientes com tuberculose que foram tratados com medicamentos anti-tuberculose por pelo menos seis meses. Os pacientes foram agrupados de acordo com os resultados do tratamento: resultados favoráveis (n= 654, 86,5%) e desfavoráveis (n = 102, 13,5%). **(Figura 1)**

Figura 1 – Fluxograma de pacientes com TB incluídos e excluídos do RePORT-Brasil. Brasil, 2015-2019



A mediana de idade dos pacientes registrados no RePORT foi de 36 anos [(IQR): 25-49] e 38 anos [(IQR): 27-52], para desfecho favorável e desfavorável, respectivamente. A maioria dos participantes do estudo era do sexo masculino em ambos os grupos, 63,5% e 69,6%, respectivamente. Pacientes com desfechos desfavoráveis relataram com maior frequência tabagismo atual (64,7%), etilismo (92,2%), e uso de drogas ilícitas (43,1%), todos com significância estatística (p-valor < 0,05). Estes pacientes também apresentaram maior frequência de resistência à isoniazida (13,1% versus 5,2%) ou rifampicina (8,1% versus 1,7%), multirresistência (6,1% versus 1,4%), diabetes (36,3% versus 19,6%) e infecção pelo HIV (44,6% versus 15,5%) quando comparados aos desfechos favoráveis, todos com significância

estatística (p -valor $< 0,05$). Em contraste, pessoas com desfechos desfavoráveis apresentaram níveis mais baixos de hemoglobina [10,6 g/dL (IQR: 8,98-12,4)] comparadas àquelas com desfechos favoráveis [12,2 g/dL (IQR: 10,9-13,4)], $p < 0,001$ (Tabela 2).

Tabela 2 – Características dos pacientes com Tuberculose Pulmonar registrados na Coorte do RePORT-Brasil por resultados de tratamento. Brasil, 2015 a 2019

Características	Desfavoráveis (n=102)	Favoráveis (n=654)	Valor de p
Masculino, n (%)	71 (69,6)	415 (63,5)	0,267
Idade, mediana (IQR)	38 (27,0-52,0)	36 (25,0-49,0)	0,208
Raça/cor, n (%)			0,050*
Branco	18 (17,6)	147 (22,5)	
Negro	22 (21,6)	168 (25,7)	
Asiático	0 (0,0)	4 (0,6)	
Pardo	57 (55,9)	325 (49,8)	
Indígena	5 (4,9)	9 (1,4)	
Analfabeto, n (%)	97 (95,1)	626 (95,7)	0,793
Tabagista n (%)	66 (64,7)	317 (48,5)	0,030
Consumo de álcool, n (%)	94 (92,2)	537 (82,1)	0,010
Uso de Drogas ilícitas, n (%)	44 (43,1)	176 (26,9)	0,001
História de tuberculose, n (%)	17 (16,8)	110 (16,9)	1
Tipo de TB, n (%)^a			0,235**
PTB	87 (85,3)	585 (89,4)	
PTB+EPTB	15 (14,7)	69 (10,6)	
Radiografia anormal, n (%)	95 (93,1)	639 (97,7)	0,020
Esfregaço positivo, n (%)	81 (79,4)	528 (80,7)	0,788
Resistência, n (%)			
Isoniazida	13 (13,1)	33 (5,2)	0,006
Rifampicina	8 (8,1)	11 (1,7)	0,002
Qualquer droga	11 (11,1)	71 (11,1)	1
Multidrogas	6 (6,1)	9 (1,4)	0,009
TDO, n (%)	53 (51,9)	368 (56,3)	0,543
Glicemia, n (%)			
Diabetes	37 (36,3)	128 (19,6)	0,003
Pré-diabetes	25 (24,5)	230 (35,2)	0,43
Normoglicemia***	40 (39,2)	296 (45,3)	-
Disglicemia, n (%)	62 (60,8)	358 (54,7)	0,284
Uso de Metformina, n (%)^b	2 (5,4)	9 (7,0)	0,516
Hemoglobina (g/dL), med. (IQR)	10,6 (8,98-12,4)	12,2 (10,95-13,4)	<0,001
HbA1c (%), mediana (IQR)	6 (5,4-6,8)	5,7 (5,4-6,2)	0,054
HIV +, n (%)	45 (44,6)	100 (15,5)	<0,001
TARV, n (%)	13 (28,9)	34 (33,7)	0,702
Hipertensão, n (%)	11 (10,8)	56 (8,6)	0,455

Outras comorbidades, n (%)	13 (12,7)	32 (4,9)	<0,001
-----------------------------------	-----------	----------	------------------

Abreviações: TB: Tuberculose. PTB: TB pulmonar. EPTB: TB extrapulmonar. TDO: Tratamento Diretamente Observado. HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. TARV: tratamento antirretroviral. IQR: Intervalo interquartil.

*A característica “raça/cor” não é uma variável relevante para o objetivo do estudo, portanto, o seu valor de p foi calculado pelo grupo como um todo.

**A variável “Tipo de TB” não teve em suas subdivisões valores estatisticamente significantes, por isso, o valor de p foi calculado pelo grupo como um todo.

***A normoglicemia foi usada como referência para os cálculos dos valores de p de disglícemia, diabetes e pré-diabetes, logo, ele não pode ser comparado com ele mesmo.

^aTodos os indivíduos arrolados na coorte RePORT tinham o diagnóstico de tuberculose pulmonar, em alguns casos com presença em outras localizações anatômicas. ^bA frequência de uso de metformina foi calculada apenas em pacientes com diabetes.

Além disso, não foram encontradas diferenças na frequência de indivíduos de acordo com o *status* glicêmico entre os participantes que tinham TB susceptíveis às drogas e aqueles que tinham TB multirresistente. **(Tabela 3)**

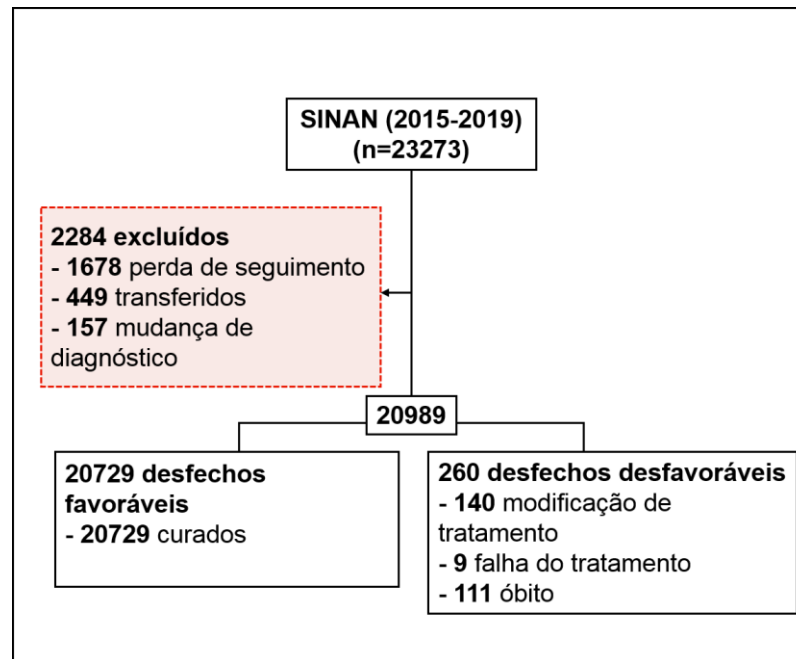
Tabela 3 – *Status* glicêmico dos casos de TB na coorte do RePORT-Brasil segundo resistência a medicamentos ou susceptibilidade. Brasil, 2015-2019

Status glicêmico	Resistência a multidrogas	Susceptíveis às drogas	Valor de P
RePORT-Brasil	n = 15	n = 721	
Disglícemia - n (%)	9 (60,0)	402 (55,8)	0,799
Diabetes - n (%)	4 (26,7)	156 (21,6)	0,633
Pré-diabetes - n (%)	5 (33,3)	246 (34,1)	0,899
Normoglicemia - n (%)	6 (40,0)	319 (44,2)	Referência*

*A normoglicemia foi usada como referência para os cálculos dos valores de p de disglícemia, diabetes e pré-diabetes.

5.2 Determinantes do desfecho do tratamento da TB no Sistema Nacional de Notificação de Doenças (SINAN)

A coorte do SINAN consistiu em dados também coletados de 2015 a 2019. Nesse estudo, 20.989 pacientes com TB foram notificados nos locais onde estão localizados o estudo do RePORT. **(Figura 2)**

Figura 2 – Fluxograma de pacientes com TB incluídos e excluídos no SINAN. Brasil, 2015-2019

Os homens representaram mais de 60% dos pacientes em ambos os grupos (resultados desfavoráveis e favoráveis), sendo que os pacientes com resultados desfavoráveis eram mais velhos (45 anos, IQR: 32-58, $p < 0,001$), relataram fumar com mais frequência (30,0% versus 18,0%), maior consumo de álcool (23,3% versus 13,1%), uso de drogas ilícitas (17,8% versus 9,6%) e menor adesão ao tratamento antirretroviral (TARV) (50,0% versus 64,3%) do que aqueles com evolução favorável, todos com significância estatística (p -valor $< 0,05$). **(Tabela 4)**

Tabela 4 – Características dos pacientes com TB na Coorte do SINAN por desfecho de tratamento. Brasil, 2015 a 2019.

Características	Desfavoráveis (n=260)	Favoráveis (n=23747)	Valor de p
Masculino, n (%)	177 (68,1)	13010 (62,8)	0,082
Idade, mediana (IQR)	39 (32,0-49,0)	38 (28,0-52,0)	0,217
Raça/cor, n (%)			0,674*
Branco	64 (26,7)	5116 (26,4)	
Negro	56 (23,3)	3495 (18,1)	
Asiático	4 (1,7)	170 (0,9)	
Pardo	116 (48,3)	10500 (54,3)	
Indígena	0 (0,0)	62 (0,3)	
Analfabeto, n (%)	35 (19,1)	2422 (15,3)	0,147
Tabagista, n (%)	68 (30,0)	3540 (18,0)	<0,001

Consumo de álcool, n (%)	53 (23,3)	2600 (13,1)	<0,001
Uso de Drogas ilícitas, n (%)	40 (17,8)	1873 (9,6)	<0,001
História de tuberculose, n (%)	101 (38,8)	3209 (15,5)	<0,001
Tipo de TB, n (%)^a			0,107*
PTB	247 (95,0)	20071 (96,8)	
EPTB	4 (1,5)	117 (0,6)	
PTB+EPTB	9 (3,5)	541 (2,6)	
Radiografia anormal, n (%)	220 (97,8)	17914 (97,3)	1
Esfregaço positivo, n (%)	157 (80,9)	10718 (76,3)	0,150
Cultura positiva, n (%)	116 (85,9)	5877 (71,2)	<0,001
Resistência, n (%)			<0,001
Isoniazida	34 (13,7)	76 (0,3)	<0,001
Rifampicina	7 (2,7)	9 (0,03)	<0,001
Qualquer droga	40 (15,4)	145 (55,8)	<0,001
Multidrogas	12 (4,6)	13 (0,05)	<0,001
TDO, n (%)	112 (64,7)	10107 (60,6)	0,275
Diabetes, n (%)	36 (15,4)	2066 (10,4)	0,015
Infecção por HIV, n (%)	46 (21,3)	1906 (10,6)	<0,001
TARV, n (%)	23 (50,0)	1225 (64,3)	0,009
Hipertensão, n (%)	5 (1,9)	567 (2,7)	0,564
Outras comorbidades, n (%)	23 (9,1)	804 (4,0)	<0,001

Abreviações: TB: Tuberculose. PTB: TB pulmonar. EPTB: TB extrapulmonar. TDO: Tratamento Diretamente Observado. HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. TARV: tratamento antirretroviral. IQR: Intervalo interquartil.

*As características “raça/cor” e “Tipo de TB” não tiveram em suas subdivisões valores estatisticamente significantes, por isso, o valor de p foi calculado pelo grupo como um todo.

^aTodos os indivíduos relatados ao SINAN tinham o diagnóstico de tuberculose pulmonar, em alguns casos com presença em outras localizações anatômicas.

Ademais, ao comparar a frequência de indivíduos com TB, de acordo com o seu *status* glicêmico, por resistência a multidrogas e susceptibilidade aos medicamentos, não houve diferença estatisticamente significativa. **(Tabela 5)**

Tabela 5 – *Status* glicêmico dos casos de TB na coorte do SINAN segundo resistência a medicamentos ou susceptibilidade. Brasil, 2015-2019.

Status glicêmico	Resistência a multidrogas	Susceptíveis às drogas	Valor de P
SINAN	n = 24	n = 11159	
Diabetes - n (%)	14 (56,0)	6000 (53,8)	0,823
Normoglicemia - n (%)	11 (44,0)	5159 (46,2)	Referência*

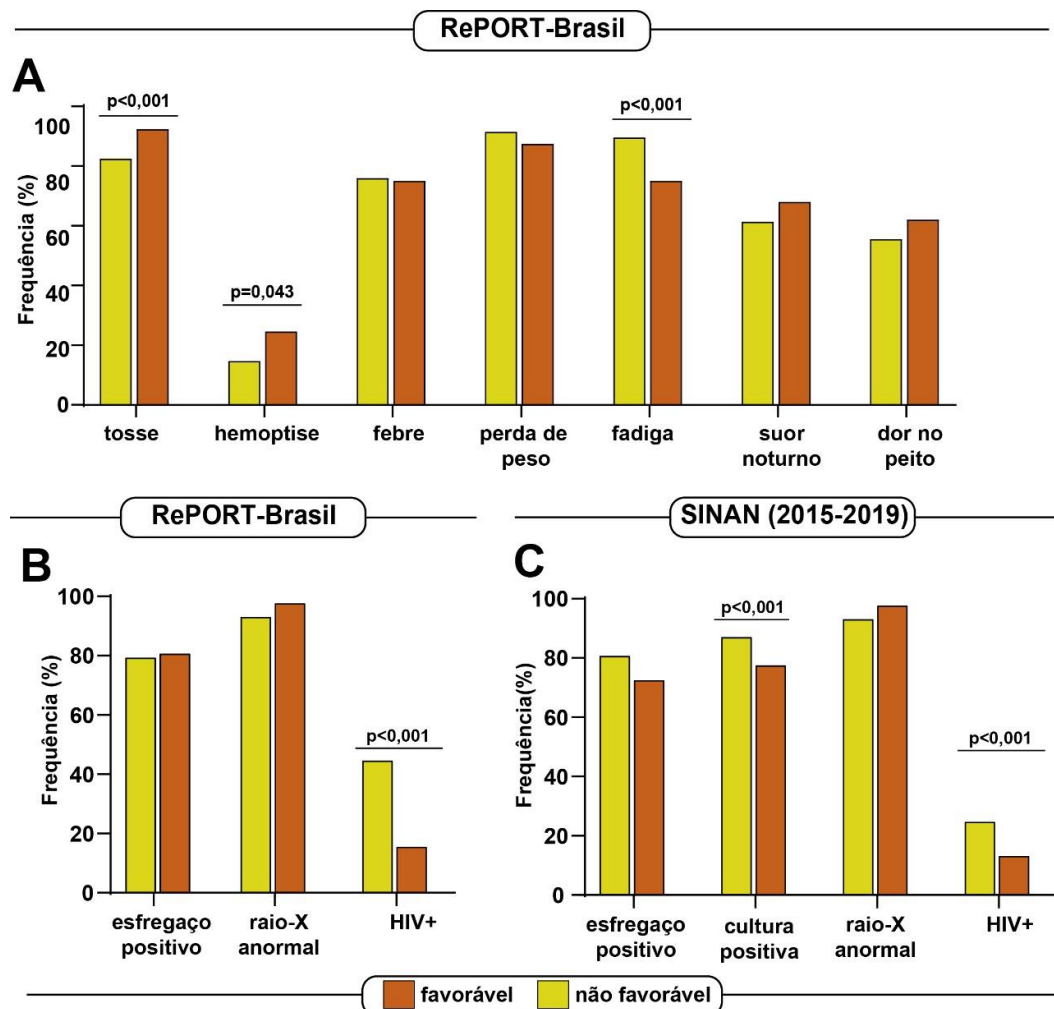
*A normoglicemia foi usada como referência para o cálculos do valor de p de diabetes.

5.3 Características clínicas dos pacientes com TB e os desfechos do tratamento

Em relação ao RePORT-Brasil, no que concerne a apresentação clínica da TB no início do estudo, os pacientes que desenvolveram desfechos desfavoráveis com mais frequência viviam com HIV ($p < 0,001$) e apresentavam fadiga ($p < 0,001$), enquanto aqueles que experimentaram um desfecho favorável do tratamento mais frequentemente apresentavam tosse ($p < 0,001$) e hemoptise ($p = 0,043$). (**Figura 3A e B**).

Por outro lado, analisando os pacientes notificados no SINAN, desfecho desfavorável foi associado a TB anterior, cultura positiva, diabetes, coinfeção por HIV e outras comorbidades, todos com significância estatística. (**Tabela 4 e Figura 3C**)

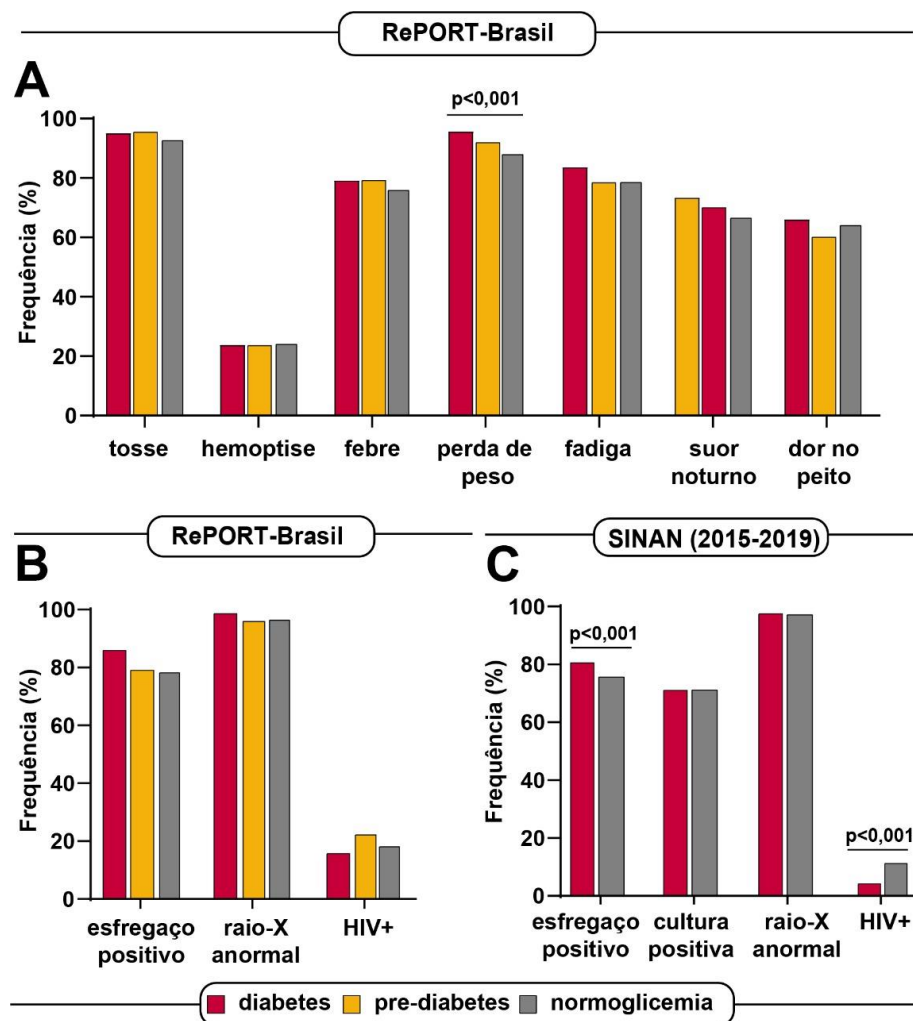
Figura 3 - Frequência das características clínicas dos pacientes com TB das coortes RePORT-Brasil e SINAN por desfecho do tratamento. Brasil, 2015-2019.



5.4 Características clínicas dos pacientes com TB x *Status* glicêmico

Além disso, foi avaliado o impacto do estado glicêmico na apresentação clínica da TB pelos participantes do estudo em ambas as coortes. Em pacientes do RePORT-Brasil, a perda de peso foi mais comumente observada naqueles com diabetes quando comparados àqueles com pré-diabetes ou normoglicemia ($p < 0,001$). No SINAN, houve maior proporção de pacientes com TB com disglucemia apresentando esfregaço positivo no início do estudo do que naqueles com normoglicemia ($p < 0,001$). Ademais, a frequência de infecção pelo HIV foi maior nos pacientes normoglicêmicos do grupo inscrito no SINAN ($p < 0,001$). (Figura 4).

Figura 4 – Frequência das características clínicas dos pacientes com TB das coortes RePORT-Brasil e SINAN por *status* glicêmico. Brasil, 2015-2019.



5.5 Mortalidade durante o tratamento da tuberculose

No estudo do RePORT-Brasil, quando se comparou os pacientes com resultados favoráveis (n = 674) com aqueles que morreram durante o tratamento da TB (n = 55), percebeu-se que a mortalidade foi maior no sexo masculino (78,2%), aumento da idade [40 anos (IQR): 30-58], raça/cor parda (61,8%), tabagismo (67,3%) e uso de drogas ilícitas (41,8%), todos com significância estatística. Ao se observar a resistência à medicamentos, notou-se relação entre esse desfecho à resistência à isoniazida, rifampicina e multirresistência (p-valor < 0,05). Além disto, infecção por HIV, diabetes, concentrações mais baixas de hemoglobina [morte: 9,45 g / dL, (IQR): 7,95-10,99; cura: 12,2, (IQR): 11-13,4, p <0,001] e valores mais elevados de HbA1c [morte: 6,2%, (IQR): 5,2-7,1; cura: 5,7%, (IQR): 5,4-6,2, p < 0,001] também estiveram associados a morte durante o tratamento da TB. **(Tabela 6)**

Tabela 6 – Características dos pacientes que evoluíram para óbito por Tuberculose Pulmonar registrados na Coorte do RePORT-Brasil e resultado favorável do tratamento. Brasil, 2015 a 2019

Características	Morte (n=55)	Favorável (n=674)	Valor de p
Masculino, n (%)	43 (78,2)	429 (63,6)	0,039
Idade, mediana (IQR)	40 (30,0-58,0)	36 (25,0-49,0)	0,002
Raça/cor, n (%)			0,028*
Branco	10 (18,2)	152 (22,6)	
Negro	8 (14,5)	172 (25,6)	
Asiático	0 (0,0)	4 (0,6)	
Pardo	34 (61,8)	336 (49,9)	
Indígena	3 (5,5)	9 (1,3)	
Analfabeto, n (%)	52 (94,5)	645 (95,7)	0,727
Tabagista, n (%)	37 (67,3)	328 (48,7)	0,011
Consumo de álcool, n (%)	48 (87,3)	550 (81,6)	0,363
Uso de Drogas ilícitas, n (%)	23 (41,8)	180 (26,7)	0,019
História de tuberculose, n (%)	11 (20,4)	117 (17,5)	0,58
Tipo de TB, n (%)^a			1
PTB	50 (90,9)	604 (89,6)	
PTB+EPTB	5 (9,1)	70 (10,4)	
Radiografia anormal, n (%)	50 (90,9)	658 (97,6)	0,102
Esfregaço positivo, n (%)	45 (83,3)	540 (80,2)	0,722
Resistência, n (%)			<0,001
Isoniazida	7 (14,0)	33 (5,1)	
Rifampicina	5 (10,0)	11 (1,7)	
Qualquer droga	6 (12,0)	72 (11,2)	
Multidrogas	3 (6,0)	9 (1,4)	
Status glicêmico, n (%)			

Diabetes	22 (40,0)	131 (19,6)	0,005
Pré-diabetes	13 (23,6)	235 (35,1)	0,719
Normoglicemia**	20 (36,4)	303 (45,3)	-
Disglicemia n (%)	35 (63,6)	366 (54,7)	0,208
Hemoglobina (g/dL), med (IQR)	9,45 (7,95-10,99)	12,2 (11,0-13,4)	<0,001
HbA1c (%), med (IQR)	6,2 (5,2-7,1)	5,7 (5,4-6,2)	0,016
HIV+, n (%)	31 (56,4)	102 (15,3)	<0,001
TARV, n (%)	8 (25,8)	35 (34,0)	0,511
Hipertensão, n (%)	8 (14,5)	59 (8,8)	0,149
Outras comorbidades, n (%)	9 (12,7)	32 (4,9)	0,012

Abreviações: TB: Tuberculose. PTB: TB pulmonar. EPTB: TB extrapulmonar. HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. TARV: tratamento antirretroviral. IQR: Intervalo interquartil.

*A característica “raça/cor” não é uma variável relevante para o objetivo do estudo, portanto, o seu valor de p foi calculado pelo grupo como um todo.

**A normoglicemia foi usada como referência para os cálculos dos valores de p de disglicemia, diabetes e pré-diabetes, logo, ele não pode ser comparado com ele mesmo.

^aTodos os indivíduos arrolados na coorte RePORT tinham o diagnóstico de tuberculose pulmonar, em alguns casos com presença em outras localizações anatômicas.

No estudo do SINAN, percebeu-se que os pacientes tratados com sucesso eram mais jovens, menos propensos a relatar tabagismo, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas, infecção por HIV e outras comorbidades em comparação com aqueles que morreram durante o tratamento da TB, todos com significância estatística (p-valor < 0,05). Ao analisar a resistência a medicamentos, observou-se que os pacientes que obtiveram o desfecho “morte” apresentaram maior resistência a isoniazida (21,6%), rifampicina (2,7%), qualquer droga (28,8%) e multidrogas (8,1%), todos com p-valor estatisticamente relevante. Além disso, notou-se que os indivíduos que tiveram esse mesmo desfecho apresentaram maior frequência de diabetes (18,9%) e menor frequência de uso de TARV (48,3%) quando comparados ao desfecho favorável, 10,4% e 64,2%, respectivamente (p-valor < 0,05). **(Tabela 7)**

Tabela 7 – Características dos pacientes que evoluíram para óbito por Tuberculose Pulmonar na coorte do SINAN e desfecho favorável do tratamento. Brasil, 2015-2019

Características	Morte (n=111)	Favorável (n=23747)	Valor de p
Masculino, n (%)	80 (72,1)	13010 (62,8)	0,050
Idade, mediana (IQR)	48 (35,0-62,0)	40 (28,0-54,0)	<0,001
Raça/cor, n (%)			0,883*
Branco	26 (26,0)	5116 (26,4)	
Negro	19 (19,0)	3495 (18,1)	
Asiático	2 (2,0)	170 (0,9)	
Pardo	53 (53,0)	10500 (54,3)	
Indígena	0 (0,0)	62 (0,3)	

Analfabeto, n (%)	15 (21,7)	2422 (15,3)	0,134
Tabagista, n (%)	28 (31,5)	3540 (18,0)	<0,001
Consumo de álcool, n (%)	22 (25,3)	2600 (13,1)	0,002
Uso de Drogas ilícitas, n (%)	16 (17,8)	1873 (9,6)	0,018
História de tuberculose, n (%)	50 (45,0)	3209 (15,5)	<0,001
Tipo de TB, n (%)^a			0,185*
PTB	105 (94,6)	20071 (96,8)	
EPTB	1 (0,9)	117 (0,6)	
PTB+EPTB	5 (4,5)	541 (2,6)	
Radiografia anormal, n (%)	92 (97,9)	17914 (97,3)	1
Esfregaço positivo, n (%)	53 (68,8)	10718 (76,3)	0,136
Cultura positiva, n (%)	29 (85,3)	5877 (71,2)	0,086
Resistência, n (%)			<0,001
Isoniazida	24 (21,6)	76 (0,3)	<0,001
Rifampicina	3 (2,7)	9 (0,03)	<0,001
Qualquer droga	32 (28,8)	145 (55,8)	<0,001
Multidrogas	9 (8,1)	13 (0,05)	<0,001
TDO, n (%)	34 (54,8)	10107 (60,6)	0,365
Diabetes, n (%)	18 (18,9)	2066 (10,4)	0,011
Infecção por HIV, n (%)	26 (31,3)	1906 (10,6)	<0,001
TARV, n (%)	14 (48,3)	1225 (64,2)	0,001
Hipertensão, n (%)	4 (3,6)	567 (2,7)	0,550
Outras comorbidades, n (%)	10 (9,6)	804 (4,0)	0,009

Abreviações: TB: Tuberculose. PTB: TB pulmonar. EPTB: TB extrapulmonar. TDO: Tratamento Diretamente Observado. HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. TARV: tratamento antirretroviral. IQR: Intervalo interquartil.

*As características “raça/cor” e “Tipo de TB” não tiveram em suas subdivisões valores estatisticamente significantes, por isso, o valor de p foi calculado pelo grupo como um todo.

^aTodos os indivíduos arrolados na coorte RePORT tinham o diagnóstico de tuberculose pulmonar, em alguns casos com presença em outras localizações anatômicas.

6 DISCUSSÃO

Recentemente, houve um maior reconhecimento da DM como um fator de risco importante para o desenvolvimento da TB ativa e para possíveis resultados desfavoráveis no tratamento da TB^{5,33,34}. À medida que a prevalência de DM aumenta¹⁸, particularmente em países em desenvolvimento, é necessário determinar o impacto dessa sindemia na saúde pública em grandes populações. Esse estudo analisou dados de pacientes com TB em duas fontes de dados, uma coorte (RePORT-Brasil) e o Sistema de Notificação de Doenças (SINAN) nos estados brasileiros do Amazonas, Bahia e Rio de Janeiro, no mesmo período, para determinar o impacto da DM nos resultados do tratamento da TB em uma população brasileira.

O perfil dos pacientes inscritos no RePORT-Brasil e dos reportados pelo SINAN foi semelhante. Os pacientes, em ambas as bases de dados, caracterizaram-se por maioria do sexo masculino, dado encontrado também em outros estudos^{35,36}, apresentando significantes diferenças entre os sexos, embora tenham percebido que as mulheres lideram o número de TB extrapulmonar. A idade entre 38 e 48 anos dos pacientes desse estudo ratifica o que foi demonstrado em outras análises^{35,36}, que também associam indivíduos acima dos 40 anos com maior prevalência de diabetes mellitus³⁷.

Além disso, nesse estudo, encontrou-se maior frequência de indivíduos tabagistas, que faziam consumo de álcool e drogas, fatores de riscos conhecidos para a TB³⁸. O tabagismo diminui os movimentos ciliares e a resposta imune, tornando esses indivíduos mais vulneráveis à infecção, além de aumentar a mortalidade. Embora o consumo de álcool seja um fator de risco conhecido, sua relação com a TB ainda não é consolidada, surgindo questionamentos se seria por causa da substância em si, das consequências do consumo ou de fatores sociais, tais como: desnutrição, aglomeração, falta de acessibilidade, entre outros. De maneira geral, estudos apontam que o álcool também interfere na imunidade do indivíduo, tornando-os mais susceptíveis a desenvolver a doença.³⁸ A associação entre o uso do drogas e a TB envolve vários fatores políticos e sociais, principalmente na sua transmissão. O estilo de vida desses usuários, compartilhamento de materiais, tosse constante e

desnutrição são alguns dos elementos que tornam as drogas uma ameaça importante à infecção por *M. tuberculosis*.

O uso de álcool, tabaco e drogas ilícitas e infecção por HIV foram consistentemente associados a resultados ruins nos dois bancos de dados analisados, o que já foi constatado em estudos prévios³⁹. Porém, difere de outros estudos⁴⁰, que excluíram pacientes HIV positivos, alegando interferência da terapia antirretroviral na resistência insulínica, e não obtiveram relevância estatística nas demais variáveis. Em relação ao tabaco, estudos demonstraram que pacientes com histórico ou uso atual da substância estão mais expostos a falha do tratamento da TB do que aqueles que nunca fumaram. Além disto, quando se faz uma associação tabaco-álcool, aumenta o risco de desfechos desfavoráveis, evidenciando a necessidade da redução do consumo de ambos durante o tratamento da TB.⁴¹

As análises do RePORT-Brasil também identificaram a resistência a outras drogas, anemia e radiografia de tórax normal como fatores associados a piores resultados. Esta observação pode ser devida ao fato de que o RePORT realiza coleta sistemática desses testes, o que coincide com achados de outros estudos^{42,43}. Estes outros estudos demonstraram que embora o impacto da anemia em pacientes com Tuberculose-Diabetes Mellitus ainda necessite de mais investigações, esta deficiência é frequentemente encontrada nesses indivíduos, o que provavelmente afeta a detecção da hemoglobina glicada (HbA1c), contribuindo para diagnósticos tardios de DM. Em relação a radiografia de tórax normal, não encontrou-se associação entre DM e apresentação negativa da radiografia de tórax, inclusive em outras investigações realizadas.⁴³

Além dos fatores acima, encontrou-se uma associação entre níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) e modificação do tratamento, falha do tratamento e morte, quando comparados com os níveis de HbA1c entre pacientes com TB que foram tratados com sucesso. Isso se refletiu na proporção significativamente maior de pessoas que vivem com a diabetes entre aqueles com resultados desfavoráveis ao tratamento anti-tuberculose. No estudo do RePORT, a chance de ter um resultado adverso foi 2,85 vezes maior em pacientes com DM em comparação com indivíduos

normoglicêmicos. Uma *odds ratio* de 1,56 foi encontrada no conjunto de dados do SINAN. A detecção relativamente menor de casos de DM no banco de dados do SINAN provavelmente levou à minimização do efeito da DM nos desfechos de TB encontrados nesse estudo. Estes resultados são semelhantes aos de estudos anteriores^{33,44}, um deles apresentando *odds ratio* de 1,53. Estes achados provavelmente estão relacionados com a hiperinflamação que a comorbidade Tuberculose-Diabetes Mellitus (TBDM) apresenta, o que lentifica a resolução da TB quando comparada ao tratamento da doença em pacientes com níveis glicêmicos adequados.

A chance de morte nos grupos de DM foi 3,23 vezes maior do que em pacientes normoglicêmicos no conjunto de dados do RePORT e 2,5 no conjunto de dados do SINAN. A *odds ratio* para o maior risco de morte na coorte SINAN foi mais compatível com o que foi descrito na literatura, que apresentou *odds ratio* de 1.88³³. Estudos anteriores mostraram como a comorbidade TBDM está associada a uma carga maior de patologia imunológica e inflamação sistêmica em comparação com pacientes com TB normoglicêmica⁴⁴. Além disso, uma regulação defeituosa da resposta imune inata em pacientes com TBDM poderia manter focos inflamatórios apesar do tratamento anti-tuberculose, resultando em piores desfechos⁴⁴.

Ademais, todos os participantes do RePORT tiveram a HbA1c medida na consulta inicial, enquanto no SINAN o diagnóstico de DM foi autorrelatado na maioria dos casos, possivelmente, faltando muitos diagnósticos. É importante ressaltar que um estudo de coorte realizado no Brasil constatou que 50% dos indivíduos com diagnóstico de DM desconheciam seu diagnóstico⁴⁵. Assim, na coorte do SINAN, com o aumento das evidências clínicas de que a diabetes é um fator de risco para o desenvolvimento de TB ativa⁹⁻¹¹ e que piora a apresentação clínica da TB⁶, o rastreamento da diabetes aumentou nos últimos anos. O que não anula o problema de subdiagnóstico e subnotificação ainda existente no país.

Os resultados desse estudo sugerem que o impacto da DM na TB no Brasil está subestimado. Embora os resultados reiterem o valor de coortes, como o RePORT, para o melhor delineamento da epidemiologia local, também destacam a importância

de diretrizes que aconselhem a investigação laboratorial da DM em todos os casos incidentes de TB e que estabeleçam recomendações de tratamento específicas para essa população. Isso implica em controle glicêmico de longo prazo, que é essencial para melhorar o resultado do tratamento da TB em pacientes com comorbidade TBDM⁴⁶. O cuidado integrado de indivíduos com ambas as doenças tem desafios específicos, como a interação entre antidiabéticos orais e medicamentos anti-tuberculose^{7,27} e o maior risco de eventos adversos²⁶.

Não foi encontrada associação entre evolução desfavorável e óbito com pré-DM e disglícemia no RePORT, apenas com DM. Estudos relataram a normalização dos níveis glicêmicos durante o tratamento da TB em pessoas que eram disglicêmicas antes do tratamento anti-TB^{47,48}. Portanto, os efeitos deletérios sobre a resposta imune causados pela hiperglicemia crônica do DM não seriam observados nos pacientes que vivem com a diabetes, o que poderia explicar a falta de associação com desfechos desfavoráveis e de óbito^{47,48}.

Esse estudo apresentou algumas limitações. O RePORT-Brasil é uma coorte; o SINAN é um Sistema de Notificação de Doenças que não faz parte de um protocolo de estudo e, portanto, está sujeito a problemas como dados incompletos ou preenchimento inadequado dos instrumentos de alimentação do sistema: ou seja, informações de prontuários versus autorrelato no que se refere ao diagnóstico da DM. Apesar disso, acredita-se que o estudo realizado traga informações valiosas sobre o impacto da TBDM em nível populacional.

Estes achados são importantes, pois, atuando como instrumento de estudo, corroboram para a padronização de métodos diagnósticos, especialmente de distúrbios glicêmicos, bem como a melhoria de sua acurácia. O rastreamento da DM, portanto, demonstrou ser importante no monitoramento da TB, visto que a hemoglobina glicada elevada possui associação com desfechos desfavoráveis, os pacientes com DM morrem mais por TB do que aqueles normoglicêmicos e muitos pacientes desconhecem que possuem diabetes mellitus, vindo a se familiarizar com seu diagnóstico durante o tratamento da TB. Logo, a elaboração de condutas que

objetivem a vigilância da comorbidade TBDM traria importantes benefícios para o paciente tuberculoso e que também é diabético.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que a DM é uma doença que apresenta prevalência elevada entre as pessoas com TB e representa um dos mais importantes fatores de risco para desfechos desfavoráveis, incluindo óbito durante o tratamento, na população brasileira, juntamente com a infecção pelo HIV e o uso de álcool, tabaco e drogas ilícitas. Por outro lado, nesse estudo, não foi encontrada associação entre desfechos desfavoráveis e pré-diabetes.

Apesar disso, a elaboração de ações que priorizem esses grupos, em especial os pacientes com distúrbios glicêmicos, que foram os condutores dessa pesquisa, são essenciais para o controle da TB no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019 [Internet]. Geneva; 2019. [Acesso em 29 set. 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/en/>
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva; 2020. [Acesso em 07 nov. 2020] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
3. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, et al. Socio-Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. Mokrousov I, editor. PLoS One [Internet]. 2013 Apr [Acesso em 29 set. 2020] 24;8(4):e62604. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062604>
4. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. Lancet [Internet]. 2011 Jul [Acesso em 28 out. 2020]; 378(9785):57–72. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62173-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62173-3)
5. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet Infect Dis [Internet]. 2009 [Acesso em 29 set. 2020]; 9(12):737–46. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(09)70282-8)
6. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CAM, Hickson LS, Daltro C, Castro S, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. Scriba TJ, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Jan 11 [Acesso em 29 set. 2020]; 11(1):e0146876. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146876>
7. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil [Internet]. 2ªed. Ministério da Saúde. 2019. [Acesso em 25 nov. 2020] Disponível em: https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9
8. Silva P da F, Moura GS, Caldas A de JM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. Cad Saude Publica [Internet]. 2014 Aug [Acesso em 10 dez. 2020]; 30(8):1745–54. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00124513>
9. Golub JE, Cronin W, Tang T, Dorman SE, Dooley KE. Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcomes of Patients with Active Tuberculosis. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2009 [Acesso em 28 out. 2020]; 80(4):634–9. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.634>
10. Evangelista M do SN, Maia R, Toledo JP, Abreu RG de, Barreira D. Tuberculosis associated with diabetes mellitus by age group in Brazil: a retrospective cohort study, 2007–2014. Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2020 [Acesso em 07 nov. 2020]; 24(2):130–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.03.005>

11. Kyu HH, Maddison ER, Henry NJ, Ledesma JR, Wiens KE, Reiner R, et al. Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990–2016: results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2016 Study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec [Acesso em 29 set. 2020];18(12):1329–49. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30625-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30625-x)
12. Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, de Oliveira ER, Sanchez MN, Horta BL, et al. Treatment Outcomes in Tuberculosis Patients with Diabetes: A Polytomous Analysis Using Brazilian Surveillance System. Fernandez-Reyes D, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 8 [Acesso em 29 set. 2020]; 9(7):e100082. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100082>
13. Regional Prospective Observational Research for Tuberculosis [Internet]. 2020 [Acesso em 27 set. 2020]. Disponível em: <www.reportbrazil.org>
14. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2020 [Acesso em 29 set. de 2020] Disponível em <<https://portalsinan.saude.gov.br/>>
15. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet* [Internet]. 2019 Apr [Acesso em 29 out. 2020]; 393(10181):1642–56. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30308-3)
16. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 3 [Acesso em 29 out. 2020]; 216(suppl_6):S629–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>
17. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan 1 [Acesso em 07 nov. 2020]; 35(Supplement_1):S64–71. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc12-s064>
18. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Vol. 5, CLANNAD. 2020.
19. World Health Organization. Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva: 2020 [Acesso em 07 nov. 2020] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1>
20. Alebel A, Wondemagegn AT, Tesema C, Kibret GD, Wagnew F, Petrucka P, et al. Prevalence of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Dec 13 [Acesso em 07 nov. 2020];19(1):254. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3892-8>
21. Saktiawati AML, Putera DD, Setyawan A, Mahendradhata Y, van der Werf TS. Diagnosis of tuberculosis through breath test: A systematic review. *EBioMedicine* [Internet]. 2019 [Acesos em 07 nov. 2020]; 46:202–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.056>
22. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines - 4th ed.

- Geneva: 2010 [Acesso em 07 nov 2020] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547833>
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019.
 24. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. 2020. [Acesso em 10 nov. 2020] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
 25. Fonseca AAD, Pinto ACG, Paixão TP da, Albério CAA, Vieira JLF. Can diabetes mellitus modify the plasma concentrations of rifampicin in patients under treatment for tuberculosis? Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2020 [Acesso em 07 nov. 2020]; 24(4):352–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.05.007>
 26. Leung CC, Yew WW, Mok TYW, Lau KS, Wong CF, Chau CH, et al. Effects of diabetes mellitus on the clinical presentation and treatment response in tuberculosis. Respirology [Internet]. 2017 Aug [Acesso em 10 nov. 2020]; 22(6):1225–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/resp.13017>
 27. Arbex MA, Varella M de CL, Siqueira HR de, Mello FAF de. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - Parte 1: Fármacos de Primeira linha. J Bras Pneumol [Internet]. 2010 Oct [Acesso 5 mar. 2021]; 36(5):626–40. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000500016>
 28. Arriaga MB, Amorim G, Queiroz ATL, Rodrigues MMS, Araújo-Pereira M, Nogueira BMF, et al. Novel stepwise approach to assess representativeness of a large multicenter observational cohort of tuberculosis patients: The example of RePORT Brazil. Int J Infect Dis [Internet]. 2021 Feb [Acesso em 15 set. 2021]; 103:110–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.140>
 29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. 2020 [Acesso em 25 nov. 2020]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>
 30. Governo do Estado do Amazonas. Secretaria de Estado de Saúde (SES-AM) [Internet]. 2020 [Acesso em 25 nov. 2020]. Disponível em: <http://www.saude.am.gov.br/>
 31. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz Bahia [Internet]. 2017 [Acesso em 25 nov. 2020]. Disponível em: <https://www.bahia.fiocruz.br/tag/tuberculose/>
 32. Ministério da Saúde. Portal da Saúde (DATASUS) [Internet]. 2020 [Acesso em 26 nov. 2020]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br>
 33. 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 [Internet]. 2019 Jul 1 [Acesso em 24 ago. 2021];

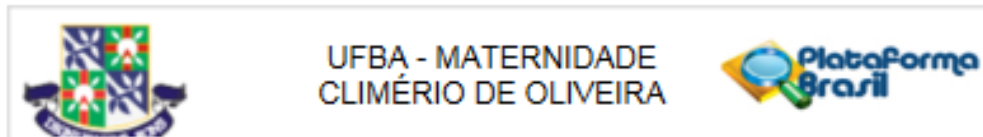
- 23(7):783–96. Disponível em: <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0433>
34. Dousa KM, Hamad A, Albirair M, Al Soub H, Elzouki AN, Alwakeel MI, et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Presentation and Response to Treatment of Adults with Pulmonary Tuberculosis in Qatar. *Open Forum Infect Dis*. 2019 [Acesso em 24 ago. 2021]; 6(1):1–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy335>
 35. Hoa NB, Wei C, Sokun C, Lauritsen JM, Rieder HL. Characteristics of tuberculosis patients at intake in Cambodia, two provinces in China, and Viet Nam. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 Dec 23 [Acesso em 14 set. 2021]; 11(1):367. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-367>
 36. Nguepy Keubo FR, Djifack Tadongfack T, Tsafack J, Djoufack G, Bianke P. Clinical profile of patients with tuberculosis in Dschang, Cameroon: Role of the therapeutic path in delaying diagnosis. *Med Sante Trop* [Internet]. 2018 Oct [Acesso em 14 set. 2021]; 28(4):399–403. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/mst.2018.0859>
 37. Echazarreta A, Zerbini E, De Sandro J, Sáenz C, Yessi L, Saad R, et al. Tuberculosis and comorbidities in urban areas in Argentina. A gender and age perspective. *Biomédica* [Internet]. 2018 Jun 15 [Acesso em 14 set. 2021]; 38(2):180–8. Disponível em: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3904>
 38. Silva DR et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018 [Acesso em 15 set. 2021]; 44(2):145–52. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>
 39. Myers B, Bouton TC, Ragan EJ, White LF, McIlleron H, Theron D, et al. Impact of alcohol consumption on tuberculosis treatment outcomes: a prospective longitudinal cohort study protocol. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 Dec 29 [Acesso em 24 ago. 2021]; 18(1):488. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3396-y>
 40. Wang Q, Ma A, Han X, Zhao S, Cai J, Ma Y, et al. Prevalence of Type 2 Diabetes among Newly Detected Pulmonary Tuberculosis Patients in China: A Community Based Cohort Study. Caylà JA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 18 [Acesso em 24 ago. 2021]; 8(12):e82660. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082660>
 41. Thomas BE, Thiruvengadam K, S. R, Kadam D, Ovung S, Sivakumar S, et al. Correction: Smoking, alcohol use disorder and tuberculosis treatment outcomes: A dual co-morbidity burden that cannot be ignored. *PLoS One* [Internet]. 2019 Nov 1 [Acesso em 14 set. 2021]; 14(11):e0224914. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224914>
 42. Chaves Torres NM, Quijano Rodríguez JJ, Porrás Andrade PS, Arriaga MB, Netto EM. Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. Ehtesham HS, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Dec 27 [Acesso em 24 ago. 2021]; 14(12):e0226507. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226507>

em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226507>

43. Calderon RI, Arriaga MB, Lopez K, Barreda NN, Sanabria OM, Fróes Neto JF, et al. High prevalence and heterogeneity of Dysglycemia in patients with tuberculosis from Peru: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Dec 11 [Acesso em 24 ago. 2021]; 19(1):799. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4416-2>
44. Pavan Kumar N, Fukutani KF, Shruthi BS, Alves T, Silveira-Mattos PS, Rocha MS, et al. Persistent inflammation during antituberculosis treatment with diabetes comorbidity. *Elife* [Internet]. 2019 [Acesso em 24 ago. 2021]; 8(e46477):1–19. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.46477.001>
45. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2014 Dec 18 [Acesso em 24 ago. 2021]; 6(1):123. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-123>
46. Critchley JA, Restrepo BI, Ronacher K, Kapur A, Bremer AA, Schlesinger LS, et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes. *Chest* [Internet]. 2017 Jul [Acesso em 24 ago. 2021]; 152(1):165–73. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.155>
47. Magee MJ, Salindri AD, Kyaw NTT, Auld SC, Haw JS, Umpierrez GE. Stress Hyperglycemia in Patients with Tuberculosis Disease: Epidemiology and Clinical Implications. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2018 Sep 9 [Acesso em 24 ago. 2021]; 18(9):71. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1036-y>
48. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, et al. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [Acesso em 01 out. 2020]; 213(7):1163–72. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv568>

ANEXO

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)

Pesquisador: Bruno de Bezerril Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25102414.3.2009.5543

Instituição Proponente: Fundação José Silveira

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde
National Institute of Allergy and Infectious Diseases

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.320.299

Apresentação do Projeto:

De acordo com os autores trata-se de "um estudo prospectivo observacional de duas coortes, sendo uma de casos de TB ativa (Coorte A) e a outra constituída por participantes contatos de pacientes com TB ativa (Coorte B).

O *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) causa a tuberculose (TB) pulmonar e extrapulmonar em todo o mundo. É uma micobactéria patogênica, aeróbica e de crescimento lento que infecta predominantemente os pulmões. A principal maneira de transmissão do *M. tuberculosis* dá-se através de partículas infectantes provenientes da árvore respiratória lançados no ambiente pela tosse de pacientes com tuberculose ativa na forma pulmonar. Os microrganismos expelidos pela tosse, espirro ou perdigotos são propelidos do pulmão para o ar formando aerossóis que podem permanecer em suspensão durante horas, caracterizando-a por sua alta contagiosidade. Apesar de existir um regime de tratamento eficaz para a maioria das pessoas que adoecem, o regime terapêutico tem efeitos tóxicos significativos, é longo, e com o aumento da prevalência da resistência aos medicamentos, mais difícil de curar. Além disso, muitos aspectos-chave da tuberculose infecção (TB latente) e tuberculose doença (TB ativa) subsequentes permanecem desconhecidos. Investigações focadas na compreensão da patogenia da progressão e adoecimento são necessárias, assim como uma melhor compreensão do prognóstico da doença, incluindo

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

CbP: 40.005-100

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9210

e-mail: cepmco@ufba.br



UFBA - MATERNIDADE
CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



Continuação do Parecer: 3.320.299

biomarcadores que se relacionam com a probabilidade de eficácia de um novo fármaco ou um novo regime de tratamento medicamentoso.

Para a realização destas investigações é necessária a coleta de amostras biológicas de indivíduos portadores de TB latente (LTB) e TB ativa de modo bem caracterizado e de maneira padronizada. Essas amostras podem então ser disponibilizadas para uma variedade de finalidades, incluindo a avaliação de biomarcadores. É estratégico constituir um banco de amostras clinicamente bem documentadas e de alta qualidade, coletadas sequencialmente a partir do momento do diagnóstico da TB latente e TB ativa de maneira padronizada em instituições que sigam as Boas Práticas de Pesquisa na área Clínica e Laboratorial. **POPULAÇÃO:** Participantes na coorte A serão adultos, inicialmente, e na coorte B serão adultos e crianças. **AMOSTRA:** Serão recrutados 1800 participantes da Coorte A e 2700 participantes da Coorte B. **ETAPAS DO ESTUDO:** Os participantes da coorte A farão consultas para o protocolo e coletas para o biorrepositório ao diagnóstico de TB, ao final do primeiro e/ou segundo mês de tratamento e ao final do tratamento (por volta do mês 6 para TB sensível e do mês 24 para TB MR). A coorte B fará consulta (e coleta para o biorrepositório) na entrevista inicial e ao final da quimioprofilaxia, quando indicada. Os grupos serão posteriormente acompanhados até o 24º mês através de consultas telefônicas. Caso haja recidiva/recorrência de TB na coorte A ou ocorrência de TB na coorte B uma consulta adicional com coleta de amostras será realizada. **DESFECHOS:** Os desfechos de interesse são a cura ou não cura (falha resistência ou recidiva/ recorrência) para coorte A e a ocorrência de TB na coorte B."

Objetivo da Pesquisa:

GERAL

Coletar informações sobre a cura e não cura entre os pacientes com TB ativa – e correlacionar com as análises farmacocinéticas dos tuberculostáticos e dos antirretrovirais e com as análises de farmacogenômica da população estudada – bem como avaliar a ocorrência de TB ativa entre contatos.

SECUNDÁRIOS

- Coletar amostras clínicas bem documentadas de sangue, urina e amostras de escarro para o armazenamento em um Biorrepositório para estudos futuros.
- Organizar instituições que realizam atendimento de pacientes com TB ativa e TB latente para

Endereço: Rua do Limaiteiro, 137

Bairro: Nazaré

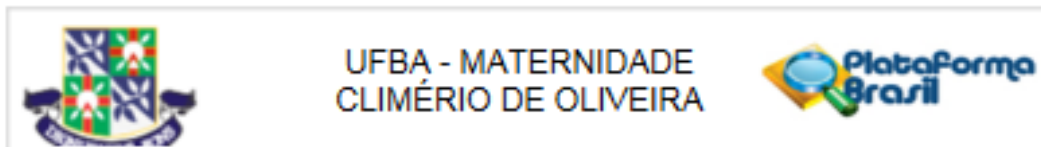
Cep: 40.055-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3253-9210

E-mail: cegmco@ufba.br



Continuação do Parecer: 3.320.299

Inclusão de espécimes de pacientes com TB e seus contatos domiciliares no biorrepositório.

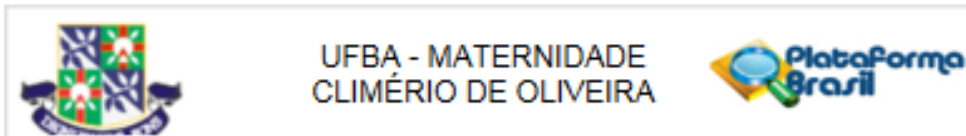
- Estruturar um biorrepositório com capacidade para receber amostras clínicas dos participantes acompanhados.
- Promover a interação dos pesquisadores principais para criação do Consórcio Brasileiro de Tuberculose.
- Contribuir futuramente para o conhecimento da patogênese da progressão da infecção latente de tuberculose para a TB doença;
- Auxiliar estudos futuros na identificação de biomarcadores associados ao adoecimento e ao melhor prognóstico da doença (TB).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

"...serão pequenos e incluem a retirada adicional de sangue (que pode provocar dor e hematoma) necessário para armazenamento no biorrepositório e algum inconveniente por comparecer a visitas adicionais. Pessoas treinadas minimizarão os riscos de dor, hematoma e os incômodos da retirada de sangue e uma programação adequada das visitas para que o paciente ou o seu contato compareçam às visitas nos mesmos dias das visitas programadas para o tratamento. A coleta da urina poderá ocasionar desconforto, visto que deverá ser realizada nas dependências da instituição de saúde que vai oferecer o teste. A coleta de escarro e/ou escarro induzido poderão ocasionar desconforto e, algumas vezes, falta de ar. O aspirado nasofaríngeo ou gástrico também causam desconforto na criança, mas são procedimentos extremamente necessários para o diagnóstico bacteriológico da TB em crianças. Existe também uma vulnerabilidade com relação à identidade dos sujeitos e todos os esforços serão realizados para que não ocorra quebra do sigilo. Cada participante receberá um número único de identificação do participante (PID) e todos os dados estarão ligados a este PID ao invés de nome do participante ou de qualquer outro identificador. Todas as informações serão vinculadas apenas ao PID. As amostras clínicas serão utilizadas para a identificação de biomarcadores. As amostras serão arquivadas, com o consentimento dos participantes do estudo, para futuras investigações de biomarcadores que são conhecidos ou podem potencialmente influenciar os resultados do tratamento da tuberculose. Nenhum outro teste de DNA humano relacionado à tuberculose será feito e os resultados dos testes genéticos

Endereço: Rua do Limaiteiro, 137
 Bairro: Nazaré
 UF: BA Município: SALVADOR CEP: 40.095-190
 Telefone: (71)3253-9210 e-mail: cepimco@ufba.br



Continuação do Parecer: 3.320.299

serão armazenados de forma segura e confidencial.

BENEFÍCIOS

"O objetivo ao longo prazo deste estudo é fornecer evidência científica que possa ser traduzida para um controle mais efetivo da tuberculose. Pode não haver benefícios diretos para os participantes, porém os participantes poderão se beneficiar de um seguimento padronizado mais prolongado, diagnosticando rapidamente falência ou recidiva/recorrência da doença. Para minimizar o desconforto e os transtornos dos pacientes a equipe do biorrepositório vai reembolsar os custos de transporte e alimentação nos dias em que comparecerão para consultas e coletas. O impacto positivo de biomarcadores associados com tratamento em encurtar prazos de desenvolvimento de produtos é disponibilizar agentes anti-tuberculose para o comércio de forma relativamente rápida e beneficiar futuros participantes. Os dados gerados com as futuras pesquisas serão compartilhados com a comunidade científica, por meio de publicações científicas, e apresentações em reuniões nacionais com o Programa Nacional de Controle de Tuberculose da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Ciência Tecnologia do Ministério da Saúde no Brasil e em conferências internacionais."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma EMENDA ao estudo prospectivo observacional de duas coortes, sendo uma de casos de TB ativa (Coorte A) e a outra constituída por participantes contatos de pacientes com TB ativa (Coorte B), com finalidade de construção de biorrepositório. Os documentos avallados constituem uma emenda do projeto intitulado "Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)", aprovado, em andamento com (CAAE - 25102414.3.2006.5543) e último parecer de aprovação nº 2.090.233. Pesquisador principal e centro de pesquisa com experiência em pesquisas clínicas e epidemiológicas. ÉTICO.

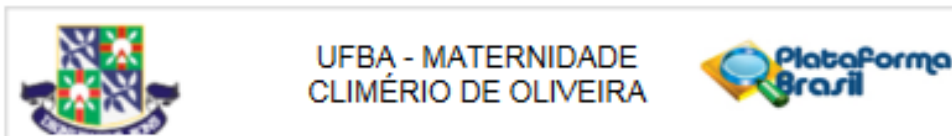
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram incluídos.

- TCLE: os pesquisadores desenvolveram termos de consentimento para os diferentes participantes da pesquisa em questão. Os Termos estão adaptados para o local e população alvo do estudo. ADEQUADO.

- Termos de assentimento: os pesquisadores desenvolveram termos de assentimento para os

Endereço: Rua do Limoeiro, 137		CEP: 40.055-150	
Bairro: Nazaré	Município: SALVADOR		
UF: BA	E-mail: cegmco@ufba.br		
Telefone: (71)3253-9210			



Continuação do Parecer: 3.320.229

participantes da pesquisa menores de 18 anos de idade. Os Termos estão adaptados para o local e população alvo do estudo. ADEQUADO.

• Orçamento: os custos inerentes ao financiamento do projeto serão assumidos pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) – Ministério da Saúde e pelo National Institute of Health - NIH (EUA). ADEQUADO.

• Cronograma: ADEQUADO.

• Carta de anuência da Instituição: ADEQUADA.

• Folha de Rosto: ADEQUADA.

• Declaração de pesquisadores: ADEQUADA.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

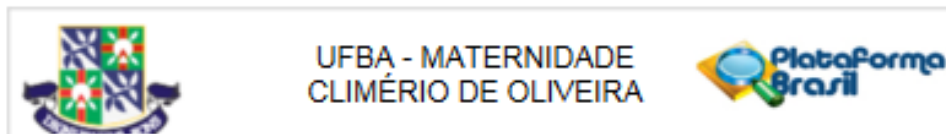
Os aspectos éticos da pesquisa com seres humanos foram contemplados no presente projeto, respeitando as diretrizes da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

-O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. 466/12 CNS/MS) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. 466/12 CNS/MS), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata. No cronograma, observar que o início do estudo

Endereço: Rua do Limoeiro, 137
 Bairro: Nazaré Cep: 40.055-150
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3253-9210 e-mail: cepmco@ufba.br



Continuação do Parecer: 3.320.292

somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

-Relatórios PARCIAIS devem ser apresentados ao CEP SEMESTRALMENTE e FINAL na conclusão do projeto.

-Assegurar aos participantes da pesquisa ou sua população fonte os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (466/12 CNS/MS).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1297887.pdf	30/04/2019 16:59:10		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	RePORT_Bahia_Carta_de_anuenci.pdf	30/04/2019 16:58:35	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoorteB_V6_26no v18_Ilmpo.pdf	30/04/2019 16:58:14	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoorteB_V6_26no v18_Ilmpo.docx	30/04/2019 16:49:30	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Report_Bahia_TCLE_CoorteB_V6_26no v18_controlado.docx	30/04/2019 16:49:14	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto

Endereço: Rua do Limoeiro, 137
 Bairro: Nazaré CEP: 40.055-130
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3253-9210 e-mail: cepmco@ufba.br



UFBA - MATERNIDADE
CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



Continuação do Parecer: 3.220.299

Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeB_V6_26no v18_controlado.docx	30/04/2019 16:49:14	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeB_V5_Resp onsaveis_26nov18_ilmpo.pdf	30/04/2019 16:49:00	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeB_V5_Resp onsaveis_26nov18_ilmpo.docx	30/04/2019 16:48:44	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeB_V5_Resp onsaveis_26nov18_controlado.pdf	30/04/2019 16:48:30	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeB_V5_Resp onsaveis_26nov18_controlado.docx	30/04/2019 16:45:44	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V8_26no v18_ilmpo.pdf	30/04/2019 16:45:37	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V8_26no v18_ilmpo.docx	30/04/2019 16:45:28	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V8_26no v18_controlado.pdf	30/04/2019 16:45:21	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V8_26no v18_controlado.docx	30/04/2019 16:45:13	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V6_Resp onsaveis_26nov18_ilmpo.pdf	30/04/2019 16:45:06	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V6_Resp onsaveis_26nov18_ilmpo.docx	30/04/2019 16:44:59	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V6_Resp onsaveis_26nov18_controlado.pdf	30/04/2019 16:44:52	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de	Report_Bahia_TCLE_CoordeA_V6_Res	30/04/2019	MICHAEL SANTOS	Acelto

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

CeP: 40.055-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3253-9210

E-mail: cepmco@ufba.br



UFBA - MATERNIDADE
CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



Continuação do Parecer: 3.320.299

Assentimento / Justificativa de Ausência	ponsaveis_26nov18_controlado.docx	16:44:41	ROCHA	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Report_centro_coordenador_Carta_Explicacao_Retirada_dos_Centros_15abr19.pdf	30/04/2019 16:44:00	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
Declaração de Pesquisadores	RePORT_Bahia_carta_de_encaminhamento_e_esclarecimento_30abr19.pdf	30/04/2019 16:43:22	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
Declaração de Pesquisadores	RePORT_Bahia_termo_confidencialidad e Michael_30abr19.pdf	30/04/2019 16:43:09	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
Folha de Rosto	Report_Bahia_folha_de_rosto.pdf	30/04/2019 16:42:36	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Report_Bahia_Protocolo_Emenda_9_26nov18_controlado.docx	30/04/2019 16:34:56	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Report_Bahia_Protocolo_Emenda_9_26nov18_limpo.docx	30/04/2019 16:34:36	MICHAEL SANTOS ROCHA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorteA_V6_Responsaveis_26nov18_controlado.docx	14/12/2018 11:54:03	Aline Benjamin	Acelto
Outros	Report_Carta_Encaminhamento_Emenda_9_26nov18.pdf	05/12/2018 14:10:54	Aline Benjamin	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorteB_V6_26nov18_limpo.docx	05/12/2018 14:04:41	Aline Benjamin	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorteB_V6_26nov18_controlado.docx	05/12/2018 14:04:29	Aline Benjamin	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorteB_V5_Responsaveis_26nov18_limpo.docx	05/12/2018 14:04:17	Aline Benjamin	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorteB_V5_Responsaveis_26nov18_controlado.docx	05/12/2018 14:04:04	Aline Benjamin	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorteA_V6_Responsaveis_26nov18_limpo.docx	05/12/2018 14:03:41	Aline Benjamin	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorteA_V6_26nov18_limpo.docx	05/12/2018 14:03:10	Aline Benjamin	Acelto

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

Cep: 40.055-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3253-9210

E-mail: cepimco@ufba.br



UFBA - MATERNIDADE
CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



Continuação do Parecer: 3.320.292

Ausência	Report_TCLE_CoorA_V8_26nov18_limp.pdf	05/12/2018 14:03:10	Aline Benjamin	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorA_V8_26nov18_controlado.docx	05/12/2018 14:02:37	Aline Benjamin	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Report_Protocolo_Emenda_9_26nov18_limp.pdf	05/12/2018 13:45:50	Aline Benjamin	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Report_Protocolo_Emenda_9_26nov18_controlado.pdf	05/12/2018 13:45:30	Aline Benjamin	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Report_Protocolo_Emenda_8_26set17_destacadas.docx	26/09/2017 12:23:42	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Report_Protocolo_Emenda_8_26set17.pdf	26/09/2017 12:23:14	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Report_Protocolo_Emenda_8_26set17.docx	26/09/2017 12:23:02	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
Outros	Carta_Declt_RePORT_Fev2017.pdf	24/04/2017 13:03:19	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorA_V5_Assentimento_6_17_anos_17fev17_controlado.pdf	24/04/2017 13:01:33	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorA_V5_Assentimento_6_17_anos_17fev17_limp.pdf	24/04/2017 13:01:16	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorA_V5_Responsaveis_16fev17_controlado.pdf	24/04/2017 13:00:59	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorA_V5_Responsaveis_16fev17_limp.pdf	24/04/2017 13:00:31	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorA_V7_16fev17_controlado.pdf	24/04/2017 13:00:05	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_TCLE_CoorA_V7_16fev17_limp.pdf	24/04/2017 12:59:45	Isabella Campos Vargas de Moraes	Acelto

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

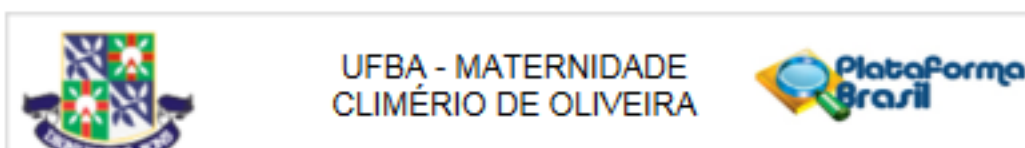
CEP: 40.055-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3253-9210

E-mail: cegmco@ufba.br



Continuação do Parecer: 3.320.299

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 12 de Maio de 2019

Assinado por:
João Lycio Concelção Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua do Limaíra, 137

Bairro: Nazaré

CEP: 40.055-150

UF: BA Município: SALVADOR

Telefone: (71)3253-9210

e-mail: cepcco@ufba.br