

TUBERCULOSE, DIABETES E HIV: FATORES ASSOCIADOS À COMORBIDADE NO BRASIL NO PERÍODO ENTRE 2015 E 2019

Evelyn B. Nogueira¹
Bruno B. Andrade²
María B. Arriaga³

RESUMO

A prevalência de Diabetes Mellitus (DM) e HIV em pacientes com tuberculose (TB) ainda é pouco explorada apesar da estreita relação existente entre estas patologias. Foi desenvolvido um estudo transversal usando dados presentes no Sistema de Informações de Agravos Notificáveis (SINAN) de 2015 a 2019 com o objetivo obter uma visão dos fatores envolvidos na comorbidade de pacientes afetados por TB, HIV e disglícemia simultaneamente. A prevalência de DM nos pacientes com TB foi de 9.2% e entre os pacientes com TB e DM, a prevalência de HIV foi de 4.2%, mas a infecção por HIV não ficou claramente associada com a presença de TB ativa em pacientes com DM. Caracterizar a associação entre TB-DM-HIV é importante para compreender o influência da desregulação metabólica e imunológica na apresentação clínica da TB. Apesar da interferência do HIV no sistema imune, o metabolismo da glicose teve o mesmo comportamento independentemente da presença ou não do vírus. Aumentar o rastreio de DM nos pacientes com TB pode colaborar para o fim da síndrome entre essas duas entidades.

Palavras-chave: Epidemiologia; Disglícemia; Tuberculose; DM.

ABSTRACT

The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) and HIV in patients with tuberculosis (TB) remains poorly explored despite the close relationship between these pathologies. A cross-sectional study was carried out using data from the Brazilian Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN) between 2015 and 2019 with the aim of obtaining an overview of the factors involved in the comorbidity of patients affected by TB, HIV and dysglycemia simultaneously. The prevalence of DM in patients with TB was 9.2% and among patients with TB and DM, the prevalence of HIV was 4.2%, but the HIV infection was not clearly associated with the presence of active TB in patients with DM. Characterizing the association between TB-DM-HIV is important to understand the influence of metabolic and immunological dysregulation in the clinical presentation of TB. Despite the interference of HIV in the immune system, glucose metabolism had the same behavior regardless of the presence or absence of the virus. Increasing DM screening in TB patients may contribute to the end of the syndrome between these two entities.

Keywords: Epidemiology; Dysglycemia; Tuberculosis; DM.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das principais causas de morte no mundo, mesmo sendo uma doença tratável e curável. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 25% da população mundial esteja infectada com o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), mas as nuances que levam uma pessoa a desenvolver a doença ativa e outras a manter o patógeno latente não são

¹Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador, BA, Brasil e bolsista de Iniciação Científica pela CNPq. Email: evelynnog1998@gmail.com

²Doutor em Patologia Humana pela Fundação Oswaldo Cruz e PhD pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Salvador, BA. Email: bruno.andrade@fiocruz.br

³Doutoranda em Patologia Experimental pela CPqGM, FioCruz, Salvador, BA. Email: mbag711@gmail.com

totalmente compreendidas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Não obstante, é importante ressaltar que indivíduos com distúrbios metabólicos associados ao estado glicêmico apresentam maior risco do que a população geral para desenvolver TB ativa, embora os mecanismos subjacentes aos desfechos clínicos de pacientes com TB e comorbidade com Diabetes Mellitus (DM) ainda necessitem de maior elucidação (HAYASHI; CHANDRAMOHAN, 2018; JEON; MURRAY, 2008). Ademais, a deterioração do sistema imune causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) favorece a multiplicação do Mtb e o progresso para a TB ativa (HE, X. et al, 2020).

Aproximadamente 422 milhões de pessoas no mundo têm DM, concentrando-se mais nos países de baixa e média renda. Curiosamente, a TB se concentra de forma semelhante em baixa e países de renda média, o que é um problema, visto que o DM triplica o risco de desenvolvimento de TB (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020; JEON; MURRAY, 2008). Pacientes com TB e DM associada (TBDM) têm frequentemente uma apresentação clínica diferente dos pacientes com TB e sem DM, que inclui maior frequência de extensas ou TB pulmonar cavitária, uma carga bacilar mais elevada na expectoração e depuração micobacteriana retardada em comparação com pacientes normoglicêmicos (SINGLA, R. et al, 2016; GIL-SANTANA, L. et al, 2016). Vale ressaltar que pessoas infectadas com HIV têm 50 vezes chances maiores de desenvolver TB ativa em comparação às pessoas não infectadas pelo vírus (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). O HIV modifica a patogênese da TB, sendo a principal característica da imunossupressão em pessoas vivendo com HIV a diminuição dos linfócitos CD4 no sangue, tecidos linfóides e mucosa, que é obviamente um fator importante que contribui para o aumento do risco de desenvolver TB ativa e também leva a complicações e formas mais graves de TB (GELDMACHER, C. et al, 2010; MOIR, S.; CHUN, T. W.; FAUCI, A. S., 2011).

Dada a estreita relação entre TB-DM-HIV, conhecer o perfil dos pacientes acometidos por essas patologias é de grande valia do ponto de vista profilático e terapêutico. Este estudo se propõe a obter uma visão dos fatores envolvidos na comorbidade de pacientes afetados por TB, HIV e disglucemia simultaneamente, e também pode nos ajudar a entender melhor os fatores que levam uma pessoa a desenvolver TB ativa e outras não.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, com os casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN (BRASIL, 2020) no período de 2015 a 2019. Foram coletados dados de pacientes com TB maiores de 18 anos com DM, sendo excluídos os casos de pessoas em condição de rua, presidiários, gestantes e TB extrapulmonar, o que resultou em uma população de estudo de 279.143 indivíduos. Variáveis categóricas foram exibidas em proporções e comparadas usando o teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates ou teste bicaudal de Fisher. As variáveis quantitativas foram apresentadas como mediana e faixa interquartil (FIQ) e comparadas utilizando o teste de *Mann-Whitney U*. Valores de $P < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

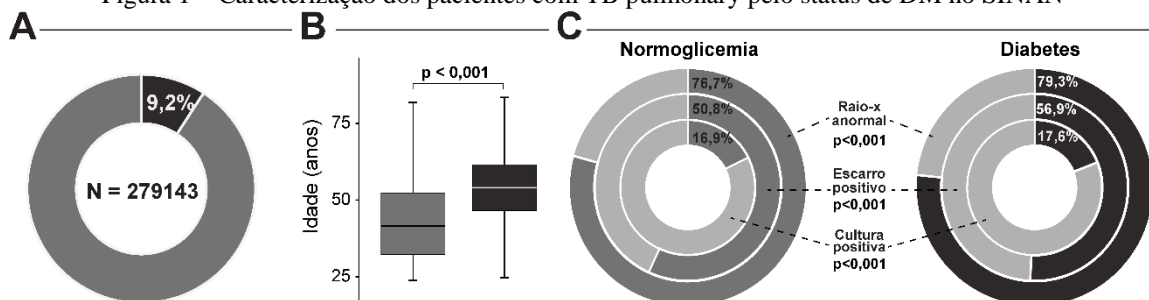
Dos 279.143 casos de TB pulmonar reportados ao SINAN entre 2015 e 2019, 25.765 tinham DM (autorreferido), o que nos leva a uma prevalência estimada de 9.2%. A maioria dos pacientes que tinham TB, mas não DM (grupo TB) no Brasil eram homens (67,7%) negros ou pardos (67,8%) e mais jovens (40, FIQ: 29-54 anos) quando comparado com pacientes com TB e DM (grupo TBDM), que também eram mais frequentemente homens (62,8%) negros ou pardos (66,2%), porém mais velhos (56, FIQ: 46-64 anos). Em relação à escolaridade, a análise mostrou que a menor escolaridade está mais relacionada ($p < 0.001$) ao grupo TBDM (35,7% completaram apenas o ensino fundamental I e 67,6% não concluíram o ensino médio). Os pacientes com TBDM apresentaram maior frequência de cultura positiva (55,1%) e resultados anormais na radiografia de tórax (78,7%), mas o grupo TB foi o que exibiu maior frequência de SIDA (12,0%), infecção por HIV (12,9%), consumo de álcool (18,4%), uso de drogas ilícitas (11,0%) e tabagismo (21,9%). Finalmente, uma maior frequência de TB pulmonar foi encontrada em ambos os grupos TB (83,7%) e TBDM (89,6%). Além disso, foi observado também que os normoglicêmicos eram mais sensíveis às drogas anti-TB do que os pacientes TBDM (92,1% contra 88% para rifampicina e 92,2% contra 88% para isoniazida).

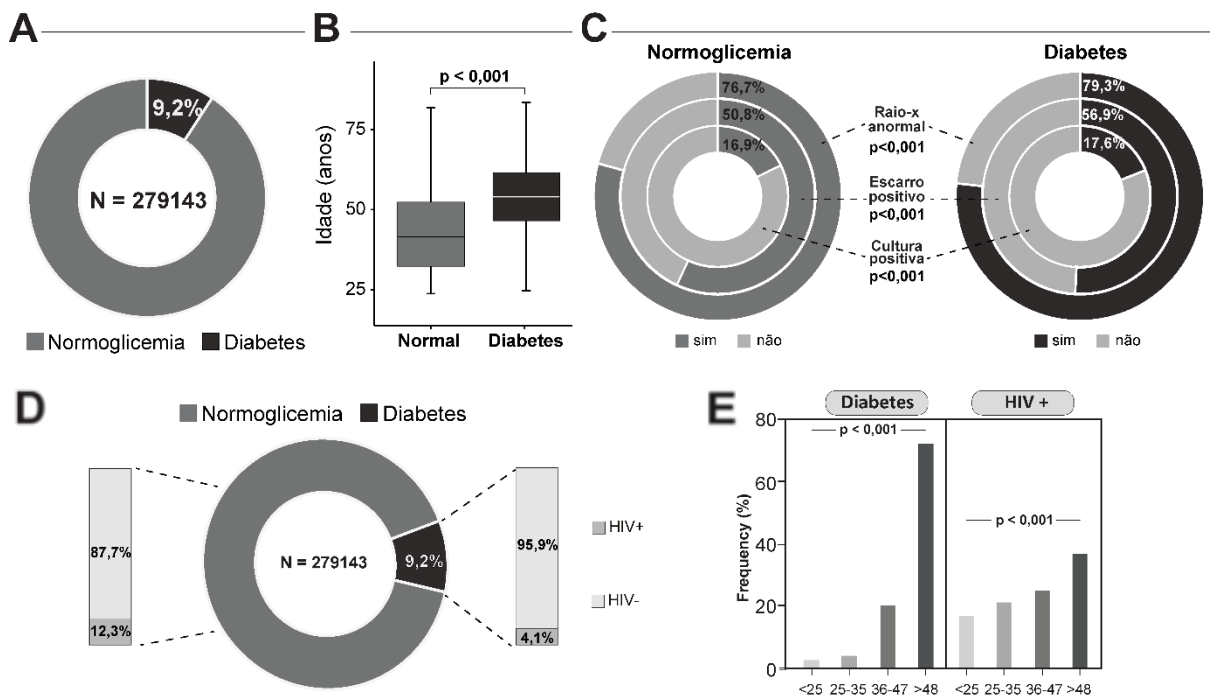
Tabela 1 – Caracterização dos casos de TB pelo status de DM no SINAN

Características	TB-DM (n=25765)	TB (n=253378)	Valor de P
Sexo masculino – no. (%)	16172 (62.8)	171638 (67.7)	<0.001
Idade – mediana (FIQ)	55.0 (46-64)	40.0 (29-54)	<0.001
Nível educacional – no. (%)			<0.001
Fundamental I	9197 (35.7)	69172 (27.3)	
Fundamental II	8219 (31.9)	84374 (33.3)	
Ensino médio	6570 (25.5)	77533 (30.6)	
Ensino superior	1764 (6.85)	22246 (8.78)	
Novos casos de TB – no. (%)	21744 (84.4)	206612 (81.5)	<0.001
Teste de sensibilidade a drogas – no. (%)			<0.001
Rifampicina	3553 (88.0)	47501 (92.1)	
Isoniazida	3554 (88.0)	47527 (92.2)	
Cultura positiva para TB – no. (%)	12037 (55.1)	99445 (48.9)	<0.001
Radiografia de tórax anormal – no. (%)	16943 (78.7)	152569 (76.1)	<0.001
Forma clínica da TB – no. (%)			<0.001
Pulmonar	19557 (89.6)	170054 (83.7)	
Extrapulmonar	1880 (8.61)	27431 (13.5)	
Disseminada	394 (1.80)	5776 (2.84)	
SIDA (%)	857 (3.95)	24204 (12.0)	<0.001
Infecção por HIV – no. (%)	925 (4.24)	25140 (12.9)	<0.001
Consumo de álcool – no. (%)	3308 (15.2)	37382 (18.4)	<0.001
Uso de drogas ilícitas – no. (%)	988 (4.54)	22349 (11.0)	<0.001
Uso de cigarro – no. (%)	4310 (19.8)	44396 (21.9)	<0.001
Etnia – no. (%)			<0.001
Negros/Pardos	17053 (66.2)	171790 (67.8)	
Indígenas	198 (0.78)	3319 (1.31)	
Branco	8296 (32.2)	76518 (30.2)	
Amarelos	199 (0.78)	1901 (0.75)	

Nota: os casos de TB foram divididos entre pessoas apenas com B e pessoas com TB e DM (TBDM). Os dados estão representados por no. (%) ou mediana com faixa interquartil (FIQ). Variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste de Mann-Whitney *U* e as variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates ou teste bicaudal de Fisher. Consumo de álcool: passado ou atual, qualquer consumo de álcool. Uso de cigarro: passado ou atual, qualquer consumo de cigarro. Uso de drogas ilícitas: uso passado ou atual de maconha, heroína, crack ou cocaína. Abreviações: TB: Tuberculose, DM: Diabetes Mellitus, SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação, SIDA: Síndrome da Imunodeficiência adquirida, e HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus).

Figura 1 – Caracterização dos pacientes com TB pulmonary pelo status de DM no SINAN





Nota: (A) De todos os indivíduos com TB pulmonar ativa (n=287581) entre 2015 e 2019 no Brasil, 9,2% tinham DM. (B) Comparação de idade entre os grupos realizada usando o teste Mann-Whitney U. (C) Caracterização dos casos de TB pulmonar estratificados de acordo com a presença de DM foram comparados com os pacientes normoglicêmicos usando o teste bicaudal de Fisher. A análise estatística foi realizada apenas com os dados disponíveis, omitindo os casos com informação incompleta. (D) A frequência total de infecção pelo HIV entre os pacientes do grupo TBDM foi de 4,5% e entre os normoglicêmicos foi de 12,3% (qui-quadrado de Pearson com correção de Yates $p > 0,05$). A análise estatística foi realizada apenas com os dados disponíveis, omitindo os casos com informação incompleta. (E) Frequência de indivíduos com diagnóstico de DM e infecção pelo HIV na categoria de idade indicada (em anos) entre os pacientes com TB pulmonar.

4 CONCLUSÃO

Caracterizar a associação entre TB-DM-HIV faz-se relevante para compreender a influência da desregulação metabólica e imunológica na apresentação clínica da TB. O presente estudo confirma a estatística mundial de que tanto a TB quanto a DM estão mais relacionadas às populações socioeconomicamente desfavorecidas, além de reforçar a associação da TB com o HIV. A prevalência de TBDM entre 2015 e 2019 no Brasil (9,2%) ficou abaixo da prevalência global (15%), porém permanece mais alta que na América do Sul (7,7%) (NOUBIAP, J. J. et al, 2019).

Além disso, foi constatado que a infecção por HIV não é um fator associado com disglucemia em pacientes com TB. Um estudo conduzido em pessoas vivendo com HIV utilizou glicose plasmática em jejum para medir a glicemia evidenciou que os níveis celulares de CD4 e a carga viral podem influenciar os níveis de glicose no sangue (DURO, M. et al, 2015). Este

achado corrobora com a ideia de que, apesar da interferência do HIV no sistema imune, o metabolismo da glicose teve o mesmo comportamento independentemente da presença ou não do vírus.

O estudo contou com algumas limitações, como o fato de que o diagnóstico de DM foi autorreferido, sem nenhum teste laboratorial para confirmação, de modo que a acurácia diagnóstica desta comorbidade pode ter sido fortemente comprometida.

Com base nas informações obtidas, pode-se concluir que um estado glicêmico controlado leva a uma melhor resposta ao tratamento da TB e melhor prognóstico. Portanto, é importante que pacientes com TB e risco para TB sejam mais frequentemente triados para DM e tratados de forma mais eficaz para sua condição disglucêmica, visando melhor resposta ao tratamento anti-TB. Aumentar o rastreamento de DM nos pacientes com TB pode colaborar para o fim da sindemia entre essas duas entidades.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério Da Saúde; Secretaria De Vigilância Em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br>. Acesso em: 14 ago. 2020.

DURO, M. et al. Glycaemic profile changes by highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. **Int J STD AIDS**, v. 26, p. 796-802, 2015.

GELDMACHER, C. et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. **J Exp Med**, v. 207, p. 2869-2881, 2010.

GIL-SANTANA, L. et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. **PloS One**, v. 11, e0146876, 2016.

HAYASHI, S.; CHANDRAMOHAN, D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. **Tropical medicine & international health**, v. 23, p. 1058-1070, 2018.

HE, X. et al. Enhanced Human Immunodeficiency Virus-1 Replication in CD4+ T Cells Derived From Individuals With Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. **J Infect Dis**, v. 222, p. 1550-1560, 2020.

JEON, C. Y.; MURRAY, M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. **PLoS medicine**, v. 5, p. e152, 2008.

MOIR, S.; CHUN, T. W.; FAUCI, A. S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. **Annu Ver Pathol** v. 6, p. 223-248, 2011.

NOUBIAP, J. J. et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis. **The Lancet Global Health**, v. 7, p. e448-e460, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global Tuberculosis Report 2020**, 2020.

SINGLA, R. et al. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, p. 74-79, 2006.