

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA TUBERCULOSE EM
POPULAÇÕES ETNICAMENTE DISTINTAS NO
MUNICÍPIO DE DOURADOS.**

MARIANA GARCIA CRODA

Dourados – MS

2011

MARIANA GARCIA CRODA

**AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA TUBERCULOSE EM
POPULAÇÕES ETNICAMENTE DISTINTAS NO
MUNICÍPIO DE DOURADOS.**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal da Grande Dourados – Faculdade de
Ciências da Saúde, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Rosângela Costa
Lima.

Co-Orientador: Prof. Dr. Julio Henrique Rosa
Croda.

**Dourados – MS
2011**

AGRADECIMENTOS

À Rosangela Costa Lima, minha amiga e orientadora pela sabedoria em lidar tão bem com essa delicada relação. Agradeço pelo empenho e zelo com essa dissertação e pela sua capacidade natural de orientar.

Ao meu companheiro de vida e de sonhos, Julio, co-autor de todas as minhas realizações, por me apresentar o mundo da pesquisa de uma forma lúdica e apaixonada.

À Maria e Paula, por dar-me uma razão maior a tudo. Penso em vocês se orgulhando de mim, nessa busca árdua pela qualificação e engrandecimento.

À minha família cuiabana que me concedeu os instrumentos necessários para enfrentar o mundo. Agradeço o amor e por acreditarem imensamente na minha capacidade, em especial ao meu pai que sonhou com minha carreira acadêmica até mais que eu mesmo.

À minha irmã Tatyana, meu grande esteio nessa vida, pelo apoio, pela paciência, pelo amor incondicional.

À minha família douradense nas pessoas da Cris, Luiz e Lara, por tornar tudo mais leve e me conceder a intimidade que só a família permite.

Aos irmãos e colegas do Hospital da Missão Evangélica Caiuá, por me permitir conhecer uma nova forma de fazer Medicina.

Aos alunos e colegas do Grupo da Tuberculose da UFGD pela dedicação e empenho.

DEDICATÓRIA

A Deus por me permitir enxergá-Lo em cada detalhe da minha vida.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1. A tuberculose doença.....	4
2.2. Epidemiologia da tuberculose.....	12
2.3. Controle da tuberculose.....	15
2.4. Tuberculose em populações indígenas.....	18
2.5. Avaliação dos Serviços de Saúde.....	23
3. OBJETIVOS.....	26
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
5. ANEXOS.....	38
5.1. Artigo Científico.....	38
5.2. Normas da revista científica.....	63
5.3. Comprovante da submissão do artigo à revista científica.....	68
5.4. Ficha de notificação de Tuberculose SINAN.....	69
5.5. Cópia do parecer do comitê de ética e pesquisa.....	70

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1. Taxa da incidência da tuberculose no Brasil de 1990 a 2010.....13

Figura 2. Taxa de incidência no Brasil conforme raça/cor, de 2005 a 2010.....20

TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO CIENTÍFICO

Tabelas

Table 1. Characteristics of 561 tuberculosis patients identified in the city of Dourados, stratified according to race.....56

Table 2. Univariate and multivariate analyses using multiple imputations for variables associated with treatment default among 469 tuberculosis patients identified in the municipality tuberculosis program from 2002 to 2008.....58

Figuras

Figure 1. Smoothed kernel density distribution of tuberculosis patients (N = 484) by place of residence. The gradient from white to black represents increasing density in the smoothing analysis, which used 500 meters as its bandwidth (Dourados urban perimeter, Jaguapiru indigenous reservation, Bororó indigenous reservation and Harry Amorim Costa Prison).....60

Figure 2. Tuberculosis incidence (A), treatment default (B, solid line) and case fatality rate (B, dotted line) in the indigenous populations (black lines) and non-indigenous population (gray lines) between 1996 and 2008.....61

Figure 3. Number of tuberculosis cases stratified by age group in indigenous TB patients (black columns) and non-indigenous TB patients (white columns).....62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

OMS – Organização Mundial da Saúde

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

DOTS - *Directly Observed Treatment Short Course*

DOT - *Directly Observed Treatment* (não inclui a estratégia completa com 5 quesitos)

TB – Tuberculose

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

FUNASA - Fundação Nacional de Saúde

M. Tuberculosis – *Mycobacterium Tuberculosis*

BAAR – Bacilo Álcool Ácido Resistente

MDR – Multidroga resistente

HAB. – Habitantes

LACEN – Laboratório Central de Saúde Pública

H – hora

BCG – Bacilo de Calmette e Guérin

DSEI - Distritos Sanitários Especiais Indígenas

AIS - Agentes Indígenas de Saúde

IgM – Imunoglobulina tipo M

SIH - Sistema de Internação Hospitalar

SIM – Sistema de informação em Mortalidade

RESUMO

O controle da tuberculose mantém-se como grande desafio em todo o mundo. No Brasil, as diferentes condições sócio econômicas tornam o controle da doença ainda mais complexo, sobretudo em populações etnicamente distintas. No objetivo de avaliar o controle da tuberculose em população indígena do município de Dourados – MS, comparado a população não indígena, foi realizado um estudo de coorte retrospectiva de 2002 a 2008 com os dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação, Sistema de Informação de Mortalidade e dos registros do Hospital Indígena Porta da Esperança. Foi realizado georreferenciamento dos casos para avaliar áreas de maior vulnerabilidade da doença, bem como casos geograficamente relacionados. Análise multivariada foi utilizada para identificar fatores de risco associados ao óbito e abandono ao tratamento. Observamos que houve uma redução de 64% da incidência da doença e 90% da taxa de abandono ao tratamento na população indígena, comparada a estudo anterior a implantação do DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course*) na mesma região. Na análise multivariada, apenas raça não indígena foi associada ao abandono ao tratamento (OR 2.33; 95% IC 1.32-4.10) e sorologia positiva para HIV à mortalidade (OR 5.58; 95% IC 2.38.-13.07). Identificamos incidência elevada da doença em crianças e jovens indígenas, além de casos geograficamente relacionados, o que indica contínua transmissão da doença nessa população. Este estudo mostra que houve avanço no controle da tuberculose na população indígena de Dourados após a implantação do DOTS, com significativa redução da incidência de abandono ao tratamento. Apesar disso, a tuberculose mantém-se como grave problema de saúde nessa população.

Palavras chave: tuberculose, DOTS, indígenas, abandono ao tratamento

ABSTRACT

The tuberculosis control is still a global challenge. In Brazil the disease control is even more complex because the social and cultural disparities, especially in ethnically distinct populations. We performed a retrospective cohort to compare the tuberculosis control in indigenous populations compared with the non-indigenous population in the municipality of Dourados, between 2002 and 2008. Data from National Notifiable Diseases Information Systems, National Mortality Information System and the records from Porta da Esperança Indigenous Hospital were analyzed. TB patients were geo-referenced to identify spatial clusters. Multivariate analysis was performed to identify factors predictive of treatment default and mortality. We observed a 64% reduction in the incidence of tuberculosis and 90% reduction in treatment default in the indigenous population, compared to a previous study in the same region before the DOTS implementation. In multivariate analysis only non-indigenous race (OR 2.33; 95% CI 1.32-4.10) were associated with treatment default and HIV positive status (OR 5.58; 95% CI 2.38.-13.07) were associated with mortality. There have been new cases in indigenous children and young adults as well as the occurrence of geographically related cases, which indicates continued transmission and maintenance of the epidemic in this community. We observed a significant reduction in the treatment default and tuberculosis incidence rates in the indigenous population after the implementation of DOTS. Despite the successful program, tuberculosis control in indigenous population is still a challenge in Brazil.

Keywords: indigenous, DOTS, treatment default, tuberculosis

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) mantém-se como grave problema de saúde pública em todo o mundo, em especial nos países em desenvolvimento. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que em 2009 foram notificados 9,4 milhões de novos casos, com um total de 1,7 milhões de óbitos relacionados à doença ¹.

Em 1993 a tuberculose foi declarada pela OMS como “emergência mundial de saúde”, sendo diversos os fatores atribuídos a este aumento, tais como: início da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), resistência às drogas, piora das condições socioeconômicas e baixo investimento nos programas de controle da tuberculose, uma vez que a doença atinge predominantemente países subdesenvolvidos ou populações vulneráveis em países desenvolvidos ². Num esforço mundial, foram sugeridas medidas de controle da doença com objetivos específicos de detectar 70% dos pacientes bacilíferos e curar 85% desses casos até o ano 2000. Em 1994 a medida encontrada para o cumprimento desses objetivos foi a implementação de uma estratégia de tratamento diretamente observado associado à melhoria dos serviços de saúde (da sigla em inglês DOTS - *Directly Observed Treatment Short Course*). Esta estratégia é composta por cinco elementos: compromisso dos governos ao suporte financeiro das atividades de controle da TB; detecção de casos pela baciloscopia de escarro entre pacientes sintomáticos que se apresentam ao serviço de saúde; suprimento regular de todos os medicamentos essenciais antituberculose; sistema padronizado de registro e notificação; e por último, regime de tratamento padronizado com esquema supervisionado em todos os casos bacilíferos. Atualmente mais de 20 milhões de pacientes foram tratados em regime supervisionado, e mantém-se crescente o número de países que ampliam a adoção desta medida ¹.

Avaliando o impacto da implementação do DOTS nos indicadores de controle da doença, os estudos revelam principalmente redução do abandono ao tratamento, mortalidade relacionada à tuberculose e da incidência das cepas multiresistentes ³⁻⁶. No Brasil a implementação da DOTS tem apresentado dificuldades devido tamanha

diversidade sócio geográfica e a baixa cobertura dos programas de saúde da família, mesmo nos grandes centros urbanos, onde concentram-se a maioria dos casos ⁴.

As populações sabidamente mais suscetíveis ao desenvolvimento da tuberculose devem concentrar as medidas de prevenção e contenção mais eficazes e receber maiores recursos para a execução dos programas de controle da doença ⁷. No Brasil além da maior prevalência em populações sabidamente com maior risco como institucionalizados, usuários de drogas, pacientes com HIV/Aids existe ainda uma alta prevalência em populações etnicamente distintas, como a população indígena ⁸. Os fatores que determinam a alta prevalência da tuberculose nessa população estão relacionados à baixa condição social que estes povos vivem como marginalização, aglomeração e déficit nutricional ⁹⁻¹⁰. Além disso, especula-se se fatores imunogenéticos estariam diretamente associados a essa alta prevalência, uma vez que há evidências de uma resposta imunológica diferenciada nessa população frente a infecção pelo bacilo da tuberculose ¹¹⁻¹².

O controle da doença nos povos indígenas brasileiros torna-se ainda mais laborioso devido às barreiras culturais incluindo a língua e concepções distintas do processo saúde doença, além de regiões geograficamente inacessíveis e da baixa qualidade dos serviços de saúde ¹³.

Dentro da história da saúde indígena no Brasil observamos que a desorganização política negligenciou essa população durante anos. Apenas em 1999 o sistema de saúde indígena, outrora ligado ao Ministério da Justiça, foi vinculado ao Ministério da Saúde, passando à FUNASA (Fundação Nacional de Saúde) a responsabilidade de implementar a Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas ¹³.

O município de Dourados possui uma população indígena estimada em 12 602 habitantes (FUNASA, 2007- dados não publicados) concentrados nas reservas indígenas Bororó e Jaguapirú, na região periurbana da cidade. A população indígena contribui com cerca de 30% dos casos de tuberculose notificados nesse município nos últimos cinco anos, sendo que a etnia com maior incidência é a dos Guarani Kaiowá. No período de 2005 a 2010 foram notificados 199 casos em indígenas, com taxa de incidência de 158/100 mil habitantes ¹⁴.

Antes do início dos trabalhos da FUNASA, toda a saúde indígena em Dourados era de responsabilidade de uma organização religiosa - Missão Evangélica Caiuá – onde a maioria dos casos eram tratados em regime de internação hospitalar, o que gerava grande

número de abandono ao tratamento. Marques et al.¹⁵, avaliando a implementação do DOTS nessa região observaram a redução na taxa de abandono de 20% em 1996 para 9% em 1999, ano do início dos trabalhos da FUNASA. Nesse período a prevalência da tuberculose era de 700/100 mil habitantes. Nessa época, enquanto DOTS foi iniciado para toda a população indígena de Dourados, os demais serviços de ordem municipal adotaram a medida de forma mais discreta, apesar das várias mudanças no perfil da população ao longo desse período incluindo o aumento no número de pacientes portadores de HIV e da população carcerária, além do aumento populacional sobretudo em áreas de baixa renda¹⁶.

Inserido neste contexto, a avaliação dos serviços de saúde que executam o Programa Nacional de Controle de Tuberculose no município torna-se ferramenta essencial para o planejamento de futuras ações de aprimoramento e melhoria dos indicadores epidemiológicos relacionados. Segundo Matida e Camacho¹⁷, a avaliação de programas de saúde constitui um processo estruturado de obtenção de conhecimento da realidade e de confrontação com valores de referência que permitem emitir um julgamento de valor sobre um objeto determinado. Mesmo após décadas do início da estratégia DOTS para controle da doença, a avaliação de seus resultados em diferentes situações reforça sua instituição dentro de seus benefícios e limitações. Além disso, a perspectiva de novas medidas para a diminuição da incidência da TB revela a necessidade de se criar alternativas que se voltem para a prática de saúde participativa, coletiva, integral, vinculada a realidade da comunidade e capaz de ultrapassar os limites das unidades de saúde⁷. Em Dourados, onde o controle da tuberculose é realizado de forma diferenciada entre populações indígenas e não indígenas, a avaliação de seus resultados torna-se amplamente valiosa para iniciar-se uma discussão quanto às futuras medidas para o controle da doença no município, uma vez que adequações de cunho sócio culturais e político administrativas são mandatórias para a eficácia das ações em cada população.

Dentro dessa perspectiva, no objetivo de avaliar o impacto do DOTS na população indígena de Dourados comparada a população não indígena, realizou-se uma análise histórica (coorte retrospectiva) de 2002 a 2008 nos dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) municipal e estadual, além dos dados do Hospital da Missão Evangélica Caiuá e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. A tuberculose doença: Determinantes da evolução da infecção ao adoecimento.

A tuberculose é uma doença infecto contagiosa causada por uma micobactéria, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), conhecida como Bacilo de Koch. Trata-se de uma bactéria de crescimento lento e que possui alto conteúdo lipídico em sua parede celular, responsável pelas suas principais características fenotípicas e sua grande resistência às ações antibióticas. Algumas dessas características fenotípicas permitem a identificação laboratorial da *M. tuberculosis* como o agrupamento dos bacilos em forma de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas, além de compartilhar as características de outras micobactérias como a resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos e antibióticos.

A infecção causada pelo *M. Tuberculosis* pode acometer qualquer órgão, mas a predileção por áreas onde a tensão de oxigênio é alta, devido sua aerobiose estrita, torna o pulmão o principal local de infecção. A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é determinada por características do bacilo e do hospedeiro infectado. Esse binômio é regido principalmente pela virulência e carga infectante do agente, e pela resposta imunológica do hospedeiro¹⁸.

Analisando a forma de aquisição da doença, a transmissão ocorre quase que exclusivamente pela via inalatória. Há relatos de transmissão através de inoculação direta em acidentes de laboratório e via sexual¹⁹⁻²⁰, porém são eventos raros e com pouca importância epidemiológica. O paciente com a forma pulmonar da doença pode transmitir o bacilo através da fala, tosse e espirro. Os portadores de cavitação pulmonar com positividade do exame direto do escarro são os maiores disseminadores da doença; todavia há vários estudos atuais demonstrando a capacidade de transmitir a doença mesmo naqueles com exame direto negativo e teoricamente baixa carga bacilar infectante²¹⁻²³.

O risco de um indivíduo infectar-se com o *M. Tuberculosis* depende de muitos fatores, contudo, sabe-se que esse risco depende da intensidade, da frequência e da duração da exposição aos bacilos, além das características individuais do hospedeiro como idade, estado imunológico e nutricional, doenças intercorrentes entre outras. As propriedades do agente infectante (virulência) igualmente desempenham um papel fundamental nesse processo²⁴. Estima-se que 10% dos indivíduos infectados desenvolverão tuberculose ativa, sendo que a chance maior ocorre nos dois primeiros anos de infecção. Os demais podem desenvolver uma forma latente que pode reativar frente a uma imunossupressão ou re-infecção exógena, ou podem ainda ter uma resposta efetiva e impedir que a infecção evolua para doença²⁵.

Os estudos de avaliação da virulência de *M. tuberculosis* evoluíram grandemente na última década, em especial pela inclusão de análises genéticas e pela maior compreensão dos mecanismos inflamatórios envolvidos na infecção. Estes estudos envolvem a utilização de cultura de células, em especial macrófagos, células dendríticas e pneumócitos - que são importantes para avaliar os estágios iniciais da infecção – e principalmente modelos animais, onde pode-se avaliar todos os estágios do processo de adoecimento. Diferentes ensaios conseguiram realizar mutações em genes da micobactéria e identificar quais estão relacionados com a patogenicidade da cepa²⁶⁻²⁷. Porém, a essencialidade destes genes para a virulência não pode ainda ser estabelecido²⁸⁻²⁹.

A resposta inflamatória do hospedeiro é primordial para o desenvolvimento das diferentes formas clínicas da tuberculose. A intensidade da inflamação é a responsável pelos danos tissulares, uma vez que o processo de formação de cavernas, destruição óssea, estenoses e outras complicações inerentes ao local de manifestação da doença decorrem de um processo exagerado dos mecanismos inflamatórios e imunes³⁰. Entre os marcadores celulares envolvendo destruição tissular está a Catepsina D, citocina chave na resposta inflamatória Th1, além do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) essencial na contenção da infecção³¹.

Sobre as condições do hospedeiro associadas ao desenvolvimento da tuberculose estão aquelas ligadas principalmente ao estado imunológico e nutricional do indivíduo. Vários estudos identificaram fatores de riscos associados ao desenvolvimento da doença, caracterizando populações mais vulneráveis com conseqüente grande ganho para a melhor compreensão da patogênese da doença, além dos benefícios para o controle da tuberculose

em populações sabidamente mais predisponentes. Cada fator de risco será abordado individualmente como segue-se.

2.1.1. Condições socioeconômicas

A tuberculose, desde as primeiras descrições, esteve diretamente relacionada às condições socioeconômicas da população exposta. Nos dias atuais essa realidade é perceptível quando avalia-se a diferença de incidência e óbitos relacionados à doença entre países desenvolvidos e os em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a Ásia é responsável por 55% e a África por 33% de todos os casos mundiais; Américas, Europa e regiões do leste mediterrâneo contribuem pelas menores frações destes valores. Na taxa de incidência, entre os 15 países com as mais elevadas taxas, 13 estão na África, fato este muito associado ao elevado número de pacientes vivendo com o vírus do HIV ¹. No Brasil entre as regiões brasileiras o sudeste lidera o número de notificações, sendo o estado do Rio de Janeiro com maior número de casos e óbitos relacionados à doença, sendo as favelas e o sistema penitenciário os principais contribuidores para estes valores ³²⁻³³.

Apesar da evidente associação entre tuberculose e baixo nível sócio econômico, Schoeman et al. ³⁴, na África do Sul, analisaram escolaridade, emprego e condições gerais de habitação não encontrando associação com tuberculose, sugerindo que o grande fator determinante seria a influência imunogenética racial. Apesar deste achado, poucos estudos conseguiram descartar tal associação, permanecendo as baixas condições sócio econômicas intimamente ligada a tuberculose ⁴².

2.1.2. Sexo

De acordo com dados da OMS, a prevalência de tuberculose é maior nos pacientes adultos do sexo masculino ³⁶. Em recente revisão, Neyrolles e Quintana-Murci ³⁷ avaliaram as possibilidades para esta maior prevalência da doença em relação ao sexo, ressaltando que não se pode ignorar que alguns fatores sabidamente associados à tuberculose estão mais relacionados ao sexo masculino como o abuso de álcool, tabaco e drogas e exposição ocupacional a agressores inalantes. Os autores referem estudos onde sexo masculino permanece como fator de risco independente para a doença no adulto, mesmo quando ajustado para estas demais variáveis citadas, sugerindo a existência de outros fatores específicos. Uma provável explicação para esta maior prevalência pode estar relacionada

às variações hormonais entre os sexos, uma vez da predominância da doença nos adultos em idade reprodutiva. Além disso, foi demonstrada a interferência do sistema imune em resposta aos hormônios sexuais, sendo o estrogênio conhecidamente um indutor de produção de interferon gama, ativação macrofágica e maior produção de células NK (*natural killer*). Outro fator relacionado, ainda em fase de investigação, é a diferença sexo específica da arquitetura genética. Há referência sobre alguns estudos que acharam provável correlação entre polimorfismos de genes específicos e susceptibilidade à tuberculose, incluindo um estudo brasileiro ³⁸. Todavia, não foi possível evidenciar um loco genético predominante de susceptibilidade, além de desprezarem a grande variabilidade genética entre as diferentes regiões. Há ainda a variabilidade nutricional e constitucional entre os sexos. A deficiência de ferro pode ser um fator protetor na tuberculose, uma vez que ele é um nutriente primordial para o desenvolvimento da micobactéria. A extrusão do ferro do vacúolo microbiano é relacionado como um mecanismo da resposta imune inata. Em modelos animais o uso excessivo de ferro aumenta a suscetibilidade de infecção pela micobactéria. Uma vez que mulheres em idade fértil de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento tem maior prevalência de deficiência de ferro em relação ao sexo masculino, este seria um provável fator protetor. Além do ferro, a vitamina D tem relação já demonstrada como cofator imunitário antibacteriano, e é conhecido seu efeito sinérgico com o estradiol.

2.1.3. Idade

Há diferença na distribuição etária da tuberculose em diferentes partes do mundo. Em países desenvolvidos a tuberculose ocorre predominante nos indivíduos idosos relacionada a uma reativação da doença latente frente à imunossupressão causada pela idade. Em países menos desenvolvidos a população mais acometida é de adultos jovens, refletindo uma transmissão recente ³⁶. Em pacientes idosos a mortalidade é maior, associada principalmente às dificuldades no diagnóstico precoce da doença e à presença de outras comorbidades ³⁹.

O Brasil passa por uma transição demográfica, cuja consequência tem sido o aumento do segmento da população de idosos e concomitante aumento do número de casos de tuberculose nessa faixa etária ⁴⁰.

2.1.4. Raça

Stead et al.⁴¹ encontraram um risco duas vezes maior para tuberculose em adultos negros do que em adultos brancos. Muita dessa associação é atribuída às diferentes condições sócio econômicas encontradas em relação a raça, com maior prevalência de pobreza entre os não brancos. Em estudo prospectivo recente, Nahid et al.⁴² encontraram também um risco duas vezes maior de infecção por tuberculose entre negros que brancos, sugerindo que outros fatores podem contribuir para esta disparidade. Apesar disso, os estudos envolvendo as diferenças imunogenéticas em tuberculose entre raça negra e branca ainda não foram conclusivos em determinar tal suscetibilidade até o momento.

No Brasil, além de número maior de negros, há também maior prevalência da doença em indígenas, incluindo a cidade de Dourados¹⁵. Para esta diferença, o tema será mais explorado na revisão sobre tuberculose em população indígena.

2.1.5. Estado Nutricional

Pessoas com baixo peso (índice de massa corpórea < 18.5) tem um risco maior para tuberculose⁴². O déficit nutricional, associado com deficiência de vitaminas e minerais importantes para o sistema imune, seria a explicação para esse elevado risco. Apesar da estabelecida correlação entre baixo peso e TB, somente recentemente há evidência do baixo risco da doença entre obesos ($IMC \geq 30$). Uma explicação seria a função hormonal desenvolvida pelo tecido adiposo sobre os sistema imune, onde a maior abundância de substâncias influenciadoras na resposta imune celular, a exemplo da leptina, atuaria positivamente no controle da infecção após a exposição a micobactéria. Também, houve demonstração que dieta rica em colesterol auxilia no controle microbiológico em casos de tuberculose pulmonar⁴³.

2.1.6. Hábitos de Vida

Apesar de vários relatos da associação entre TB e tabagismo, é difícil avaliar se esta relação é casual ou tem um efeito causal. Em recente meta-análise⁴⁴ os autores encontraram forte associação entre essas variáveis. Não foi encontrada associação entre tabagismo e um atraso no diagnóstico (alteração nas amostras de escarro) ou tabagismo levando maior severidade nos casos e a cepas multiresistentes.

Quanto ao etilismo existe grande correlação entre o uso abusivo de álcool (ou desordem relacionado ao uso do álcool) e tuberculose. Rehm et al⁴⁵ revisando o assunto,

mostraram o impacto do abuso de álcool sobre o sistema imune, justificando a maior incidência da doença nessa população. Além disso, há fatores sociais e nutricionais envolvidos nessa correlação, o que altera não somente o risco para infecção, mas também a resposta a terapêutica. Foi evidenciado que nessa população é maior o número de abandono, multidroga resistência e toxicidade aos medicamentos. Baseado nesta revisão, em torno de 10% dos casos de tuberculose no mundo é atribuído ao uso de álcool.

Para o abuso de drogas ilícitas, a relação com tuberculose tem sido descrita principalmente com o uso de drogas injetáveis e nos derivados opióides⁴⁶. Estudos *in vitro* demonstram o efeito deletério do uso de drogas ao sistema imune, incluindo a diminuição da atividade humoral ao uso de opiáceos. Todavia, não se pode excluir o fato de que usuários de drogas são também, de forma geral, expostos a outros fatores de risco incluindo tabagismo, álcool e desnutrição. Além do maior risco para aquisição da infecção, usuários de drogas também respondem menos ao tratamento, com duração maior de positividade no escarro e maior mortalidade associada à doença⁴⁷.

2.1.6. Diminuição da imunidade

A infecção pelo vírus do HIV tem sido um dos mais importantes fatores de risco para tuberculose estudado nos últimos anos. No Brasil considera-se que, anualmente, cerca de 10% dos pacientes com HIV tem a probabilidade de desenvolver tuberculose⁴⁸⁻⁴⁹. O primeiro impacto dessa associação foi evidenciado nos anos 80, quando o início da epidemia de HIV/Aids coincidiu com o aumento no número de notificações dos casos de tuberculose nos Estados Unidos e Europa, sendo os pacientes portadores do HIV os principais responsáveis pelos novos casos. Após introdução das drogas antiretrovirais e melhor controle da doença, estes indicadores estabilizaram, porém continua sendo o principal fator de risco associado ao desenvolvimento da doença em todo o mundo⁵⁰⁻⁵².

Além da introdução do HIV alterando a imunidade, o uso de medicações imunossupressoras aumentou grandemente nos últimos 30 anos pelo avanço no tratamento de patologias específicas incluindo câncer e doenças auto imunes. Lioté⁵³ revisando os principais agentes imunossupressores associados à tuberculose destaca o uso de corticóides (dose superior a 15mg de prednisona por dia durante 1 mês) e dos inibidores de TNF (fator de necrose tumoral) como os principais agentes mais associados ao desenvolvimento da

doença. Este último é hoje a medicação mais associada à tuberculose por interferir diretamente na principal citocina pró-inflamatória de contenção da doença.

2.1.7. Doenças Sistêmicas

Pacientes diabéticos possuem de três a sete vezes mais risco para tuberculose comparado à população geral, sobretudo naqueles com longo tempo de doença e com controle inadequado da glicemia ⁵⁴. Essa associação ocorre por alteração da resposta imunológica frente a infecção pela micobactéria, uma vez que há comprovada diminuição da resposta TH-1 nesses pacientes, com menor produção de interferon gama e interleucina 12, que são primordiais para o controle da doença.

Pacientes com doença renal crônica tem também maior risco de desenvolver tuberculose. A provável causa é a imunossupressão causada pela uremia, bem como os déficits nutricionais como deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo ⁵⁵⁻⁵⁶.

Outra associação encontrada com tuberculose foi em pacientes com cirurgia gástrica prévia. Os primeiros relatos surgiram nos pacientes pós ressecção gástrica por úlcera péptica ⁵⁷. Este é um procedimento pouco utilizado atualmente, porém as cirurgias bariátricas podem levar a risco semelhante ⁵⁸. Poucos estudos avaliaram as causas para este aumento do risco, porém especula-se que o déficit nutricional associado seria o principal determinante da associação.

Outras patologias associados à tuberculose estão relacionadas às alterações estruturais do pulmão. Foi evidenciado um risco aumentado de tuberculose em mineiros portadores de silicose ⁵⁹⁻⁶¹ e depende da extensão da doença. Desconhece-se o mecanismo exato que leva a predisposição, aventa-se a possibilidade da inativação macrofágica pela fagocitose dos cristais de sílica, bem como as alterações funcionais e estruturais das vias aéreas ⁵⁹.

Após a infecção instalada e vencidas as barreiras imunológicas, iniciam-se os sintomas da doença que são extremamente variáveis a depender do estado imunológico do doente e do local de infecção. A maior parte dos doentes tuberculosos tem quadro pulmonar caracterizado por tosse produtiva, ocasionalmente com sangue, febre e emagrecimento ¹⁸. Segundo a mais recente Diretriz para a Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia ⁶², denomina-se sintomático respiratório o

indivíduo que apresenta tosse produtiva por duas semanas ou mais. Em regiões com alta prevalência da doença, o sintomático respiratório é o principal alvo do sistema de busca de casos. Idealmente, todo sintomático deve ser submetido ao exame direto do escarro, buscando identificar o bacilo álcool ácido resistente (BAAR). Devido a dificuldade em conseguir amostras viáveis de escarro em especial em pacientes pediátricos, pode-se utilizar de outros métodos diagnósticos sejam bacteriológicos, histopatológicos, imunológicos ou radiológicos.

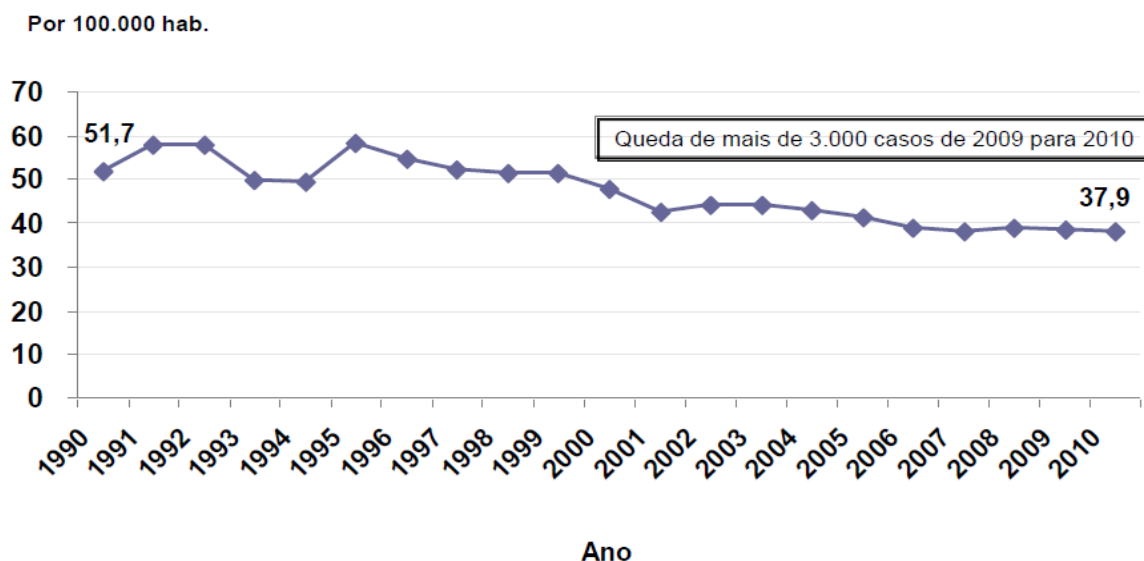
Para o tratamento da tuberculose no Brasil utiliza-se um esquema de múltiplos fármacos em regime prolongado respeitando as características microbiológicas do bacilo (crescimento lento, aerobiose estrita e facilidade em gerar mutantes resistentes). Atualmente nos casos novos, recidivas pós cura e retorno após abandono, são utilizados regime de quatro drogas por dois meses (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) e manutenção de duas drogas (Rifampicina e Isoniazida) por quatro meses. Nos pacientes com multidroga resistência ou falha no tratamento habitual o esquema é composto de cinco medicamentos (Estreptomicina, Ofloxacina, Terizidona, Etambutol e Pirazinamida) na fase intensiva e três medicamentos na fase de manutenção (Ofloxacina, Terizidona, Etambutol) com duração de 18 meses.

2.2. Epidemiologia da tuberculose

A tuberculose está concentrada em regiões mais pobres do mundo, indicando o grande fator de risco para o desenvolvimento e disseminação da doença: o baixo nível sócio econômico ⁶³.

Segundo dados da OMS a África, o sudeste asiático e regiões do oeste do pacífico respondem por 85% de todos os casos do mundo notificados em 2009 em países com alta endemicidade, sendo que a África concentra 80% dos casos HIV positivos. Nesse período foram 9,4 milhões de novos casos, com um total de 1,7 milhões de óbitos relacionados a doença e de 250 mil casos de tuberculose multidroga-resistente (MDR - resistência a isoniazida e rifampicina além de outras drogas utilizadas no tratamento da doença)¹.

O Brasil ocupa hoje a 19ª posição entre os 22 países que concentram 80% da tuberculose no mundo em número de casos, sendo o 108º país em incidência ¹. No ano de 2010 foram 71 mil novos casos notificados, com maior predomínio na região sudeste e norte do país ¹⁴. A taxa de incidência brasileira está em torno de 37,9/100 mil habitantes com predomínio da faixa etária de 35 a 64 anos. Houve um declínio médio na incidência de 1,6% ao ano desde 1990 (**Figura 1**).

Figura 1. Taxa da incidência da tuberculose no Brasil de 1990 a 2010.

FONTE: Reproduzido de “Programa Nacional de Controle da tuberculose (Dados preliminares)” disponível em http://www.fundoglobaltb.org.br/download/Apresentacao_geral_Draurio_Barreira.pdf

As maiores incidências estão nos estados do Rio de Janeiro (73,27/100 mil habitantes), Amazonas (67,60/100 mil habitantes), Pernambuco (47,79/100 mil habitantes), Pará (45,69/100 mil habitantes) e Ceará (42,12/100 mil habitantes). É hoje a 3ª causa de morte por doença infecciosa e a primeira causa em pacientes HIV/Aids, com uma taxa de mortalidade de 2,5/100 mil habitantes. Em relação a resistência as drogas antituberculose, os dados são escassos uma vez que em torno de um terço dos pacientes apenas realizam cultura ¹⁴. Em inquérito nacional utilizando 5138 de amostras de pacientes em tratamento (sendo 866 em retratamento), foi identificada uma taxa de 1,4% de MDR primária e 7,9% em secundária ⁶⁴. Sendo que alguns estudos encontraram até 9% de MDR em pacientes HIV positivos no Brasil, mostrando a importância da resistência nessa população ⁶⁵.

O Mato Grosso do Sul é um importante estado em números de notificações de tuberculose, sobretudo nos municípios que abrangem aldeias indígenas. No ano de 2010 foram notificados 906 casos, sendo 152 (16,8%) casos em indígenas. Em Dourados no mesmo período foram notificados 79 casos sendo 26 (32,9%) em indígenas, o equivalente a uma taxa de incidência de 206/100 mil habitantes nessa população. Quanto a prevalência de multiresistência no estado, um estudo realizado através dos dados do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), referência para a realização de culturas para tuberculose localizado no município de Campo Grande, avaliou 1174 amostras de 2000 a

2006, sendo 12,5% provenientes do município de Dourados. Do total das amostras 1,6% apresentavam resistência a rifampicina e isoniazida em pacientes sem história de tratamento anterior, e em 20,3% daqueles com tratamento prévio ⁶⁶.

2.3. Controle da tuberculose

Mesmo diante de todos os esforços para a diminuição da tuberculose no mundo, a incidência da doença vem caindo em proporções ainda longe dos níveis desejáveis. Isso revela a necessidade de medidas preventivas mais eficazes e possíveis de serem implementadas em diferentes condições populacionais. Portanto, mais estudos são necessários no intuito de se propor futuras intervenções na busca da redução da incidência da doença ¹.

Estudos recentes tem demonstrado que o contato ao bacilo não necessita ser necessariamente prolongado e em ambiente favorável para gerar infecção e doença. Isso comprova-se na baixa identificação da fonte da infecção (caso índice) em casos novos, especialmente em populações mais vulneráveis, como crianças e imunodeprimidos. Schaaf et al. ⁶⁷ avaliando geneticamente cepas de *M. Tuberculosis* isoladas em crianças, identificaram que em apenas 54% dos casos pediátricos havia um contato intradomiciliar doente, destes 63% eram de cepas geneticamente semelhantes, concluindo que o contato extradomiciliar é uma importante fonte de aquisição do bacilo. Estudos em áreas com alta incidência de tuberculose revelam que a transmissão extradomiciliar é mais importante que a intradomiciliar, em especial em populações de maior risco como portadores do HIV ⁶⁸⁻⁶⁹.

Em áreas com baixa endemicidade a transmissão intradomiciliar é mais facilmente evidenciada e geralmente há um caso índice identificado. Todavia nestas áreas é que confirma-se com maior evidência como a transmissão da doença pode ocorrer em contatos ocasionais, por meio de estudos de surtos comunitários da doença. Um surto no norte da Itália evidenciou três casos de tuberculose em adolescentes que freqüentavam o mesmo ônibus escolar, onde um deles era contactante de paciente bacilífero ⁷⁰. Em outro relato houve contaminação em freqüentadores de uma igreja onde o caso índice visitou o local em apenas duas ocasiões ⁷¹. Além destes há vários relatos de surtos iniciados através de mínimo contato, incluindo vôos, recepção de serviços públicos, salas de danças e até em sala de espera de serviços de saúde ⁷²⁻⁷⁵.

Estes dados revelam que a busca apenas por contactantes intradomiciliares para o controle da tuberculose, isoladamente não resolve o problema da cadeia de transmissão, sobretudo em áreas de alta endemicidade. No Brasil, contatos são definidos como todas as pessoas, parentes ou não, que possuem “contato de pelo menos 200 h de exposição a focos com escarro positivo para BAAR ou de pelo menos 400 h a focos com BAAR negativo e cultura positiva, sendo valorizado apenas o contato no mesmo espaço físico” ⁶². Diante

destas definições, em geral os serviços de saúde concentram a busca apenas nos contatos intradomiciliares, haja visto a dificuldade em avaliar contactantes de áreas comuns externamente, sobretudo em áreas com alta prevalência da doença.

No controle da tuberculose no mundo, DOTS mantém-se como uma medida eficaz e economicamente viável. As experiências após implantação da estratégia em diferentes locais reforçam a eficácia desta medida, porém expõe seus pontos vulneráveis. Em Nova Iorque, a incidência da tuberculose chegou a exceder a de países pobres, chegando a 222 por 100 mil habitantes na região do Harlem em 1991, com o maior percentual de multidroga resistência do país. Após o início da estratégia DOTS, envolvendo grande número de profissionais da saúde e um rigoroso esquema de tratamento supervisionado, a doença caiu para níveis aceitáveis até a permanência da baixa incidência dos dias atuais ⁷⁶. Nos Estados Unidos, semelhantes experiências foram evidenciadas nas diferentes regiões do país em especial em áreas com alta incidência como São Francisco ⁷⁷⁻⁷⁹.

Obermeyer et al. ⁵ conseguiram avaliar, através da análise de dados secundários mundiais, que a implantação de DOTS foi benéfica na taxa de cura, porém houve pouca mudança no número de detecção de casos novos. Cox et al. ⁶ avaliando a eficácia desta taxa de cura a longo prazo, identificou que a recidiva após alta médica por cura (tempo de tratamento adequado e pesquisa microbiológica negativa ao fim do período) em serviços com DOTS implantado variou de zero a 14%, não havendo portanto dados suficientes para afirmar que a medida é realmente eficaz a longo prazo. Em áreas onde a prevalência de multidroga resistência é elevada os indicadores epidemiológicos tendem a ser piores, com maior mortalidade, falência ao tratamento e recidiva; nesses locais os estudos revelam que utilizar somente DOTS como estratégia de controle não é suficiente, apesar da redução da transmissão de cepas resistentes ⁸⁰⁻⁸³. Quanto à redução da incidência da doença, os estudos são controversos, mas a longo prazo conclui-se que a queda da incidência atingida nos primeiros anos não se mantém como esperado a longo prazo ⁸⁴⁻⁸⁵. No Brasil os estudos regionais mostraram melhoria nas taxas de abandono ao tratamento e cura, porém o número de detecção de casos novos não sofreu o impacto semelhante, com a queda na incidência menor que a sugerida pela OMS ^{3-4, 86}.

Frente ao ainda atual desafio de controlar a incidência da tuberculose, novas propostas tem surgido. A vacina que previne a infecção pela micobactéria mantém-se como um sonho distante, apesar dos avanços da pesquisa nessa área ⁸⁷⁻⁸⁸. A vacina BCG (Bacilo Calmette e Guérin) utilizada há quase 90 anos apresentou resultados controversos

em relação a sua eficácia, variando de 0 a 80%, atribuídas a diversos fatores relacionados ao hospedeiro, ambiente, cepas vacinais, dose e métodos de administração da vacina. É atualmente utilizada para prevenir formas graves da doença ⁸⁹⁻⁹⁰.

Outras medidas para controle da tuberculose podem ser eficazes em países com alta incidência da doença. Incluem: 1. O tratamento de pacientes com alta suspeição da doença porém com escarro negativo; consiste em ampliar a terapia adequada baseada apenas nos aspectos clínicos e radiológicos. 2. Busca ativa dos casos sintomáticos, através de visitas domiciliares e realização de radiografias e escarro de todos que referirem tosse. Apesar de um estudo mostrar detecção de 70% dos casos com essa medida, a depender dos critérios utilizados, o custo ainda é alto para implementação. A pesquisa de tuberculose nos casos que procuram o serviço de saúde e possuem tosse é mais fácil, porém seu benefício não é sustentado por longo período. 3. Tratamento da infecção latente da tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV por período prolongado, sobretudo nos pacientes com imunossupressão documentada. Essa população tem risco em torno de 30 vezes maior de desenvolver doença que a população não portadora do HIV, sendo importante fonte de disseminação da doença. 4. Quimioprofilaxia nos contatos tendem a reduzir o risco de desenvolver doença em torno de 60 a 80%, porém como já discutido, em áreas com alta endemicidade o contato tende a ocorrer em ambientes extradomiciliares limitando a eficácia da medida ⁹¹⁻⁹².

De todas as medidas, DOTS mantém-se como o melhor custo benefício e o que apresenta os melhores resultados de forma geral ⁹². A complementação com outras intervenções é benéfica mas envolve custos extras, número maior de profissionais e disponibilização de medicamentos, o que limita sua utilização em países pobres.

2.4. Tuberculose em populações indígenas

O estudo da evolução da tuberculose em populações indígenas brasileiras está intimamente atrelado às condições sociais vividas por estes povos ao longo da história. Durante a colonização, época em que o número de indígenas aproximava-se de quatro milhões de habitantes, a tuberculose foi um fator destacável na dizimação desta população. Mesmo com a comprovação de que a tuberculose existia nas Américas previamente a este contato, a partir do século XVI a doença se torna um grave problema de saúde entre os povos indígenas associado à intensa migração e exploração territorial pelo movimento colonizatório⁹.

Com a ocupação territorial, os povos indígenas foram obrigados a limitar-se em áreas cedidas e demarcadas, mesmo que para isso necessitassem migrar para diferentes regiões do país. Com isso ocorreram inúmeras modificações em todos os aspectos sejam sociais, culturais ou ambientais acompanhado de profundas alterações na morbidade desses povos, com a introdução de agravos outrora desconhecidos, em geral relacionados às precárias condições de vida a que foram submetidos¹³.

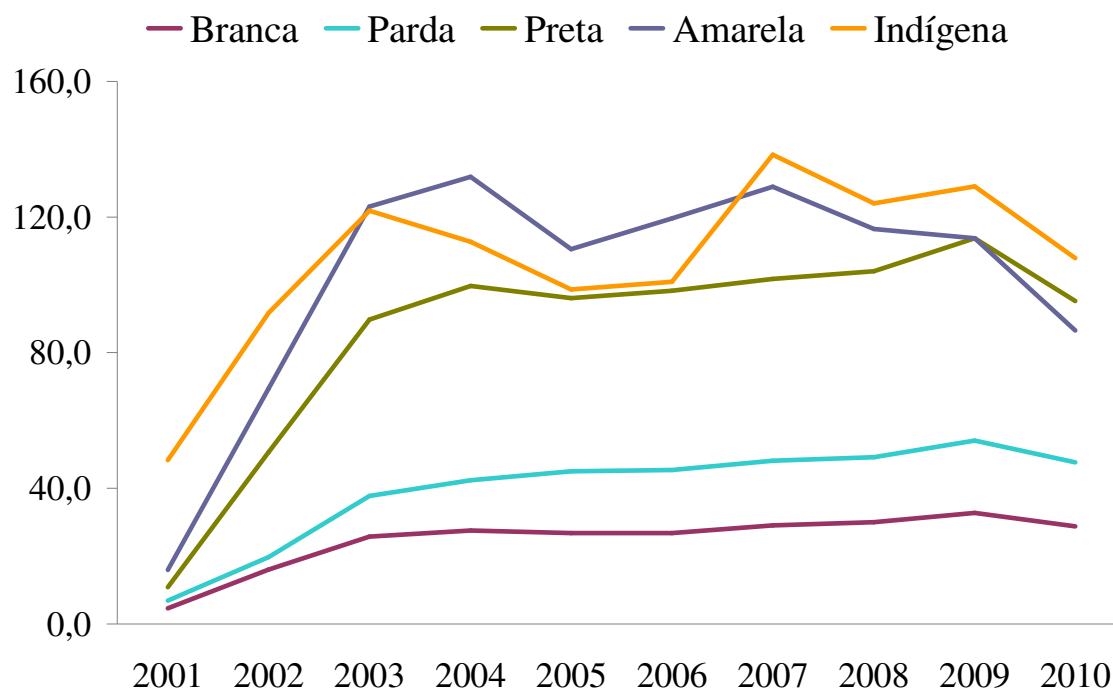
Com o crescimento das cidades e sobretudo do segmento agrícola, as populações indígenas foram segregadas a pequenos espaços, em geral acompanhado de limitados recursos naturais. Muitas das então chamadas aldeias, permaneceram em áreas urbanas e periurbanas, seguindo tendências de alterações mórbidas conforme a área adjacente. Devido a características culturais e políticas, a saúde indígena caminhou isoladamente às atenções de saúde dos povos não indígenas. Isso em termos históricos levou a negligência desse setor por anos, levando a um aumento da tuberculose em várias regiões do país. Com a implantação do Programa Nacional Contra a Tuberculose em 1997, aliada a transição da gerência da saúde indígena do Ministério da Justiça para o Ministério da Saúde em 1999, iniciou-se uma mobilização para o controle da doença nessa população.

A FUNASA tornou-se o órgão responsável pela normatização e execução das ações de atenção à saúde indígena e os estados e municípios poderiam atuar complementando a execução dessas ações. Organizou-se em forma de subsistemas, divididos em Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEIs), compostos por postos de saúde dentro das terras indígenas que contam com o trabalho de uma equipe multiprofissional para a realização de serviços básicos de saúde⁹³.

A implantação do DOTS foi prioritária nas medidas iniciais de controle da tuberculose nas aldeias onde a doença era endêmica. Para tanto foi necessário adequar as

unidades de saúde para as dificuldades em executar os pontos necessários, incluindo o tratamento diretamente observado. Entre as adequações, destaca-se a participação dos Agentes Indígenas de Saúde (AIS) dentro da equipe multiprofissional de saúde indígena que, como membro da comunidade, deve desenvolver a função de mediador entre os saberes tradicionais e os conhecimentos e recursos da medicina ocidental ⁹⁴. Outro aspecto relevante é o princípio da atenção diferenciada que se refere a uma distinção na qualidade dos serviços prestados a essa população, levando em conta as concepções, valores e práticas relativas ao processo saúde-doença, próprios de cada povo indígena. Todavia tais características culturais também influenciam no resultado das ações, incluindo o risco elevado de abandono, re-infecção e surgimento de casos de tuberculose multirresistente.

A priorização para o controle da tuberculose especificamente deu-se devido a conhecida alta prevalência desta doença nessa população, muitas vezes maior que na população não indígena. A Figura 2 mostra a distribuição de casos por raça/cor da pele no Brasil destacando a importância da população indígena frente às demais. Em estudo conduzido nos anos de 1992 e entre 1994 e 1998 nos indígenas Suruí de Rondônia, a média de incidência anual de tuberculose na população indígena era de 1000/100 mil habitantes, sendo que na população não indígena não passava de 100/100 mil habitantes ⁹⁵. Em outro estudo realizado no mesmo Estado de 1997 a 2006 a média da incidência no período foi de 515,1/100 mil habitantes para indígenas e 36/100 mil habitantes para não indígenas ⁹⁶. Dados semelhantes são encontrados também em indígenas de outros países. No Equador em indígenas aborígenes a incidência foi de 101,9/100 mil habitantes comparada a média nacional de 43,4/100 mil habitantes ⁹⁷. Na Austrália, a tuberculose teve a incidência de 6,6 casos/100 mil habitantes, comparado a 0,9 casos em não indígenas ⁹⁸. O mesmo também ocorreu no México, com uma incidência quatro vezes maior que a população geral ⁹⁹.

Figura 2. Taxa de incidência no Brasil conforme raça/cor, de 2005 a 2010.

Fonte: SINAN

No Brasil, os estudos que avaliaram a tuberculose em diferentes populações indígenas sugerem haver um componente imunológico determinante na predisposição à doença. Isso é evidenciado mormente na avaliação sobre a resposta ao teste tuberculínico, uma vez que mediria indiretamente resposta imune celular frente a um contato prévio com micobactérias. Em populações indígenas, casos confirmados de tuberculose possuem mais anergia ao teste tuberculínico que os não indígenas, além de produção de imunoglobulinas tipo M (IgM) específica para tuberculose mais exacerbada ^{11-12, 100}.

Após mais de uma década das mudanças na saúde indígena, alguns indicadores continuam alertando para a precária qualidade da assistência a saúde nesses povos, incluindo desnutrição, doenças parasitárias e a permanência da alta incidência da tuberculose, associado a novos agravos relacionados aos hábitos de vida como obesidade, hipertensão arterial e o alcoolismo/drogadição ¹⁰¹⁻¹⁰². Nesse contexto, Buchillet ¹³ ressalta que a deterioração das condições de vida dos indígenas em decorrência do contato com a população abrangente, os problemas de acessibilidade aos serviços de saúde (seja geográfica ou cultural), bem como condutas médicas que não obedecem às normas técnicas editadas, além da fraca adesão ao tratamento por parte dos doentes, beneficiam a manutenção da tuberculose nessa população.

Na avaliação sobre os indicadores relacionados ao controle da tuberculose após o início da atual gestão da saúde indígena, os estudos revelam resultados distintos. Após a implementação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose sobre uma população indígena na Amazônia, houve aumento da incidência comparando os grupos pré e pós início do Programa ¹⁰³. Apesar de não haver descrição da metodologia empregada dentro do programa e suas condições de aplicabilidade, os dados mostram a persistência de alto risco de aquisição de tuberculose entre indígenas daquela região. Levino e Oliveira ¹⁰⁴ evidenciaram um aumento na subnotificação dos casos de tuberculose após início dos serviços da FUNASA na mesma região, o que pode ter interferido nos resultados encontrados no primeiro estudo. Avaliando DOTS sobre a incidência de tuberculose em indígenas menores de 15 anos no estado do Mato Grosso do Sul, os autores descrevem uma redução de 300/100 mil habitantes para 50/100 mil habitantes em seis anos ¹⁰⁵. Poucos estudos brasileiros avaliaram o impacto da estratégia DOTS especificamente em populações indígenas. Avaliando comparativamente estudos regionais em períodos antes da introdução dos serviços da FUNASA no país, pode-se avaliar alguns indicadores, mesmo com a limitação de não se conhecer a realidade da cobertura do tratamento supervisionado nesses locais. Em Rondônia, apesar de estudos conduzidos em regiões específicas do estado revelarem a ineficiência dos serviços de saúde, houve uma queda importante da incidência da tuberculose ao longo dos anos. Nos indígenas Suruí a incidência média de tuberculose para o período de 1991 a 2002 foi de 2.518,9 casos/100 mil habitantes e no período de 2003 a 2004 esse número caiu para 1789,5/100 mil habitantes ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Dentro das experiências de DOTS em populações etnicamente distintas, destaca-se o papel da participação comunitária na função de agentes promotores da saúde. No Equador os níveis de taxa de cura de 100% foram alcançados após utilização de agentes de saúde indígenas ¹⁰⁹. Trabalhadores comunitários na função de promotores da saúde tem sido incorporados com sucesso em muitos programas para controle da tuberculose ao redor do mundo, incluindo comunidades com precárias condições sócio econômicas como Haiti, Peru, Bangladesh, África do Sul e México ¹¹⁰⁻¹¹³. No Brasil, a portaria nº 1.088 de 4 de julho de 2005 prevê um AIS para cada 70 a 320 habitantes na Amazônia Legal e um para cada 280 a 320 habitantes nas demais regiões. Apesar da presença do agente de saúde indígena já ser mandatória nos serviços de saúde que assistem essa população, é

questionada a qualificação desses contratados como promotores da saúde, necessitando maior investimento em capacitação ¹¹⁴.

2.5. Avaliação dos Serviços de Saúde

A avaliação de desempenho dos Serviços de Saúde pode constituir-se um poderoso instrumento de monitoramento das políticas públicas. É primordial para tomada de decisões quanto a necessidade de novas ações em saúde, ou a suspensão das desnecessárias ¹¹⁴. No âmbito específico do setor saúde, segundo o Ministério da Saúde, “as atividades de avaliação realizadas a partir das informações produzidas no cotidiano da atenção – apesar de insuficientes para apreender todas as mudanças desejáveis – são essenciais para a orientação dos processos de implantação, consolidação e reformulação das práticas de saúde, à medida que permitem monitorar a situação de saúde da população, o trabalho em saúde e os resultados das ações” ¹¹⁶. Atualmente o termo avaliação de políticas em saúde está fortemente relacionado à análise de custos ao sistema público, o que de certa forma foge do objetivo maior que é a eficiência do serviço em termos de saúde populacional ¹¹⁵.

Para que ocorra planejamento e avaliação, é imprescindível a existência de indicadores adequados que traduzam a magnitude do problema em análise. No Brasil os sistemas de informação em saúde servem como fontes importantes para estudos epidemiológicos e na vigilância de doenças e agravos à saúde ¹¹⁷. A partir de 1990, devido a dificuldade de acompanhar fidedignamente os principais agravos em saúde pelo então Sistema de Notificação Compulsória de Doenças (SNCD), foi proposto um sistema informatizado que poderia ser preenchido diretamente das unidades locais e seria facilmente acessível, surgindo assim o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Sua implantação correu de forma gradual, sendo que efetivamente iniciou o funcionamento nos moldes atuais a partir de 1999 ¹¹⁶.

No SINAN as doenças e agravos que constam em uma lista nacional, devem ser notificadas de forma compulsória e podem ser complementada pelos serviços locais. ¹¹⁸. O seu uso sistemático, de forma descentralizada contribuiu muito para a democratização da informação tornando habitual ferramenta nos estudos epidemiológicos e para subsidiar o planejamento de saúde ¹¹⁷. Em Mato Grosso do Sul o SINAN tem sido, desde 1997, o sistema oficial de coleta de dados de doenças e agravos e sua descentralização para todos os municípios ocorreu em janeiro de 1999. Em relação à tuberculose, no período de 1997 a 1999, a coordenação estadual do Programa de Controle da Tuberculose era o órgão responsável pela notificação ao SINAN, com descentralização aos municípios a partir de 2000 ¹¹⁹.

Devido tamanha importância na utilização dos dados dos sistemas de informação como ferramenta primordial na avaliação dos serviços em saúde, a qualidade das informações deve ser priorizada. Quanto a confiabilidade dos dados gerados, os estudos revelam que os dados do SINAN não conseguem refletir a totalidade da situação devido a alta subnotificação. Em hanseníase no estado do Ceará houve subnotificação de 14,9% dos casos detectados entre 2002 e 2004 ¹²⁰. No Rio de Janeiro um estudo sobre dados de sífilis congênita constatou baixa confiabilidade nos dados do SINAN, sobretudo pelo entendimento dos profissionais sobre a forma de notificação ¹²¹. Também no Rio de Janeiro, avaliando casos de Aids não notificados ao SINAN com dados confrontados com o Sistema de Internação Hospitalar (SIH), houve 42% de casos subnotificados no registro estadual ¹²². Em Alagoas, através também da comparação com o Sistema de Informação Mortalidade (SIM) houve 12,4% de subnotificação de Aids no período estudado ¹²³. Resultado semelhante também foi encontrado nos casos de Aids no Ceará ¹²⁴. Nos casos de acidentes por animais peçonhentos a subnotificação é associada ao grande número de sistemas de informações paralelos, o que dificulta o entendimento sobre a dimensão do problema ¹²⁵⁻¹²⁶.

Em tuberculose o subregistro e a taxa de detecção são avaliados mediante a comparação da incidência no país com a estimativa de casos novos realizada pela OMS. Estudos avaliando a qualidade dos registros de tuberculose ao SINAN indicam que as maiores falhas estão nos dados de acompanhamento dos casos ^{117, 127-128}. Ao avaliar comparativamente os dados do SINAN e de outros sistemas de informação como SIM e SIH, estudos em diferentes regiões do país identificaram um elevado número de subnotificações no SINAN, incluindo óbitos associados a doença e casos notificados como tuberculose ao SIM e SIH e não ao SINAN ^{95, 129-131}. O grande questionamento é a multiplicidade da informação em diferentes sistemas, o que acaba onerando tempo do profissional de saúde e gerando dados inconsistentes quando analisados isoladamente. Alguns estudos destacam a importância da integração entre os diferentes sistemas de informação como proposta de melhorar os dados sobre a saúde no país ¹³²⁻¹³⁴. Além disso, o acesso a informação entre os serviços de saúde é diferenciado entre as regiões do país, incluindo o acesso a infra estrutura de informática e treinamento dos profissionais. A deficiência do conhecimento sobre a forma de notificação e a importância do sistema para o serviço de saúde é destacada em artigos brasileiros que questionam se a falta de qualidade da informação não estaria na baixa capacitação dos profissionais responsáveis

em notificar os agravos ^{121,132}. Maiores investimentos em capacitação e melhorias na infraestrutura, incluindo maior integração entre os serviços e profissionais, estaria associado a uma menor subnotificação ao SINAN.

No Mato Grosso do Sul, um estudo conduzido em Campo Grande para avaliar a inconsistência de dados sobre a testagem do HIV em pacientes com tuberculose notificados no SINAN encontrou, apesar da melhora da solicitação do teste ao longo do período, uma subnotificação no SINAN de 15,4% em comparação ao livro de registro de TB, além da discordância de 35,8% entre os resultados laboratoriais de HIV e os registros ¹¹⁹. Em outro estudo também realizado no município de Campo Grande, comparando os dados de tuberculose no SINAN com o de livro de registro do Programa de Controle de Tuberculose, evidenciou que em 2003 ocorreu subregistro de 63% dos casos diagnosticados pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) ¹³⁵.

Apesar das limitações quanto a completude da informação, o SINAN mantém-se como importante fonte de conhecimento sobre a saúde no Brasil. Saber sobre a magnitude e características epidemiológicas dos agravos notificados são primordiais para maior compreensão da dinâmica e posterior medidas de controle das doenças notificáveis. Análises mais detalhadas das informações contidas no SINAN são valiosas sobretudo em estudos que avaliam a dinâmica do agravo ao longo do tempo e necessitam portanto de dados retrospectivos.

3.OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- 1) Avaliar o registro de casos novos e fatores associados ao óbito e abandono ao tratamento da tuberculose em população indígena do município de Dourados, comparativamente à população não indígena no mesmo período.

3.2. Objetivos específicos

- 1) Identificar a ocorrência de casos de tuberculose geograficamente relacionados.
- 2) Avaliar acesso ao diagnóstico e ao tratamento supervisionado entre as duas populações.
- 3) Descrever diferenças sócio demográficas entre a população indígena e não indígena.
- 4) Descrever as diferenças clínico e epidemiológicas relacionadas à doença entre as duas populações.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Global Tuberculosis Control: WHO report. 2010. [Avaliable from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html]
2. Tuberculosis: a global emergency. World Health Forum. 1993;14(4):438.
3. Vendramini SHF, Villa TCS, Santos MSLG, Gazetta CE. Current epidemiological aspects of tuberculosis and the impact of the DOTS strategy in disease control. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007, **15**:171-3.
4. Gazetta CE, Vendramini SHF, Ruffino-Netto A, Oliveira MRC, Villa TCS. Descriptive study of the implementation and impact of the directly observed treatment, short-course strategy in the Sao Jose do Rio Preto municipal tuberculosis control program (1998-2003). *J Bras Pneumol*. 2007, **33**:192-8.
5. Obermeyer Z, Abbott-Klafter J, Murray CJ. Has the DOTS strategy improved case finding or treatment success? An empirical assessment. *PLoS One* 2008, **3**:e1721.
6. Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *Bmj*. 2008, **336**(7642):484-7.
7. Ruffino-Netto A. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: situação atual e novas perspectivas. *Inf Epidemiol SUS*. 2001, **10**(3):129-33.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília 2010.
9. Amarante JM, Costa VA. Tuberculose nas comunidades indígenas brasileiras na virada do século. *Bol Pneumol Sanit*. 2000, **2**(8):123-8.
10. Buchillet D, Gazin P. Tuberculosis among the Amerindian population of the upper Rio Negro region. *Cad Saude Publica*. 1998 Apr 30;14(1):181-5.
11. Basta PC, Camacho LA. Tuberculin skin test to estimate the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in indigenous populations in the Americas: a literature review. *Cad Saude Publica* 2006, **22**(2):245-54.
12. Sousa AO, Salem JI, Lee FK, Vercosa MC, Cruaud P, Bloom BR, et al. An epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, **25**: 1327-32.
13. Buchillet D. Tuberculose, Cultura e Saúde Pública. Brasília: Brasil; 2000.

14. SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde.; 2011.
15. Marques AM, da Cunha RV. Assisted treatment and tuberculosis cure and treatment dropout rates in the Guarani-Kaiwa Indian nation in the municipality of Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2003 , **19**(5):1405-11.
16. Amaral AS, Tamaki ES, Sales CM, Renovato RD. Evaluation of the Decentralization of the Tuberculosis Control Program from Secondary to Primary Level in the Health System of Dourados-MS. *Saúde Soc São Paulo* 2010, **19**(4):794-802.
17. Matida AH, Camacho LA. Evaluative research and epidemiology: trends and synthesis in the health programs evaluation process. *Cad Saude Publica* 2004, **20**(1):37-47.
18. Mandell D, Bennett's A. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7 ed: Elsevier; 2004, 2852-73.
19. Angus BJ, Yates M, Conlon C, Byren I. Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. *Clin Infect Dis*. 2001, **33**(11):E132-4.
20. Richards MJ, Angus D. Possible sexual transmission of genitourinary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998, **2**(5):439.
21. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax*. 2004, **59**(4):286-90.
22. James JS. Tuberculosis control: many cases found transmitted despite negative result on standard test. *AIDS Treat News*. 1999, **19**(313):5-6.
23. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999, **353**:444-9.
24. Beisiegel M, Mollenkopf HJ, Hahnke K, Koch M, Dietrich I, Reece ST, et al. Combination of host susceptibility and *Mycobacterium tuberculosis* virulence define gene expression profile in the host. *Eur J Immunol*. 2009, **39**(12):3369-84.
25. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res*. 1980, **20**:1-63.
26. Smith CV, Sacchettini JC. *Mycobacterium tuberculosis*: a model system for structural genomics. *Curr Opin Struct Biol*. 2003, **13**(6):658-64.
27. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2003, **16**(3):463-96.

28. Cheng VC, Yew WW, Yuen KY. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005, **24**(11):711-20.
29. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004, **120**(4):213-32.
30. Almeida AS, Lago PM, Boechat N, Huard RC, Lazzarini LC, Santos AR, et al. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. *J Immunol*. 2009, **183**(1):718-31.
31. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003:p. 463-96.
32. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. *Rev Saude Publica*. 2007, **41**: Suppl 1:34-42.
33. Magarao MF, Dauster J, Santiago AC, Werneck E, Fraga H, Almeida AP, et al. The problem of the resistance of *M. tuberculosis* to standard drugs in Rio de Janeiro, Brazil. *Bibl Tuberc*. 1961, **16**:193-213.
34. Schoeman JH, Westaway MS, Neethling A. The relationship between socioeconomic factors and pulmonary tuberculosis. *Int J Epidemiol*. 1991, **20**(2):435-40.
35. WHO. Global tuberculosis control 2009:epidemiology, strategy, financing. 2009 [Available from: <http://www.who.int/tb/country/en/index.html>]
36. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med* 2009, **6**(12):.1-6.
37. Miller EN JS, Joberty C, Fakiola M, Hudson D, et al. . Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. *Genes Immun*. 2004;**5**:63-7.
38. Vynnycky E FP. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect*. 1997;**119**(2):183-201.
39. Vendramini SH, Villa TC, Gonzales RI, Monroe AA. [Tuberculosis in the elderly: concept analysis]. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2003 Jan-Feb;**11**(1):96-103.
40. Stead WW SJ, Reddick WT et al. , . Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med*. 1990;**322**: 422-7.
41. Gupta KB, Gupta R, Atreja A, Verma M, Vishvkarma S. Tuberculosis and nutrition. *Lung India*. 2009 Jan;**26**(1):9-16.
42. Nahid P, Horne DJ,, Jarlsberg LG, Reiner AP, Osmond D, Hopewell PC et al. Racial Differences in Tuberculosis Infection in United States Communities: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Clinical Infectious Diseases* 2011, **53**: 291-294.

43. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung G, et al. Lower risk of tuberculosis in obesity. *Arch Intern Med*. 2007, **25**:1297-304.
44. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007, **11**(10):1049-61.
45. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health* 2009, **9**:450.
46. World Health Organization JUNPoHA, and United Nations Office of Drugs and Crime. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users-an integrated approach. 2008. [Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf.]
47. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009, **48**(1):72-82.
48. Carvalho BM, Monteiro AJ, Pires Neto Rda J, Grangeiro TB, Frota CC. Factors related to HIV/tuberculosis coinfection in a Brazilian reference hospital. *Braz J Infect Dis*. 2008, **12**(4):281-6.
49. Maruza M, Ximenes RA, Lacerda HR. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008, **34**(6):394-403.
50. Toro AA, Altemani AA, Zanardi VA, Menezes JR, da Silva MN, Vilela MM. Lung disease features in Brazilian children with HIV infection before HAART era. *J Trop Pediatr*. 2006, **52**(5):360-8.
51. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002, **29**(4):388-95.
52. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001, **26**(4):326-31.
53. Liote H. Tuberculosis, anti-TNF agents and other immunosuppressants: evolution of preventive strategies. *Rev Mal Respir*. 2008, **25**(10):1237-49.
54. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Karakurum C, Aydin M, Coskunol I. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. *Jpn J Infect Dis*. 2009, **62**(6):423-7.
55. Lee SS, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection*. 2009, **37**(2):96-102.

56. Mitchison DA, Ellard GA. Tuberculosis in patients having dialysis. *Br Med J*. 1980, **280**(6230):1533.
57. Snider DE. Tuberculosis and gastrectomy. *Chest*. 1985, **87**(4):414-5.
58. Yokoyama T, Sato R, Rikimaru T, Hirai R, Aizawa H. Tuberculosis associated with gastrectomy. *J Infect Chemother*. 2004, **10**(5):299-302.
59. Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos Ude P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. *J Bras Pneumol*. 2008, **34**(11):959-66.
60. teWaternaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, Pemba L, Dekker K, Vermeis M, et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 2006, **63**(3):187-92.
61. Morgan EJ. Silicosis and tuberculosis. *Chest*. 1979, **75**(2):202-3.
62. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009 **35**(10):1018-48.
63. Santos MLSG, Gazetta CE, Oliveira SAC, Villa TCS. Pobreza: Caracterização Socioeconômica da Tuberculose. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007, **15**: 762-67.
64. Braga J.U BAMW, Hijjar M.A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997. *bol Pneumol Sanit*. 2003, **11**:76-81.
65. Bammann RH, Zamarioli LA, Pinto VS, Vazquez CM, Litvoc MN, Klautau GB, et al. High prevalence of drug-resistant tuberculosis and other mycobacteria among HIV-infected patients in Brazil: a systematic review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010, **105**(6):838-41.
66. Marques M, Cunha EAT, Ruffino-Netto A, Andrade SMO. Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000-2006. *J Bras Pneumol*. 2010, **36**:224-231.
67. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, Booysen CN, Gie RP, Warren R, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003, **7**(5):426-31.
68. Verver S, Warren RM, Munch Z, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*. 2004, **363**(9404):212-4.
69. Marais BJ, Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, van Helden PD, Warren RM. *Mycobacterium tuberculosis* transmission is not related to household genotype in a setting of high endemicity. *J Clin Microbiol*. 2009, **47**(5):1338-43.

70. The Lodi Tuberculosis Working Group. A school- and community-based outbreak of *Mycobacterium tuberculosis* in northern Italy, 1992-3.. *Epidemiol Infect.* 1994, **113**(1):83-93.
71. Cook SA, Blair I, Tyers M. Outbreak of tuberculosis associated with a church. *Commun Dis Public Health.* 2000, **3**(3):181-3.
72. Aznar J, Safi H, Romero J, Alejo A, Gracia A, Palomares JC. Nosocomial transmission of tuberculosis infection in pediatrics wards. *Pediatr Infect Dis J.* 1995, **14**(1):44-8.
73. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis.* 1992, **73**(2):73-6.
74. Valway SE, Sanchez MP, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med.* 1998, **5**;338(10):633-9.
75. Dutt AK, Mehta JB, Whitaker BJ, Westmoreland H. Outbreak of tuberculosis in a church. *Chest.* 1995, **107**(2):447-52.
76. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York City. History, implementation, results, and challenges. *Clin Chest Med.* 1997, **18**(1):135-48.
77. Chaulk CP, Khoo L, Matuszak DL, Israel E. Case characteristics and trends in pediatric tuberculosis, Maryland, 1986-1993. *Public Health Rep.* 1997, **112**(2):146-52.
78. Chaulk CP, Pope DS. The Baltimore City Health Department program of directly observed therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med.* 1997, **18**(1):149-54.
79. Schecter GF. Supervised therapy in San Francisco. *Clin Chest Med.* 1997, **18**(1):165-8.
80. Garcia-Garcia Mde L, Ponce-De-Leon A, Garcia-Sancho MC, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martinez M, Fuentes J, et al. Tuberculosis-related deaths within a well-functioning DOTS control program. *Emerg Infect Dis.* 2002, **8**(11):1327-33.
81. Garcia-Garcia ML, Sifuentes-Osornio J, Jimenez-Corona ME, Ponce-de-Leon A, Jimenez-Corona A, Bobadilla-del Valle M, et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Orizaba, Veracruz. Implications for the tuberculosis prevention and control program. *Rev Invest Clin.* 2001, **53**(4):315-23.
82. DeRiemer K, Garcia-Garcia L, Bobadilla-del-Valle M, Palacios-Martinez M, Martinez-Gamboa A, Small PM, et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? *Lancet.* 2005, **365**(9466):1239-45.

83. Moonan PK, Quitugua TN, Pogoda JM, Woo G, Drewyer G, Sahbazian B, et al. Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? BMC Public Health. 2011, **11**:19-26.
84. Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. Int J Tuberc Lung Dis. 2000, **4**(12 Suppl 2):S146-52.
85. Dye C, Bassili A, Bierrenbach AL, Broekmans JF, Chadha VK, Glaziou P, et al. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. Lancet Infect Dis. 2008, **8**(4):233-43.
86. Gazetta CE, Santos ML, Vendramini SH, Poletti NA, Pinto Neto JM, Villa TC. Tuberculosis contact control in Brazil: a literature review (1984-2004). Rev Lat Am Enfermagem. 2008, **16**(2):306-13.
87. Wilczynska M. A new tuberculosis vaccine. Thorax. 2011; DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200113.
88. Orme IM. Development of new vaccines and drugs for TB: limitations and potential strategic errors. Future Microbiol. 2011, **6**(2):161-77.
89. Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. Clin Infect Dis. 2000, **31**:S64-7.
90. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics. 1995, **96**:29-35.
91. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. Lancet. 2001, **357**(9257):664-9.
92. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. Bull World Health Organ. 2002, **80**(3):217-27.
93. Langdon EJ, Diehl EE. Participação e autonomia nos espaços interculturais de saúde indígena: reflexões a partir do Sul do Brasil. Revista Saúde e Sociedade 2007, **16**(2):19-36.
94. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas. - 2ª edição - Brasília: Ministério da Saúde. 2002.
95. Escobar AL, Coimbra Junior CE, Camacho LA, Portela MC. Tuberculosis among indigenous populations in Rondonia, Amazonia, Brazil. Cad Saude Publica 2001, **17**(2):285-98.

96. Sidon LU. Tuberculose nas populações indígenas de Rondônia (1997-2006), Amazônia Ocidental - Brasil: Uma Análise com Base no SINAN [Dissertação]. Rio de Janeiro. Fundação Osvaldo Cruz; 2007.
97. Romero-Sandoval NC, Flores-Carrera OF, Sanchez-Perez HJ, Sanchez-Perez I, Mateo MM. Pulmonary tuberculosis in an indigenous community in the mountains of Ecuador. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007, **11**(5):550-5.
98. Barry C, Konstantinos A. Tuberculosis notifications in Australia, 2007. *Commun Dis Intell.* 2009, **33**(3):304-15.
99. Sanchez Perez HJ, Halperin Frisch D. Obstacles to overcome in the control of pulmonary tuberculosis in the border region of Chiapas, Mexico. *Gac Sanit.* 1997, **11**(6):281-6.
100. Escobar AL, Coimbra Junior CE, Camacho LA, Santos RV. Tuberculin reactivity and tuberculosis epidemiology in the Pakaanova (Wari') Indians of Rondonia, south-western Brazilian Amazon. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004, **8**(1):45-51.
101. Ribas DL, Sganzerla A, Zorzatto JR, Philippi ST. Child health and nutrition in a Terena indigenous community, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2001, **17**(2):323-31.
102. Ribas JL, Utiyama SR, Nisihara RM, Boeira M, Reason IT. High prevalence of rheumatoid factor associated with clinical manifestations of rheumatic disease in Kaingang and Guarani Indians from Southern Brazil. *Rheumatol Int.* 2009, **29**(4):427-30.
103. Machado Filho AC. Incidence of tuberculosis among indigenous people in the municipality of Sao Gabriel Cachoeira, AM. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008, **41**(3):243-6.
104. Levino A, de Oliveira RM. Tuberculosis among the indian population in Sao Gabriel da Cachoeira, Amazonas State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2007, **23**(7):1728-32.
105. Marques AM, Pompilio MA, Santos SC, Garnês SJA, Cunha RV. Tuberculose em indígenas menores de 15 anos, no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010, **43** (6):700-704.
106. Basta PC, Alves LC, Coimbra Junior CE. Radiographic patterns of pulmonary tuberculosis among the Surui indians of Rondonia, Amazonia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006, **39**(2):221-3.
107. Basta PC, Coimbra Junior CE, Escobar AL, Santos RV, Alves LC, Fonseca LS. Survey for tuberculosis in an indigenous population of Amazonia: the Surui of Rondonia, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006, **100**(6):579-85.
108. Basta PC, Coimbra Junior CE, Escobar AL, Santos RV. Epidemiologic aspects of tuberculosis in the Surui Indians, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004, **37**(4):338-42.

109. Romero-Sandoval N, Flores-Carrera O, Molina MA, Jacome M, Navarro A, Martin M. DOTS strategy and community participation: an experience in the Ecuadorian Andes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009, **13**(12):1569-71.
110. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and "compliance": lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*. 1991, **6**(4):254-60.
111. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med*. 2003, **348**(2):119-28.
112. Chowdhury AM, Chowdhury S, Islam MN, Islam A, Vaughan JP. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet*. 1997, **19**:169-72.
113. Barker J, Makatini Z, Millard J. Tuberculosis and health sector reform: experience of integrating tuberculosis services into the district health system. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000, **4**(5):486.
114. Langdon EJ, Diehl EE, Wiik FB, Dias-Scopel RP. Participation by indians health agents in health services: the experience in Santa Catarina State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2006, **22**(12):2637-46.
115. Viacava FCA, Caetano R, Fausto M, Macinko J, Martins M, Noronha JC et al. A methodology for assessing the performance of the Brazilian health system. *Cien Saude Colet*. 2004, **9**(3):711-24.
116. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Monitoramento na atenção básica de saúde: roteiros para reflexão e ação. Brasília; 2004.
117. Malhao TA, Oliveira GP, Codenoti S, Moherdau F. Avaliação da completude do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da Tuberculose, Brasil, 2001-2006. *Epidemiol Serv Saúde*. 2010, **19**(3):245-56.
118. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS número 2325 de 08 de dezembro de 2003: Brasília.
119. Marques MC, Cheade LH, Meinberg MF. Avaliação do SINAN na detecção de co-infecção TB-HIV em Campo Grande, MS. *Bol Pneumol Sanit*. 2005, **14**(3):135-40.
120. Façanha MC, Costa Lima JR, Landim ML, Ferreira T, Façanha G, Teixeira D, Rouquayrol MZ. Leprosy: underreported cases in Fortaleza – Ceará, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2006, **81**(4):329-33.
121. Saraceni VV, Leal MC, Hartz ZMA. Reliability of the National Disease Surveillance Data System using Campaigns for the elimination of congenital syphilis in the City of Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2005, **8**(4):419-24.

122. Ferreira VM, Portela MC, Vasconcellos MT. Variables associated with underreporting of AIDS patients in Rio de Janeiro, Brazil, 1996. *Rev Saude Publica*. 2000, **34**(2):170-7.
123. Rique J, Silva MD. Study of the under-reporting of Aids cases in Alagoas (Brazil), 1999-2005. *Cien Saude Colet*. 2011, **16**(2):599-603.
124. Gonçalves VF, Kerr LRFS, Mota RMS, Araújo Mota JM. Estimation of underreporting of AIDS cases in a Brazilian Northeast metropolis. *Rev Bras Epidemiol*. 2008, **11**(3):356-64.
125. Fiszton JT. Underreporting of accidents with venomous animals registered by SINAN in the State of Rio de Janeiro from 2001 to 2005. *Rev Bras Epidemiol*. 2008, **11**:114-7.
126. Bochner R, Struchiner CJ. Recording of venomous bites and stings by National Information Systems in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2002, **18**(3):735-46.
127. Moreira CM, Maciel EL. Completeness of tuberculosis control program records in the case registry database of the state of Espirito Santo, Brazil: analysis of the 2001-2005 period. *J Bras Pneumol*. 2008, **34**(4):225-9.
128. Moreira MA, Bello AS, Alves Mdos R, Silva MV, Lorusso V. Evaluation of tuberculosis cases occurring in ten outlying cities and reported in the Entorno region of the state of Goiás and reported in the neighboring Federal District: analysis of the incidence of tuberculosis in those cities. *J Bras Pneumol*. 2007, **33**(3):301-10.
129. Selig L. Proposta de vigilância de óbitos por tuberculose em sistemas de informação. *Rev Saúde Pública*. 2010, **4**(6):1072-8.
130. Sousa LMO, Pinheiro RS. Óbitos e internações por tuberculose não notificados no município do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública*. 2011, **45**(1):31-9.
131. Facanha MC. Tuberculose: subnotificação de casos que evoluíram para o óbito em Fortaleza-CE. *Rev Bras Epidemiol*. 2005, **8**(1):25-30.
132. Nogueira JA, Sá ND, França UM, Almeida SA, Lima DS, Figueredo TMRM, Villa TCS. O sistema de informação e o controle da tuberculose nos municípios prioritários da Paraíba - Brasil. *Rev esc enferm USP*. 2009, **43**(1):125-31.
133. Fonseca MG, Coeli CM, de Fatima de Araujo Lucena F, Veloso VG, Carvalho MS. Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database. *Cad Saude Publica*. 2010, **26**(7):1431-8.
134. Moraes GH, Duarte EC. Reliability of dengue mortality data in two national health information systems, Brazil, 2000-2005. *Cad Saude Publica*. 2009, **25**(11):2354-64.

135. Marques M. Avaliação da sub-notificação ao SINAN de casos de tuberculose confirmados pelo LACEN/MS do município de Campo Grande-MS, no ano de 2003. 5ª Expoepi: Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças, Anais/Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

5. ANEXOS

5.1 Artigo Científico

Title: Tuberculosis control in a high endemic indigenous community in Brazil

Mariana Garcia Croda¹, Adelsom Soares Filho², Zelik Trajber³, Rosangela Costa Lima⁴,
Julio Croda^{†4}

¹University Hospital, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Brazil,

²Faculty of Human Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Brazil.

³National Health Foundation of the Brazilian Ministry of Health, Dourados, Brazil.

⁴Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Brazil,

[†]Corresponding author. Mailing address: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade
Federal da Grande Dourados, Rodovia Dourados - Itaipu, km 12, Dourados, Mato Grosso
do Sul 79804-970, Brazil. Phone: 55 67 3410-2327. Fax: 55 67 3410-2320. E-mail:
juliocroda@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate the tuberculosis control in indigenous populations compared with the non-indigenous population in the municipality of Dourados.

Methods: This retrospective cohort study was performed to evaluate treatment default, mortality and incidence rate, in indigenous population compared with the non-indigenous population in Dourados. TB patients diagnosed between 2002 and 2008 were geo-referenced to identify spatial clusters. Multivariate analysis was performed to identify factors predictive of treatment default and mortality.

Results: We observed a 90% reduction in treatment default and a 64% reduction in the incidence of tuberculosis in the indigenous population after DOTS implementation. In non indigenous the incidence is still increasing. In multivariate analysis only non-indigenous race (OR 2.33; 95%CI 1.32-4.10) were associated with treatment default and HIV positive status (OR 5.58; 95%CI 2.38.-13.07) were associated with mortality. There have been new cases in indigenous children and young adults as well as the occurrence of geographically related cases, which indicates continued transmission and maintenance of the epidemic in this community.

Conclusions: Implementation of DOTS in the indigenous population showed a significant reduction in the treatment default and incidence rates. Despite the successful program, tuberculosis control in indigenous population is still a challenge in Brazil.

Keywords: indigenous, DOTS, treatment default, tuberculosis

Introduction

In 1993, the WHO declared tuberculosis (TB) a global emergency and recommended the implementation of DOTS to guide national efforts in TB control. Several studies have demonstrated the impact of DOTS implementation on the reduction of treatment default and case fatality, and they have also demonstrated a decrease in the incidence of strains that are resistant to isoniazid and rifampicin ¹⁻³.

In Latin America, indigenous populations have high rates of treatment default and case fatality and were defined as a priority group for the investment of resources by the National TB Control Programs (NTCP) ⁴⁻⁵. Among the factors making it difficult to implement DOTS in indigenous populations are the deficiency of health services coverage, the low quality of health services, highly rural and dispersed communities, geographical inaccessibility and certain cultural aspects, including language and conceptions about the health-disease process ⁶⁻⁷. Studies are necessary to determine whether DOTS is an effective strategy in these communities.

For many years, the healthcare of indigenous populations had been neglected in Brazil ⁸. Few health services were offered to this population through the municipality or non-governmental, non-profit organizations. In 1999, the National Health Foundation (FUNASA) of the Brazilian Ministry of Health assumed the responsibility for indigenous healthcare in Brazil. At this time, a subsystem of indigenous healthcare was established under the National Health System (SUS) to organize relevant services and to provide conditions for the promotion, protection and restoration of health ⁹. Until 1999, in Dourados, the healthcare of indigenous populations was provided by non-profit religious institutions, and all indigenous patients with TB were admitted to the Porta da Esperança Hospital for 6 months of treatment. At the time, the TB prevalence among the indigenous population was 700 per 100.000 inhabitants with a high rate of treatment default (20%) ⁵.

In 1999, DOTS was implemented only in the indigenous reservation of Dourados by FUNASA, whereas non-indigenous TB patients continued to receive self-administered treatment or directly observed treatment (DOT) provided by a municipality reference service. In the indigenous community, a survey showed that DOTS implementation resulted in a reduction in the treatment default rate from 20% in 1996 to 9% in 1999⁵.

The evaluation of the results in the different services in Dourados is crucial to planning the futures interventions for tuberculosis control. This circumstance was not previously studied systematically. For this purpose we performed a retrospective cohort to compare the tuberculosis control in indigenous populations compared with the non-indigenous population in the municipality of Dourados.

Material and Methods

Settings and Study Design

Dourados has a population of 189,762 inhabitants including 12,602 Indians living in the Jaguapiru and Bororó reservations. A non-indigenous TB patient received self-administered treatment in the municipality TB clinic or DOT in the primary healthcare environment and has limited access to laboratory and radiologic tests. The primary healthcare system covers only 40% of the urban area and is not integrated with the municipality TB reference service. Only 35% of non-indigenous TB patients are treated under the DOT regimen.

In contrast, since 1999, FUNASA implemented a basic TB laboratory and X-ray facility in the Porta da Esperança Indigenous Hospital and constructed 4 health centers with 6 doctors, 7 nurses and 33 indigenous health agents. Currently, primary healthcare coverage is extended to 100% of the indigenous population, and 92% of TB patients are treated

under the DOT regimen. In the indigenous reserve, the DOT is supervised by indian health agents who provide the drug treatment 5 days per week for 6 months. Leaders in the community were identified and trained to be health agents¹⁰. This involvement improved adherence and reliability. A basic TB laboratory in the indigenous reserve has performed smears, cultures in solid media and HIV tests. The susceptibility drug test (MGIT 960) is performed if patients have positive smears after the second month of treatment in the reference laboratory; contacts with TSTs (tuberculin skin test) greater than 10 mm receive chemoprophylaxis.

Indigenous and non-indigenous TB patients who were diagnosed between 2002 and 2008 were compared based on clinical-epidemiological characteristics and variables associated with access to diagnostic testing, treatment default and case fatality rates.

Definition and Data Collection

A TB case was defined as a person with bacteriologically confirmed TB or a patient who initiated TB treatment based on a doctor's assessment of clinical and epidemiological data. NTCP defines treatment default as a patient who interrupts treatment for more than four consecutive weeks after the initiation of treatment. Completed cases were patients who completed the prescribed course of treatment regardless of final sputum result. TB notification is mandatory in Brazil, and all TB drugs are provided by the Brazilian Ministry of Health only after case notification.

Data were collected through patient notification, and treatment forms were obtained from the National Notifiable Diseases Information Systems (SINAN) and the records from Porta da Esperança Indigenous Hospital. Mortality data were compared between SINAN and the National Mortality Information System (SIM) to evaluate underreporting cases of death. Retrospective data collection was limited to information available in routine records,

which included the following: basic clinical and demographic information, treatment type, history of previous TB treatment, clinical signs at presentation, date of diagnosis, all sputum-smear results, all culture results, number of missed doses, dates of missed doses, date of the end of treatment, date of default, date of death, co-morbidities (including HIV, alcoholism and diabetes) and current institutionalization.

Spatial Distribution

TB patients residing within the boundaries of Dourados and who were diagnosed between 2002 and 2008 were geo-referenced based on their home address. TB cases were added to the Geographic Information System (GIS) using the Google Earth 5.0 software package. Using ArcGIS 9.3 (ESRI, Redlands, CA, USA), kernel density estimation analysis was performed over a range of bandwidths (50 to 500 m) to evaluate the smoothed spatial distribution of the subjects with TB.

Statistical Analysis

SINAN data were extracted from the Municipal Health Department TB registers by programmer staff, transferred into Microsoft Excel and then analyzed with SAS 9.1. The chi-square test was used to evaluate statistical differences between proportions, and Student's t-test was used to compare means. Univariate logistic regression analysis was performed to identify factors predictive of treatment default and mortality. Data with a P value < 0.20 was entered into the multivariate analysis. We utilized multiple imputations to address patients with missing data. The multiple imputation of missing values was performed (using the PROC MI function) with all variables in the covariate section used to produce the values for imputation. We used mixed-chain imputation with 250 burns in iterations and the MCMC option. The results for each imputation were generated using

conditional logistic regression (PROC LOGISTIC) and then combined using PROC MIANALYZE. We used 10 imputed datasets for this study to ensure that our effect estimates were not overly inaccurate due to Monte Carlo variability¹¹. The variance inflation factor was estimated to exclude the possibility of overlap among highly correlated independent variables. Values less than 5 denote no co-linearity between the variables in the regression model. Comparison results are expressed as the odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Statistical significance was determined by p-values < 0.05.

This study was approved by the Institutional Review Boards of the Federal University of Grande Dourados and the Brazilian National Commission for Ethics in Research. Electronic databases created for this analysis were maintained securely and stripped of personal health identifiers.

Results

Of the 561 reported TB patients in the SINAN database residing in the municipality of Dourados, 484 (86%) were geo-referenced (Figure 1). TB cases in Dourados were distributed in geographical clusters in the urban area, indigenous reservations and the Harry Amorim Costa Prison (Figure 1).

Between 1996 and 1999, the annual incidence of TB in the indigenous population was 700 per 100,000 inhabitants, and the incidence in the non-indigenous population was 30 per 100,000 inhabitants⁵. From January 2002 to December 2008, the years analyzed in the present study, the annual incidence of TB in the indigenous population was 260 (range, 167 to 349) per 100,000 inhabitants; in the non-indigenous population, the TB incidence was 20 (range, 15 to 35) per 100,000 inhabitants (Figure 2). In the indigenous population, TB patients had a lower mean age than patients in the non-indigenous population ($30.2 \pm$

21.2 versus 42.2 ± 17.8 , $p < 0.001$), and there was a predominance of new cases among children and young adults in the indigenous population (Figure 3).

The following clinical and epidemiological differences were found between these two populations: fewer indigenous TB patients had more than eight years of schooling (5% versus 19%, $p = 0.003$), while HIV prevalence (3% versus 26%, $p < 0.001$) and the number of positive TSTs (48% versus 66%, $p = 0.008$) were lower among the indigenous TB patients than among the non-indigenous TB patients (Table 1).

Regarding access to diagnostic testing and treatment, a higher proportion of chest X-rays (96% versus 86%, $p < 0.001$), TSTs (56% versus 32%, $p < 0.001$) and sputum cultures (54% versus 19%, $p < 0.001$) were performed for the indigenous TB patients than for the non-indigenous TB patients. Compared to non-indigenous TB patients, the indigenous TB patients were more likely to be treated via DOT (92% versus 35%, $p < 0.001$). Regarding prognosis, the non-indigenous TB patients had 8.5 times higher rates of treatment default and 4.5 times higher mortality than indigenous TB patients (17% versus 2%, $p < 0.001$ and 9% versus 2%, $p = 0.002$, respectively) (Table 1). We identified more 12 tuberculosis deaths in non indigenous population and 2 deaths in indigenous reported to SIM and not reported to SINAN. Additionally, a greater number of contacts were examined in indigenous (4.60 ± 6.25 versus 1.23 ± 2.74 , $p < 0.001$).

In univariate and multivariate analyses, only HIV-positive status (OR 5.58; 95% CI 2.38.-13.07) were associated with mortality and non-indigenous race (OR 2.33; 95% CI 1.32-4.10) were associated with treatment default (Table 2). The co-linearity observed between DOT and race was explored by replacing race by DOT in the multivariate analysis. In this second model DOT (OR 0.53; 95% CI 0.30-0.92) were associated with treatment default. In both models, these variance inflation factors were less than 2.

Discussion

In this study, we applied a simple methodology using Google Earth and SINAN that allowed us to geo-reference 86% of the TB cases in the urban and rural areas. Using GIS, three previous ecological studies showed a higher prevalence of TB in poor areas with lower socioeconomic status¹²⁻¹⁴. The greatest benefit in identifying these areas is that it allows for the focused implementation of public health measures to reduce the prevalence of the disease¹⁵. Once that we showed the improvement in the indigenous TB control, the non indigenous health service still requires news strategies to stop the spreading of the disease. The GIS methodology applied by year may help to identify the hot spot areas, monitor the geographical spread of the disease, and prioritize the control measures to be carried out in more strategic locations in urban areas (Figure 1).

DOTS was implemented in 1999 in indigenous population of Dourados. Relative to a previous study in the same region⁵ before this period, we found a 90% reduction in the rate of treatment default (20% versus 2%, $p < 0.001$) and a 63% reduction in the incidence of the disease in the two indigenous reservations of Dourados (700 per 100,000 versus 260 per 100,000, $p < 0.001$). The indigenous population included a higher number of TB patients treated with DOT than the non-indigenous population (92% versus 35%, $p < 0.001$); this difference is reflected in the lower rate of treatment default and mortality rate in the indigenous population compared to the non-indigenous population (2% versus 17% and 9% versus 2%, respectively) (Table 1). In non indigenous population there was a great reduction in the rate of treatment default in 2004 (Figure 2). In this period there were the decentralization of the health system of the city of Dourados from the secondary to the primary level and the implementation of the National TB Control Program including DOTS¹⁶. Certain patient-related factors interfered with the completion of treatment: HIV

infection, age, sex, intravenous drug use (IDU) and low socioeconomic situations such as poverty, malnutrition and imprisonment¹⁷⁻²¹. Regardless of the risk reduction after adjustment for intrinsic factors, such as age, sex, year of study and HIV status, non-indigenous race remained associated with treatment default (Table 2).

Despite constant and increasing efforts to implement DOTS in the indigenous community and the increased success in diagnosis of the disease, the greatest impact in reducing TB incidence occurred in the early years after DOTS implementation. During the study period, from 2002 to 2008, we detected an average incidence of TB of 260 per 100,000 inhabitants in the indigenous population (ranging from 167 to 349 per 100,000 inhabitants). The year-to-year decrease in incidence was insignificant, at an average decrease of 1% per year (Figure 2). The reduction of incidence during the first years was probably related to the detection of prevalent cases due to the improvement of health services after 1999. More recently, studies examining the implementation of DOTS by the NTCP showed only a slight impact on incidence²²⁻²³. It is believed that the greatest benefits from the expansion of DOTS are in reducing the treatment default rate, the mortality and the emergence of MDR^{22, 24}. The active search for patients with respiratory symptoms and the early administration of treatment has had a greater impact on reducing the transmission and the incidence of TB in endemic settings²⁴.

We demonstrated a higher proportion of TB among children younger than 15 years in the indigenous population than in the non-indigenous population, associated with the geographical distribution of cases in clusters (Figure 1) and the high incidence of the disease (Figure 2), we can assume that most cases of active disease in the indigenous population are related to recent infection and not reactivation. Additionally, among the

indigenous population, immunogenic factors may be related to further development of the disease after recent infection²⁵⁻²⁹.

We found differences regarding positive tuberculin tests: 66% of non-indigenous TB patients had positive TSTs, whereas only 48% of the indigenous TB patients had positive TSTs ($p = 0.008$). Sousa et al. correlated the low positivity of the TSTs in the Yanomami indigenous population with the existence of a diminished cell-mediated immune response and an increase in antibody production²⁶. Initial studies showed that cytokine gene polymorphism related to Th1/Th2 immune responses may be associated with a high rate of TST anergy and TB incidence in Native Americans²⁷⁻²⁹. Future studies are necessary to clarify whether immunogenic factors are associated with a high rate of TST anergy and susceptibility to TB among the indigenous populations of Dourados.

In our study, the use of SIM complementing the data base could identify more 12 tuberculosis deaths in non indigenous population and 2 deaths in indigenous, not reported to SINAN. In Brazil, a considerable number of underreporting deaths from tuberculosis in SINAN was related before³⁰, highlighting the importance of a linkage between the different national surveillance databases. For our study, this increment in the number of deaths was essential to perform the mortality multivariate analysis.

Mortality due to tuberculosis has been shown to increase with age, male sex, late initial treatment, smoking, extra-pulmonary forms, resistance to drugs, co-infection with HIV, and low family income³¹⁻³⁶. In our study only HIV positive status was associated with mortality. There are few records of the presence of HIV-1 among the indigenous population in Brazil. Retrospective serologic study was not used to identify the circulation of HIV-1 in these populations until the early 1990s³⁷⁻³⁹. The recent introduction of HIV in

the indigenous community of Dourados, which is associated with the lower prevalence of some risk factors, such as use of illicit drugs (6.9% versus 35.1%, unpublished data), may explain the HIV prevalence differences found in indigenous TB patients compared to non-indigenous TB patients. Currently, there is a constant acculturation of this population, with marked changes in the prevalence of some risk factors, such as prostitution and substance abuse. This new scenario combined with the underutilization of condoms certainly predisposes indigenous peoples to the risk of contracting and spreading HIV. Although FUNASA provides better access to diagnostic testing than the municipality secretary of health, only 56% of indigenous TB patients received the HIV test, and only 54% received the sputum culture test for *M. tuberculosis*. Increased efforts to provide these two tests are needed to identify co-infection with HIV and TB and to monitor the emergence of MDR/XDR-TB in the indigenous population. Since 1999, only one MDR TB case was detected in the indigenous community.

This study has some limitations and potential confounding factors. The secondary database used here is also used for epidemiological surveillance; therefore, the results found in our study are limited by the absence of important variables related to treatment default, as described in the literature, such as social characteristics, alcohol abuse, malnutrition, housing conditions, occupation, IDU and access to health services. Another relevant limitation is the incompleteness of some of the information. To investigate this issue, we performed multivariate analysis using multiple imputations. Another problem associated with any study that uses a secondary database is the variation in the quality of surveillance over time. For this reason, the data obtained in our analysis were adjusted by the year of notification.

To improve the effectiveness of TB control, the NCTP has prioritized the reduction of treatment default rates by increasing adherence to treatment through DOTS. The implementation of DOTS in socially and economically disadvantaged populations, such as the indigenous population in Dourados, showed a significant reduction in treatment default and TB incidence. The success of DOTS achieved by FUNASA is probably associated with the increase of infrastructure, human resources and the involvement of the community in this program. Efforts need to be made to improve early TB case detection to reduce the high incidence of tuberculosis in this indigenous population. Future studies are necessary to verify the impact of DOTS in other indigenous communities.

Authors' contributions: A.S.F. geo-referenced the TB cases and performed the spatial analyses. M.G.C. and J.C. checked the database and performed the data analysis. M.G.C., Z.T., R.C.L. and J.C. were responsible for planning and conducting the study and for writing the manuscript.

Acknowledgments: We would like to thank Célia Valério Motta for organizing the database and making it available for this study.

Funding: This work was supported by the Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado do Mato Grosso do Sul [09/2008 and 07/2009] and by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [559094/2009-4].

Conflicts of interest: The authors have no conflict of interest concerning the results reported in this paper.

Ethical approval: Required. Protocol number: CONEP/CNS 627/09

References

1. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York City. History, implementation, results, and challenges. *Clin Chest Med.* 1997, **18**(1):135-48.
2. Gasner MR, Maw KL, Feldman GE, Fujiwara PI, Frieden TR. The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis. *N Engl J Med.* 1999, **4**;340(5):359-66.
3. Chaulk CP, Pope DS. The Baltimore City Health Department program of directly observed therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med.* 1997, **18**(1):149-54.
4. Najera-Ortiz JC, Sanchez-Perez HJ, Ochoa-Diaz H, Arana-Cedeno M, Lezama MS, Mateo MM. Demographic, health services and socio-economic factors associated with pulmonary tuberculosis mortality in Los Altos Region of Chiapas, Mexico. *Int J Epidemiol.* 2008, **37**(4):786-95.
5. Marques AM, Cunha RV. Assisted treatment and tuberculosis cure and treatment dropout rates in the Guarani-Kaiwa Indian nation in the municipality of Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2003, **19**(5):1405-11.
6. Reyes-Guillen I, Sanchez-Perez HJ, Cruz-Burguete J, Izaurieta-de Juan M. Anti-tuberculosis treatment defaulting: an analysis of perceptions and interactions in Chiapas, Mexico. *Salud Publica Mex.* 2008, **50**(3):251-7.
7. Basta PC, Coimbra Junior CE, , Camacho LA, Santos RV. Risk of tuberculous infection in an indigenous population from Amazonia, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006, **10**(12):1354-9.
8. Cardoso AM, Santos RV, Coimbra Junior CE. Infant mortality according to race/color in Brazil: what do the national databases say?. *Cad Saude Publica.* 2005, **21**(5):1602-8.

- 335 9. Santos RV, Escobar AL. Indigenous peoples' health in Brazil: current perspectives.
336 *Cad Saude Publica*. 2001, **17**(2):258-9.
- 337 10. Langdon EJ, Diehl EE, Wiik FB, Dias-Scopel RP. Participation by indians health
338 agents in health services: the experience in Santa Catarina State, Brazil. *Cad Saude*
339 *Publica*. 2006, **22**(12):2637-46.
- 340 11. Schafer JL. Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res*. 1999, **8**(1):3-
341 15.
- 342 12. Vendramini SH, Santos ML, Gazetta CE, Chiaravalloti-Neto F, Ruffino-Netto A,
343 Villa TC. Tuberculosis risks and socio-economic level: a case study of a city in the
344 Brazilian south-east, 1998-2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006, **10**(11):1231-5.
- 345 13. Munch Z, Van Lill SW, Booyesen CN, Zietsman HL, Enarson DA, Beyers N.
346 Tuberculosis transmission patterns in a high-incidence area: a spatial analysis. *Int J Tuberc*
347 *Lung Dis*. 2003, **7**(3):271-7.
- 348 14. Moonan PK, Bayona M, Quitugua TN, Oppong J, Dunbar D, Jost KC, Jr., et al.
349 Using GIS technology to identify areas of tuberculosis transmission and incidence. *Int J*
350 *Health Geogr*. 2004, **3**(1):23.
- 351 15. Wilkinson D, Tanser F. GIS/GPS to document increased access to community-
352 based treatment for tuberculosis in Africa. *Geographic information system/global*
353 *positioning system*. *Lancet*. 1999, **354**(9176):394-5.
- 354 16. Amaral AS, Tamaki ES, Sales CM, Renovato RD. Evaluation of the
355 Decentralization of the Tuberculosis Control Program from Secondary to Primary Level in
356 the Health System of Dourados-MS. *Saúde Soc São Paulo*. 2010, **19**(4):794-802.
- 357 17. Daniel OJ, Oladapo OT, Alausa OK. Default from tuberculosis treatment
358 programme in Sagamu, Nigeria. *Niger J Med*. 2006, **15**(1):63-7.

- 359 18. Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva N, Souza WV, Dantas AT, Dantas
360 OM, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of
361 tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007,
362 **23**(7):1573-82.
- 363 19. Albuquerque MF, Leitao CC, Campelo AR, de Souza WV, Salustiano A.
364 Prognostic factors for pulmonary tuberculosis outcome in Recife, Pernambuco, Brazil. *Rev*
365 *Panam Salud Publica*. 2001, **9**(6):368-74.
- 366 20. Deheinzelin D, Takagaki TY, Sartori AM, Leite OH, Amato Neto V, Carvalho CR.
367 Predictive factors of abandoning treatment in tuberculosis patients. *Rev Hosp Clin Fac*
368 *Med Sao Paulo*. 1996 , **51**(4):131-5.
- 369 21. Kilpatrick GS. Compliance in relation to tuberculosis. *Tubercle*. 1987, **68**(2
370 Suppl):31-2.
- 371 22. Obermeyer Z, Abbott-Klafter J, Murray CJ. Has the DOTS strategy improved case
372 finding or treatment success? An empirical assessment. *PLoS One*. 2008, **3**(3):e1721.
- 373 23. Dye C, Bassili A, Bierrenbach AL, Broekmans JF, Chadha VK, Glaziou P, et al.
374 Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. *Lancet*
375 *Infect Dis*. 2008, **8**(4):233-43.
- 376 24. Dye C, Lonnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in
377 tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ*.
378 2009, **87**(9):683-91.
- 379 25. Zembruski VM, Basta PC, Callegari-Jacques SM, Santos RV, Coimbra Junior CE,
380 Salzano FM, et al. Cytokine genes are associated with tuberculin skin test response in a
381 native Brazilian population. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010, **90**(1):44-9.
- 382 26. Sousa AO, Salem JI, Lee FK, Vercosa MC, Cruaud P, Bloom BR, et al. An
383 epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population

- 384 previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon.
 385 Proc Natl Acad Sci U S A. 1997, **94**(24):13227-32.
- 386 27. Larcombe LA, Orr PH, Lodge AM, Brown JS, Dembinski IJ, Milligan LC, et al.
 387 Functional gene polymorphisms in canadian aboriginal populations with high rates of
 388 tuberculosis. J Infect Dis. 2008, **15**;198(8):1175-9.
- 389 28. Wilbur AK, Kubatko LS, Hurtado AM, Hill KR, Stone AC. Vitamin D receptor
 390 gene polymorphisms and susceptibility M. tuberculosis in native Paraguayans.
 391 Tuberculosis (Edinb). 2007, **87**(4):329-37.
- 392 29. Hurtado AM, Hill KR, Rosenblatt W, Bender J, Scharmen T. Longitudinal study of
 393 tuberculosis outcomes among immunologically naive Ache natives of Paraguay. Am J
 394 Phys Anthropol. 2003, **121**(2):134-50.
- 395 30. Malhao TA, Oliveira GP, Condenoti SB, Moherdau F. Evaluation of Data
 396 Completeness in the Tuberculosis Notification Information System, Brazil, 2001-2006.
 397 Epidemiol Serv Saúde. 2010, **19**(3):245-56.
- 398 31. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al.
 399 Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with
 400 tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet. 2006, **368**(9547):1575-80.
- 401 32. Faustini A, Hall AJ, Mantovani J, Sangalli M, Perucci CA. Treatment outcomes
 402 and relapses of pulmonary tuberculosis in Lazio, Italy, 1999-2001: a six-year follow-up
 403 study. Int J Infect Dis. 2008, **12**(6):611-21.
- 404 33. Low S, Ang LW, Cutter J, James L, Chee CB, Wang YT, et al. Mortality among
 405 tuberculosis patients on treatment in Singapore. Int J Tuberc Lung Dis. 2009, **13**(3):328-
- 406 34. Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA. Mortality, TB/HIV co-infection, and
 407 treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State,
 408 Brazil. Cad Saude Publica. 2008, **24**(4):887-96.

- 409 35. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from
410 tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and
411 35000 controls. *Lancet*. 2003, **362**(9383):507-15.
- 412 36. Moorman J, Edginton ME. Cause of death of patients on treatment for tuberculosis:
413 a study in a rural South African hospital. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999, **3**(9):786-90.
- 414 37. Machado LF, Vallinoto AC, Souza MI, Azevedo VN, Ishak MO, Ishak R.
415 Serological and molecular typing of HIV type 1 infection in the Tiriyo tribe, a native
416 Indian community of the Amazon region of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006,
417 **22**(12):1267-70.
- 418 38. Shindo N, Alcantara LC, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, et al.
419 Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and
420 molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002,
421 **18**(1):71-7.
- 422 39. Ishak R, Ishak MO, Tsiquaye K, Cardoso DD. Retrospective seroepidemiology of
423 HIV-1. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1989, **31**(2):80-3.

424 **Table 1.** Characteristics of 561 tuberculosis patients identified in the city of Dourados, stratified according to race.

	Non-Indigenous (n=332)		Indigenous (n=229)		
Variable	Total number of responses	N (%)	Total number of responses	N (%)	p value
Demographic and Clinical Characteristics					
Sex – male	332	274 (74)	229	155 (68)	0.080
More than 8 years of schooling	257	49 (19)	78	4 (5)	0.003
TST greater than 10 mm	103	68 (66)	126	60 (48)	0.008
HIV positive	165	42 (26)	125	4 (3)	<0.001
Access to Diagnostic Testing and Treatment					
Chest X-ray	328	283 (86)	228	219 (96)	<0.001
TST	325	103 (32)	227	126 (56)	<0.001
Smear	332	276 (83)	229	181 (79)	0.220
Culture	332	64 (19)	229	123 (54)	<0.001
HIV serology	332	170 (51)	229	129 (56)	0.232
Directly observed treatment	283	98 (35)	205	189 (92)	<0.001

Outcome

Case fatality rate over 7 years	219	19 (9)	202	4 (2)	0.002
Treatment default	243	42 (17)	203	5 (2)	<0.001

Table 2. Univariate and multivariate analyses using multiple imputations for variables associated with treatment default and mortality in tuberculosis patients identified in the municipality tuberculosis program from 2002 to 2008.

Variable	MORTALITY			TREATMENT DEFAULT		
	Num. of Responses	Crude OR(95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Num. of Responses	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Age*	439	0.95 (0.93-0.97)	0.98 (0.97-1.00)	463	0.99 (0.97-1.00)	1.00 (0.99-1.01)
Year of notification*	443	0.78 (0.62-0.97)	0.93 (0.80-1.07)	467	1.10 (0.95-1.28)	1.05 (0.93-1.18)
Sex – Male	443	4.80 (1.11-20.65)	1.40 (0.82-2.44)	467	1.63 (0.79-3.36)	1.25 (0.75-2.08)
> 8 years of schooling	247	0.87(0.19-4.11)	-	272	0.70 (0.28-1.73)	-
Race – Non-indigenous	442	4.70 (1.57-14.07)	1.02 (0.58-1.83)	444	8.12 (3.14-20.97)	2.33 (1.32-4.10)
HIV positive	236	8.83 (2.38-32.79)	5.58 (2.38-13.07)	248	3.31 (1.18-9.29)	2.31 (0.94-5.70)
Prisoner	443	0.80 (0.18-3.51)	-	467	0.82 (0.28-2.39)	-

* per 1-yr increase

Figures Legends

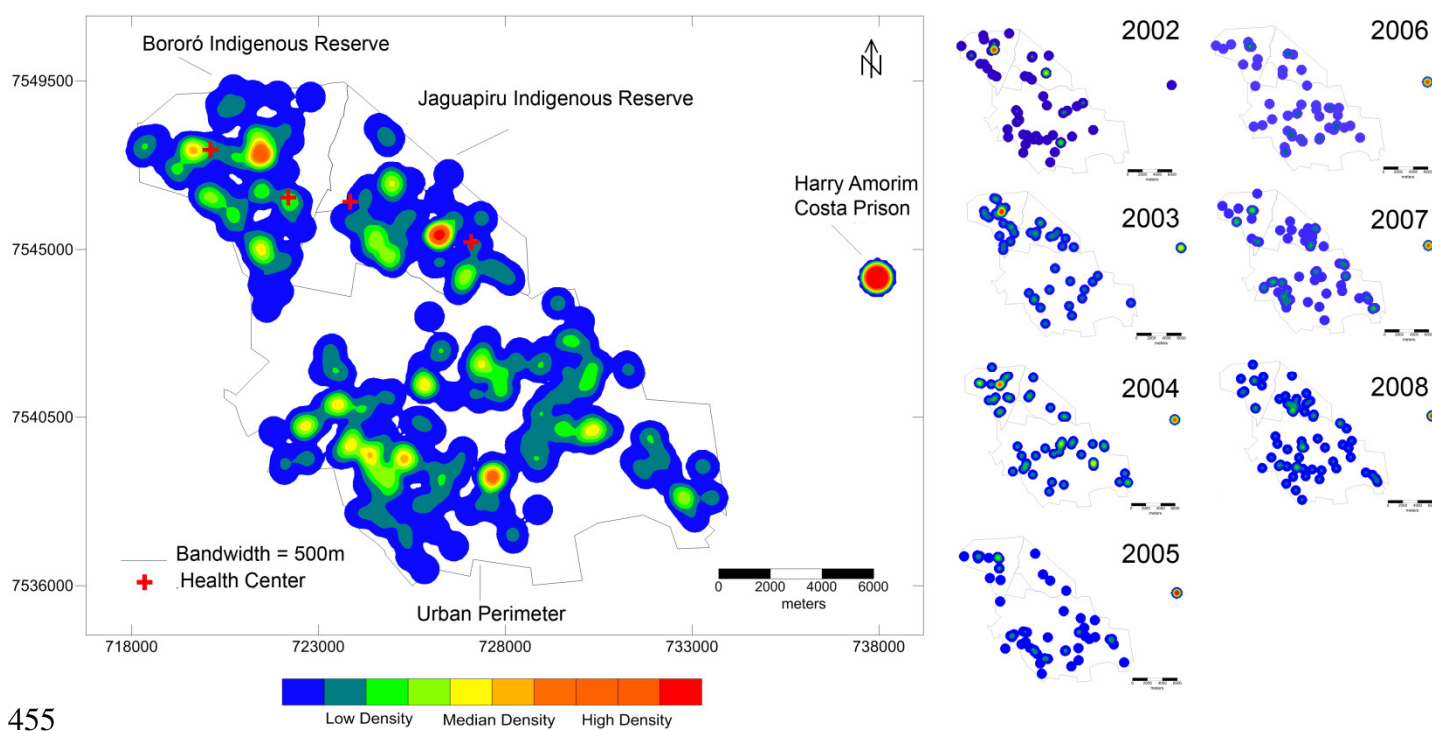
Figure 1. Smoothed kernel density distribution of tuberculosis patients (N = 484) by place of residence. The gradient from white to black represents increasing density in the smoothing analysis, which used 500 meters as its bandwidth (Dourados urban perimeter, Jaguapiru indigenous reservation, Bororó indigenous reservation and Harry Amorim Costa Prison).

Figure 2. Tuberculosis incidence (A), treatment default (B, solid line) and case fatality rate (B, dotted line) in the indigenous populations (black lines) and non-indigenous population (gray lines) between 1996 and 2008.

Figure 3.

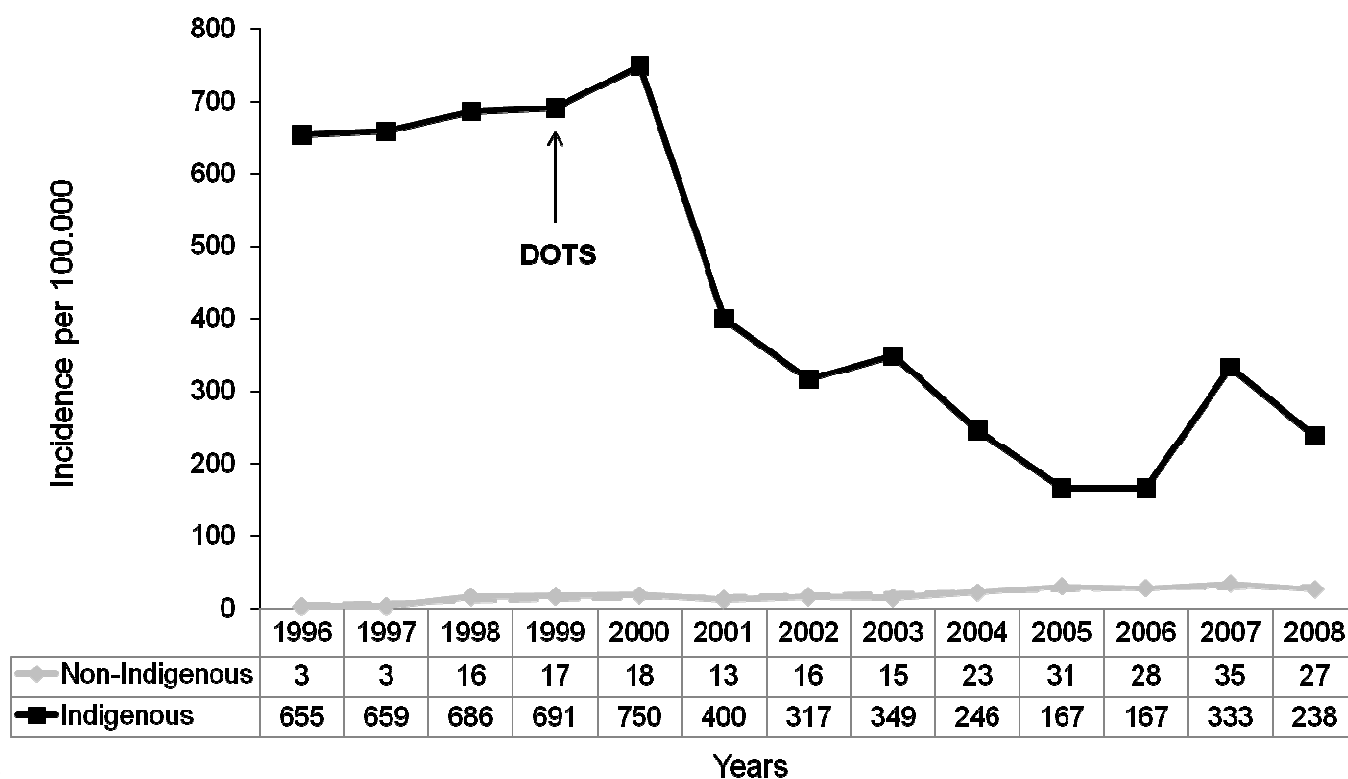
Number of tuberculosis cases stratified by age group in indigenous TB patients (black columns) and non-indigenous TB patients (white columns).

FIGURE 1



471

FIGURE 2 A

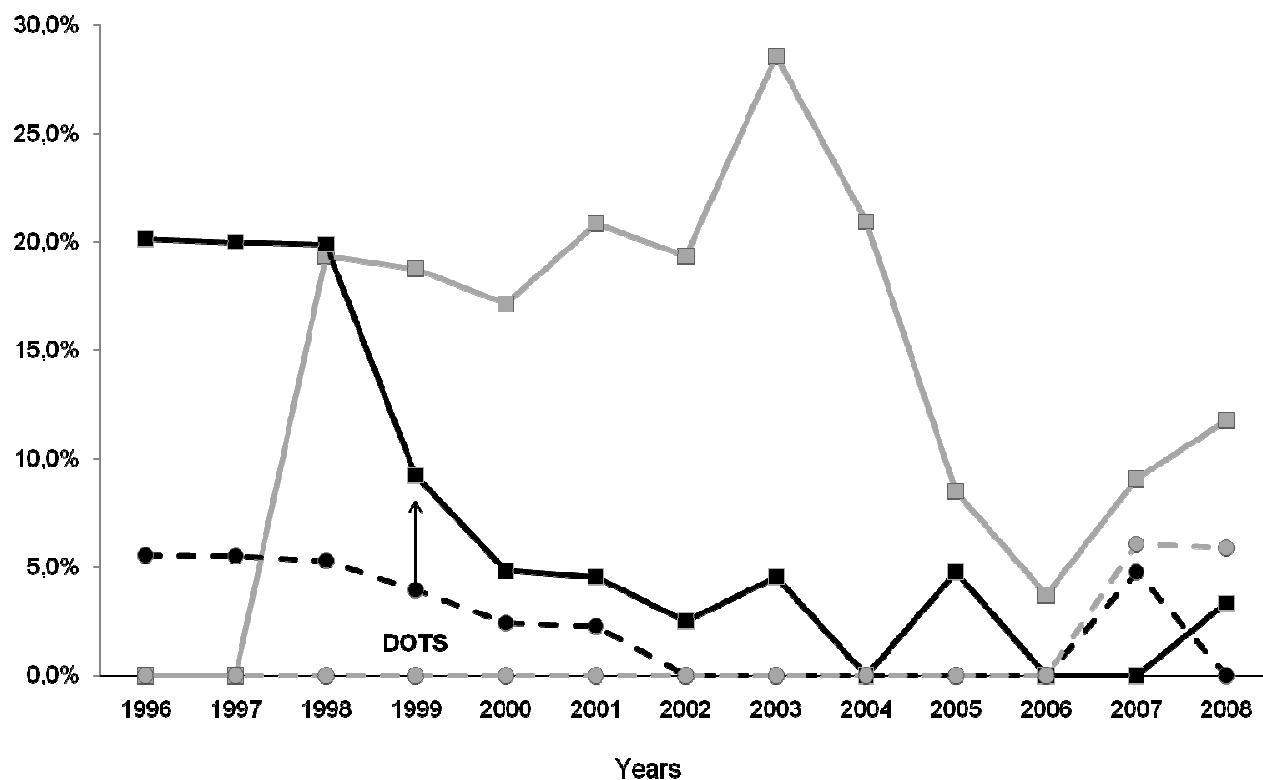


472

473

474

FIGURE2B



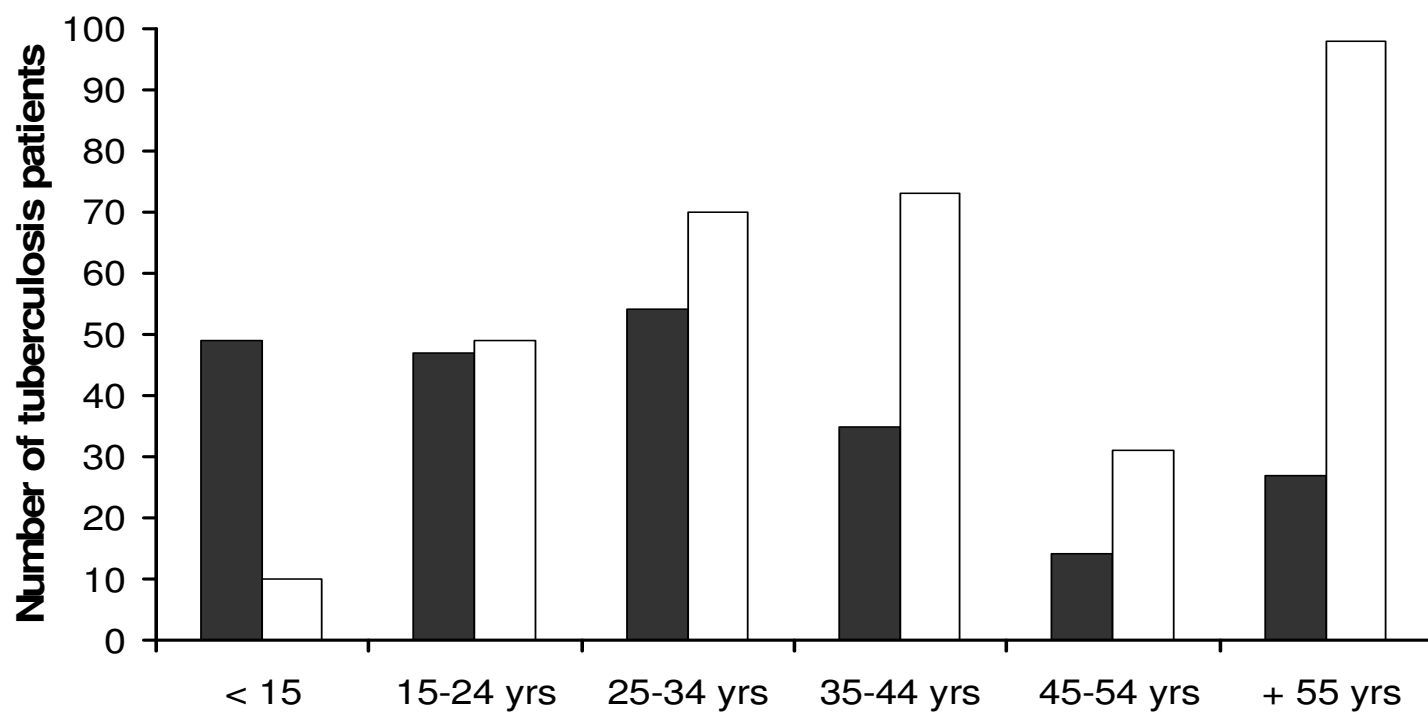
475

476

477
478

FIGURE 3

■ Indigenous □ Non-Indigenous



5.2 Normas da revista científica – resumida de acordo com o tipo de artigo

Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene



Guide for Authors –

Article types

The Transactions publishes:

Original Articles - 3500 words, abstract 200 words, 30 references;

Short Communications - 800 words, 1 table or figure, abstract 100 words, 5 references;

Leading Articles - 800 words, abstract 100 words, 5 references;

Reviews - 3500 words, abstract 200 words, 30-40 references;

Mini-reviews - 800 words, abstract 100 words, 5 references;

Correspondence - 500 words, 3 references;

Images - a picture and 300 words, 3 references.

Submission checklist

Ensure that the following items are present:

- One author designated as corresponding author
- e-mail address
- Full postal address
- Telephone and fax numbers
- One or more contributors designated as guarantors of the paper

Statements on the following are included:

- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Funding
- Conflicts of interest
- Ethical clearance

Presentation of manuscript

1. General

We expect documents to be prepared in Microsoft (MS) Word. Manuscripts must be

written in good English and the spelling should follow that in the Oxford English Dictionaries. Italics should not be used for expressions of Latin origin, for example, *in vivo*, *et al.*, *per se*. A single 12-point font should be used for the whole of the manuscript, preferably Arial. The text should be in single-column format and the pages should be numbered consecutively. Double spacing should be used throughout including the references, tables and legends to figures. Punctuation should be consistent and only a single space should be inserted between words and after punctuation. Each new paragraph should be clearly indicated (use two hard returns at the end of each paragraph). The whole text, including headings and references, should be aligned left and ragged right. Formatting should be kept to an absolute minimum as most formatting codes will be removed and replaced on processing the article, in particular, do not use the Word options to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts, etc. where appropriate. Do not embed 'graphically designed' equations or tables.

2. Title page (should include the following in the order given)

Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

Author names and affiliations. The forename(s) or initial(s) and surname(s) should be included for all the authors. Where the family name may be ambiguous (e.g. a double name), please indicate this clearly. The authors' affiliation addresses (where the actual work was done) should be listed below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name.

Corresponding author. The post-publication corresponding author should be indicated by an asterisk after the author's name and before 'Corresponding author' in the footnote. In the footnote, include the full postal address if it is different from that in the affiliation or the author has more than affiliation, telephone and fax numbers (with country and area code) and e-mail address.

Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are

used for such footnotes.

Running title. A short informative running title of no more than 50 characters.

3. Summary

A concise and factual summary is required (maximum length 200 words). Summaries for short communications, mini-reviews and leading articles are limited to 100 words. Do not use subheadings. The summary should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. A summary is often presented separate from the article, so it must be able to stand alone. No references should be included in the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the summary.

Keywords

Immediately after the summary, provide six keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. Authors are recommended to use keywords from the National Library of Medicine's Medical Subject List, wherever possible.

4. Arrangement of the article

When appropriate divide your article into clearly defined sections. Mini-reviews and letters are not subdivided. Each subsection should be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line in bold type. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'. The subdivisions set out below relate to original articles, the subdivision of reviews is dictated by the subject matter and will be suggested by the author.

Introduction. State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Experimental/Materials and methods. Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results. The results should be precisely presented once in the text, tables or figures without discussion of their significance. When results are presented in tables or figures the text

should comment only on the important points. Tables and figures with legends should be able to stand alone.

Discussion. This should explore the significance of the results, not repeat them. The limitations of the study should be highlighted where relevant.

The main conclusions of the study should be presented in a short concluding paragraph at the end of the Discussion section.

Declarations. Statements on the authors' contributions, acknowledgements, funding, conflicts of interest and ethical approval must be placed after the Discussion section (see paragraphs below for more detail).

If you have no declaration to make for funding, conflicts of interest and ethical approval please insert the following statements:

Funding: None.

Conflicts of interest: None declared.

Ethical approval: Not required.

5. References

Authors may find it helpful to refer to a copy of the Lancet to familiarize themselves with the new style. This will be similarly helpful to those using a reference manager system.

Citations in the text. Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications should not be in the reference list, but may be mentioned in the text. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Text. Indicate the references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List. Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2000, **163**: 51-9.

Reference to a book:

2. Strunk Jr W, White EB. *The Elements of Style*. 3rd ed. New York: Macmillan; 1979.

Reference to a chapter in an edited book:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones

BS, Smith RZ. *Introduction to the Electronic Age*. New York: E-Publishing Inc; 1999, p 281-304.

Please note the shortened form of the last page number e.g., 51-9 and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al'.

6. Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Each table must have a self-explanatory title and abbreviations that are not standard in this field must be defined. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with lowercase superscript letters. Avoid vertical and horizontal rules apart from the horizontal rules above and below the Table, and one below the column headings extending over the full width of the Table. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article. Tables must be prepared using a spreadsheet or the Tables function of Microsoft Word, i.e. they must be cell based [tabs and hard returns must not be used to separate columns and rows].

7. Figure legends

Number figures consecutively in the order in which they are referred to in the text. Subdivided figures should be marked A, B, C, etc. and referred to in the text as 1A, 1B, 1C, etc. Each figure must have a self-explanatory legend which should comprise a brief title and description of the figure. Keep text in the figures themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. Figure legends should be listed on a separate page of the end of the manuscript file, not attached to the figure(s).

5.3 Comprovante da submissão do artigo à revista científica



Julio Croda <juliocroda@gmail.com>

Submission Confirmation for TRSTMH-D-11-00134R1

Transactions <trstmh@elsevier.com>

10 de outubro de 2011 13:27

Para: juliocroda@gmail.com

Manuscript Number: TRSTMH-D-11-00134R1

Manuscript Title: Tuberculosis control in a high endemic indigenous community in Brazil

Corresponding Author: Dr. Julio Croda

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene

Dear Dr. Croda,

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene has received your revised submission.

You may check the status of your manuscript by logging onto Elsevier Editorial Systems at <http://ees.elsevier.com/trstmh/>.

Kind regards,

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene

For further assistance, please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

5.4 Ficha de notificação da tuberculose

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE		Nº
TUBERCULOSE PULMONAR: Paciente com tosse com expectoração por três ou mais semanas, febre, perda de peso e apetite, com confirmação bacteriológica por baciloscopia direta e/ou cultura e/ou com imagem radiológica sugestiva de tuberculose. TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: Paciente com evidências clínicas, achados laboratoriais, inclusive histopatológicos, compatíveis com tuberculose extrapulmonar ativa, ou pacientes com pelo menos uma cultura positiva para M. tuberculosis de material proveniente de localização extrapulmonar.				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	2 Agravado/doença	TUBERCULOSE		Código (CID10) 3 Data da Notificação
	4 UF 5 Município de Notificação			Código (IBGE)
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data do Diagnóstico	
	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade gestacional/ignorada 5-Não 6-Não se aplica 7- Ignorado	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 6- Ignorado
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9- Ignorado 10- Não se aplica			
Dados de Residência	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe		
	17 UF 18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência	27 CEP	
	28 (DDD) Telefone	29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30 País (se residente fora do Brasil)	
	Dados Complementares do Caso			
Antecedentes Epidemiológicos	31 Nº do Prontuário	32 Ocupação		
	33 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe 5 - Transferência	34 Institucionalizado 1- Não 2- Presídio 3- Asilo 4- Orfanato 5- Hospital Psiquiátrico 6- Outro 9- Ignorado		
Dados Clínicos	35 Raio X do Tórax 1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado	36 Teste Tuberculínico 1 - Não Reator 2 - Reator Fraco 3 - Reator Forte 4 - Não Realizado		
	37 Forma 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar	38 Se Extrapulmonar 1 - Pleural 2 - Gang. Perif. 3 - Geniturinária 4 - Óssea 5 - Ocular 6 - Miliar 7 - Meningoencefálico 8 - Cutânea 9 - Laringea 10 - Outra		
Dados do Laboratório	39 Agravos Associados 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Aids Alcoolismo Diabetes Doença Mental Outras			
	40 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) 1ª amostra 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada	41 Baciloscopia de Outro Material 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada	42 Cultura de Escarro 1 - Positiva 3 - Em Andamento 2 - Negativa 4 - Não Realizada	
	43 Cultura de Outro Material 1 - Positiva 3 - Em Andamento 2 - Negativa 4 - Não Realizada	44 HIV 1 - Positivo 3 - Em Andamento 2 - Negativo 4 - Não Realizado	45 Histopatologia 1 - Baar Positivo 4 - Em Andamento 2 - Sugestivo de TB 5 - Não Realizado 3 - Não Sugestivo de TB	
	46 Data de Início do Tratamento Atual	47 Drogas 1 - Sim 2 - Não Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etionamida Etambutol Estreptomicina Outras		
Tratamento	48 Indicado para Tratamento Supervisionado (TS/DOTS)? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	49 Número de Contatos Registrados	50 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	Investigador Município/Unidade de Saúde			
Investigador	Nome		Função	Assinatura
	Tuberculose		Sinan NET	SVS 18/05/2008

5.5 Parecer comitê de ética



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Dourados, 1 de junho de 2009

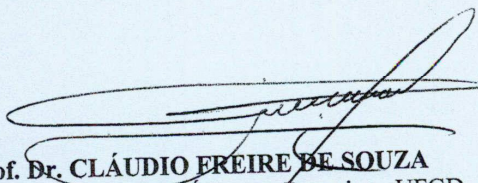
Senhor Pesquisador:

Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda

O Projeto de Vossa autoria – Protocolo nº 02/2009 intitulado “Tuberculose no município de Dourados (MS): Distribuição espacial e desempenho de serviços de atenção básica no controle da tuberculose” foi integralmente APROVADO pelo CEP-UFGD e poderá ser conduzido.

Ressaltamos que os relatórios semestrais devem ser apresentados ao Comitê de Ética para acompanhamento e que alterações em seu projeto devem ser avisadas previamente ao Presidente.

Atenciosamente,



Prof. Dr. CLÁUDIO FREIRE DE SOUZA
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa - UFGD

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – UFGD
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENADORIA DE PESQUISA**

PROJETO/ RELATÓRIO DE PESQUISA

De: Coordenadora de Pesquisa – COPQ/PROPP

Para: Julio Henrique Rosa Croda

Faculdade: FCS

Projeto nº. 2009/0087

Prazo de execução: Início: 01/04/2009

Término: 01/04/2011

Título do Projeto:

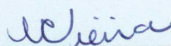
Tuberculose no município de Dourados (MS): Distribuição espacial e desempenho de serviços de atenção básica no controle da tuberculose

APROVADO ☒ **PRORROGADO** ☐ **INTERROMPIDO** ☐ **CANCELADO** ☐
CONCLUÍDO ☐ **REFORMULAR** ☐

Observação:

Projeto aprovado por meio da Resolução *ad referendum* do CEPEC nº 38 de 06 de maio de 2009, homologada pela Resolução nº 40 de 15 de março de 2009.

Quanto aos recursos financeiros previstos para execução do projeto, esclarecemos que serão liberados mediante disponibilidade orçamentária da PROPP/UFGD.



Profª Drª Maria do Carmo Vieira
Coordenadora de Pesquisa



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 627/09

Registro CONEP 15521 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro no CEP: 002/2009

Processo nº 25000.561094/2009-66

Projeto de Pesquisa: *"Tuberculose no município de Dourados (MS): Distribuição espacial e desempenho de serviços de atenção básica no controle da tuberculose".*

Pesquisador Responsável: Julio Henrique Rosa Croda

Instituição: Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD)

CEP de origem: UFGD

Área Temática Especial: Populações Indígenas

Patrocinador: Fundo Global de Tuberculose/Fiotec e FUNDECT

Sumário geral do protocolo

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 8 milhões de casos novos de tuberculose e 3 milhões de mortes relacionadas ocorrem anualmente em todo o mundo. O Brasil ocupa a décima quinta posição entre os países com maior número de casos no mundo (OMS) e é o único das Américas que se encontra entre as vinte e duas nações responsáveis por 70% dos casos desta enfermidade em todo mundo. Além disso, a tuberculose é a doença infecto-contagiosa que mais causa mortes no país, com aproximadamente 100 mil casos notificados anualmente ao Ministério da Saúde.

Em 2006, no Estado do Mato Grosso de Sul, registraram-se aproximadamente 959 casos, com incidência de 43/100.000 habitantes, a mesma incidência registrada no município de Dourados. Quando analisamos os dados relacionados ao tratamento da tuberculose, o município vem apresentando percentual de cura em torno de 66% e taxa de abandono de 17%, mostrando que a meta proposta pela Organização Mundial da Saúde de curar pelo menos 85% dos casos diagnosticados e manter o abandono de tratamento em percentuais considerados aceitáveis (5%) não está sendo alcançada.

A população indígena do Estado de Mato Grosso do Sul contribui com cerca de 30% dos casos de tuberculose, sendo que a etnia com maior incidência é a dos Guaraní-Kaiwá, moradores da região sul do Estado, localizado na macroregião de Dourados, com uma população estimada de 22.600 indivíduos e 160 casos por ano em média, o que significa uma taxa de incidência anual de 700 casos de tuberculose/100 mil habitantes.

As taxas acima citadas, além de importante indicador epidemiológico, dão a noção do risco que tem a população de ser infectada ou reinfectada com o *M. tuberculosis* no curso de um ano - risco de infecção - indicador que permite o acompanhamento da tendência da doença. O risco de o indivíduo infectar-se dependerá da intensidade e duração da exposição ao bacilo e de características como: idade, estado imunológico e nutricional, doenças intercorrentes e condições sócio-econômicas.

O tratamento atualmente proposto para a tuberculose, baseado no esquema tríptico, possibilita uma eficácia acima de 97%. Para tanto, uma ação permanente e organizada do sistema de saúde para diagnosticar os casos precocemente e ofertar tratamento adequado, apresenta-se como principal objetivo a ser perseguido.

No momento em que a doença no mundo e em nosso meio tem um caráter epidêmico, é necessária a priorização de ações de controle descentralizadas, com ênfase no papel da vigilância epidemiológica, a fim de reduzir a cadeia de transmissão do *M. tuberculosis* na população e levar seus indicadores epidemiológicos para níveis

Cont. Parecer CONEP nº 627/09

aceitáveis, cumprindo assim os propósitos do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

O geoprocessamento pode ser entendido como um conjunto de tecnologias, que se destinam à coleta e tratamento de informações espaciais, assim como o desenvolvimento de novos sistemas e aplicações, com diferentes níveis de sofisticação.

Uma das ferramentas computacionais do geoprocessamento é o chamado Sistema de Informação Geográfica (SIG), que permite realizar análises complexas, ao integrar dados de diversas fontes e criar bancos de dados georreferenciados, permitindo a elaboração de diagnósticos de situação de saúde.

A análise da distribuição espacial de agravos possibilita determinar padrões da situação de saúde de uma área, evidenciar disparidades espaciais que levam à delimitação de áreas de risco para mortalidade ou incidência de eventos mórbidos. É possível mapear indicadores básicos de saúde, mortalidade, doenças de notificação compulsória e analisar acidentes relacionados ao trabalho.

A saúde pública é intrinsecamente influenciada pelos padrões de ocupação do espaço. Não basta descrever as características das populações, mas é necessário localizar o mais precisamente possível onde estão acontecendo os agravos, que serviços a população está procurando e as áreas onde se concentram situações sociais vulneráveis.

Em relação à tuberculose, várias são as pesquisas que têm demonstrado sua relação com as condições de vida, destacando o papel dos indicadores de desigualdade social com a ocorrência da doença. Estes estudos demonstram sua importância no sentido de contribuir com os esforços de tornar prioritários os setores e territórios mais empobrecidos, assim como a adequação das intervenções aos seus perfis de problemas prioritários.

O objetivo geral deste estudo é “identificar os locais de ocorrência da Tuberculose no município de Dourados-MS, utilizando Sistema de Informação Geográfica (SIG) e avaliar o acesso ao tratamento e desempenho dos serviços de saúde”. Os objetivos específicos são “1) Identificar áreas de diferentes níveis de endemicidade através de análises espaciais no município de Dourados-MS; 2) Caracterização clínica-epidemiológica da infecção por tuberculose no município de Dourados-MS; 3) Avaliação do acesso ao tratamento e desempenho dos serviços de saúde; 4) Auxiliar no planejamento das ações de saúde pública em Dourados-MS”.

O critério de inclusão apresentado é “Pacientes com tuberculose residentes no município de Dourados/MS”. Como critérios de exclusão, foram apresentados “1) Pacientes menores que 18 anos; 2) Pacientes que no momento da coleta de dados não se encontravam no logradouro identificado durante notificação do caso; 3) Pacientes que não concordarem em participar do estudo, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido”.

Será aplicado um questionário para os sujeitos de pesquisa que inclui 89 questões sobre oito dimensões essenciais da atenção básica (acesso, porta de entrada, vínculo, elenco de serviços, integração dos serviços, enfoque familiar, orientação para a comunidade e formação profissional). O entrevistado ou seu representante legal responderá cada pergunta do questionário segundo uma escala de possibilidades preestabelecida, escala de Likert, à qual será atribuído um valor entre zero e cinco. O valor zero foi atribuído para resposta não sei ou não se aplica e os valores de 1 a 5 registraram o grau de relação de preferência (ou concordância) das afirmações.

Local de realização

O presente estudo avaliará os pacientes com tuberculose residente no município de Dourados no período de 01/06/2009 a 01/07/2011. A listagem dos pacientes

Cont. Parecer CONEP nº 627/09

notificados e aqueles que iniciaram tratamento em cada mês será obtida junto à secretária de saúde.

Os dados confidenciais gerados a partir desse projeto só poderão ser utilizados de acordo com que foi e com previa aprovação do comitê de ética e pesquisa. No hospital universitário será iniciado um ambulatório exclusivo para o atendimento dos pacientes e contactantes participantes do estudo. Também pode ser realizada a coleta de escarro para baciloscopia e cultura, caso necessário.

O estudo será coordenado pela Faculdade de Ciências em Saúde e terá outras instituições colaboradoras como à secretaria de saúde do município de Dourados, Missão Kaiwá, FUNASA e FUNAI. A faculdade de Ciências Médicas possui um laboratório de informática onde os questionários serão inseridos em banco de dados apropriados, e as análises dos dados serão realizadas. Foi apresentada "Declaração de anuência institucional declaração sobre a existência de infra-estrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa e autorização para o uso da mesma" (página 25, numeração do CEP) em que a diretora da Faculdade de Ciências da Saúde da UFGD declara que tal instituição possui a infra-estrutura necessária para realização da pesquisa e que o pesquisador responsável está autorizado para utilizá-la.

Apresentação do protocolo

O orçamento financeiro detalhado (página 23, numeração do CEP) informa que o total geral do estudo será de R\$49.139,65 e que foi solicitado financiamento a agência de fomento "Fundo Global de Tuberculose/Fiotec" para cobrir tais gastos. Na página 24 (numeração do CEP) consta outro orçamento financeiro, em que são apresentadas despesas com passagens, diárias e equipamentos e material permanente, no valor total de R\$ 9.587,02, e que para cobrir tais gastos será requisitado financiamento à agência de fomento "FUNDECT".

O cronograma do estudo (páginas 21-22, numeração do CEP) informa que a mesma terá a duração de 8 trimestres e na página 20 (numeração do CEP) é informado que a mesma só terá início após aprovação pelo comitê de ética.

O currículo do pesquisador responsável (páginas 35-38, numeração do CEP) demonstra que o mesmo se encontra qualificado para condução do estudo em tela.

Foi apresentado o questionário que será utilizado no estudo para avaliar as dimensões organizacionais e de desempenho de serviços da atenção básica no controle da tuberculose em centros urbanos de diferentes regiões do Brasil (páginas 29-33, numeração do CEP).

Foi apresentada autorização emitida pela FUNAI (página 43, numeração do CEP) para que o pesquisador responsável e seus alunos entrem nas aldeias de Jaguapiru, Bororó e Panambizinho, localizadas no município de Dourados/ MS, pelo período de 6 meses, tendo como finalidade de georreferenciar os casos de tuberculose em tal município.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi redigido em forma de convite, em linguagem sucinta e objetiva (página 34, numeração do CEP).

Comentários/ Considerações

1. A Folha de Rosto (FR) informa que no centro em tela serão 3 sujeitos de pesquisa e que o total de sujeitos é de 200; porém, informa também que este não é um projeto multicêntrico. Solicitam-se esclarecimentos e adequação das informações. Ressalta-se que caso se trate de um projeto multicêntrico deve ser apresentada a lista de centros brasileiros participantes no estudo, contendo o nome das instituições, dos pesquisadores responsáveis em cada um dos centros e dos CEPs

Cont. Parecer CONEP nº 627/09

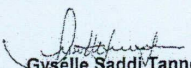
responsáveis pelo acompanhamento do estudo em cada um dos respectivos centros.

2. Na página 20 (numeração do CEP) é informado que "a aplicação do questionário e georreferenciamento dos casos não oferecem nenhum risco aos participantes do projeto de pesquisa". Cabe ressaltar que, de acordo com o item V da Resolução CNS 196/96, "considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade". Ressalte-se ainda o item II.8 da mesma resolução que define como "Risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente". Solicita-se, portanto, que tal informação seja retirada.
3. Sobre o TCLE apresentado (página 34, numeração do CEP):
 - a. Com relação à forma de contato com o CEP responsável, o TCLE só apresenta o número de telefone do mesmo. Solicita-se que seja acrescentado o endereço do CEP que irá acompanhar o projeto em tela.
 - b. É informado, no final do 3º parágrafo, que "nossa equipe estará disponível toda quinta-feira no período da tarde". Ressaltamos que deve ser garantido assistência e acompanhamento aos sujeitos de pesquisa a qualquer momento em que seja necessário, e não somente durante um período de um dia da semana pré-determinado (itens III.3."q" e IV.1."d" da Resolução CNS 196/96). Solicita-se adequação.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devendo o CEP verificar o cumprimento das questões acima, antes do início do estudo.

Situação: Protocolo aprovado com recomendação.

Brasília, 04 de setembro de 2009.


Gyselle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS