

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Níveis de vitamina D associados à tuberculose na população privada de  
liberdade do Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil**

**ELISANGELA BORTOLUCI MACEDA**

**Dourados - MS  
2017**

ELISANGELA BORTOLUCI MACEDA

Níveis de vitamina D associados à tuberculose na população privada de liberdade do Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil

Área do CNPq: Ciências da Saúde (4.00.00.00-1)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda

Dourados - MS  
2017

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).**

M141n Maceda, Elisangela Bortoluci.  
Níveis de vitamina D associados à tuberculose na população privada de liberdade de Mato Grosso do Sul, Brasil. / Elisangela Bortoluci Maceda. – Dourados, MS : UFGD, 2017.  
54f.

Orientador: Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda.  
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Tuberculose. 2. Vitamina D. 3. Teste tuberculínico. 4. Progressão 5. Prisão. I. Título.

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.**

**©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR ELISANGELA BORTOLUCI MACEDA, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS", REALIZADA NO DIA 19 DE JUNHO DE 2017.

Ao décimo nono dia do mês de junho do ano de dois mil e dezessete (19/06/2017), às 13h, em sessão pública, realizou-se, no Auditório da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "Níveis de Vitamina D associados à tuberculose na população privada de liberdade do Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil" apresentada pela mestrande ELISANGELA BORTOLUCI MACEDA, do Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos professores Dr. Julio Henrique Rosa Croda (Presidente/orientador), Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves (membro titular/externo) e Dra. Flávia Patussi Correia Sacchi (membro titular/externo). Iniciada sessão, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após o candidato ter apresentado a sua Dissertação, no tempo previsto de 20 até 30 minutos, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições, que foram intercaladas pela defesa do candidato, no tempo previsto de até 240 minutos. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou ao julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**, fazendo *jus* ao título de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Dourados, 19 de junho de 2017.

Dr. Julio Henrique Rosa Croda

Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves

Dra. Flávia Patussi Correia Sacchi

ATA HOMOLOGADA EM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

Profa. Kely de Picoli Souza  
Pró-Reitora de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida, por guiar meus passos e me dar forças para vencer meus obstáculos.

Aos meus pais, Elenira e Luiz Carlos, pelo apoio, paciência e incentivo que me dedicam e à minha irmã, Elaine, pelo apoio e conselhos.

Ao meu namorado, Gabriel, pelo apoio emocional e espiritual, dividindo comigo momentos bons e ruins.

A todos meus amigos pelas palavras de incentivo e apoio emocional em todos os momentos.

Ao professor Dr. Julio Henrique Rosa Croda, pela orientação durante todas as etapas, proporcionando um grande crescimento profissional e pessoal.

Aos membros da banca examinadora, profa. Dra. Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves, Dra. Flávia Patussi Correia Sacchi e profa. Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro, pela disponibilidade e contribuições pessoais para esta dissertação.

A todos os alunos do Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde, em especial ao Grupo de Pesquisa em Tuberculose da UFGD pela dedicação e comprometimento, que direta ou indiretamente ajudaram para realização deste trabalho.

A FUNDECT pelo apoio financeiro.

E finalmente, agradeço a todos que de alguma forma fizeram e/ou ainda fazem parte da minha vida, me ajudando chegar até aqui.

“Se quiseres conhecer uma pessoa, não lhe perguntes o que pensa, mas sim o que ela ama.”

(Santo Agostinho)

## **LISTAS DE FIGURAS E TABELAS**

### **FIGURAS E TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA**

Figura 1 - Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos para a revisão.....	18
Tabela 1 - Características dos estudos selecionados que associam vitamina D com TB.....	19

### **FIGURAS E TABELAS DO ARTIGO CIENTÍFICO**

Figure 1 - Flow chart of the study process in 8 male prisons in Mato Grosso do Sul. ....	51
Table 1 - Frequency distribution of variables and risk factors. ....	52
Table 2 - Mean and standard deviation of the continuous variables included .....	52
Table 3 – Results of the bivariable and multivariable analyses of potential risk factors for active TB, TST conversion and progression to active TB in prisoners in Mato Grosso do Sul .....	53

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihidroxitamina D
25(OH)D	25-hidroxitamina D
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
DBP	<i>D Binding Protein</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
QFT-GIT	QuantiFERON-TB Gold In-Tube
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture database</i>
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação Nacional
TB	Tuberculose
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TST	<i>Tuberculin Skin Test</i>
UVB	Radiação Ultravioleta Tipo B
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>



## **Níveis de vitamina D associados à tuberculose na população privada de liberdade do Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil**

### **RESUMO**

Níveis insuficientes de vitamina D têm sido associados à tuberculose (TB), mas os dados são conflitantes quanto à questão de saber se é uma causa ou consequência da doença. Realizamos um estudo caso-controle e dois estudos casos-controles aninhados à coorte para determinar se os níveis de vitamina D foram associados à TB ativa, ao risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e progressão para a TB ativa em presos no Brasil. Cada preso foi comparado com dois controles correspondentes de acordo com a idade, bloco da cela e tempo de prisão. Na regressão logística condicional multivariada, níveis insuficientes de vitamina D (OR, 3,77; 95% IC, 1,04-13,64) foram significativos em presos com TB ativa. Em contraste, os níveis de vitamina D não foram considerados como fatores de risco para a conversão de TST (OR, 2,49; 95% IC, 0,64-9,66) ou progressão para doença ativa (OR, 0,59; 95% IC, 0,13-2,62). Os fatores associados ao risco de conversão de TST foram raça negra (OR, 11,52; 95% IC, 2,01-63,36), ter menos de 4 anos de escolaridade (OR, 2,70; 95% IC, 0,90-8,16), tabagismo (OR, 0,23; IC de 95%, 0,06-0,79). O risco de progressão para a TB ativa só foi associado ao tabagismo (OR, 7,42; 95% IC, 1,23-44,70). Nossas descobertas na população prisional mostram que níveis insuficientes de vitamina D são mais comuns em indivíduos com TB ativa, mas não são fatores de risco para aquisição de TB latente ou progressão para TB ativa.

**Palavras-chave:** Tuberculose, Vitamina D, Teste tuberculínico, Progressão, Prisão

## **Vitamin D levels associated with tuberculosis in prisoners in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil**

### ***ABSTRACT***

Insufficient vitamin D levels have been associated with tuberculosis (TB), but data are conflicting as to whether it is a cause or consequence of disease. We conducted a case-control study and two nested case-control studies to determine whether vitamin D levels were associated with active TB, risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection and progression to the active TB in prisoners in Brazil. Each prisoner was compared with two controls matched on the basis of age, cell block and incarceration time. In multivariable conditional logistic regression, insufficient vitamin D levels (OR, 3.77; 95% CI, 1.04-13.64) were more likely in prisoners with active TB. In contrast, vitamin D levels were not found to be a risk factor for either TST conversion (OR, 2.49; 95% CI, 0.64-9.66) or progression to active disease (OR, 0.59; 95% CI, 0.13-2.62). Factors associated with TST conversion risk were black race (OR, 11.52; 95% CI, 2.01-63.36), less than 4 years of schooling (OR, 2.70; 95% CI, 0.90-8.16), cigarette smoking (OR, 0.23; 95% CI, 0.06-0.79). Risk of progression to active TB was only found to be associated with cigarette smoking (OR, 7.42; 95% CI, 1.23-44.70). Our findings in the prison population show that insufficient vitamin D levels are more common in individuals with active TB, but are not a risk factor acquisition of latent TB or progression to active TB.

**Keywords:** Tuberculosis, Vitamin D, Tuberculin skin test, Progression, Prison

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	13
2.1 Aspectos gerais da tuberculose .....	13
2.2 Tuberculose na população privada de liberdade .....	14
2.3 Vitamina D .....	15
2.4 Vitamina D e tuberculose.....	16
2.4.1 Revisão de literatura da associação entre vitamina D e tuberculose.....	17
2.4.1.1 Estudos caso-controle .....	22
2.4.1.2 Estudos de coorte.....	22
2.4.1.3 Ensaios clínicos .....	23
2.4.1.4 Conclusão dos estudos da revisão de literatura .....	24
3 OBJETIVOS .....	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos .....	25
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26
5 APÊNDICE .....	34
5.1 Artigo 1: Revista <i>Scientific Reports</i> .....	34
6 ANEXO .....	54
6.1 Comprovante de submissão do artigo científico .....	54

# 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas crônicas mais prevalentes em todo o mundo, sendo responsável pela morte de aproximadamente 2 milhões de pessoas a cada ano. Apesar da prevenção e tratamento específico, a TB permanece com uma elevada concentração principalmente em populações de risco, como em indígenas, usuários de drogas e populações privadas de liberdade (BASU et al., 2011; SMITH, I., 2003).

As prisões, embora sejam ambientes controlados, podem contribuir para a amplificação da transmissão de TB de seu interior para a comunidade, contribuindo com a elevada incidência da doença na população geral (SACCHI et al., 2015). A elevada incidência na prisão pode estar relacionada à superlotação, má ventilação e condições de higiene, má nutrição, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), uso de drogas, interrupção do tratamento e acesso limitado a cuidados médicos (CONINX et al., 1995; CONINX et al., 2000; URREGO et al., 2015), podendo ainda, estar associada ao próprio encarceramento e a exposição à radiação ultravioleta tipo B (UVB), diretamente ligada à concentração de vitamina D (SARAFF et al., 2016). Dessa forma, o conhecimento de exposições e fatores de risco são de extrema importância, a fim de garantir o controle e prevenção dessa doença, principalmente em populações mais susceptíveis (NARASIMHAN et al., 2013).

As vitaminas pertencem ao grupo dos micronutrientes e são responsáveis por desempenhar várias funções biológicas em todo o organismo, mesmo em pequenas quantidades. Determinadas vitaminas apresentam ações antioxidantes, outras atuam como coenzimas e cofatores, e algumas, possuem múltiplas funções (SHENKIN, 2006), como é o caso da vitamina D, que pode ser adquirida na pele, pela exposição à radiação solar, ou pela ingestão na dieta. As moléculas precursoras são metabolizadas no fígado e rins, gerando como produto final o calcitriol ou 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), que é liberado para a corrente sanguínea na forma ativa (THACHER et al., 2011). Entre as principais funções da vitamina D estão a reabsorção intestinal de cálcio e fósforo e estímulo do sistema imunológico (CANTORNA et al., 2004).

A partir de suas características e funções, a vitamina D tem sido estudada ao longo dos anos para tratamento e controle de diversas doenças e infecções, dentre elas a TB (YOUSSEF et al., 2011). Assim, o ambiente carcerário impõe um estilo de vida que pode impactar diretamente na saúde e nos níveis de vitamina D. Embora a deficiência de vitamina

D tenha sido relacionada à TB (FACCHINI et al., 2015), nenhum estudo até o momento verificou se os níveis de vitamina D estão associados à TB na população privada de liberdade. Assim, a identificação de fatores relacionados à insuficiência de vitamina D, pode ajudar a garantir um melhor controle da doença e beneficiar tanto as prisões quanto as comunidades circunvizinhas. Portanto, buscamos através de três estudos caso-controle, verificar se os níveis de vitamina D estão associados à TB ativa, ao risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e a progressão para a doença, em pessoas privadas de liberdade do estado de Mato Grosso do Sul, Brasil.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Aspectos gerais da tuberculose

Apesar da disponibilidade da vacina atenuada BCG (do inglês *Bacillus Calmette-Guérin*) e tratamento específico para TB, foram estimados aproximadamente 1,4 milhões de mortes por TB em todo o mundo no ano de 2015; permanecendo na lista das 10 principais causas de mortes mundiais, sendo que pela primeira vez o número de óbitos associado à doença foi superior ao HIV/AIDS (WHO, 2016). No Brasil, em 2013, houve aproximadamente 71 mil novos casos de TB, sendo o estado de Mato Grosso do Sul o 10º no ranking nacional com mais de mil casos diagnosticados da doença no mesmo ano (BRASIL, 2014).

A TB é uma das doenças infecciosas crônicas mais antigas já registradas, causada pelo bacilo *M. tuberculosis*, descoberto inicialmente em 1882 por Robert Koch. Esse micro-organismo é um patógeno aeróbio obrigatório e intracelular facultativo, capaz de sobreviver e se multiplicar dentro de células fagocitárias, como os macrófagos e outras células do organismo (CAMBAU et al., 2014). O *M. tuberculosis* possui crescimento lento e um conteúdo lipídico em seu envelope celular representando aproximadamente 40% da massa seca, que confere a estas micobactérias a propriedade de álcool-ácido resistência, além de influenciar na patogênese e virulência, assim como na sobrevivência nas células hospedeiras (JACKSON, 2014).

A transmissão ocorre por meio da inalação do agente causador presente em gotículas eliminadas no ambiente através da tosse, espirro ou fala do paciente com TB pulmonar ou laríngea. O principal órgão atingido pelo micro-organismo é o pulmão, devido a sua porta principal de entrada no organismo ser por via aérea, porém outros órgãos podem ser atingidos pela doença como linfonodos, rins, ossos, entre outros (RAVIGLIONE et al., 2015). Após a infecção, de maneira geral, no primeiro contato com o bacilo ocorre a TB primária, onde o sistema imune é capaz de controlar a infecção e o micro-organismo pode permanecer no indivíduo infectado por anos de maneira assintomática ou latente (MC ADAM et al., 2016; RAVIGLIONE et al., 2015).

Estima-se que um terço da população mundial apresente a doença em sua forma latente (assintomáticas) (WHO, 2016), e apenas 10% da população desenvolve a doença ativa (ABEL et al., 2014). Assim, fatores genéticos e ambientais são relacionados ao adoecimento,

tais como desnutrição, estresse, alcoolismo, ambientes superlotados e condições econômicas desfavoráveis, sendo mais comum em idosos, indivíduos imunossuprimidos e previamente infectadas pelo HIV (MELO et al., 2010).

Para que haja uma total erradicação dos bacilos, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico e ser realizado de maneira adequada. No Brasil, o tratamento da TB dura no mínimo seis meses, onde são administrados os medicamentos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, usados em associação nos esquemas padronizados para o tratamento da doença ativa, preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011).

## **2.2 Tuberculose na população privada de liberdade**

As prisões superlotadas atuam como amplificadores institucionais para a TB, não somente pelos surtos que ocorrem em seu interior, mas também pela facilidade em difundir a doença para a população geral (SACCHI et al., 2015). Embora as prisões sejam ambientes controlados, o número de funcionários, visitantes ou presos que constantemente entram e saem deles pode contribuir para o aumento da transmissão, que em conjunto com a baixa detecção de casos e de migração dos presos para as comunidades, ajudam a sustentar a ameaça de TB nas prisões e suas comunidades circunvizinhas (AERTS et al., 2006; SACCHI et al., 2015; URREGO et al., 2015).

No Brasil, a incidência de TB ativa é pelo menos 30 vezes maior na população privada de liberdade do que na população geral, apresentando elevada taxa de infecção recente (25,7%) e de incidência (1,275/100.000), que contrasta com a incidência populacional (<40/100.000) (PAIAO et al., 2016). Estas taxas contrastam entre as prisões e comunidades e destacam não só o potencial de amplificação do risco de infecção de TB no ambiente carcerário (ESTEVAN et al., 2013; SACCHI et al., 2015; URREGO et al., 2015), mas também o risco da progressão da doença, devido a fatores de susceptibilidade que parecem ser inerentes a esse ambiente (CARBONE et al., 2015; URREGO et al., 2015).

A alta carga de TB neste ambiente pode estar relacionada às múltiplas condições, tais como a superlotação, má ventilação e condições de higiene, má nutrição, infecção pelo HIV, uso de drogas e interrupção do tratamento (CONINX et al., 1995; CONINX et al., 2000; HAMMETT et al., 1998; URREGO et al., 2015), podendo ainda, estar associada ao próprio encarceramento e a mudanças sazonais em padrões de radiação UVB, diretamente ligada à concentração de vitamina D (SARAFF et al., 2016).

### 2.3 Vitamina D

A vitamina D é formada por um grupo de moléculas secosteroides, que são esteroides caracterizados por apresentar um dos anéis rompido, derivados do colesterol, assim como testosterona, estradiol, progesterona, cortisol e aldosterona (SANDERSON, 2006). Essa vitamina é derivada da molécula precursora 7-deidrocolesterol, que pode ser adquirida na pele, pela exposição à radiação solar, ou através da dieta. Suas principais formas são a vitamina D<sub>2</sub> (ou ergocalciferol), que é formada pela ação fotolítica de radiação ultravioleta sobre plantas e fungos, e a vitamina D<sub>3</sub> (ou calcitriol), que é produzida na epiderme da pele exposta à luz solar, especialmente a radiação UVB. As principais fontes nutricionais de vitamina D incluem óleo de peixes, como salmão e bacalhau, e alimentos fortificados (VOET et al., 2013).

Porém, estudos descrevem esses metabólitos como pró-hormônios por não apresentarem características comuns à maioria das vitaminas conhecidas, que envolvem um mecanismo complexo de vários receptores e enzimas, indicando que a regulação da vitamina D é mais semelhante à de esteroides do que à de nutrientes (LUND et al., 1966; MARSHALL, 2008; NORMAN, 2008). Contudo, a terminologia “vitamina” continua a ser utilizada para estas estruturas, devido a sua classificação definida originalmente (NORMAN, 2008).

Ao ser sintetizada a vitamina D<sub>3</sub> permanece biologicamente inativa nas camadas profundas da epiderme, ou seja, sem desempenhar suas funções biológicas, havendo a necessidade de ser transportada do sangue para o fígado por meio de uma proteína de ligação DBP (do inglês *D Binding Protein*, uma proteína específica para a vitamina D), para que ocorram as modificações necessárias (NORMAN, 2008). No fígado, são convertidas em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D ou calcidiol), e posteriormente nos rins é metabolizada, gerando como produto final o 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que é liberado para a circulação em sua forma ativa (BENDER, 2016; CHRISTAKOS et al., 2010; VOET et al., 2014). Porém sua concentração sanguínea é cerca de mil vezes menor que a de seu precursor o 25(OH)D (THACHER et al., 2011), tendo meia-vida de 2 a 3 semanas (GRAY et al., 1974; SMITH, J. E. et al., 1971; VICCHIO et al., 1993). Dessa forma, a dosagem de 25(OH)D é a forma considerada como sendo a mais apropriada para se verificar os níveis plasmáticos de vitamina D, uma vez que



sua concentração é um indicativo tanto da síntese endógena quanto da ingestão (HOLICK, 2007; THACHER et al., 2011).

As atividades biológicas do 1,25(OH)<sub>2</sub>D são mediadas pelo receptor da vitamina D (VDR, do inglês *Vitamin D Receptor*), uma proteína presente no citoplasma que pode atuar como fator de transcrição gênica (PIKE et al., 2010). No núcleo o VDR interage com regiões específicas do DNA (ácido desoxirribonucleico), desencadeando diversas respostas e efeitos biológicos por meio da expressão de genes alvos (PIKE et al., 2010; RACZ et al., 1999). Porém, 1,25(OH)<sub>2</sub>D podem interagir com receptores presentes na membrana plasmática, desencadeando ações não genômicas (HUHTAKANGAS et al., 2004).

O principal papel da vitamina D consiste em promover a reabsorção intestinal de cálcio e fosfato, possibilitando a remodelagem óssea. Embora não se tenha elucidado completamente, a expressão de VDR em células do sistema imune, como linfócitos T e B, macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos, capaz de sintetizar 1,25(OH)<sub>2</sub>D (BIKLE, 2009), sugere um importante papel da vitamina D na patogênese e desfecho de várias doenças, como diabetes mellitus tipo 1 e 2 (PHAM et al., 2015), doenças cardiovasculares (CHIN et al., 2017), diferentes tipos de câncer (KENNEL et al., 2013; MOUKAYED et al., 2013; SONG et al., 2016) e doenças infecciosas, tais como a TB (HUANG et al., 2017).

## 2.4 Vitamina D e tuberculose

Até o advento dos antibióticos, fontes de vitamina D como o óleo de fígado de bacalhau e a luz solar, eram utilizadas como tratamento alternativo para TB (GRAD, 2004; ROELANDTS, 2002). Um dos principais mecanismos de defesa envolvendo vitamina D e *M. tuberculosis* está associado aos receptores TLR (do inglês *Toll-like receptor*) (LIU et al., 2006). Antígenos micobacterianos, especialmente lipoproteínas, são reconhecidos por TLR2 ou associados a TLR1 ou TLR6 (BERRINGTON et al., 2007) que quando ativados participam da expressão de VDR e ativação de 25(OH)D, os quais auxiliam na liberação de catelicidina, um peptídeo antimicrobiano expresso em várias células como macrófagos, neutrófilos e monócitos, capaz de inibir o crescimento intracelular de *M. tuberculosis*, *in vivo* (SHIN et al., 2010) e *in vitro* (LIU et al., 2006).

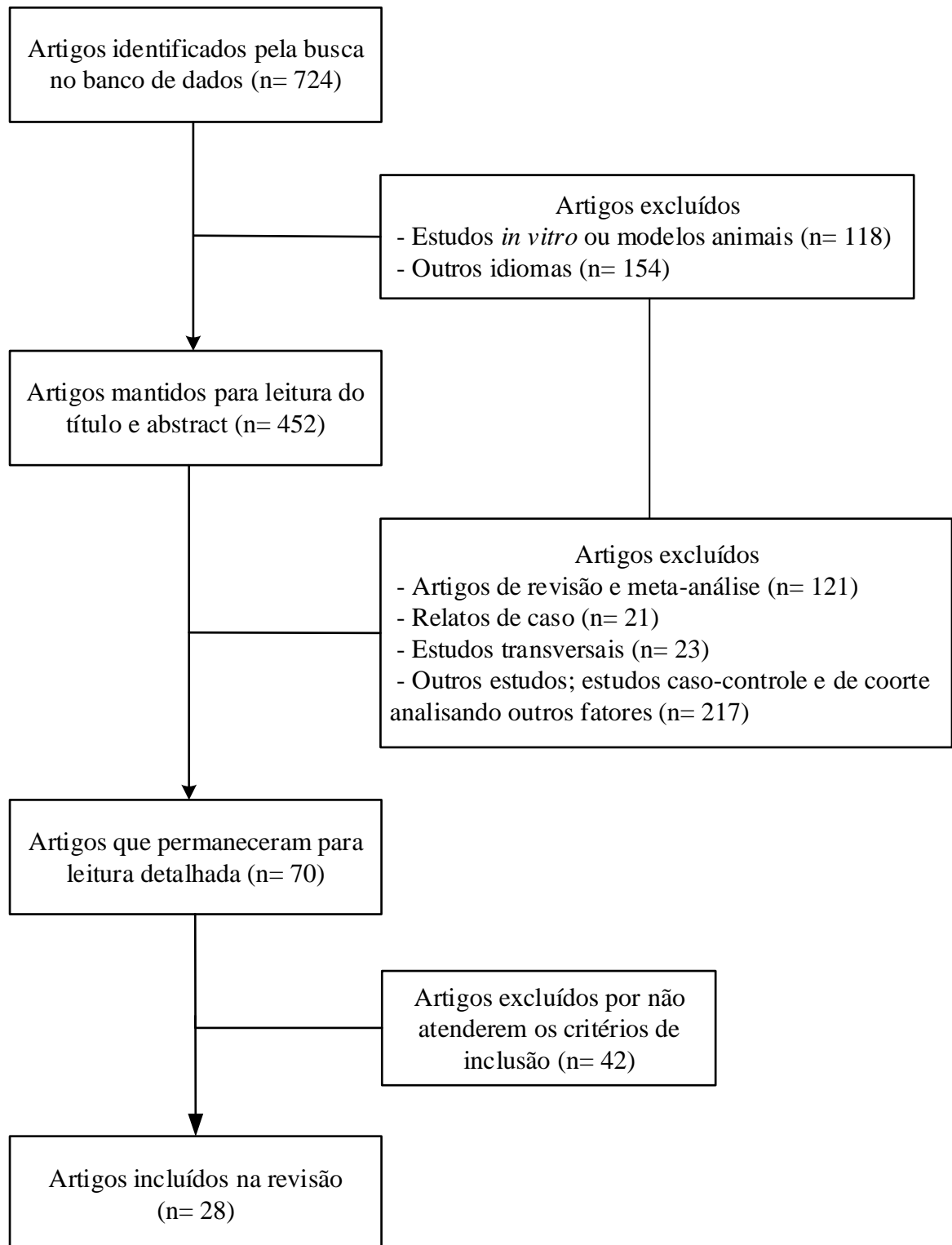
No entanto, o risco de desenvolver TB pode estar associado a mudanças sazonais em padrões de radiação UVB, relacionado à concentração de vitamina D (SANTOS et al., 2012).

O ambiente carcerário impõe um estilo de vida que é em grande parte sedentária, com a maioria do tempo gasto dentro de celas superlotadas, diminuindo a exposição à radiação UVB e promovendo possivelmente uma baixa síntese de vitamina D (JACOBS et al., 2015). Um estudo realizado em uma instituição correcional do Arizona demonstrou que a deficiência de vitamina D era comum nos presos, onde 90% dos reclusos em longo prazo (>1 ano) apresentaram níveis <20 ng/mL (JACOBS et al., 2015). Nos Estados Unidos, 69% dos presos do Departamento de Correção de Massachusetts apresentavam níveis séricos de vitamina D <30 ng/mL (NWOSU et al., 2014). Dessa forma, o nível da vitamina D parece ser limitado pelo tempo passado ao ar livre exposto ao sol durante períodos de alta radiação UVB, necessária para sintetizar a vitamina D (ARNEDO-PENA et al., 2011).

#### **2.4.1 Revisão de literatura da associação entre vitamina D e tuberculose**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no banco Pubmed até fevereiro de 2017. Os descritores utilizados para a pesquisa incluíram: “(vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D) AND (tuberculosis OR TB)” contidos no título e abstract. Após a obtenção de todos os resultados da pesquisa, foram eliminadas as publicações não relacionadas a partir da leitura do título, seguida da leitura do abstract e por fim da leitura completa dos artigos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: (a) estudos relatados em inglês; (b) ensaios clínicos, estudos de caso-controle e de coorte; (c) pacientes infectados com *M. tuberculosis*; (d) estudos que investigaram a associação entre os níveis de vitamina D e TB pulmonar em humanos. Os critérios de exclusão foram: (a) revisões ou meta-análises, relatos de casos, estudos transversais ou outros estudos; (b) estudos *in vitro* ou modelos animais.

O processo de seleção dos artigos e resultados é ilustrado na Figura 1. Com base na estratégia de pesquisa, 724 artigos foram identificados e 696 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão ou por serem irrelevantes. A Tabela 1 apresenta as características dos estudos selecionados. Um total de 28 artigos foram incluídos na revisão, sendo 3 estudos de coorte, 8 ensaios clínicos, 16 estudos caso-controle e 1 estudo transversal/caso-controle.

**Figura 1** - Fluxograma da seleção dos estudos para a revisão.

**Tabela 1** - Características dos estudos selecionados que associam vitamina D com TB

Autor, ano, local	População do estudo	Tipo do estudo	Forma da doença	Tamanho da amostra		Parâmetro medido	Resultados
				Casos	Controles		
Talat et al., 2010, Paquistão	População geral (crianças e adultos)	Coorte	TB ativa	8	92	Níveis séricos de 25(OH)D	Mediana (IQR) Casos: 7,9 ng/mL (4,7–10,3) Não casos: 9,6 ng/mL (5,8–19,1)
						Deficiência de vitamina D ( $\leq 20$ ng/mL)	RR (95% IC) 5,1 (1,2-21,3), p=0,03
Arnedo-Pena et al., 2015, Espanha	População geral (adultos)	Coorte	TB ativa	3	520	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (DP) Casos: 13,7 ng/mL (6,3) Não casos: 25,7 ng/mL (12,7)
						Deficiência de vitamina D ( $< 30$ ng/mL)	HR (95% IC) 0,89 (0,80–0,99), p=0,034
Arnedo-Pena et al., 2015, Espanha	População geral (adultos)	Coorte	TB latente	18	180	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (DP) Casos: 20,7 ng/mL (11,9) Não casos: 27,2 ng/mL (11,4); p=0,028
						Deficiência de vitamina D ( $\leq 20$ ng/mL)	RR (95% IC) 3,96 (1,51-10,37)
Davies et al., 1985, Reino Unido	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	50	50	Níveis séricos de 25(OH)D	Mediana (intervalo) Casos: 6,4 ng/mL (0,9 - 29,7) Controles: 10,9 ng/mL (3,6 - 53,0), p<0,005
Grange et al., 1985, Indonésia	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	40	38	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (intervalo) Casos: 26,3 ng/mL (17,5-52,2) Controles: 27,8 ng/mL (19,4-50), p>0,25
Wilkinson et al., 2000, Inglaterra	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	103	42	Deficiência de vitamina D ( $\leq 4$ ng/mL)	OR (95% IC) 2,9 (1,3-6,5), p=0,008
Sita-Lumsden et al., 2007, Inglaterra	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	178	130	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (EP) Casos: 8,05 ng/mL (0,95) Controles: 12,33 ng/mL (1,7), p<0,001
Wejse et al., 2007, África	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	362	494	Deficiência de vitamina D ( $\leq 50$ ng/mL)	RR (95% IC) 0,65 (0,43-0,98)
Ho-Pham et al., 2010, Vietnã	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	166	219	Deficiência de vitamina D ( $< 30$ ng/mL)	OR (95% IC) 1,14 (1,07-10,7)

DP, Desvio Padrão; EP, Erro Padrão; HR, *Hazard ratio*; IC, Intervalo de Confiança; IQR, Intervalo Interquartil; OR, *Odds ratio*; RR, Risco Relativo; TB, tuberculose.

**Tabela 1** - Características dos estudos selecionados que associam vitamina D com TB (Continuação)

Autor, ano, local	População do estudo	Tipo do estudo	Forma da doença	Tamanho da amostra Casos	Tamanho da amostra Controles	Parâmetro medido	Resultados
Nielsen et al., 2010, Dinamarca	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	72	72	Deficiência de vitamina D (<30 ng/mL)	OR (95% IC) 6,5 (1,8-23,5), p=0,003
Koo et al., 2012, Coreia do Sul	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	116	86	Níveis séricos de 25(OH)D	Mediana (IQR) Casos: 13,9 ng/mL (8,80-21,8) Controles: 13,2 ng/mL (9,6-19,3), p=0,97
Iftikhar et al., 2013, Paquistão	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	105	255	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (DP) Casos: 23,23 ng/mL (6,81) Controles: 29,27 ng/mL (8,89), p<0,0001
Gao et al., 2014, China	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	74	153	Níveis plasmáticos de 1,25(OH)2D3	Média (DP) 365,9 ng/mL (235,7) 464,3 ng/mL (335,6), p<0,05
Hong et al., 2014, Coreia do Sul	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	94	282	Níveis séricos de 25(OH)D	Mediana (IQR) Casos: 9,86 ng/mL (7,19-14,15) Controles: 16,03 ng/mL (12,38-20,30), p<0,001
Kim et al., 2014, Coreia do Sul	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	165	197	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (DP) Casos: 13,5 ng/mL (9,10) Controles: 18,7 ng/mL (8,33), p<0,001
Jubulis et al., 2014, Índia	População geral (crianças)	Caso-controle	TB ativa	60	118	Deficiência de vitamina D ( $\leq$ 20 ng/mL)	OR (95% IC) 1,00 (0,38-2,66)
Venturini et al., 2014, Inglaterra	População geral (crianças)	Caso-controle	TB latente TB ativa	138 44	814	Insuficiência de vitamina D (<30 ng/mL)	RR (95% IC) Casos TB latente: 1,61 (1,086-2,388), p=0,018 Casos TB ativa: 4,587 (1,190-9,608), p<0,0001
Ludmir et al., 2016, Botswana	População geral (crianças)	Caso-controle	TB ativa	39	41	Deficiência de vitamina D ( $\leq$ 20 ng/mL)	Mediana (IQR) Casos: 32,2 (21,5-40,0) Controles: 30,9 (22,6-41,9), p=0,84
Oh et al., 2017, Coreia do Sul	População geral (adultos)	Caso-controle	TB ativa	152	137	Deficiência de vitamina D ( $\leq$ 20 ng/mL)	OR (95% IC) 0,904 (0,876-0,932), p<0,001
Arnedo-Pena et al., 2011, Espanha	População geral (adultos)	Estudo transversal	TB ativa	42	50	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (DP) Casos: 22,9 ng/mL (11,0) Controles: 24,0 ng/mL (14,1), p=0,87
		Caso-controle	TB latente	11	93	Níveis séricos de 25(OH)D	Média (DP) Casos: 17,5 ng/mL (5,6) Controles: 25,9 ng/mL (13,7), p=0,04

DP, Desvio Padrão; EP, Erro Padrão; HR, *Hazard ratio*; IC, Intervalo de Confiança; IQR, Intervalo Interquartil; OR, *Odds ratio*; RR, Risco Relativo; TB, tuberculose.

**Tabela 1 - Características dos estudos selecionados que associam vitamina D com TB (Continuação)**

<b>Autor, ano, local</b>	<b>População do estudo</b>	<b>Tipo do estudo</b>	<b>Forma da doença</b>	<b>Tamanho da amostra</b>		<b>Parâmetro medido</b>	<b>Resultados</b>
				<b>Casos</b>	<b>Controles</b>		
Ralph et al., 2013, Indonésia	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	200	-	Conversão da cultura na 4ª semana	L-arginina + vitamina D: 57% (21/37) Placebo L-arginina + placebo vitamina D: 61% (25/41)
Martineau et al., 2011, Reino Unido	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	146	-	Tempo médio para a conversão da cultura de escarro (dias)	Mediana (95% IC) Vitamina D: 36,0 (31,8-40,2) Placebo: 43,5 (36,5-50,5), p=0,41
Wesje et al., 2009, Guiné-Bissau	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	367	-	Conversão da cultura na 8ª semana	Vitamina D: 29% (30/103) Placebo: 22% (25/110)
Daley et al., 2015, Índia	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	247	-	Tempo médio para a conversão da cultura de escarro (dias)	Mediana (95% IC) Vitamina D: 43,0 (33,3-52,8) Placebo: 42,0 (33,9-50,1), p=0,95
Salahuddin et al., 2013, Paquistão	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	259	-	Conversão da cultura na 4ª semana	Vitamina D: 61/132 Placebo: 64/127, p=0,18
Tukvadze et al., 2015, Geórgia	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	199	-	Tempo médio para a conversão da cultura de escarro (dias)	Mediana (95% IC) Vitamina D: 29 (24-36) Placebo: 27 (23-36), p=0,99
Mily et al., 2015, Bangladesh	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	288	-	Conversão da cultura na 4ª semana	PBA + vitamina D: 71% (46/65), p=0,001 Vitamina D: 64,4% (38/62), p=0,032 Placebo: 43,7% (27/64)
Nursyam et al., 2006, Indonésia	População geral (adultos)	Ensaio Clínico	TB ativa	67	-	Conversão da cultura na 6ª semana	Vitamina D: 100% (34/34) Placebo: 76,7% (25/33), p=0,002

IC, Intervalo de Confiança; PBA: 4-phenylbutyrate; TB, tuberculose.

#### 2.4.1.1 Estudos caso-controle

A partir dos resultados de 9 estudos foi possível observar que pacientes com TB têm, em média, níveis séricos (DAVIES et al., 1985; HONG et al., 2014; IFTIKHAR et al., 2013; KIM et al., 2014; SITA-LUMSDEN et al., 2007) e plasmáticos de vitamina D (GAO et al., 2014) mais baixos do que os controles saudáveis, porém não associados a TB ativa em adultos (JUBULIS et al., 2014; KOO et al., 2012). Em contraste, 5 estudos identificaram a deficiência de vitamina D como um fator de risco associado a doença ativa em adultos (HO-PHAM et al., 2010; NIELSEN et al., 2010; OH et al., 2017; WEJSE et al., 2007; WILKINSON et al., 2000) e 1 associado a infecção latente por *M. tuberculosis* em crianças (VENTURINI et al., 2014). 3 estudos não encontraram diferenças significativas nos níveis de vitamina D entre os participantes saudáveis e com TB ativa (ARNEDO-PENA et al., 2011; GRANGE et al., 1985; LUDMIR et al., 2016)

#### 2.4.1.2 Estudos de coorte

Talat et al. (2010), avaliaram a associação entre deficiência de vitamina D e progressão para TB, em 20 pacientes com TB ativa e 100 contatos domiciliares livres da doença, no Paquistão, de 2001 a 2004. A partir do início do estudo, os inscritos foram acompanhados por 6, 12 e 24 meses, porém os níveis de vitamina D foram dosados no plasma das amostras de sangue colhidas somente no início, pelo método de ELISA. A mediana do nível de vitamina D foi de 9,6 ng/mL (IQR 5,8–19,1) para os contatos domiciliares e de 7,9 ng/mL (IQR 4,7–10,3) para os pacientes com TB ativa, 93% de todos indivíduos incluídos no estudo apresentavam deficiência de vitamina D (<20 ng/mL). A partir disso, analisaram-se o risco de progressão para a TB ativa. Dos 100 contatos domiciliares livres de doença, 8 evoluíram para doença ativa durante o período de 4 anos de acompanhamento. A doença evoluiu em 7 dos 30 pacientes com níveis de vitamina D no tercil mais baixo (<7 ng/mL), 1 dos 32 pacientes no tercil médio (7-13 ng/mL) e nenhum dos 30 pacientes no tercil mais alto (> 13 ng/mL),  $p=0,002$ ; log rank. Dessa forma, os baixos níveis de vitamina D foram associados com um risco 5 vezes maior (1,2-21,3;  $p=0,03$ ) de progressão para TB ativa em contatos domiciliares.

Arnedo-Pena et al. (2015a), avaliaram a relação entre o nível sérico de vitamina D e a incidência de TB em 572 contatos de 89 pacientes com TB pulmonar, na Espanha, de 2009 a

2012. O nível sérico de vitamina D foi dosado no início do estudo por eletroquimioluminescência de 2009 a 2010 e por imunoenensaio de quimioluminescência de 2011 a 2012. Entre 836 contatos de 89 pacientes com TB pulmonar, o nível de vitamina D foi dosado em 572 contatos dos quais 523 foram acompanhados. Durante este período ocorreram três novos casos de TB pulmonar, com uma incidência de 3,6/1000 pessoas-ano. O valor médio de vitamina D foi 13,7 ng/mL para casos e 25,7 ng/mL para não-casos, e a suficiência de vitamina D foi associada a proteção para o desenvolvimento de TB ativa (HR 0,89; 95% IC 0,88-0,99; p=0,034).

Arnedo-Pena et al. (2015b), avaliaram a relação entre o nível sérico de vitamina D e a conversão da infecção por *M. tuberculosis*, medida por TST e ensaio de liberação de interferon gama, QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), em contatos de pacientes com TB pulmonar, na Espanha, de 2010 a 2012. O nível sérico de vitamina D foi dosado no início do estudo por imunoenensaio de quimioluminescência e considerado suficiente quando  $\geq 30$  ng/mL. Dos 516 contatos de pacientes com TB pulmonar, foram realizadas determinações de vitamina D para 386 contatos. Desses, 90 foram positivos para TST/QFT-GIT e foram classificados como casos de TB latente. 49 contatos com TST/QFT-GIT negativos foram excluídos considerando que se passaram mais de 10 semanas desde a última exposição a um caso com TB pulmonar. A coorte inicial teve 247 contatos dos quais 198 foram rastreados duas vezes em 8-10 semanas após o exame inicial, onde 180 permaneceram negativos para TST/QFT-GIT e 18 converteram para TB latente. Os níveis médios de vitamina D foram de 20,7 ng/mL para os casos com TB latente e 27,2 ng/mL para os não infectados (OR 3,0; 95% IC, 1,51-10,37, p=0,028). O risco de infecção diminuiu significativamente com relação aos níveis de vitamina D  $\geq 20$  ng/mL (p=0,012) e maior contato com pacientes com TB pulmonar foi associada com TB latente (p=0,001). Dois novos casos de TB ativa foram detectados, ambos com níveis deficientes de vitamina D de 6,5 ng/mL e 18,3 ng/mL, respectivamente. Os resultados do estudo indicam que o baixo nível de vitamina D foi associado com TB latente em contatos de pacientes com TB pulmonar.

#### **2.4.1.3 Ensaio clínico**

Os 8 ensaios clínicos se diferiram quanto ao desenho do estudo, as características do paciente, a dose de vitamina D utilizada e aos parâmetros avaliados. Apesar dessas diferenças, 6 estudos demonstraram que a suplementação de vitamina D, como terapia adjuvante durante



o tratamento da TB, não reduziu o tempo de conversão da cultura de escarro após 4 ou 8 semanas (DALEY et al., 2015; MARTINEAU et al., 2011; RALPH et al., 2013; SALAHUDDIN et al., 2013; TUKVADZE et al., 2015; WEJSE et al., 2009) e apenas 2 encontraram um efeito significativo da vitamina D sobre o tempo de conversão da cultura (MILY et al., 2015; NURSYAM et al., 2006). Todos os suplementos de vitamina D foram considerados seguros e bem tolerados pelos estudos. Porém, 3 pacientes suplementados com vitamina D, apesar da melhora microbiológica, tiveram reações adversas graves (MARTINEAU et al., 2011).

#### **2.3.1.4 Conclusão dos estudos da revisão de literatura**

Pode-se concluir a partir dos estudos incluídos na revisão que indivíduos com TB possuem um nível significativamente menor de vitamina D, que pode estar associada a um maior risco de desenvolvimento TB. Percebe-se que alguns estudos utilizam padrões diferentes para definir um nível suficiente de vitamina D, tal inconsistência pode influenciar nos resultados encontrados. Alguns estudos possuíam, ainda, um número amostral limitado, dessa forma, estudos com tamanhos de amostras maiores podem ajudar a esclarecer a associação entre os níveis de vitamina D e TB.

Há evidências que os baixos níveis séricos de vitamina D estão associados ao desenvolvimento de TB latente e ativa, entretanto, a suplementação com vitamina D não reduz o tempo de conversão da cultura de escarro. Dessa forma, os resultados encontrados na literatura ainda são controversos. Todos os estudos até o momento foram realizados em homens, mulheres e crianças provenientes da comunidade em geral. Nenhum estudo foi realizado no Brasil e tão pouco na população privada de liberdade. Apesar do baixo nível da vitamina D ter sido identificado como fator de risco associado a TB, continua a haver uma lacuna de conhecimento para a compreensão se as condições de encarceramento exercem alguma influência nos níveis de vitamina D e se estes estão associados a TB, a aquisição de TB latente e ao desenvolvimento de doença ativa.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Verificar se os níveis de vitamina D estão associados à TB ativa, ao risco de infecção por *M. tuberculosis* e a progressão para a doença, em pessoas privadas de liberdade do estado de Mato Grosso do Sul, Brasil.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Comparar os níveis de vitamina D entre presos com e sem TB ativa através de um estudo caso-controle.
- Examinar a susceptibilidade de infecção por *M. tuberculosis* por meio da conversão do teste tuberculínico, baseada nos níveis de vitamina D, através de um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva de pessoas privadas de liberdade, acompanhadas por um ano.
- Identificar se os níveis de vitamina D estão associados à progressão para TB ativa através de um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva de pessoas privadas de liberdade, acompanhadas por um ano.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, L.; EL-BAGHDADI, J.; BOUSFIHA, A. A.; CASANOVA, J. L.; SCHURR, E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 369, n. 1645, p. 20130428, 2014.

AERTS, A.; HAUER, B.; WANLIN, M.; VEEN, J. Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 11, p. 1215-23, Nov 2006.

ARNEDO-PENA, A.; JUAN-CERDAN, J. V.; ROMEU-GARCIA, A.; GARCIA-FERRER, D.; HOLGUIN-GOMEZ, R.; IBORRA-MILLET, J.; GIL-FORTUNO, M.; GOMILA-SARD, B.; ROACH-POBLETE, F. Vitamin D status and incidence of tuberculosis among contacts of pulmonary tuberculosis patients. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 19, n. 1, p. 65-9, Jan 2015a.

ARNEDO-PENA, A.; JUAN-CERDAN, J. V.; ROMEU-GARCIA, A.; GARCIA-FERRER, D.; HOLGUIN-GOMEZ, R.; IBORRA-MILLET, J.; HERRERO-CAROT, C.; PINANA, M. J.; BELLIDO-BLASCO, J.; FERRERO-VEGA, J. A.; ADSUARA, L. S.; SILVESTRE, E. S.; FERRER, N. M.; BARTUAL, V. R. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study. **BMC Infect Dis**, v. 11, p. 349, 2011.

ARNEDO-PENA, A.; JUAN-CERDAN, J. V.; ROMEU-GARCIA, M. A.; GARCIA-FERRER, D.; HOLGUIN-GOMEZ, R.; IBORRA-MILLET, J.; PARDO-SERRANO, F. Vitamin D status and incidence of tuberculosis infection conversion in contacts of pulmonary tuberculosis patients: a prospective cohort study. **Epidemiol Infect**, v. 143, n. 8, p. 1731-41, Jun 2015b.

BASU, S.; STUCKLER, D.; MCKEE, M. Addressing institutional amplifiers in the dynamics and control of tuberculosis epidemics. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 1, p. 30-7, Jan 2011.

BENDER, D. A. Micronutrientes: vitaminas e minerais. In: RODWELL, V. W. B., D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; WEIL, P. A. (Ed.). **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 30ª ed.: Ed. Amgh, 2016. p.546 - 560.

BERRINGTON, W. R.; HAWN, T. R. Mycobacterium tuberculosis, macrophages, and the innate immune response: does common variation matter? **Immunol Rev**, v. 219, p. 167-86, Oct 2007.

BIKLE, D. Nonclassic actions of vitamin D. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 1, p. 26-34, Jan 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf), 2011.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/29/BE-2014-45--2--tb.pdf>, 2014.

CAMBAU, E.; DRANCOURT, M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. **Clin Microbiol Infect**, v. 20, n. 3, p. 196-201, Mar 2014.

CANTORNA, M. T.; MAHON, B. D. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 229, n. 11, p. 1136-42, Dec 2004.

CARBONE, A. S. S.; PAIAO, D. S.; SGARBI, R. V.; LEMOS, E. F.; CAZANTI, R. F.; OTA, M. M.; JUNIOR, A. L.; BAMPI, J. V.; ELIAS, V. P.; SIMIONATTO, S.; MOTTA-CASTRO, A. R.; POMPILIO, M. A.; DE OLIVEIRA, S. M.; KO, A. I.; ANDREWS, J. R.; CRODA, J. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 15, p. 24, 2015.

CHIN, K.; APPEL, L. J.; MICHOS, E. D. Vitamin D, Calcium, and Cardiovascular Disease: A "D"vantageous or "D"etrimental? An Era of Uncertainty. **Curr Atheroscler Rep**, v. 19, n. 1, p. 5, Jan 2017.

CHRISTAKOS, S.; AJIBADE, D. V.; DHAWAN, P.; FECHNER, A. J.; MADY, L. J. Vitamin D: metabolism. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 39, n. 2, p. 243-53, table of contents, Jun 2010.

CONINX, R.; ESHAYA-CHAUVIN, B.; REYES, H. Tuberculosis in prisons. **Lancet**, v. 346, n. 8984, p. 1238-9, Nov 4 1995.

CONINX, R.; MAHER, D.; REYES, H.; GRZEMSKA, M. Tuberculosis in prisons in countries with high prevalence. **BMJ**, v. 320, n. 7232, p. 440-2, Feb 12 2000.

DALEY, P.; JAGANNATHAN, V.; JOHN, K. R.; SAROJINI, J.; LATHA, A.; VIETH, R.; SUZANA, S.; JEYASEELAN, L.; CHRISTOPHER, D. J.; SMIEJA, M.; MATHAI, D. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Infect Dis**, v. 15, n. 5, p. 528-34, May 2015.

DAVIES, P. D.; BROWN, R. C.; WOODHEAD, J. S. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. **Thorax**, v. 40, n. 3, p. 187-90, Mar 1985.

ESTEVAN, A. O.; OLIVEIRA, S. M.; CRODA, J. Active and latent tuberculosis in prisoners in the Central-West Region of Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 46, n. 4, p. 515-8, Jul-Aug 2013.

FACCHINI, L.; VENTURINI, E.; GALLI, L.; DE MARTINO, M.; CHIAPPINI, E. Vitamin D and tuberculosis: a review on a hot topic. **J Chemother**, v. 27, n. 3, p. 128-38, Jun 2015.

GAO, W. W.; WANG, Y.; ZHANG, X. R.; YIN, C. Y.; HU, C. M.; TIAN, M.; WANG, H. W.; ZHANG, X. Levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> for patients with pulmonary tuberculosis and correlations of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> with the clinical features of TB. **J Thorac Dis**, v. 6, n. 6, p. 760-4, Jun 2014.

GRAD, R. Cod and the consumptive: a brief history of cod-liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. **Pharm Hist**, v. 46, n. 3, p. 106-20, 2004.

GRANGE, J. M.; DAVIES, P. D.; BROWN, R. C.; WOODHEAD, J. S.; KARDJITO, T. A study of vitamin D levels in Indonesian patients with untreated pulmonary tuberculosis. **Tubercle**, v. 66, n. 3, p. 187-91, Sep 1985.

GRAY, R. W.; WEBER, H. P.; DOMINGUEZ, J. H.; LEMANN, J., JR. The metabolism of vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal and anephric humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 39, n. 6, p. 1045-56, Dec 1974.

HAMMETT, T. M.; GAITER, J. L.; CRAWFORD, C. Reaching seriously at-risk populations: health interventions in criminal justice settings. **Health Educ Behav**, v. 25, n. 1, p. 99-120, Feb 1998.

HO-PHAM, L. T.; NGUYEN, N. D.; NGUYEN, T. T.; NGUYEN, D. H.; BUI, P. K.; NGUYEN, V. N.; NGUYEN, T. V. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. **BMC Infect Dis**, v. 10, p. 306, Oct 25 2010.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, n. 3, p. 266-81, Jul 19 2007.

HONG, J. Y.; KIM, S. Y.; CHUNG, K. S.; KIM, E. Y.; JUNG, J. Y.; PARK, M. S.; KIM, Y. S.; KIM, S. K.; CHANG, J.; KANG, Y. A. Association between vitamin D deficiency and tuberculosis in a Korean population. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 18, n. 1, p. 73-8, Jan 2014.

HUANG, S. J.; WANG, X. H.; LIU, Z. D.; CAO, W. L.; HAN, Y.; MA, A. G.; XU, S. F. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. **Drug Des Devel Ther**, v. 11, p. 91-102, 2017.

HUHTAKANGAS, J. A.; OLIVERA, C. J.; BISHOP, J. E.; ZANELLO, L. P.; NORMAN, A. W. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> in vivo and in vitro. **Mol Endocrinol**, v. 18, n. 11, p. 2660-71, Nov 2004.

IFTIKHAR, R.; KAMRAN, S. M.; QADIR, A.; HAIDER, E.; BIN USMAN, H. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 23, n. 10, p. 780-3, Nov 2013.

JACKSON, M. The mycobacterial cell envelope-lipids. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 4, n. 10, Aug 07 2014.

JACOBS, E. T.; MULLANY, C. J. Vitamin D deficiency and inadequacy in a correctional population. **Nutrition**, v. 31, n. 5, p. 659-63, May 2015.

JUBULIS, J.; KINIKAR, A.; ITHAPE, M.; KHANDAVE, M.; DIXIT, S.; HOTALKAR, S.; KULKARNI, V.; MAVE, V.; GUPTE, N.; KAGAL, A.; JAIN, S.; BHARADWAJ, R.; GUPTA, A. Modifiable risk factors associated with tuberculosis disease in children in Pune, India. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 18, n. 2, p. 198-204, Feb 2014.

KENNEL, K. A.; DRAKE, M. T. Vitamin D in the cancer patient. **Curr Opin Support Palliat Care**, v. 7, n. 3, p. 272-7, Sep 2013.

KIM, J. H.; PARK, J. S.; CHO, Y. J.; YOON, H. I.; SONG, J. H.; LEE, C. T.; LEE, J. H. Low serum 25-hydroxyvitamin D level: an independent risk factor for tuberculosis? **Clin Nutr**, v. 33, n. 6, p. 1081-6, Dec 2014.

KOO, H. K.; LEE, J. S.; JEONG, Y. J.; CHOI, S. M.; KANG, H. J.; LIM, H. J.; JEONG, I.; PARK, J. S.; LEE, S. M.; YANG, S. C.; YOO, C. G.; KIM, Y. W.; HAN, S. K.; YIM, J. J. Vitamin D deficiency and changes in serum vitamin D levels with treatment among tuberculosis patients in South Korea. **Respirology**, v. 17, n. 5, p. 808-13, Jul 2012.

LIU, P. T.; STENGER, S.; LI, H.; WENZEL, L.; TAN, B. H.; KRUTZIK, S. R.; OCHOA, M. T.; SCHAUBER, J.; WU, K.; MEINKEN, C.; KAMEN, D. L.; WAGNER, M.; BALS, R.; STEINMEYER, A.; ZUGEL, U.; GALLO, R. L.; EISENBERG, D.; HEWISON, M.; HOLLIS, B. W.; ADAMS, J. S.; BLOOM, B. R.; MODLIN, R. L. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. **Science**, v. 311, n. 5768, p. 1770-3, Mar 24 2006.

LUDMIR, J.; MAZHANI, L.; CARY, M. S.; CHAKALISA, U. A.; PETTIFOR, J. M.; MOLEFI, M.; REDWOOD, A.; STALLINGS, V. A.; GROSS, R.; STEENHOFF, A. P. Vitamin D Status in Botswana Children Under 2 Years Old With and Without Active Tuberculosis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 94, n. 5, p. 971-4, May 04 2016.

LUND, J.; DELUCA, H. F. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver, and blood serum. **J Lipid Res**, v. 7, n. 6, p. 739-44, Nov 1966.

MARSHALL, T. G. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. **Bioessays**, v. 30, n. 2, p. 173-82, Feb 2008.

MARTINEAU, A. R.; TIMMS, P. M.; BOTHAMLEY, G. H.; HANIFA, Y.; ISLAM, K.; CLAXTON, A. P.; PACKE, G. E.; MOORE-GILLON, J. C.; DARMALINGAM, M.; DAVIDSON, R. N.; MILBURN, H. J.; BAKER, L. V.; BARKER, R. D.; WOODWARD, N. J.; VENTON, T. R.; BARNES, K. E.; MULLETT, C. J.; COUSSENS, A. K.; RUTTERFORD, C. M.; MEIN, C. A.; DAVIES, G. R.; WILKINSON, R. J.; NIKOLAYEVSKYY, V.; DROBNIIEWSKI, F. A.; ELDRIDGE, S. M.; GRIFFITHS, C. J. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v. 377, n. 9761, p. 242-50, Jan 15 2011.

MC ADAM, A. J.; MILNER, D. A.; SHARPE, A. H. Doenças Infecciosas. In: KUMAR, V. et al. (Ed.). **Robbins & Cotran, Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 9. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2016. p.349-418.

MELO, F. A. F.; AFIUNE, J. B.; HIJAR, M. A.; GOMES, M.; RODRIGUES, D. S. S.; KLAUTAU, G. B.; KRITSKI, A. F.; ROSEMBERG, J. Tuberculose. In: FOCACCIA, R. V. R. (Ed.). **Tratado de Infectologia**. 4º Ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p.1265-1328.

MILY, A.; REKHA, R. S.; KAMAL, S. M.; ARIFUZZAMAN, A. S.; RAHIM, Z.; KHAN, L.; HAQ, M. A.; ZAMAN, K.; BERGMAN, P.; BRIGHENTI, S.; GUDMUNDSSON, G. H.; AGERBERTH, B.; RAQIB, R. Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138340, 2015.

MOUKAYED, M.; GRANT, W. B. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. **Nutrients**, v. 5, n. 10, p. 3993-4021, Sep 30 2013.

NARASIMHAN, P.; WOOD, J.; MACINTYRE, C. R.; MATHAI, D. Risk factors for tuberculosis. **Pulm Med**, v. 2013, p. 828939, 2013.

NIELSEN, N. O.; SKIFTE, T.; ANDERSSON, M.; WOHLFAHRT, J.; SOBORG, B.; KOCH, A.; MELBYE, M.; LADEFOGED, K. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. **Br J Nutr**, v. 104, n. 10, p. 1487-91, Nov 2010.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **Am J Clin Nutr**, v. 88, n. 2, p. 491S-499S, Aug 2008.

NURSYAM, E. W.; AMIN, Z.; RUMENDE, C. M. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. **Acta Med Indones**, v. 38, n. 1, p. 3-5, Jan-Mar 2006.

NWOSU, B. U.; MARANDA, L.; BERRY, R.; COLOCINO, B.; FLORES, C. D., SR.; FOLKMAN, K.; GROBLEWSKI, T.; RUZE, P. The vitamin D status of prison inmates. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e90623, 2014.

OH, J.; CHOI, R.; PARK, H. D.; LEE, H.; JEONG, B. H.; PARK, H. Y.; JEON, K.; KWON, O. J.; KOH, W. J.; LEE, S. Y. Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis. **J Infect**, v. 74, n. 3, p. 272-280, Mar 2017.

PAIAO, D. S.; LEMOS, E. F.; CARBONE, A. D.; SGARBI, R. V.; JUNIOR, A. L.; DA SILVA, F. M.; BRANDAO, L. M.; DOS SANTOS, L. S.; MARTINS, V. S.; SIMIONATTO, S.; MOTTA-CASTRO, A. R.; POMPILIO, M. A.; URREGO, J.; KO, A. I.; ANDREWS, J. R.; CRODA, J. Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. **BMC Infect Dis**, v. 16, n. 1, p. 533, Oct 03 2016.

PHAM, T. M.; EKWARU, J. P.; LOEHR, S. A.; VEUGELERS, P. J. The Relationship of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Insulin Resistance among Nondiabetic Canadians: A Longitudinal Analysis of Participants of a Preventive Health Program. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0141081, 2015.

PIKE, J. W.; MEYER, M. B. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 39, n. 2, p. 255-69, table of contents, Jun 2010.

RACZ, A.; BARSONY, J. Hormone-dependent translocation of vitamin D receptors is linked to transactivation. **J Biol Chem**, v. 274, n. 27, p. 19352-60, Jul 02 1999.

RALPH, A. P.; WARAMORI, G.; PONTORORING, G. J.; KENANGALEM, E.; WIGUNA, A.; TJITRA, E.; SANDJAJA; LOLONG, D. B.; YEO, T. W.; CHATFIELD, M. D.; SOEMANTO, R. K.; BASTIAN, I.; LUMB, R.; MAGUIRE, G. P.; EISMAN, J.; PRICE, R. N.; MORRIS, P. S.; KELLY, P. M.; ANSTEY, N. M. L-arginine and vitamin D adjunctive

therapies in pulmonary tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e70032, 2013.

RAVIGLIONE, M. C.; O'BRIEN, R. J. Tuberculose. In: KASPER, D. L. et al. (Ed.). **Doenças Infeciosas de Harrison**. 2. Porto Alegre: Ed. AMGH, 2015. p.536-555.

ROELANDTS, R. The history of phototherapy: something new under the sun? **J Am Acad Dermatol**, v. 46, n. 6, p. 926-30, Jun 2002.

SACCHI, F. P.; PRACA, R. M.; TATARA, M. B.; SIMONSEN, V.; FERRAZOLI, L.; CRODA, M. G.; SUFFYS, P. N.; KO, A. I.; ANDREWS, J. R.; CRODA, J. Prisons as reservoir for community transmission of tuberculosis, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 3, p. 452-5, Mar 2015.

SALAHUDDIN, N.; ALI, F.; HASAN, Z.; RAO, N.; AQEEL, M.; MAHMOOD, F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis'. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 22, Jan 19 2013.

SANDERSON, J. T. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. **Toxicol Sci**, v. 94, n. 1, p. 3-21, Nov 2006.

SANTOS, L. G.; PIRES, G. N.; AZEREDO BITTENCOURT, L. R.; TUFIK, S.; ANDERSEN, M. L. Chronobiology: relevance for tuberculosis. **Tuberculosis (Edinb)**, v. 92, n. 4, p. 293-300, Jul 2012.

SARAFF, V.; SHAW, N. Sunshine and vitamin D. **Arch Dis Child**, v. 101, n. 2, p. 190-2, Feb 2016.

SHENKIN, A. Micronutrients in health and disease. **Postgrad Med J**, v. 82, n. 971, p. 559-67, Sep 2006.

SHIN, D. M.; YUK, J. M.; LEE, H. M.; LEE, S. H.; SON, J. W.; HARDING, C. V.; KIM, J. M.; MODLIN, R. L.; JO, E. K. Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a functional vitamin D receptor signalling. **Cell Microbiol**, v. 12, n. 11, p. 1648-65, Nov 2010.

SITA-LUMSDEN, A.; LAPHORN, G.; SWAMINATHAN, R.; MILBURN, H. J. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. **Thorax**, v. 62, n. 11, p. 1003-7, Nov 2007.

SMITH, I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. **Clin Microbiol Rev**, v. 16, n. 3, p. 463-96, Jul 2003.

SMITH, J. E.; GOODMAN, D. S. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. **J Clin Invest**, v. 50, n. 10, p. 2159-67, Oct 1971.



SONG, M.; NISHIHARA, R.; WANG, M.; CHAN, A. T.; QIAN, Z. R.; INAMURA, K.; ZHANG, X.; NG, K.; KIM, S. A.; MIMA, K.; SUKAWA, Y.; NOSHO, K.; FUCHS, C. S.; GIOVANNUCCI, E. L.; WU, K.; OGINO, S. Plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer risk according to tumour immunity status. **Gut**, v. 65, n. 2, p. 296-304, Feb 2016.

TALAT, N.; PERRY, S.; PARSONNET, J.; DAWOOD, G.; HUSSAIN, R. Vitamin d deficiency and tuberculosis progression. **Emerg Infect Dis**, v. 16, n. 5, p. 853-5, May 2010.

THACHER, T. D.; CLARKE, B. L. Vitamin D insufficiency. **Mayo Clin Proc**, v. 86, n. 1, p. 50-60, Jan 2011.

TUKVADZE, N.; SANIKIDZE, E.; KIPIANI, M.; HEBBAR, G.; EASLEY, K. A.; SHENVI, N.; KEMPKER, R. R.; FREDIANI, J. K.; MIRTSKHULAVA, V.; ALVAREZ, J. A.; LOMTADZE, N.; VASHAKIDZE, L.; HAO, L.; DEL RIO, C.; TANGPRICHA, V.; BLUMBERG, H. M.; ZIEGLER, T. R. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v. 102, n. 5, p. 1059-69, Nov 2015.

URREGO, J.; KO, A. I.; DA SILVA SANTOS CARBONE, A.; PAIAO, D. S.; SGARBI, R. V.; YECKEL, C. W.; ANDREWS, J. R.; CRODA, J. The Impact of Ventilation and Early Diagnosis on Tuberculosis Transmission in Brazilian Prisons. **Am J Trop Med Hyg**, v. 93, n. 4, p. 739-46, Oct 2015.

VENTURINI, E.; FACCHINI, L.; MARTINEZ-ALIER, N.; NOVELLI, V.; GALLI, L.; DE MARTINO, M.; CHIAPPINI, E. Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 652, Dec 11 2014.

VICCHIO, D.; YERGEY, A.; O'BRIEN, K.; ALLEN, L.; RAY, R.; HOLICK, M. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D3 by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry. **Biol Mass Spectrom**, v. 22, n. 1, p. 53-8, Jan 1993.

VOET, D.; VOET, J. G. Transdução de Sinal. In: VOET, D. et al. (Ed.). **Bioquímica**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p.671-679.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. Lipídeos e Membranas Biológicas. In: VOET, D. et al. (Ed.). **Fundamentos de bioquímica: a vida em nível molecular**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p.241-252.

WEJSE, C.; GOMES, V. F.; RABNA, P.; GUSTAFSON, P.; AABY, P.; LISSE, I. M.; ANDERSEN, P. L.; GLERUP, H.; SODEMANN, M. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 179, n. 9, p. 843-50, May 01 2009.

WEJSE, C.; OLESEN, R.; RABNA, P.; KAESTEL, P.; GUSTAFSON, P.; AABY, P.; ANDERSEN, P. L.; GLERUP, H.; SODEMANN, M. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 5, p. 1376-83, Nov 2007.

WHO. Tuberculosis - epidemiology. In: (Ed.). **Global tuberculosis report** . Geneva: World Health Organization, 2016. ISBN 9789241565394.

WILKINSON, R. J.; LLEWELYN, M.; TOOSI, Z.; PATEL, P.; PASVOL, G.; LALVANI, A.; WRIGHT, D.; LATIF, M.; DAVIDSON, R. N. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. **Lancet**, v. 355, n. 9204, p. 618-21, Feb 19 2000.

YOUSSEF, D. A.; MILLER, C. W.; EL-ABBASSI, A. M.; CUTCHINS, D. C.; CUTCHINS, C.; GRANT, W. B.; PEIRIS, A. N. Antimicrobial implications of vitamin D. **Dermatoendocrinol**, v. 3, n. 4, p. 220-9, Oct 2011.

## 5 APÊNDICE

### 5.1 Artigo 1: Revista *Scientific Reports*

Diretrizes de submissão: <https://www.nature.com/srep/publish/guidelines>

#### **Serum vitamin D levels and risk of prevalent tuberculosis, incident tuberculosis and tuberculin skin test conversion among prisoners**

Elisangela B. Maceda<sup>1</sup>, Crhistine C. M. Gonçalves<sup>2</sup>, Jason R. Andrews<sup>3</sup>, Albert I. Ko<sup>4,5</sup>,  
Catherine W. Yeckel<sup>6</sup>, and Julio Croda<sup>2,7\*</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados, Brazil.

<sup>2</sup> School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil

<sup>3</sup> Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

<sup>4</sup> Department of Epidemiology of Microbial Disease, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA.

<sup>5</sup> Oswaldo Cruz Foundation, Salvador, Brazil.

<sup>6</sup> Department of Environmental Health Sciences, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA.

<sup>7</sup> Oswaldo Cruz Foundation, Campo Grande, Brazil.

\*Corresponding author: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Rodovia Dourados – Itaú Km 12, Dourados, Mato Grosso do Sul 79804-970, Brasil. Phone: +55 67 3410 2321; Fax: +55 67 3410 2320; E-mail: [juliocroda@ufgd.edu.br](mailto:juliocroda@ufgd.edu.br)

#### **Abstract**

Insufficient vitamin D levels have been associated with tuberculosis (TB), but data are conflicting whether is cause or consequence of disease. We conducted a case-control study and two nested case-control studies to determine whether vitamin D levels were associated with active TB, tuberculin skin test (TST) conversion and risk of progression to the active TB in prisoners in Brazil. In multivariable conditional logistic regression, insufficient vitamin D levels (OR, 3.77; 95% CI, 1.04-13.64) were more likely in prisoners with active TB. In

contrast, vitamin D levels were not found to be a risk factor for either TST conversion (OR, 2.49; 95% CI, 0.64-9.66) or progression to active disease (OR, 0.59; 95% CI, 0.13-2.62). Factors associated with TST conversion risk were black race (OR, 11.52; 95% CI, 2.01-63.36), less than 4 years of schooling (OR, 2.70; 95% CI, 0.90-8.16), cigarette smoking (OR, 0.23; 95% CI, 0.06-0.79). Risk of progression to active TB was only found to be associated with cigarette smoking (OR, 7.42; 95% CI, 1.23-44.70). Our findings in the prison population show that insufficient vitamin D levels are more common in individuals with active TB, but are not a risk factor acquisition of latent TB or progression to active TB.

## Introduction

Tuberculosis (TB) is a major global public health problem, causing approximately 1.4 million deaths annually<sup>1</sup>. The World Health Organization estimates that one-third of the world's population has latent TB<sup>1</sup>, of which approximately 10% will develop active disease<sup>2</sup>. Understanding which individuals will progress to tuberculosis and which will maintain lifelong immune control or achieve clearance, remains an important scientific question with substantial public health implications. This high-risk group also provides the opportunity to examine host factors that currently lack complete understanding in the disease pathway for active tuberculosis.

One of the prominent host factors that has been implicated in TB risk is vitamin D levels<sup>3</sup>. Nutritional deficiency, low exposure to sunlight due to spending only short periods of time outdoors, and seasonal changes resulting in reduced ultraviolet radiation type B (UVB) may be associated with low vitamin D levels<sup>4</sup>. Vitamin D is composed of a group of secosteroid molecules that are predominantly synthesized in the skin following exposure to solar radiation, resulting in vitamin D<sub>3</sub> (or cholecalciferol), or obtained via dietary intake, resulting in vitamin D<sub>2</sub> (or ergocalciferol) or D<sub>3</sub><sup>5</sup>. Active vitamin D requires two hydroxylation reactions. The primary circulating form of vitamin D is 25(OH)D<sub>3</sub> after vitamin D<sub>3</sub> is hydroxylated in the liver. 25(OH)D<sub>3</sub> is the precursor for the biologically active form of vitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, formed largely in the kidney. It is now known that immune cells (innate and adaptive), e.g., macrophages express enzymes to locally activate 25(OH)D<sub>3</sub> to supra-physiological concentrations of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> for diverse functions. For example, it has been demonstrated that activated vitamin D is required for interferon- $\gamma$  mediated antimicrobial activity of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*<sup>6</sup>.

Many studies have reported seasonality of TB disease incidence, leading to speculation that seasonal differences in vitamin D levels may play a role in TB infection or

disease progression<sup>7</sup>. However, isolating the role of vitamin D from other seasonal confounders has been difficult. The majority of studies investigating the relationship between vitamin D levels and TB infection or disease risk have been cross-sectional in nature; as TB may cause micronutrient deficiencies, determining whether there is a causal relationship between vitamin D levels and TB risk remains challenging. One prospective study among household contacts in Spain found that vitamin D deficiency was associated with risk of tuberculin skin test conversion and incident disease among household contacts of TB cases<sup>8</sup>. Further evidence is needed to understand whether vitamin D levels are predictive of risk of incident TB infection and subsequent risk of disease.

Brazil is a medium tuberculosis-burden country, which has over 70,000 new cases TB diagnosed annually. Of the 526,000 new cases of TB reported between 2009 and 2014 in Brazil, 38,000 (7.3%) were diagnosed among prisoners<sup>9</sup>. In this population, the incidence of active TB is at least 30 times higher than that observed in the general population.<sup>10</sup> A number of structural and host determinants have been implicated in the high rates of TB infection and disease observed in prisons<sup>11</sup>. These include factors associated with increased transmissibility of the disease, such as overcrowding and ventilation<sup>11</sup>, as well host factors associated with both TB risk and incarceration, such as nutritional deficiency<sup>12</sup>, HIV infection, smoking<sup>13,14</sup> and drug use<sup>15,16</sup>. Previous studies have identified low vitamin D levels among prisoners in correctional facilities, likely due to prolonged indoor incarceration with insufficient sunlight exposure or dietary sources of vitamin D<sup>7</sup>. Whether differences in vitamin D levels among prisoners are an important determinant of elevated TB risk is not understood.

The purpose of this study was to investigate the role of vitamin D insufficiency in incident tuberculosis infection and disease risk among incarcerated individuals. We performed one case-control study and two nested case-control studies among an observational cohort of Brazilian prisoners. We aimed to determine whether vitamin D levels were associated with three distinct features of TB disease: active TB, *M. tuberculosis* infection (TST conversion), and progression to active disease in this high-risk population.

## **Results**

### **Risk factors associated with active tuberculosis**

The frequency distribution of the variables and risk factors are shown in Table 1. We compared 24 TB cases and 48 matched controls without TB. The mean age of prisoners for the case-control study was 32 years ( $\pm 7$  years) among cases and 33 years ( $\pm 8$  years) among

the controls (Table 2). Mean serum 25(OH)D<sub>3</sub> level was significantly lower among the cases (27.7 ±7.85 ng/mL) than controls (37.1 ±8.94 ng/mL, p<0.01; Table 2). Prisoners with active TB were more likely to have insufficient vitamin D levels (<30 ng/mL) when compared to healthy controls (18/24 [75%] vs 16/48 [33%], p=0.004; Table 1). All cases had negative HIV serology and only two controls had positive HIV serology (Table 1).

Bivariable conditional logistic regression analyses were performed to assess the associations between active TB and thirteen potential predictor variables. These variables included drug use over the last year (OR, 4.88; 95% CI, 1.02-23.15), previous incarceration (OR, 6.82; 95% CI, 0.82-56.46), black race (OR, 3.71; 95% CI, 0.76-18.20), and serum 25(OH)D<sub>3</sub> level <30 ng/mL (OR, 4.37; 95% CI, 1.56-12.25). In multivariable analysis, only insufficient serum 25(OH)D<sub>3</sub> level (OR, 3.77; 95% CI, 1.04-13.64) was determined to be significantly associated with active TB after adjustment for drug use (OR, 2.87; 95% CI, 0.43-19.01), previous incarceration (OR, 3.12; 95% CI, 0.34-28.24) and black race (OR, 1.57; 95% CI, 0.26-9.71).

### **Risk factors associated with tuberculin skin test (TST) conversion**

In the first nested case-control study, we selected individuals who screened negative for TB at baseline by symptoms and sputum culture, and compared those who converted their TST from negative to positive when retested at one year (converters) with those who remained negative upon repeat testing (non-converters). The mean age of the converters was 32 years (±6 years) and 31 years (±7 years) among the non-converters (Table 2). Vitamin D levels did not differ significantly between the TST converters (37.7 ±11.93 ng/mL) and non-converters (34.5 ±14.89 ng/mL, p=0.19). Albumin levels differed significantly between cases (4.63 ±0.43 g/dL) and controls (4.28 ±1.00 g/dL, p<0.01) but were in the normal range (> 3.5-5.2 g/dL) (Table 2). All cases and controls had negative HIV serology (Table 1).

In bivariable analysis, black race (OR, 3.12; 95% CI, 0.98-9.95), less than 4 years of schooling (OR, 2.44; 95% CI, 1.01-5.94), cigarette smoking (OR, 0.44; 95% CI, 0.17-1.15), serum 25(OH)D<sub>3</sub> level <30 ng/mL (OR, 0.79; 95% CI, 0.31-2.04) and serum albumin level (OR, 2.05; 95% CI, 0.97-4.32) were associated with risk of TST conversion. The multivariable analysis showed black race (OR, 11.52; 95% CI, 2.01-63.36), less than 4 years of schooling (OR, 2.70; 95% CI, 0.90-8.16), cigarette smoking (OR, 0.22; 95% CI, 0.06-0.79) and serum albumin level (OR, 0.09; 95% CI, 0.01-1.13) were associated with an increased

risk of TST conversion (Table 3). Vitamin D levels, however, were not associated with risk of TST conversion (OR, 2.49; 95% CI, 0.64-9.66; Table 3).

### **Risk factors associated with progression to active tuberculosis**

In the second nested case-control study, we compared baseline characteristics of individuals, who screened negative for active TB at baseline, according to whether they progressed to active TB over the subsequent year (“progressors”) or did not (“non-progressors”). Thirty-six percent of those who progressed and 50% of those who did not progress had positive TSTs at baseline. No significant difference in baseline serum 25(OH)D<sub>3</sub> levels was identified between progressors (37.0 ±14.83 ng/mL) and non-progressors (37.5 ±11.04 ng/mL, p=0.86; Table 2). All cases had negative HIV serology and only one control had positive HIV serology (Table 1).

In bivariable analysis, drug use during the last year (OR, 4.28; 95% CI, 0.90-20.30), cigarette smoking (OR, 7.77; 95% CI, 1.68-35.86) and black race (OR, 3.37; 95% CI, 1.01-11.18) were associated with risk of TB progression. However, in the multivariable analysis, only current smoker (OR, 7.42; 95% CI, 1.23-44.70) was associated with the development of active TB after adjustment for black race (OR, 3.43; 95% CI, 0.85-13.75), drug use during the last year (OR, 2.00; 95% CI, 0.38-10.44), and serum 25(OH)D<sub>3</sub> level <30 ng/mL (OR, 0.59; 95% CI, 0.13-2.62; Table 3).

The average time to active TB diagnosis among progressors was 6.9 months. No statistical difference in serum 25(OH)D<sub>3</sub> level at enrollment was observed among prisoners who progressed to active TB in the first 6 months compared to prisoners who had progressed after 6 months of follow-up (35.5 ng/mL ±12.01 and 38.4 ng/mL ±15.36, respectively; p=0.46).

### **Discussion**

This study represents the largest nested case-control study to evaluate the association of vitamin D levels and TST, as well as progression to active TB in the prison population. We found that prisoners with active TB had significantly lower vitamin D levels at the time of diagnosis compared with prisoners without active TB. However, baseline vitamin D levels were not predictive of TST conversion or progression to active disease. Notably, while 75% of prisoners with active TB had insufficient vitamin D levels at TB diagnosis, less than 33% of all other groups of participants (cases and controls) presented insufficient levels. These

findings provide support for a pattern of disrupted vitamin D metabolism that results from the presence of active TB disease, and do not provide evidence for vitamin D insufficient increasing susceptibility to infection or disease.

Our primary findings of vitamin D insufficient associated with active TB among prisoners were consistent with the results of case-control studies conducted in the general population<sup>8,17-26</sup>. Furthermore, previous cohort studies conducted among household contacts of TB cases have suggested that low levels of vitamin D may be associated with risk of subsequent *M. tuberculosis* infection<sup>27</sup> and development of active TB<sup>28,29</sup>; we did not find these associations in this study when vitamin D levels were examined months prior to diagnosis and found to be largely sufficient. The number of subjects experiencing the outcome of interest in previous studies was limited, however, ranging from 3 to 18 over follow-up periods 2 to 4 years. These studies have been found to vary with study design, geographical location<sup>8</sup>, as well as ethnicities<sup>30</sup> and gender<sup>24</sup> of subjects. Thus, studies with larger sample sizes in different populations are needed to help clarify whether the association between vitamin D and susceptibility to TB infection or disease is causal in nature.

Notably, we previously identified high rates of conversion (28%) and incident active disease (1.39%) over one year in this cohort study<sup>10</sup>. These rates provided more robust sample sizes of 30 and 24 cases, respectively, for the nested case-control studies to examine the impact of vitamin D status at baseline. Surprisingly, the majority of healthy prisoners show vitamin D sufficient. In the individuals without active disease at enrollment, both diet and sun exposures in this incarceration setting appear to be adequate to sustain precursor vitamin D levels in healthy prisoners. Vitamin D status under these conditions appeared not to be associated with either the acquisition of latent infection, or the development of active disease in this prison population. It is possible that there was insufficient heterogeneity in vitamin D in this population and setting to detect such effects. Here, factors other than vitamin D levels (e.g. smoking status) appear to contribute risk along the TB disease pathway.

Previous studies have recognized that inflammatory process may lower 25(OH)D<sub>3</sub> levels as the precursor supply for activated vitamin D<sup>31,32</sup>. The normal immune response against *M. tuberculosis* produces inflammatory cytokines that activate CYP27B1 (1 $\alpha$ -hydroxylase), converting available 25(OH)D<sub>3</sub> to its activated form 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>31,33</sup> and contributing to the measurement of low 25(OH)D<sub>3</sub> levels<sup>34</sup>. Thus, the low levels of 25(OH)D<sub>3</sub> (precursor) identified among prisoners with active TB in our case-control and among in several previous studies may have been associated with high conversion rates to 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>



caused by persistent disease. Notably, elevated plasma 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels have been found in TB patients compared to healthy individuals<sup>35,36</sup>, suggesting hyperresponsive metabolism to form activated vitamin D may be associated with the disease in humans. However, vitamin D supplementation as part of randomized clinical trials during TB treatment has not been shown to reduce time to sputum culture conversion after 8 weeks<sup>37-44</sup>.

Vitamin D levels may be influenced by anti-TB drugs, especially rifampicin and isoniazid<sup>45</sup>, and if vitamin D measurement is performed after the initiation of treatment, these levels may be considerably lower among patients with TB<sup>17,46-49</sup>. One strength of our study was that all serum samples used to measure vitamin D levels were collected before treatment was initiated removing this potential factor impacting vitamin D.

Risk of TST conversion was not influenced by baseline vitamin D status in the prisoners, but other risk factors showed associations consistent with the previous reports. For example, previous studies reported an association between being a current smoker and TB<sup>50,51</sup>. Evidence suggests that smoking decreases TST reactivity<sup>52,53</sup> but increases the risk of progression to active TB<sup>54</sup> by directly impairing host immunity, especially the responses of T-cells and macrophages to *M. tuberculosis*<sup>55,56</sup>. An impaired immune response makes it more difficult to eliminate *M. Tuberculosis* and easier to develop the active disease<sup>50,55</sup>. While the variable cigarette smoking was found here to exert a protective effect on risk of TST conversion to latent infection, it dramatically increased risk of progression to active TB. TST conversion was also associated with black race, which increased the odds of infection by *M. tuberculosis*.

Evidence suggests that black race may increase risk of *M. tuberculosis* infection greater than other racial backgrounds<sup>57</sup>. Although the mechanism underlying this association has not been fully elucidated, it may be attributed to environmental factors, unfavorable socioeconomic conditions<sup>58,59</sup>, and genetic factors<sup>60,61</sup>. Black skin can impair vitamin D synthesis from UVB exposure, but notably, vitamin D was found to be an independent risk factor for active TB when controlling for race in the case-control study. Low levels of schooling also showed a tendency toward increased risk and may be directly related with incarceration mixing patterns of high risk individuals during incarceration<sup>62</sup>. The prisoners are combined in cell blocks of mixed socioeconomic conditions, thus increasing the probability of becoming infected with *M. tuberculosis*<sup>63,64</sup>. However, the fact that all prisoners were exposed to the same conditions during incarceration, reinforces the need for further studies to be

conducted to explain the reasons behind the racial and education inequalities among prisoners with active TB.

We examined risk of incident TB among all prisoners rather than those who were TST positive at baseline. The majority of TB disease in this high transmission setting occurs due to recent infection rather than late reactivation. Indeed, the majority of incident TB cases over one year in this cohort occurred among individuals who were TST negative at baseline.

Data suggest that seasonality<sup>65</sup> and the incarceration time<sup>66</sup> may favor a decrease in vitamin D levels. A strength of our design however, was that all prisoners were screened in the same months, and cases and controls were paired according to the prison cell block and incarceration time, having the same time of potential sun exposure and similar diet; these features help minimize confounding in our analysis, in contrast to studies in the general population. However, overmatching among cases and controls, may have decreased the variability in vitamin D levels limiting the ability to identify important associations over the spectrum of vitamin D with the disease pathway.

## **Conclusion**

We identified that prisoners with active TB had insufficient vitamin D levels; however, vitamin D levels were not a risk factor for TST conversion or the development of active TB over a follow-up period of one year in the evaluated prison population. Other risk factors such as black race and low education were found to be risk factors for TST conversion, while smoking was the only variable associated with disease progression. Our findings suggest active TB may alter vitamin D metabolism, leading to compromised precursor supply, but that vitamin D status is not necessarily a risk factor for susceptibility to infection or disease.

## **Methods**

### **Population**

In 2013, the state of Mato Grosso do Sul (MS), located in the west-central Brazil, had the country's seventh largest prison population, including 14,904 prisoners, and the higher rate of national incarceration (568.9 prisoners per 100,000 inhabitants)<sup>67</sup>. A one-year prospective cohort study was conducted in 2013 in 12 prisons (8 male prisons, with 6,552 prisoners and 4 female prisons, with 669 prisoners) to identify the incidence of latent and

active TB<sup>10,16</sup>. The case-study and two nested case-studies here are part of this larger cohort study.

Prisoners who were over 18 years old and consented to participate in the study were recruited from a randomly stratified sample at the 12 prisons. A structured questionnaire was administered and TST (PPD RT23, Statens Serum Institute, Copenhagen) was performed. Two sputum samples were obtained from all participants reporting cough, and smear microscopy and culture, using the Ogawa-Kudoh technique, was performed. Individuals with at least one smear or culture result positive for *M. tuberculosis* were considered TB cases. A venous blood sample was collected, and plasma was frozen for assessment of vitamin D levels.

TST positivity was defined as an induration of  $\geq 10$  mm measured by a trained TST reader, 48 hours after injected. After one year, in 2014, a second TST was performed, and two sputum samples were collected for smear microscopy and culture from all participants reporting cough at the second time point. TST conversion was defined as TST  $\geq 10$  mm and an induration increase of at least 6 mm in an individual with a baseline TST  $< 10$  mm<sup>10</sup>.

Incident TB cases were defined as those occurring after the first screening time point, including those diagnosed between the two screening dates (day 0 and day 365) and those diagnosed on the second screening date. Those diagnosed between the screening dates were diagnosed through routine medical services provided by the prison, in which symptomatic individuals are clinically evaluated and sputum is sent for smear and/or culture as determined the prison clinician. These TB cases occurring between the screening dates were identified through prison medical records and the National Notifiable Disease database (Sistema de Informação de Agravos de Notificação Nacional, SINAN).

A plasma sample for vitamin D levels was collected at the time of enrollment, which was prior to TB diagnosis, and therefore, prior to initiation of treatment. Due to the low rates of TB in the female prisoners, the vitamin D evaluation was conducted in only male prisoners<sup>10</sup>.

All methods described in this study were approved by Research Ethics Committee of the Federal University of Grande Dourados (Number 191,877 and 793,740) and were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

### **Risk factors associated with active tuberculosis**

During enrollment in the cohort study, a total of 29 male prisoners from 2,861 were culture positive for *M. tuberculosis* and, therefore, had active TB<sup>16</sup> (Figure 1). Based on this

finding, a case-control study was performed in which 25(OH)D levels were measured in serum samples obtained from 24 prisoners with active TB and compared with those from samples obtained from 48 controls, 25 of whom were TST-negative and 23 were TST positive, who were matched on the basis of age ( $\pm 5$  years), prison cell block and incarceration time ( $\pm 6$  months) (Figure 1). Other risk factors of interest were age, marital status, education, resides in MS, smoking, drug use over the last year, alcohol, previous TB, contact with a TB-positive individual and previous incarceration. The participant's race/skin color (i.e., white, black, indigenous, asian or mixed) was self-reported.

### **Risk factors associated with TST conversion**

A nested case-control study was performed to identify risk factors associated with TST conversion. Thirty prisoners randomly who converted their TST from negative to positive (converters) over the course of 12 months were compared with sixty prisoners who had negative TST tests at baseline and repeat testing at 12 months (non-converters) (Figure 1). Controls were matched based on age ( $\pm 5$  years), prison cell block and incarceration time ( $\pm 6$  months). Other risk factors assessed for TST conversion were age, marital status, education, resides in MS, smoking, drug use over the last year, alcohol, previous TB, serum albumin, contact with a TB-positive individual and previous incarceration.

### **Risk factors associated with progression to active tuberculosis**

A nested case-control study was conducted to investigate the association between vitamin D levels and risk of subsequent TB disease. Of the 1,235 prisoners who remained incarcerated after 1 year in the male prison system (Figure 1), we selected 24 individuals without tuberculosis at baseline who were diagnosed with active TB over the course of 12 months (progressors) and compared them with 48 individuals who were TB negative throughout 12 months (non-progressors), as documented by active TB screening at baseline and 12 months. Controls were matched to cases on the basis of age ( $\pm 5$  years), prison cell block and incarceration time ( $\pm 6$  months) (Figure 1). The risk factors assessed for progression to active TB were age, marital status, education, resides in MS, smoking, drug use over the last year, alcohol, previous TB, serum albumin, contact with a TB-positive individual and previous incarceration.

### Biochemical analyses

Vitamin D levels were measured in serum samples, which were stored away from light and at -20°C until the time of analysis. Levels of 25(OH)D (ng/ml) were identified using the automated electrochemiluminescence immunoassay method and Cobas® e411 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Serum 25(OH)D levels were considered sufficient when values were  $\geq 30$  ng/mL<sup>68-70</sup>. Serum albumin levels were measured in samples obtained from prisoners included the nested case-control studies using the Cobas Integra® 400 plus analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). All procedures were performed in the Laboratory of the University Hospital of the Federal University of Grande Dourados.

### Data analysis

All questionnaires were double entered into the Research Electronic Data Capture database (REDCap). SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used to perform the analyses. We used the t-test for continuous variables, Chi-square test for categorical variables and bivariable conditional logistic regression analyses to examine the associations between dependent and independent variables. Vitamin D insufficient and all variables with  $p \leq 0.10$  in the bivariable analyses were included in multivariable conditional logistic regression analysis. P values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

### Availability of materials and data

The data will not be shared in order to protect the participants' anonymity.

### References

1. WHO. in *Global tuberculosis report*. (World Health Organization, 2016).
2. Abel, L., El-Baghdadi, J., Bousfiha, A. A., Casanova, J. L. & Schurr, E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **369**, 20130428, doi:10.1098/rstb.2013.0428 (2014).
3. Huang, S. J. *et al.* Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* **11**, 91-102, doi:10.2147/DDDT.S79870 (2017).
4. Nwosu, B. U. *et al.* The vitamin D status of prison inmates. *PLoS One* **9**, e90623, doi:10.1371/journal.pone.0090623 (2014).
5. Bender, D. A. in *Bioquímica Ilustrada de Harper* (ed V. W.; Bender Rodwell, D. A.; Botham, K. M.; Kennelly, P. J.; Weil, P. A.) 546 - 560 (Ed. Amgh, 2016).

6. Fabri, M. *et al.* Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med* **3**, 104ra102, doi:10.1126/scitranslmed.3003045 (2011).
7. Santos, L. G., Pires, G. N., Azeredo Bittencourt, L. R., Tufik, S. & Andersen, M. L. Chronobiology: relevance for tuberculosis. *Tuberculosis* **92**, 293-300, doi:10.1016/j.tube.2012.03.006 (2012).
8. Arnedo-Pena, A. *et al.* Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study. *BMC Infect Dis* **11**, 349, doi:10.1186/1471-2334-11-349 (2011).
9. Bourdillon, P. M. *et al.* Increase in Tuberculosis Cases among Prisoners, Brazil, 2009-2014. *Emerging infectious diseases* **23**, 496-499, doi:10.3201/eid2303.161006 (2017).
10. Paiao, D. S. *et al.* Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. *BMC Infect Dis* **16**, 533, doi:10.1186/s12879-016-1868-5 (2016).
11. Urrego, J. *et al.* The Impact of Ventilation and Early Diagnosis on Tuberculosis Transmission in Brazilian Prisons. *Am J Trop Med Hyg* **93**, 739-746, doi:10.4269/ajtmh.15-0166 (2015).
12. Kalonji, G. M. *et al.* Prevalence of tuberculosis and associated risk factors in the Central Prison of Mbuji-Mayi, Democratic Republic of Congo. *Trop Med Health* **44**, 30, doi:10.1186/s41182-016-0030-9 (2016).
13. Edge, C. L., King, E. J., Dolan, K. & McKee, M. Prisoners co-infected with tuberculosis and HIV: a systematic review. *J Int AIDS Soc* **19**, 20960, doi:10.7448/IAS.19.1.20960 (2016).
14. Valenca, M. S. *et al.* Prevalence of tuberculosis in prisons: risk factors and molecular epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis* **19**, 1182-1187, doi:10.5588/ijtld.15.0126 (2015).
15. Coninx, R., Maher, D., Reyes, H. & Grzemska, M. Tuberculosis in prisons in countries with high prevalence. *Bmj* **320**, 440-442 (2000).
16. Carbone, A. S. S. *et al.* Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* **15**, 24, doi:10.1186/s12879-015-0764-8 (2015).
17. Sita-Lumsden, A., Laphorn, G., Swaminathan, R. & Milburn, H. J. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* **62**, 1003-1007, doi:10.1136/thx.2006.070060 (2007).

18. Iftikhar, R., Kamran, S. M., Qadir, A., Haider, E. & Bin Usman, H. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak* **23**, 780-783, doi:11.2013/JCPSP.780783 (2013).
19. Kim, J. H. *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D level: an independent risk factor for tuberculosis? *Clin Nutr* **33**, 1081-1086, doi:10.1016/j.clnu.2013.11.014 (2014).
20. Hong, J. Y. *et al.* Association between vitamin D deficiency and tuberculosis in a Korean population. *Int J Tuberc Lung Dis* **18**, 73-78, doi:10.5588/ijtld.13.0536 (2014).
21. Davies, P. D., Brown, R. C. & Woodhead, J. S. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* **40**, 187-190 (1985).
22. Wilkinson, R. J. *et al.* Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* **355**, 618-621, doi:10.1016/S0140-6736(99)02301-6 (2000).
23. Wejse, C. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *The American journal of clinical nutrition* **86**, 1376-1383, doi:86/5/1376 [pii] (2007).
24. Ho-Pham, L. T. *et al.* Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. *BMC Infect Dis* **10**, 306, doi:10.1186/1471-2334-10-306 (2010).
25. Nielsen, N. O. *et al.* Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. *Br J Nutr* **104**, 1487-1491, doi:10.1017/S0007114510002333 (2010).
26. Oh, J. *et al.* Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect* **74**, 272-280, doi:10.1016/j.jinf.2016.10.009 (2017).
27. Arnedo-Pena, A. *et al.* Vitamin D status and incidence of tuberculosis infection conversion in contacts of pulmonary tuberculosis patients: a prospective cohort study. *Epidemiol Infect* **143**, 1731-1741, doi:10.1017/S0950268814002386 (2015).
28. Arnedo-Pena, A. *et al.* Vitamin D status and incidence of tuberculosis among contacts of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* **19**, 65-69, doi:10.5588/ijtld.14.0348 (2015).
29. Talat, N., Perry, S., Parsonnet, J., Dawood, G. & Hussain, R. Vitamin d deficiency and tuberculosis progression. *Emerging infectious diseases* **16**, 853-855, doi:10.3201/eid1605.091693 (2010).
30. Pilarski, A., Penn, N., Ratnakumar, S., Barker, R. D. & Milburn, H. J. Variation in vitamin D deficiency among tuberculosis patients by ethnic group and geographical region of

birth: evidence from a diverse south London population. *Eur Respir J* **48**, 1507-1510, doi:10.1183/13993003.00057-2016 (2016).

31. Bikle, D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 26-34, doi:10.1210/jc.2008-1454 (2009).

32. Tsiaras, W. G. & Weinstock, M. A. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* **91**, 115-124, doi:10.2340/00015555-0980 (2011).

33. Dusso, A. S. *et al.* gamma-Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 2222-2232, doi:10.1210/jcem.82.7.4074 (1997).

34. Edfeldt, K. *et al.* T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**, 22593-22598, doi:10.1073/pnas.1011624108 (2010).

35. Selvaraj, P., Harishankar, M. & Afsal, K. Vitamin D: Immuno-modulation and tuberculosis treatment. *Can J Physiol Pharmacol* **93**, 377-384, doi:10.1139/cjpp-2014-0386 (2015).

36. Chang, J. M. *et al.* 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide release in macrophage-like RAW 264.7 cells. *J Lab Clin Med* **143**, 14-22, doi:10.1016/S0022214303001884 (2004).

37. Ralph, A. P. *et al.* L-arginine and vitamin D adjunctive therapies in pulmonary tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* **8**, e70032, doi:10.1371/journal.pone.0070032 (2013).

38. Martineau, A. R. *et al.* High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **377**, 242-250, doi:10.1016/S0140-6736(10)61889-2 (2011).

39. Wejse, C. *et al.* Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 843-850, doi:10.1164/rccm.200804-567OC (2009).

40. Daley, P. *et al.* Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* **15**, 528-534, doi:10.1016/S1473-3099(15)70053-8 (2015).

41. Salahuddin, N. *et al.* Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A



randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis'. *BMC Infect Dis* **13**, 22, doi:10.1186/1471-2334-13-22 (2013).

42. Tukvadze, N. *et al.* High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* **102**, 1059-1069, doi:10.3945/ajcn.115.113886 (2015).

43. Mily, A. *et al.* Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* **10**, e0138340, doi:10.1371/journal.pone.0138340 (2015).

44. Nursyam, E. W., Amin, Z. & Rumende, C. M. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* **38**, 3-5, doi:040579197 [pii] (2006).

45. Brodie, M. J. *et al.* Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* **32**, 525-530, doi:0009-9236(82)90098-4 [pii] (1982).

46. Brodie, M. J. *et al.* Rifampicin and vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* **27**, 810-814, doi:0009-9236(80)90303-3 [pii] (1980).

47. Brodie, M. J. *et al.* Effect of isoniazid on vitamin D metabolism and hepatic monooxygenase activity. *Clin Pharmacol Ther* **30**, 363-367, doi:0009-9236(81)90118-1 [pii] (1981).

48. Keflie, T. S., Nolle, N., Lambert, C., Nohr, D. & Biesalski, H. K. Vitamin D deficiencies among tuberculosis patients in Africa: A systematic review. *Nutrition* **31**, 1204-1212, doi:10.1016/j.nut.2015.05.003 (2015).

49. Sloan, D. J. *et al.* Vitamin D deficiency in Malawian adults with pulmonary tuberculosis: risk factors and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis* **19**, 904-911, doi:10.5588/ijtld.15.0071 (2015).

50. Den Boon, S. *et al.* Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax* **60**, 555-557, doi:10.1136/thx.2004.030924 (2005).

51. Zhang, H. *et al.* A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: A cross-sectional study among 21008 rural residents in China. *PLoS One* **12**, e0175183, doi:10.1371/journal.pone.0175183 (2017).

52. Bothamley, G. H. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* **60**, 527-528, doi:10.1136/thx.2004.036012 (2005).

53. Plant, A. J. *et al.* Predictors of tuberculin reactivity among prospective Vietnamese migrants: the effect of smoking. *Epidemiol Infect* **128**, 37-45 (2002).
54. Maurya, V., Vijayan, V. K. & Shah, A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* **6**, 942-951 (2002).
55. O'Leary, S. M. *et al.* Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* **190**, 1430-1436, doi:10.1164/rccm.201407-1385OC (2014).
56. Feng, Y. *et al.* Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* **79**, 229-237, doi:10.1128/IAI.00709-10 (2011).
57. Stead, W. W., Senner, J. W., Reddick, W. T. & Lofgren, J. P. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* **322**, 422-427, doi:10.1056/NEJM199002153220702 (1990).
58. Chiavegatto Filho, A. D. & Laurenti, R. [Racial/ethnic disparities in self-rated health: a multilevel analysis of 2,697 individuals in 145 Brazilian municipalities]. *Cad Saude Publica* **29**, 1572-1582, doi:S0102-311X2013001200010 [pii] (2013).
59. Cantwell, M. F., McKenna, M. T., McCray, E. & Onorato, I. M. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States: impact of socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med* **157**, 1016-1020, doi:10.1164/ajrccm.157.4.9704036 (1998).
60. Ness, R. B., Haggerty, C. L., Harger, G. & Ferrell, R. Differential distribution of allelic variants in cytokine genes among African Americans and White Americans. *Am J Epidemiol* **160**, 1033-1038, doi:10.1093/aje/kwh325 (2004).
61. Hoffmann, S. C. *et al.* Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution. *Am J Transplant* **2**, 560-567 (2002).
62. San Pedro, A. & Oliveira, R. M. [Tuberculosis and socioeconomic indicators: systematic review of the literature]. *Rev Panam Salud Publica* **33**, 294-301, doi:S1020-49892013000400009 [pii] (2013).
63. Kim, S. & Crittenden, K. S. Risk factors for tuberculosis among inmates: a retrospective analysis. *Public Health Nurs* **22**, 108-118, 10.1111/j.0737-1209.2005.220204.x (2005).
64. Winetsky, D. E. *et al.* Prevalence, risk factors and social context of active pulmonary tuberculosis among prison inmates in Tajikistan. *PLoS One* **9**, e86046, doi:10.1371/journal.pone.0086046 (2014).

65. Balcells, M. E. *et al.* Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. *PLoS One* **12**, e0175400, doi:10.1371/journal.pone.0175400 (2017).
66. Jacobs, E. T. & Mullany, C. J. Vitamin D deficiency and inadequacy in a correctional population. *Nutrition* **31**, 659-663, doi:10.1016/j.nut.2014.10.010 (2015).
67. Brasil. *Ministério da Justiça. Departamento Penitenciário Nacional*, (2014).
68. Kiggundu, D. S. *et al.* Vitamin D deficiency and its characteristics among patients with acute stroke at a national referral hospital in Kampala Uganda. *BMC Endocr Disord* **15**, 53, doi:10.1186/s12902-015-0053-y (2015).
69. Thacher, T. D. & Clarke, B. L. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clinic proceedings* **86**, 50-60, doi:10.4065/mcp.2010.0567 (2011).
70. Maeda, S. S. *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **58**, 411-433, doi:S0004-27302014000500411 [pii] (2014).

### **Acknowledgements**

Financial supports provided by the Foundation for Support and Development of Education, Science and Technology of the State of Mato Grosso do Sul (Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado do Mato Grosso do Sul) [07/2015] and U.S. Department of Health & Human Services, NIH, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) [R01 AI130058-01] are gratefully appreciated.

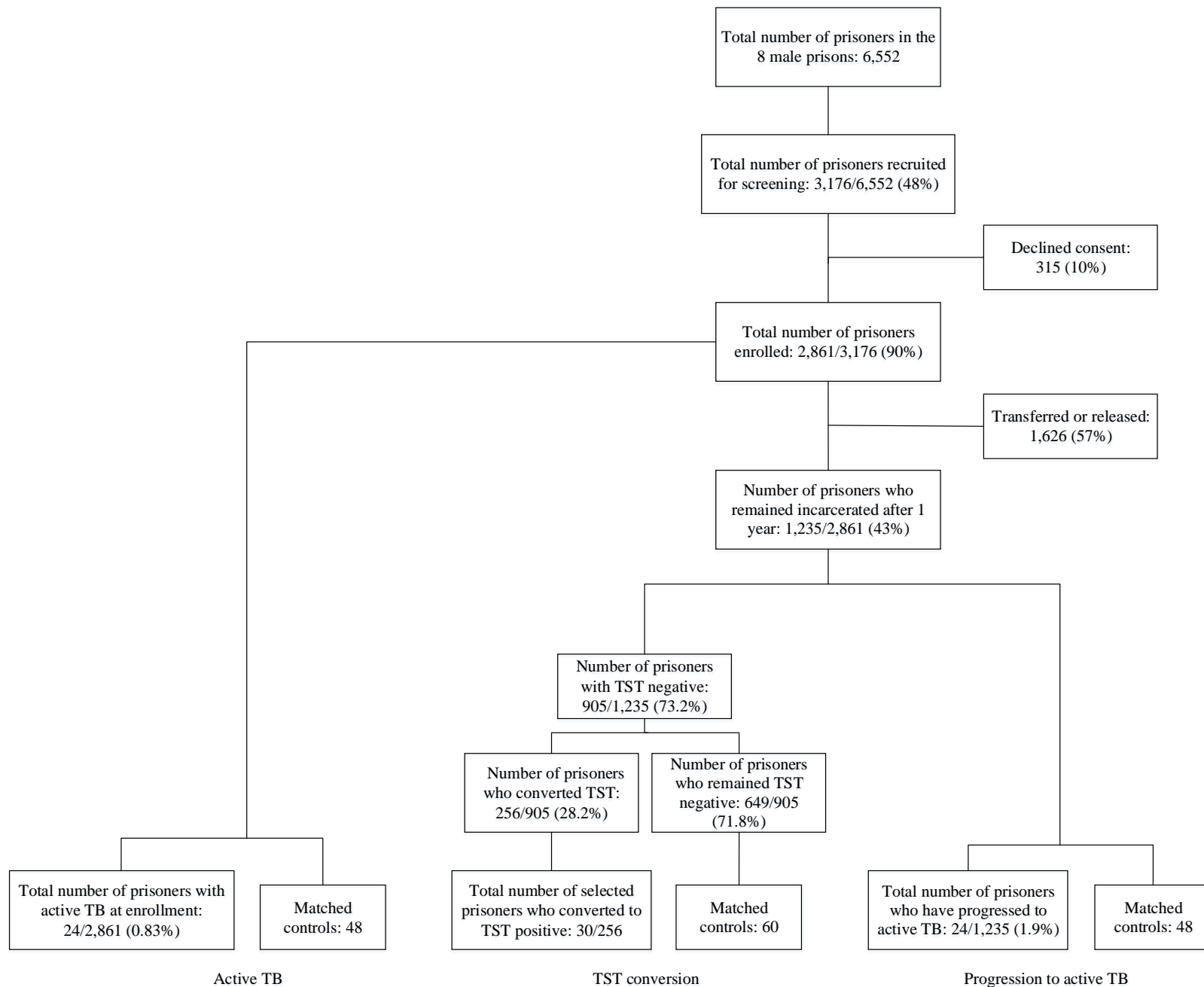
### **Author Contributions Statement**

EBM was involved in the study conception and design, data analysis and manuscript drafting. CCMG, JRA, AIK and CWY were involved in the study design and manuscript review. JC was involved in conception, design, data analysis, coordination of the study and review the manuscript. All authors contributed in writing of the manuscript and approved submission of the final manuscript.

### **Additional Information**

#### **Competing financial interests**

The authors declare that they have no competing interests.



**Figure 1.** Flow chart of the study process in 8 male prisons in Mato Grosso do Sul.

Variables	Case-control study			Nested case-control study			Nested case-control study		
	<i>Active TB</i>			<i>TST conversion</i>			<i>Progression to active TB</i>		
	N (%)			N (%)			N (%)		
	Cases n= 24	Controls n= 48	<i>p</i> -value	Cases n= 30	Controls n= 60	<i>p</i> -value	Cases n= 24	Controls n= 48	<i>p</i> -value
Marital status (single)	12 (50)	19 (39)	0.40	17 (56)	29 (48)	0.43	11 (46)	20 (41)	0.70
Black race	17 (70)	29 (60)	0.10	22 (73)	34 (56)	0.05	19 (79)	27 (56)	0.04
Resided in MS	14 (58)	29 (60)	0.85	22 (73)	42 (70)	0.74	15 (62)	30 (62)	1.00
Less than 4 years of schooling	3 (12)	12 (25)	0.29	9 (30)	32 (53)	0.04	7 (29)	15 (31)	0.84
Cigarette smoking	15 (62)	23 (47)	0.19	10 (33)	31 (51)	0.09	20 (83)	24 (50)	0.008
Drug use during the last year	21 (87)	31 (64)	0.04	14 (46)	29 (48)	0.86	20 (83)	30 (62)	0.06
Alcohol use	17 (70)	27 (56)	0.35	11 (36)	30 (50)	0.17	16 (67)	31 (64)	1.00
Previous TB	3 (12)	3 (6)	0.35	1 (3)	2 (3)	1.00	3 (13)	3 (6)	0.39
HIV positive	0 (0)	2 (4)	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	1 (2)	-
Previously incarcerated	23 (95)	37 (77)	0.07	16 (53)	37 (61)	0.53	15 (63)	33 (68)	0.59
Knows someone with TB	17 (70)	31 (64)	0.61	15 (50)	35 (59)	0.45	15 (63)	27 (56)	0.36
TST positive	14 (58)	23 (47)	0.46	0 (0)	0 (0)	-	8 (33)	24 (50)	0.36
Insufficient serum 25(OH)D level (<30 ng/mL)	18 (75)	16 (33)	0.004	8 (26)	19 (31)	0.63	6 (25)	11 (22)	0.83

**Table 1.** Frequency distribution of variables and risk factors. N, number; TB, tuberculosis; MS, Mato Grosso do Sul; TST, tuberculin skin test.

Continuous variables	Case-control study			Nested case-control study			Nested case-control study		
	<i>Active TB</i>			<i>TST conversion</i>			<i>Progression to active TB</i>		
	(Mean ± SD)			(Mean ± SD)			(Mean ± SD)		
	Cases n= 24	Controls n= 48	<i>p</i> -value	Cases n= 30	Controls n= 60	<i>p</i> -value	Cases n=24	Controls n=48	<i>p</i> -value
Serum 25(OH)D level (ng/mL)	27.7 ± 7.85	37.1 ± 8.94	<0.01 <sup>a</sup>	37.7 ± 11.93	34.5 ± 14.89	0.19	37.0 ± 14.83	37.5 ± 11.04	0.86
Age (years)	32.7 ± 7.95	33.0 ± 8.08	0.90	32.1 ± 6.87	31.1 ± 7.71	0.50	30.8 ± 8.90	31.9 ± 9.02	0.63
Serum albumin level (g/dL)	NA	NA	-	4.63 ± 0.43	4.28 ± 1.00	<0.01 <sup>a</sup>	4.25 ± 0.83	4.25 ± 0.79	0.99

**Table 2.** Mean and standard deviation of the continuous variables included. <sup>a</sup> Significantly different from controls (t-test,  $p \leq 0.05$ ). SD, standard deviation; NA, not applied.

Variables	Case-control study <i>Active TB</i>		Nested case-control study <i>TST conversion</i>		Nested case-control study <i>Progression to active TB</i>	
	Bivariable analysis	Multivariable analysis	Bivariable analysis	Multivariable analysis	Bivariable analysis	Multivariable analysis
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Age > 30 years	0.72 (0.18-2.88)		0.46 (0.08-2.75)		1.00 (0.27-3.72)	
Marital status (single)	1.53 (0.56-4.16)		1.46 (0.57-3.77)		1.24 (0.40-3.81)	
Black race	3.71 (0.76-18.20)	1.57 (0.26-9.71)	3.12 (0.98-9.95)	11.52 (2.01-63.36)**	3.37 (1.01-11.18)	3.43 (0.85-13.75)
Resided in MS	0.91 (0.32-2.57)		1.17 (0.45-3.07)		1.00 (0.33-3.04)	
Less than 4 years of schooling	2.10 (0.52-8.43)		2.44 (1.01-5.94)	2.70 (0.90-8.16)	1.12 (0.35-3.61)	
Cigarette smoking	2.14 (0.68-6.74)		0.44 (0.17-1.15)	0.22 (0.06-0.79)*	7.77 (1.68-35.86)	7.42 (1.23-44.70)*
Drug use during the last year	4.88 (1.02-23.15)	2.87 (0.43-19.01)	0.91 (0.33-2.51)		4.28 (0.90-20.30)	2.00 (0.38-10.44)
Alcohol use	1.65 (0.58-4.69)		0.49 (0.17-1.38)		1.00 (0.33-3.04)	
Previous TB	2.38 (0.38-14.97)		1.00 (0.09-11.03)		2.00 (0.40-9.91)	
Previously incarcerated	6.82 (0.82-56.46)	3.12 (0.34-28.24)	0.75 (0.30-1.86)		0.75 (0.26-2.15)	
Knows someone with TB	1.29 (0.47-3.57)		0.69 (0.26-1.83)		1.66 (0.56-4.93)	
TST positive	1.39 (0.57-3.38)		NA		0.66 (0.26-1.64)	
Serum 25(OH)D level <30 ng/mL	4.37 (1.56-12.25)	3.77 (1.04-13.64)*	0.80 (0.31-2.05)	2.49 (0.64-9.66)	1.13 (0.34-3.75)	0.59 (0.13-2.62)
Serum albumin level < 3.5 g/dL	NA		0.17 (0.02-1.51)	0.09 (0.01-1.13)	1.82 (0.28-11.95)	

**Table 3.** Results of the bivariable and multivariable analyses of potential risk factors for active TB, TST conversion and progression to active TB in prisoners in Mato Grosso do Sul. Variables statistically significant in the multivariable analysis: \* p<0.05; \*\* p<0.01. TB, tuberculosis; TST, tuberculin skin test; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable.

## 6 ANEXO

## 6.1 Comprovante de submissão do artigo científico

13/09/2017

Scientific Reports



manuscripttrackingsystem

SCIENTIFIC REPORTS

[tracking system home](#)[author instructions](#)[reviewer instructions](#)[help](#)[tips](#)[logout](#)[journal home](#)

## Detailed Status Information

<b>Manuscript #</b>	<a href="#">SREP-17-41203</a>
<b>Current Revision #</b>	0
<b>Submission Date</b>	8th September 17
<b>Current Stage</b>	Quality Check Started
<b>Title</b>	Serum vitamin D levels and risk of prevalent tuberculosis, incident tuberculosis and tuberculin skin test conversion among prisoners
<b>Manuscript Type</b>	Original Research
<b>Corresponding Author</b>	Dr. Julio Croda (julicroda@gmail.com) (Oswaldo Cruz Foundation)
<b>Contributing Authors</b>	Ms. Elisangela Maceda , Dr. Crhistine Gonçalves , Dr. Jason Andrews , Albert Ko , Dr. Catherine Yeckel
<b>Authorship</b>	Yes
<b>Abstract</b>	Insufficient vitamin D levels have been associated with tuberculosis (TB), but data are conflicting whether is cause or consequence of disease. We conducted a case-control study and two nested case-control studies to determine whether vitamin D levels were associated with active TB, tuberculin skin test (TST) conversion and risk of progression to the active TB in prisoners in Brazil. In multivariable conditional logistic regression, insufficient vitamin D levels (OR, 3.77; 95% CI, 1.04-13.64) were more likely in prisoners with active TB. In contrast, vitamin D levels were not found to be a risk factor for either TST conversion (OR, 2.49; 95% CI, 0.64-9.66) or progression to active disease (OR, 0.59; 95% CI, 0.13-2.62). Factors associated with TST conversion risk were black race (OR, 11.52; 95% CI, 2.01-63.36), less than 4 years of schooling (OR, 2.70; 95% CI, 0.90-8.16), cigarette smoking (OR, 0.23; 95% CI, 0.06-0.79). Risk of progression to active TB was only found to be associated with cigarette smoking (OR, 7.42; 95% CI, 1.23-44.70). Our findings in the prison population show that insufficient vitamin D levels are more common in individuals with active TB, but are not a risk factor acquisition of latent TB or progression to active TB.
<b>Techniques</b>	Not Applicable;
<b>Subject Terms</b>	Health sciences/Medical research/Epidemiology Health sciences/Diseases/Infectious diseases/Tuberculosis Health sciences/Risk factors Health sciences/Health care/Public health/Epidemiology
<b>Competing Financial Interest</b>	There is <b>NO</b> Competing Interest.
<b>Applicable Funding Source</b>	Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (Foundation for Support and Development of Education, Science and Technology of the State of Mato Grosso do Sul) - 07/2015 [Maceda] U.S. Department of Health & Human Services   NIH   National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) - R01 AI130058-01 [Andrews] U.S. Department of Health & Human Services   NIH   National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) - R01 AI130058-01 [Croda]

Stage	Start Date	End Date	Approximate Duration
Quality Check Started	12th September 17		
Submission Not Complete	8th September 17		