UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

**Investigação de possíveis grupos de risco para
tuberculose humana por *Mycobacterium bovis* no
estado de São Paulo.**

Rodrigo de Macedo Couto

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde Pública da
Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia de
doenças e agravos à saúde.

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2019

**Investigação de possíveis grupos de risco para
tuberculose humana por *Mycobacterium bovis* no
estado de São Paulo.**

Rodrigo de Macedo Couto

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde Pública da
Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia de
doenças e agravos à saúde.

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho,
por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e
pesquisa, desde que citada a fonte.

Este trabalho contou com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Bolsa de doutorado.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, que me iluminou e me proporcionou mais esta oportunidade.

Agradeço em especial a meus pais, Maria Lúcia e Nilo Sérgio que contribuíram para a formação do meu caráter, pela amizade, apoio e amor acima de tudo.

À minha irmã, Natália, pela amizade fraterna e eterna que me proporciona.

À minha avó Maria Aparecida, à minha tia Alice e a minha Prima Cristina pela alegria que transmitem nos momentos em que estão presentes.

Ao meu amigo Daniel Santos, por todos os momentos passados juntos.

À minha amiga Luciana Casartelli que sempre esteve ao meu lado quando precisei e pela amizade sincera.

A todos os meus amigos pelo apoio e por todos os momentos que estiveram presentes.

Aos meus irmãos científicos e amigos, também alunos do prof. Eliseu, Márcia Tauil, Mônica Teixeira, Priscila Scraff e Kleydson Andrade e em especial à Jaqueline Lima, Eliana Masuda e Giulia Osório por todos os desabafos e momentos descontraídos.

Aos profs. da Faculdade de Saúde Pública que muito contribuíram para meu aprendizado em saúde pública.

Às Dr^{as} do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado de Saúde, Suely Fukasava e Vera Galesi que sempre estiveram dispostas em nos receber e retirar nossas dúvidas.

À Dr^a Érika Chimara do Instituto Adolfo Lutz pela colaboração com o trabalho.

Aos Drs. Klaus Saldanha e Fernando Buchala da Secretaria de Agricultura e Abastecimento por gentilmente terem nos recebido e cedido os dados.

Ao Dr. Otávio Ranzani pelos valiosos comentários e parcerias.

Ao prof. Oswaldo Baquero pela parceria no trabalho e por todo o conhecimento compartilhado.

À CAPES pela bolsa de doutorado.

Em especial, gostaria de agradecer ao meu orientador prof. Eliseu Alves Waldman, pela paciência, bom humor, por ter compartilhado sua experiência e que sem seus ensinamentos, não teria chegado à conclusão desta tese.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me apoiaram nesta jornada.

Couto RM. Investigação de possíveis grupos de risco para tuberculose humana por *Mycobacterium bovis* no estado de São Paulo. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2019.

RESUMO

Objetivos: Identificar e comparar grupos de pacientes potencialmente de risco para tuberculose zoonótica (TBz), investigando a existência de fatores associados. Apresentar a distribuição espacial dos casos de tuberculose (TB) em bovinos e dos casos humanos.

Método: Trata-se de estudo descritivo de casos confirmados de TB por todas as formas clínicas, residentes no estado de São Paulo, do período de 2006 a 2015. Definiram-se seis grupos potenciais de risco para TBz conforme critérios estabelecidos pela literatura. A análise descritiva foi realizada separadamente para pacientes menores de 15 anos e pacientes com 15 anos ou mais de idade, comparando os grupos identificados com a população de estudo por meio do teste do Qui-quadrado/Exato de Fisher. A existência de associação entre TB intestinal e/ou ganglionar (aceita como *proxy* de caso suspeito de TBz) e as exposições de interesse foi investigada pelas estimativas da *odds ratio* bruta e ajustada, com os respectivos intervalos de 95% de confiança, usando regressão logística. . A distribuição dos casos suspeitos foram apresentados em mapas temáticos. **Resultados:** Aplicados os critérios estabelecidos para o estudo, foram incluídos 190.368 casos de TB por todas as formas clínicas. Dentre estes: 134 tinham menos de 15 anos e residiam em municípios com até 20.000 habitantes (grupo A); os demais tinham 15 anos ou mais, sendo 1.238 trabalhadores rurais (grupo B); 201 magarefes (grupo C); 1.012 residiam em municípios com até 20.000 habitantes e com rebanhos infectados pela TB (grupo D); 2.776 imigrantes sul americanos (grupo E); e 160 imigrantes africanos (grupo F). Os grupos B e F foram os que mais apresentaram características semelhantes à TBz descrita na literatura, destacando-se no grupo B as maiores proporções de casos de residentes em municípios com caso de TB em bovinos e das formas intestinal e ganglionar periférica. Enquanto que no grupo F verificou-se maior proporção de casos com a forma clínica ganglionar periférica e de coinfeção HIV/TB. Os grupos A, C e D também apresentaram características distintas em relação ao total de casos de TB e associadas à TBz segundo a literatura, porém de maneira menos nítida. O grupo E não apresentou características relacionadas aos casos típicos da TBz. Dentre os pacientes menores de 15 anos de idade, após ajustes, destacaram-se como fatores associados à TB ganglionar e/ou intestinal, residir em município com menores índices de urbanização e com casos de TB em bovino conforme registro oficial. Entre os pacientes com 15 anos ou mais de idade,

destacaram-se as associações com a ocupação de trabalhador rural e com a de magarefe. A distribuição dos tipos de rebanhos bovinos foi ampla sendo registrados casos da doença em animais em praticamente todas as regiões do estado. **Conclusões:** Os dados de vigilância da TB humana e animal, permitiram identificar grupos de pacientes com características associadas à TBz, salientando a importância da aplicação da proposta de Saúde Única, além de oferecerem subsídios para o desenvolvimento de um componente para TBz na vigilância da TB no estado de São Paulo, assim como, para pesquisas sobre o tema.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose humana, *Mycobacterium bovis*, grupos de risco, Saúde Única.

Couto RM. Investigation of possible risk groups for human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the state of São Paulo [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2019.

ABSTRACT

Objectives: To identify and compare groups of patients potentially at risk for zoonotic tuberculosis (zTB), investigating the existence of associated factors. To present the spatial distribution of cases of tuberculosis (TB) in cattle and human cases. **Method:** This is a descriptive study of confirmed cases of TB by all clinical forms, residents in the state of São Paulo, from 2006 to 2015. Six potential risk groups for zTB were defined according to literature. The descriptive analysis was performed separately for patients younger than 15 years and patients 15 years of age or older, comparing the groups identified with the study population using the Chi-square / Fisher's Exact test. The existence of an association between intestinal and/or ganglion TB (accepted as a proxy for a suspected zTB case) and the exposures of interest was investigated by the estimates of the crude and adjusted odds ratio, with the respective 95% confidence intervals, using logistic regression. The distribution of suspected cases was presented in thematic maps. **Results:** After applying the criteria established for the study, 190,368 TB cases were included in all clinical forms. Among them: 134 were less than 15 years old and lived in municipalities with up to 20,000 inhabitants (group A); the others were 15 years old or over, with 1,238 rural workers (group B); 201 magarefes (group C); 1,012 resided in municipalities with up to 20,000 inhabitants and with herds infected by TB (group D); 2,776 South American immigrants (group E); and 160 African immigrants (group F). Groups B and F were the ones that presented the most similar characteristics to the zTB described in the literature. In group B, the highest proportions of cases of residents in municipalities with cases of TB in cattle and of the intestinal and peripheral ganglion forms were highlighted. While in the F group there was a higher proportion of cases with peripheral ganglionic form and HIV / TB co-infection. Groups A, C and D also presented distinct characteristics in relation to total TB cases and associated with TB, according to the literature, but less clearly. Group E did not present characteristics related to typical zTB cases. Among patients younger than 15 years of age, after adjustments, they were identified as factors associated with lymph node and/or intestinal TB, living in a municipality with lower rates of urbanization and with cases of TB in cattle according to official records. Among the patients aged 15 years and over, the associations with the

occupation of rural workers and magarefe stood out. The distribution of bovine herd types was extensive and cases of the disease were recorded in animals in practically all regions of the state. **Conclusions:** Human and animal TB surveillance data allowed the identification of groups of patients with characteristics associated with zTB, stressing the importance of applying the One Health proposal, as well as providing subsidies for the development of a component for zTB in TB surveillance in the state of São Paulo, as well as for research on the subject.

KEY WORDS: Human tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, risk groups, One Health.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A TUBERCULOSE ZOONÓTICA.....	21
2.1 IMPORTÂNCIA DAS ZOONOSES.....	21
2.2. ETIOLOGIA.....	22
2.3 PATOGENIA E CLÍNICA.....	23
2.4 TRANSMISSÃO	25
2.5 DIAGNÓSTICO	29
2.6 TRATAMENTO.....	31
2.6.1 Tuberculose multirresistente a drogas	32
2.7 EPIDEMIOLOGIA.....	35
2.7.1 Epidemiologia da Tuberculose no Brasil	36
2.7.2 Epidemiologia da Tuberculose zoonótica	38
2.7.3 Epidemiologia da tuberculose zoonótica no Brasil.....	44
2.7.4 Epidemiologia da tuberculose em rebanhos bovinos	45
2.8 PREVENÇÃO E CONTROLE	49
2.9 GENOTIPAGEM APLICADA A VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE ZOONÓTICA	51
2.10 VIGILÂNCIA E SAÚDE ÚNICA	52
3 OBJETIVOS	55
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	56
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	56
4.2 ÁREA DE ESTUDO	56
4.3 POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO	56
4.3.1 População de referência	56
4.3.2 População de estudo.....	57
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	57
4.4.1 Critérios de inclusão	57
4.4.2 Critérios de exclusão.....	57
4.5 DEFINIÇÕES E CONCEITOS	57
4.5.1 Definição das formas clínicas de tuberculose	57
4.5.2 Definição de caso de tuberculose pulmonar	58

4.5.3 Definição de caso de tuberculose miliar e disseminada.....	58
4.5.4 Definição de caso de tuberculose extrapulmonar	58
4.5.5 Definição de caso de tuberculose confirmado	58
4.5.6 Definição de grupos de pacientes com tuberculose que se apresentam como de risco potencial para infecção pelo <i>Mycobacterium bovis</i>	59
4.5.7 Definição de tuberculose monorresistente	61
4.5.8 Definição de tuberculose multirresistente.....	61
4.5.9 Definição de tuberculose polirresistente	61
4.5.10 Definição de perda de seguimento	61
4.6 FONTES DE DADOS	62
4.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	62
4.8 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS.....	63
4.9 ANÁLISE DOS DADOS	64
4.9.1 Análise descritiva.....	64
4.9.2 Estimativas das taxas de incidência	64
4.9.3 Investigação de fatores associados às formas intestinal e ganglionar da tuberculose	65
4.10 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL	65
4.10.1 Elaboração de mapas temáticos	65
4.11 FLUXOGRAMA RESUMITIVO DAS ETAPAS DO ESTUDO.....	66
5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	67
6 RESULTADOS.....	68
6.1 PACIENTES MENORES DE 15 ANOS DE IDADE.....	70
6.1.1 Análise descritiva.....	70
6.1.2 Distribuição espacial dos casos	77
6.1.3 Investigação de fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal.....	80
6.2 PACIENTES COM IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 15 ANOS	84
6.2.1 Análise descritiva.....	84
6.2.2 Distribuição espacial dos casos.....	98
6.2.3 Investigação de fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal.....	105
6.3 TUBERCULOSE EM BOVINOS	115
7 DISCUSSÃO	121
8 CONCLUSÕES	129

9 REFERÊNCIAS	131
ANEXOS	147
ANEXO 1	147
ANEXO 2	149
ANEXO 3	153
ANEXO 4	156
CURRÍCULOS LATTES	157
CURRÍCULO LATTES 1	157
CURRÍCULO LATTES 2	158

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
BAAR	Bacilos álcool-ácido resistentes
BCG	Bacilo <i>Calmette Guérin</i>
CBO	Classificação Brasileira de Ocupações
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EMB	Etambutol
EUA	Estados Unidos da América
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FSP	Faculdade de Saúde Pública
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH/IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano /Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
INH	Isoniazida
L	Litro (s)
mL	Mililitros (s) (10^{-3} litros)
MDR	Multirresistência
OIE	Organização Internacional de Epizootias - Organização Mundial de Saúde Animal

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia pela Polimerase)
pH	Potencial hidrogeniônico
PIB	Produto Interno Bruto
PNCEBT	Plano Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PNUD	Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento
PZA	Pirazinamida
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polimorphism</i>
RMP	Rifampicina
SAA/SP	Secretaria de Agricultura de Abastecimento do Estado de São Paulo
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análises de Dados
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
STATA	<i>Statistic Data Analysis</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBz	Tuberculose zoonótica
TB-WEB	Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose
USP	Universidade de São Paulo
WHO	<i>World Health Organization</i>
XDR	Resistência estendida

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da patogenia da tuberculose por <i>Mycobacterium bovis</i> no homem e possíveis desfechos.....	24
Figura 2 – Potenciais vias de transmissão do <i>Mycobacterium bovis</i> entre as diferentes espécies animais e o homem.....	26
Figura 3 – Esquema básico de tratamento anti-tuberculose para adultos e adolescentes.....	31
Figura 4 – Porcentagem de casos novos de tuberculose multirresistente às drogas, 2002-2018.....	34
Figura 5 – Porcentagem de casos de tuberculose multirresistente entre os casos de tuberculose previamente tratados, 2005-2018.....	34
Figura 6 – Taxas de incidência de tuberculose por 100.000 pessoas-ano no mundo, 2017....	36
Figura 7 – Taxa de incidência de tuberculose por 100.000 pessoas-ano. Brasil, 2008 a 2017.....	37
Figura 8 – Taxa de incidência de tuberculose por 100.000 pessoas-ano. Brasil, 2015.....	37
Figura 9 – Taxa de incidência de tuberculose por 100.000 pessoas-ano. São Paulo, 2012....	38
Figura 10 – Prevalência de tuberculose bovina por <i>Mycobacterium bovis</i> em bovinos e propriedades, segundo a região administrativa do estado de São Paulo, 2009.....	46
Figura 11 – Esquema incluindo objetivos e etapas seguidas nas análises dos dados.....	66
Figura 12 – Fluxograma representativo das etapas ordenadas de seleção dos grupos de risco.....	69
Figura 13 – Prevalência e percentual de pacientes examinados para HIV, dentre os pacientes com tuberculose menores de 15 anos de idade. Estado de São Paulo, 2006 a 2015.....	75
Figura 14 – Taxas médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas em pacientes menores de 15 anos de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	77
Figura 15 – Taxas médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose pelas formas clínicas ganglionar e/ou intestinal em pacientes menores de 15 anos de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	78
Figura 16 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas dos pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes (Grupo A), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	79

Figura 17 – Prevalência de coinfeção HIV/TB e percentual de pacientes examinados para HIV, dentre pacientes com tuberculose com 15 anos de idade ou mais. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	96
Figura 18 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas em pacientes com 15 anos ou mais de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	98
Figura 19 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose pelas formas clínicas ganglionar e/ou intestinal em pacientes com 15 anos ou mais de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	99
Figura 20 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas dos trabalhadores rurais (Grupo B), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	100
Figura 21 – Distribuição espacial dos números absolutos de tuberculose por todas as formas dos magarefes (Grupo C), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	101
Figura 22 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas em pacientes residentes em município com menos de 20.000 habitantes e com gado infectado (Grupo D), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	102
Figura 23 – Distribuição espacial dos números absolutos de tuberculose por todas as formas entre os imigrantes sul americanos (Grupo E), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	103
Figura 24 – Distribuição espacial dos números absolutos de tuberculose por todas as formas entre os imigrantes africanos (Grupo F), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.....	104
Figura 25 – Distribuição dos rebanhos bovinos destinados à produção de carne. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.....	111
Figura 26 – Distribuição dos rebanhos bovinos destinados à produção de leite. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.....	112
Figura 27 – Distribuição dos rebanhos bovinos destinados à produção mista de carne e leite. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.....	113
Figura 28 – Distribuição dos rebanhos bovinos para todas as finalidades. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.....	114

Figura 29 – Municípios com presença de rebanhos infectados pelo <i>Mycobacterium bovis</i> . Estado de São Paulo, 2011.....	115
Figura 30 – Número de propriedades com presença de bovinos infectados pelo <i>Mycobacterium bovis</i> . Estado de São Paulo, 2011.....	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relatos de transmissão inter-humana da tuberculose por <i>Mycobacterium bovis</i> no mundo.....	28
Tabela 2 – Classificação da resistência aos fármacos anti-tuberculose.....	33
Tabela 3 – Classificação do padrão de resistência do bacilo da tuberculose.....	33
Tabela 4 – Estudos de prevalência de casos de tuberculose em humanos por <i>Mycobacterium bovis</i> em países segundo os níveis de renda e desenvolvimento humano.....	40
Tabela 5 – Relatos de casos de tuberculose humana pelo <i>Mycobacterium bovis</i> no mundo...	42
Tabela 6 – Estimativas de casos incidentes e de óbitos, com os respectivos intervalos de confiança, por Tuberculose zoonótica associada ao <i>Mycobacterium bovis</i> em diferentes continentes.....	43
Tabela 7 – Prevalência de tuberculose em animais e propriedades segundo regiões estudadas. São Paulo, 2012-2013.....	47
Tabela 8 – Grupos ocupacionais de risco considerados como populações humanas de risco para infecção pelo <i>Mycobacterium bovis</i> e sua designação na Classificação Brasileira de Ocupações (CBO).....	60
Tabela 9 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo características sócio-demográficas. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	71
Tabela 10 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo características do município de residência e local de nascimento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	72
Tabela 11 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo forma clínica. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	73
Tabela 12 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo critério diagnóstico, tipo do caso e aspectos relativos ao tratamento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	74
Tabela 13 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade e os pacientes classificados como do grupo A, segundo comorbidades. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	75
Tabela 14 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de	

idade, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo a evolução e o desfecho do tratamento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....76

Tabela 15 – Investigação de fatores sociodemográficos e grupos de risco associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes menores de 15 anos de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....81

Tabela 16 – Investigação de fatores diagnósticos, de tratamento e comorbidades associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes menores de 15 anos de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....82

Tabela 17 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco A, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes menores de 15 anos de idade no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....83

Tabela 18 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo características sóciodemográficas. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....89

Tabela 19 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo características do município de residência e local de nascimento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....90

Tabela 20 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo forma clínica. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....91

Tabela 21 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo critério diagnóstico, tipo do caso e aspectos relativos ao tratamento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....92

Tabela 22 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo comorbidades. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....94

Tabela 23 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo evolução do quadro do paciente (internações e desfechos). Estado de São Paulo, de 2006 a

2015.....	95
Tabela 24 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com privação de liberdade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	97
Tabela 25 – Investigação de fatores sociodemográficos e grupos de risco associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes com 15 anos ou mais de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	106
Tabela 26 – Investigação de fatores diagnósticos, de tratamento e comorbidades associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes com 15 anos ou mais de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	107
Tabela 27 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco B, dos trabalhadores rurais, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	110
Tabela 28 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco C, dos magarefes, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	111
Tabela 29 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco D, dos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	112
Tabela 30 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco E, dos imigrantes sul americanos, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	113
Tabela 31 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco F, dos imigrantes africanos, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.....	114

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das mais antigas doenças a atingir a humanidade e permanece nos dias de hoje como um grande problema de saúde pública, acometendo aproximadamente 10 milhões de pessoas a cada ano e situando-se entre as dez principais causas de morte em todo o mundo (WHO, 2018). Nos países de alta renda, a maioria dos casos de TB está concentrada nos grandes centros urbanos, ligada às precárias condições sociais e atingindo especialmente os seguimentos mais vulneráveis da população. Além disso, o advento da AIDS e o aparecimento de bacilos resistentes às drogas utilizadas no tratamento contribuíram para tornar mais desfavorável este cenário (WHO, 2011).

O gênero *Mycobacterium* spp. inclui o agente etiológico da doença, o *Mycobacterium tuberculosis*, que possui como forma clínica mais comum a TB pulmonar. Mas também inclui várias espécies de micobactérias que podem causar a TB em humanos e animais, como o *Mycobacterium bovis*, historicamente associado à forma extrapulmonar em crianças e adolescentes, geralmente devido ao consumo de leite não pasteurizado de vacas infectadas (LOBUE *et al.*, 2010; THOEN, *et al.* 2006).

Na Inglaterra e País de Gales, entre 1901 e 1932, a infecção pelo *M. bovis* estava associada a 91% dos casos de linfadenites cervicais tuberculosas e 28% dos casos de meningite tuberculosa em crianças menores de cinco anos de idade (GRANGE e YATES, 1994). Entretanto, com a ampla utilização da pasteurização do leite, em boa parte do globo no correr do século XX, sua prevalência declinou drasticamente (de la RUA-DOMENECH, 2006). Atualmente, técnicas moleculares sugerem a importância da transmissão aerógena entre humanos, até recentemente pouco discutida (FRITSCH, 2004; de la RUA-DOMENECH, 2006; OLEA-POPELKA *et al.*, 2017).

A TB pelo *M. bovis* (TBz) é uma doença zoonótica com cadeia de transmissão complexa que inclui a circulação do agente entre animais domésticos e selvagens, podendo também infectar o homem (O'REILLY e DABORN, 1995). Estima-se que em 2015 tenha ocorrido, em todo o globo, 149.000 casos novos de TBz em humanos, a maior parte deles na África e no Sudeste Asiático (WHO, 2016). No entanto, tais dados são seguramente subestimados, pois as técnicas laboratoriais aplicadas ao seu diagnóstico para diferenciação das distintas espécies de micobactérias nem sempre estão disponíveis, o que torna difícil ou impossível em muitos países estimar com acurácia a prevalência de TB pelo *M. bovis*,

sobretudo naqueles de baixa renda (de la RUA-DOMENECH, 2006; OLEA-POPELKA *et al.*, 2017).

Na área animal, a ocorrência da TB zoonótica em rebanhos ainda é relevante por suas implicações econômicas, pois diminui sua produtividade, à medida que aumenta a mortalidade e as restrições nas exportações (AMANFU, 2006). A TB em bovinos encontra-se principalmente em países de baixa e média renda e em criações intensivas, como em bovinos leiteiros. Por outro lado, os países de alta renda reduziram drasticamente a prevalência de *M. bovis* em animais, através de programas de controle e erradicação, inspeção de carnes e pasteurização do leite (AMANFU, 2006).

A importância do tema tem chamado a atenção das autoridades sanitárias internacionais, especialmente na última década, que a incluem entre as doenças infecciosas negligenciadas (WHO, 2005; MAUDLIN *et al.*, 2009; WHO, 2014) de caráter reemergente (EL-SAYED *et al.*, 2016). Devido a esse cenário, a Organização Mundial de Saúde (OMS) colocou em pauta, entre os grandes desafios de saúde pública, o melhor entendimento da TBz em humanos e propõe o diagnóstico e tratamento todos os casos de TB, incluindo o de pessoas afetadas pelo *M. bovis*, dando destaque para a TBz na proposta “O fim de TB” (WHO, 2015; WHO, 2017).

2 REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A TUBERCULOSE ZOONÓTICA

2.1 IMPORTÂNCIA DAS ZOONOSES

Mais de 60% das doenças infecciosas causadas no homem são compartilhadas com os animais. As zoonoses representam a maior parte das doenças infecciosas emergentes identificadas nos últimos 70 anos, o que pode ser entendido como parte do comportamento desses patógenos e de sua evolução (KARESH *et al.*, 2012).

O aumento da demanda por alimento impulsionado pelo crescimento populacional cria condições para a ampliação do risco das zoonoses, especialmente as transmitidas por alimento. Esses patógenos, uma vez estabelecidos na população de animais de produção podem favorecer surtos na população humana, fato verificado, especialmente, em países de baixa e média renda (KARESH *et al.*, 2012).

2.2. ETIOLOGIA

O gênero *Mycobacterium* inclui parasitas obrigatórios e saprófitas e contém mais de 140 espécies, que estão separadas em três grandes grupos: complexo *M. tuberculosis* que inclui todas as micobactérias causadoras de TB em mamíferos, com exceção do *M. avium*; *M. leprae* agente etiológico da hanseníase; e o grupo das micobactérias não tuberculosas, referidas como micobacterioses (GRANGE E YATES, 1986; O'REILLY e DABORN, 1995; JAGIELSKI *et al.*, 2014).

O grupo do complexo *M. tuberculosis* é caracterizado por apresentar 99,9% de similaridade no genoma e idênticas sequências de RNAr 16S. Este é composto por *M. tuberculosis*, *M. africanum* subtipos I e II, *M. canettii* (patógenos exclusivos do ser humano), *M. microti* (patógeno de roedores), *M. caprae* (cabras e ovelhas), *M. pinnipedii* (focas e leões marinhos) e o atenuado *M. bovis* Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) estirpe vacinal, além do próprio *M. bovis*, agente etiológico da TB bovina e da TB humana zoonótica (SMITH *et al.*, 2006; WIRTH *et al.*, 2008; JAGIELSKI *et al.*, 2014; EL-SAYED *et al.*, 2016). Nos últimos 10 anos, novos membros do complexo têm sido descritos (TORTOLI, 2014): o *M. orygis* (van INGEN *et al.*, 2012), o *M. mungi* (ALEXANDER *et al.*, 2010), o bacilo “dassie” (PARSONS *et al.*, 2008), *M. suricattae* (PARSONS *et al.*, 2013) e o bacilo do Chimpanzé (COSCOLLA *et al.*, 2013).

Dentre as espécies de animais em que o *M. bovis* já foi descrito encontram-se espécies domésticas, como cabras, porcos, ovelhas, cavalos, cães e gatos, e também espécies selvagens como raposas, cervídeos, bisontes, búfalos, texugos, gambás, lebres, doninhas, antílopes, camelos, lhamas, alpacas, javalis, martas, ratos, antas, alces, elefantes, rinocerontes, esquilos, lontras, focas, toupeiras, guaxinins, coiotes, leões, tigres, leopardos, lince e primatas não-humanos (O'REILLY e DABORN, 1995; BROUGHAN *et al.*, 2013; EL-SAYED *et al.*, 2016). Essa ampla distribuição de potenciais reservatórios expressa a complexidade de sua cadeia de transmissão e consequente dificuldade de controle.

O *M. bovis* é um bacilo microaerófilo, imóvel, não apresenta esporos ou cápsula, é delgado, medindo 1,5 a 4μ de comprimento, por 0,2 a 0,6μ de largura e possui a parede celular rica em lipídios, caracterizando-o como um bacilo álcool-ácido-resistente -BAAR, ou seja, na coloração de Ziehl-Nielsen, quando corado pela fucsina a quente, não se decora pelo álcool clorídrico (COLLINS *et al.*, 1982).

2.3 PATOGENIA E CLÍNICA

A patogenia da TB pelo *M. bovis* no homem e no bovino é a mesma. A imunidade para esse agente é caracterizada como uma resposta imune celular, onde macrófagos infectados induzem a formação de granulomas de tamanhos variados, em muitos casos confluentes, formando lesões cavitárias com expectoração de material caseoso rico em bacilos (O'REILLY e DABORN, 1995; WEDLOCK *et al.*, 2002).

A partir do momento em que os bacilos forem confinados no interior dos granulomas, estabelece-se a infecção TB latente. Em alguns pacientes, os bacilos da tuberculose superam as defesas do sistema imunológico e começam a se multiplicar, resultando na progressão para a doença e atingindo os tecidos e órgãos mais distantes via corrente sanguínea ou linfática. Este processo pode ocorrer logo após ou muitos anos depois da primeira infecção (LOBUE *et al.*, 2010). O bacilo pode permanecer no interior do macrófago ou do *caseum* em estado de latência ou de atividade metabólica extremamente reduzida. Esta persistência bacteriana, após o tratamento de um paciente, explica a reativação de um foco tuberculoso considerado curado (GRANGE e YALES, 1994; LOBUE *et al.*, 2010). A Figura 1 traz resumidamente a patogenia da TB no homem.

Fonte: adaptado de GRANGE e YALES, 1994.

Figura 1 – Esquema da patogênese da tuberculose por *Mycobacterium bovis* no homem e possíveis desfechos.

De maneira semelhante à infecção pelo *M. tuberculosis*, apenas uma pequena parcela dos expostos ao *M. bovis* irá desenvolver a TB humana zoonótica. No geral, a doença ativa ocorre pela reativação da infecção latente por imunossupressão (PÉREZ-LAGO *et al.*, 2014), frequentemente associada ao estresse ou a idade avançada em decorrência da imunosenescência (MODA *et al.*, 1996), ou ainda na infecção pelo vírus HIV (LOBUE *et al.*, 2010), podendo ocorrer, inclusive, em pacientes já tratados (MAJOOR *et al.*, 2011).

A via de penetração da infecção influencia o sítio da lesão primária (DURR *et al.*, 2013). A literatura diverge quanto à forma clínica mais comum de apresentação do *M. bovis* em humanos, alguns autores encontraram maior prevalência da forma extrapulmonar (GRANGE e YATES, 1994; KAZWALA *et al.*, 2001; HLAVSA, *et al.*, 2008), outros destacam a forma pulmonar como a mais comum (COUSINS e DAWSON, 1999; RODRÍGUEZ *et al.*, 2009). Em alguns casos, ambas as formas podem estar associadas (GALLIVAN *et al.*, 2015). Na forma extrapulmonar, todos os órgãos podem ser acometidos pelo *M. bovis*, sendo que os mais acometidos são: linfonodos, sistema genito-urinário, ossos, articulações, intestinos, peritônio e sistema nervoso central (DURR *et al.*, 2013).

A TB humana associada ao *M. bovis* é indistinguível da provocada pelo *M. tuberculosis*, seja sob o aspecto clínico-radiológico e da anatomopatologia (de la RUA-DOMENECH, 2006), ou mesmo pela gravidade (BILAL *et al.*, 2010). Alguns estudos indicam maior letalidade entre pacientes infectados por *M. bovis* em comparação com aqueles infectados por *M. tuberculosis*, possivelmente devido à maior frequência de tuberculose miliar e do sistema nervoso central (MAJOOR *et al.*, 2011), maior mortalidade em pacientes co-infectados pelo HIV (LOBUE e MOSER, 2005), ou mesmo à presença de resistência a drogas ou barreiras adicionais ao acesso do tratamento (RODWELL *et al.*, 2008). No entanto, as evidências disponíveis são fracas e essas hipóteses ainda precisam ser confirmadas.

No bovino, os principais órgãos acometidos são pulmões, linfonodos regionais, faríngeos e mesentéricos, podendo atingir praticamente todos os órgãos quando da generalização do processo (O'REILLY e DABORN, 1995). Os bacilos eliminados na forma de aerossol dos pulmões representam a maior e mais eficiente fonte de infecção para os bovinos. Estudos experimentais conduzidos no Reino Unido demonstraram que 6 a 10 bacilos que penetrem pela via intratraqueal podem resultar na TB em bovinos (de la RUA-DOMENECH, 2006).

2.4 TRANSMISSÃO

A transmissão do *M. bovis* para humanos pode ocorrer por diversas vias (figura 2). Quando a infecção ocorre por via digestiva, pela ingestão de leite contaminado, temos geralmente a forma extrapulmonar da TB. Esse é principal modo de transmissão da TB zoonótica para o homem, especialmente em países onde o controle sanitário do leite não existe ou existe com cobertura insuficiente (de la RUA-DOMENECH, 2006).

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Figura 2 – Potenciais vias de transmissão do *Mycobacterium bovis* entre as diferentes espécies animais e o homem.

Até o século passado, a TB por *M. bovis* se manifestava principalmente em crianças, causando escrofulose (linfadenite cervical) e tuberculose intestinal (GRANGE e YATES, 1994, WEDLOCK *et al.*, 2002). A transmissão por meio da ingestão de leite cru ou derivados contaminados é relevante em regiões onde esta prática ainda existe (MODA *et al.*, 1996; THOEN *et al.*, 2006; UNE E MORI, 2007).

A inativação do *M. bovis* no processo de fabricação de queijos com leite cru não é garantida (de la RUA-DOMENECH, 2006), criando condições para que este alimento atue como veículo de transmissão para populações urbanas (SILVA *et al.*, 2013; LANIADO-LABORÍN *et al.*, 2014). A detecção do *M. bovis* em queijos tem sido registrada tanto em países de média renda como Brasil e México (HARRIS *et al.*, 2007; CEZAR *et al.*, 2016), como naqueles de alta renda como os Estados Unidos (KINDE *et al.*, 2007; GOULD *et al.*, 2014). Vale salientar que os queijos feitos com leite cru são produtos importantes e tradicionais da agricultura familiar em ampla gama de países (KINDE *et al.*, 2007). A ingestão de carne bovina contaminada não é apontada como veículo de transmissão para a TB

humana pelo *M. bovis*, ao menos onde é submetida à cocção, pois é rara a presença do bacilo na musculatura (de la RUA-DOMENECH, 2006). Por prudência, entretanto, a inspeção sanitária faz a condenação parcial ou total das carcaças com lesões de TB (BRASIL, 2017b).

A infecção por via aerógena ocorre quando os indivíduos suscetíveis inalam os bacilos originados de bovinos infectados e estes alcançam os alvéolos dos pulmões (WEDLOCK *et al.*, 2002; LOBUE *et al.*, 2010). Um número pequeno, que resiste a inativação, começa a se multiplicar no meio intracelular e são liberados quando os macrófagos morrem. Esses bacilos podem se espalhar através da corrente sanguínea ou linfática aos tecidos e órgãos mais distantes (LOBUE *et al.*, 2010).

Há evidências de que o homem possa atuar como fonte de infecção, mediante a transmissão do *M. bovis* de homem-homem e de homem-bovino (FRITSCHÉ *et al.*, 2004; de la RUA-DOMENECH, 2006). O isolamento de *M. bovis* do escarro humano indica seu potencial como fonte de infecção, especialmente em ambientes fechados. A maioria dos relatos de transmissão inter-humana do *M. bovis* tem sido registrada em países de alta renda (tabela 1), possivelmente pela maior quantidade de estudos.

Tabela 1 – Relatos de transmissão inter-humana da tuberculose por *Mycobacterium bovis* no mundo.

País do estudo	Características dos casos relatados	Provável hipótese de transmissão inter-humana	Referência
Estados Unidos	Paciente 1: Nascido no México, trabalhou em fazenda de laticínios, consumia frequentemente de leite cru. Paciente 2: Nascida nos Estados Unidos, hispânica, nunca viajou para fora dos Estados Unidos, sem histórico de consumo de laticínios crus.	Transmissão aerógena pelo comparecimento comum na mesma Igreja (único vínculo entre o paciente 1 e 2).	BUSS <i>et al.</i> , 2016
França	Paciente 1: Nascido na França, trabalhou em abatedouros por 17 anos. Paciente 2: Nascida na França, filha do paciente 1, sem histórico de contato com rebanhos bovinos. Ambos imunocompetentes.	Transmissão de pai para filha.	SUNDER <i>et al.</i> , 2009
	Paciente 1: trabalhou em abatedouro durante anos. Paciente 2: mãe do paciente 1.	Exposição ocupacional levou a contaminação do filho por carcaças infectadas seguida por uma transmissão pessoa-a-pessoa do filho para a mãe. A mãe provavelmente reativou a tuberculose pelo seu estado imunocomprometido.	BOURGOIN <i>et al.</i> , 2015
	Paciente 1: criança nascida em Chad, África. Paciente 2: Mãe do paciente 1, também nascida em Chad, infectada pelo HIV. Ambas haviam chegado à França há um ano.	Transmissão de filha para mãe ou mãe para filha a partir de uma possível contaminação em Chad.	GODREUIL <i>et al.</i> , 2010
Reino Unido	Cluster urbano de seis pacientes. Todos nascidos no Reino Unido. Quatro pacientes possuíam fatores predisponentes para tuberculose, os outros dois eram imunocompetentes.	A explicação mais provável foi que uma pessoa tornou-se infectada por transmissão zoonótica e que uma série de transmissões inter-pessoas ocorreram. Aparentes contatos sociais transitórios entre os pacientes foram observados, apesar de não ter sido vista aparente transmissão com seus familiares.	EVANS <i>et al.</i> , 2007
Espanha	Paciente 1: histórico de não exposição a animais. Baciloscopia negativa. Paciente 2: alto risco de exposição a animais com baciloscopia positiva.	Ambos os pacientes residiam na mesma aldeia (do inglês <i>village</i>).	PALACIOS <i>et al.</i> , 2016
Argentina	Paciente 1: trabalhou em um matadouro. Paciente 2: filha do paciente 1, sem histórico de contato com animais.	Transmissão inter-humana de pai para filha, convivência na mesma casa.	ETCHECHOURY <i>et al.</i> , 2010

O papel dos animais como reservatório e fonte de infecção merece destaque, uma vez que a presença do *M. bovis* nos rebanhos bovinos constitui um risco de transmissão para o homem, o que o torna um patógeno de interesse para áreas rurais, sobretudo em países de baixa e média renda (KAZWALA *et al.*, 2001). Há evidências na literatura de que o bacilo bovino é transmitido de homem-a-bovino, e que o homem é uma potencial fonte de transmissão do bacilo da TB bovina (COLLINS *et al.*, 1982; FRITSCHÉ *et al.*, 2004). Além disso, a transmissão entre humanos e animais domésticos não bovinos também tem sido descrita (SHRIKRISHNA *et al.*, 2009; RAMDAS *et al.*, 2015).

Destaca-se ainda a disseminação natural do *M. bovis* que pode ocorrer entre animais domésticos e selvagens (de la RUA-DOMENECH, 2006). Outra possível via de infecção é a percutânea através de cortes e abrasões na pele ao manipular carcaças de animais com TB (GRANGE *et al.*, 1988), especialmente aqueles profissionais que não usam equipamentos e roupas indicadas para evitar a infecção (SA'IDU *et al.*, 2015).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da TB é baseado na clínica e em exames laboratoriais. A baciloscopia direta do escarro é o método prioritário e indicado para pacientes sintomáticos respiratórios, sendo uma técnica rápida, de baixo custo e amplamente usada em países de baixa e média renda (THOEN *et al.*, 2006; BRASIL, 2010). A cultura do escarro ou de outras secreções é indicada para os negativos ao exame direto do escarro, para o diagnóstico de formas extrapulmonares, para casos suspeitos com dificuldade de obtenção de amostras e para casos suspeitos de infecções causadas por micobactérias não tuberculosas (BRASIL, 2010).

Cabe enfatizar que a cultura apresenta uma sensibilidade maior que a baciloscopia. Enquanto que para a baciloscopia de escarro ser positiva, são necessários 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro (mL) do *M. bovis*, a cultura é capaz de detectar apenas 10 bacilos por mL de material concentrado e digerido (ABRAHÃO *et al.*, 1998).

A prevalência da infecção pelo *M. bovis* em populações humanas não é estimada rotineiramente na maioria dos países, uma vez que os métodos corriqueiros utilizados para o diagnóstico em humanos não permitem distingui-la daquela causada pelo *M. tuberculosis*, sendo este o maior obstáculo enfrentado para a melhor estimativa da ocorrência da infecção pelo *M. bovis* em seres humanos (ASHFORD *et al.*, 2001). Devido à semelhança do quadro clínico, tratamento e prognóstico da infecção no homem pelo *M. bovis* e *M. tuberculosis*, e ao fato de que, laboratorialmente, o isolamento do *Mycobacterium* spp, chega apenas até o

complexo *M. tuberculosis*, as duas espécies acabam não sendo diferenciadas (BRASIL, 2002).

Para a identificação da TB humana pelo *M. bovis* é necessário o seu isolamento em cultura associada a testes bioquímicos (WARREN *et al.*, 2006) ou sua identificação por meio da Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) ou ainda sequenciamento genético de isolados em cultura (WHO, 2017). Muitos países não possuem a capacidade rotineira de conduzir essas análises, por serem procedimentos mais caros, estando mais acessíveis em países de alta renda (WARREN *et al.*, 2006, WHO, 2017). No entanto, mesmo nesses países existem limitações, pois os laboratórios de saúde pública nem sempre contam com meios de cultura adequados ao seu isolamento (de la RUA-DOMENECH, 2006; CHAVADI *et al.*, 2009; KEATING *et al.*, 2005). Uma indicação clara é a verificação de que em países onde tradicionalmente utiliza-se o meio *Stonebrink* (ideal para o crescimento do *M. bovis*), isola-se um número relativamente mais alto do *M. bovis* do que naqueles onde este meio de cultura não é utilizado (de KANTOR *et al.*, 2008).

O meio de cultura indicado para o isolamento do *M. bovis* é o de *Stonebrink*, produzido a base de gema de ovo, considerado como padrão ouro para o isolamento desse microrganismo em amostras clínicas de tecido, escarro, leite, sangue e amostras ambientais (O'REILLY e DABORN, 1995; de la RUA-DOMENECH, 2006). Ao contrário do *M. tuberculosis*, o *M. bovis* tem dificuldade de crescimento em meios glicerinados, sendo o ideal é substituir o glicerol por *sodium piruvato*. O tempo de crescimento é em média, de 24 a 40 dias para ser visível (O'REILLY e DABORN, 1995).

Por outro lado, o *M. tuberculosis* é usualmente isolado no meio *Löwenstein-Jensen*, que possui 0,75% de glicerina. Como, na maioria dos países não se usa, de rotina, o meio de *Stonebrink* para o diagnóstico de TB em humanos, é aceitável a hipótese de que os casos associados ao *M. bovis* estejam subestimados (O'REILLY e DABORN, 1995).

Outros exames são auxiliares como o exame radiológico, tomografia computadorizada do tórax e a broncoscopia. O exame histológico e citológico deve ser realizado nas formas extrapulmonares. A prova tuberculínica auxilia no diagnóstico da TB e é indicada para pessoas não vacinadas com BCG e indivíduos infectados pelo HIV (BRASIL, 2010).

Uma alternativa recentemente introduzida para o diagnóstico, é o ensaio GeneXpert MTB/RIF, um PCR em tempo real, rápido, de alta sensibilidade tanto para casos de TB pulmonar como extrapulmonar, e que permite a identificação da resistência à rifampicina

(BOEHME *et al.*, 2010). Entretanto, o teste também não faz a diferenciação entre espécies de micobactérias (THOEN *et al.*, 2006; ZMAK *et al.*, 2013; GHARIANI *et al.*, 2015).

Cabe salientar que os clínicos geralmente não suspeitam do envolvimento do *M. bovis* em casos isolados de TB (de la RUA-DOMENECH, 2006) ou em coinfeção com o *M. tuberculosis* (SILVA *et al.*, 2013). PRASAD *et al.* (2005) demonstrou que 8,7% dos casos de TB extrapulmonar correspondiam a infecções mistas entre *M. bovis* e *M. tuberculosis*. Este estudo, realizado na Índia, incluiu pacientes clinicamente suspeitos de forma extrapulmonar de TB, abrangendo adultos e crianças atendidos em clínicas; os dados analisados abrangiam 192 biópsias de tecido e 139 fluidos corporais.

2.6 TRATAMENTO

Para tratamento da TB por *M. tuberculosis* recomenda-se o esquema básico de tratamento da TB, que consiste em uma primeira fase de isoniazida (INH), rifampicina (RMP), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB), seguida por uma fase de manutenção com INH e RMP, conforme ilustrado na figura 3 (BRASIL, 2010).

Regime	Fármacos e doses em mg	Faixa de peso	Unidades/dose	Meses
2RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275	20 a 35kg 36 a 50kg >50kg	2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos	2
4RH Fase de manutenção	RH^a 300/200 ou 150/100	20 a 35kg 36 a 50kg >50kg	1 cápsula 300/200 1 cápsula 300/200 + 1 cápsula 150/100 2 cápsulas 300/200	4

Legenda: R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol.

Fonte: BRASIL, 2010.

Figura 3 – Esquema básico de tratamento anti-tuberculose para adultos e adolescentes.

Nos casos de retratamento por recidiva ou retratamento após perda de seguimento, preconiza-se a solicitação de cultura, identificação e teste de sensibilidade antes de iniciar o tratamento, sendo os pacientes encaminhados para as unidades de referência (BRASIL, 2010). Apesar do *M. bovis* ser naturalmente resistente à PZA, acredita-se que a doença seja controlada pela ação combinada das outras três drogas já usadas para o tratamento do *M. tuberculosis* (SCHULTSZ *et al.*, 1996; de KANTOR *et al.*, 2010). Na prática, os pacientes são tratados com o protocolo padrão para o *M. tuberculosis*, omitindo a PZA (BILAL *et al.*,

2010). Alguns autores sugerem que a resistência à PZA pode comprometer a efetividade do tratamento, com consequências fatais (ALLIX-BÉGUEC *et al.*, 2010), inclusive aumentando a pressão seletiva para o desenvolvimento de resistência aos outros medicamentos antituberculosos (WHO, 2017).

A PZA é classificada como a droga anti-tuberculosa de primeira linha. Diferente dos antibióticos convencionais que são ativos principalmente no crescimento bacteriano, a pirazinamida tem sido relatada por destruir pelo menos 95% da população de *M. tuberculosis* que persiste no pH ácido dos macrófagos. Além disso, a PZA é incluída no esquema com a finalidade de reduzir a duração do tempo de tratamento quimioterápico da TB (ZHANG e MITCHISON, 2003; YOUNOSSIAN *et al.*, 2005).

Os efeitos adversos pelo uso da PZA são: uremia, hepatotoxicidade, disúria, artralgia e anemia sideroblástica. Assim, devido a essa resistência natural do *M. bovis*, é necessária a identificação completa dessas micobactérias potencialmente envolvidos para permitir o tratamento apropriado do paciente, uma vez que se recomenda estender por mais três meses de INH e RMP além dos seis meses previstos para o pelo tratamento padronizado, com a finalidade de reduzir o risco de falha (ZHANG e MITCHISON, 2003; YOUNOSSIAN *et al.*, 2005; de KANTOR *et al.*, 2010). A interrupção precoce do tratamento favorece a recidiva da tuberculose (BRASIL, 1994).

O tipo “selvagem” de *M. bovis* é sensível à maioria dos outros antibióticos usados para tratar a TB: estreptomicina, ofloxacina e etionamida (PARREIRAS *et al.*, 2004; ROMERO *et al.*, 2007). Entretanto, está mais frequentemente associado à resistência à estreptomicina do que o *M. tuberculosis*, possivelmente como resultado do uso do antibiótico no gado bovino (BOBADILLA-DEL VALLE *et al.*, 2015).

2.6.1 Tuberculose multirresistente a drogas

A resistência do *M. tuberculosis* e do *M. bovis* a uma droga ou a multirresistência tem sido descrita em todo o mundo. A resistência é originada por mutações cromossômicas nos genes que codificam alvos nas drogas, esses casos são extremamente difíceis de curar e o tratamento necessário é muito mais tóxico e oneroso. O acúmulo sequencial de mutações em muitos genes alvo leva ao desenvolvimento de cepas multirresistentes (GUTIÉRREZ *et al.*, 1997). As principais causas do surgimento da resistência adquirida são: esquemas

inadequados de tratamento; uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou falta temporária de medicamentos e abandono do tratamento (BRASIL, 2011).

A resistência aos fármacos anti-TB pode ser classificada de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 – Classificação da resistência aos fármacos anti-tuberculose.

Classificação	
Resistência natural	Surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo
Resistência primária	Verifica-se em pacientes nunca tratados para tuberculose contaminados por bacilos previamente resistentes
Resistência adquirida ou secundária	Verifica-se em pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos

Fonte: BRASIL, 2011.

De acordo com o padrão de resistência do bacilo da tuberculose identificado pelo teste de sensibilidade, classificam-se as resistências de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3 – Classificação do padrão de resistência do bacilo da tuberculose.

Classificação	
Monorresistência	Resistência a um fármaco anti-tuberculose
Polirresistência	Resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto a associação rifampicina e isoniazida
Multirresistência (MDR)	Resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida
Resistência extensiva (XDR – do inglês, <i>extensively drug resistant</i>)	Resistência a rifampicina e isoniazida acrescida a resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina)

Fonte: BRASIL, 2011.

Globalmente, estima-se que, em 2017, 3,5% dos novos casos de TB e 18% dos casos tratados previamente sejam de TB multirresistente (WHO, 2018). As proporções de casos novos e dos previamente tratados estão apresentados nas figuras 4 e 5 respectivamente.

Fonte: WHO, 2018.

Figura 4 – Porcentagem de casos novos de tuberculose multirresistente às drogas, 2002-2018.

Fonte: WHO, 2018.

Figura 5 – Porcentagem de casos de tuberculose multirresistente entre os casos de tuberculose previamente tratados, 2005-2018.

Há diversos relatos sobre cepas de *M. bovis* resistentes a drogas pelo mundo. Na Europa, casos de monorresistência (BILAL *et al.*, 2010) e também casos de multirresistência foram descritos (GUERRERO *et al.*, 1997). No México, cepas multirresistentes também foram identificadas (LANIADO-LABORÍN *et al.*, 2014).

A origem de cepas multirresistentes às drogas ainda não é bem conhecida, entretanto sugere-se transmissão nosocomial (ROMERO *et al.*, 2006). Acredita-se que as fontes sejam indivíduos infectados uma vez que os surtos de multirresistência até então relatados, são exclusivamente pulmonares e que as drogas caracterizadas na resistência não são as usadas na prática da medicina veterinária, além disso, a exposição ocupacional não foi fator de risco nos casos estudados (LANIADO-LABORÍN *et al.*, 2014).

Métodos moleculares como o RFLP e a técnica de *spoligotyping* têm sido utilizados de forma mais intensiva para identificar cepas bem caracterizadas como multirresistentes (GUTIÉRREZ *et al.*, 1997). O teste de sensibilidade é utilizado atualmente para monitorar a sensibilidade às drogas (BRASIL, 2011).

Merece também atenção especial à ocorrência de surtos de TB humana pelo *M. bovis*. Vários autores descreveram a transmissão nosocomial de cepas multidroga-resistentes (MDR) envolvendo hospitais espanhóis (BLAZQUEZ *et al.*, 1997; GUERRERO *et al.*, 1997; RIVERO *et al.*, 2001) que, posteriormente, disseminaram-se para a Holanda (SAMPER *et al.*, 1997) e Canadá (LONG *et al.*, 1999). Outros surtos também foram descritos nos Estados Unidos (NITTA *et al.*, 2002), na Escócia (HUGUES *et al.*, 2003) e mais recentemente no México (VAZQUEZ-CHACON *et al.*, 2015).

2.7 EPIDEMIOLOGIA

Em 2017, estima-se que tenham ocorrido 10 milhões de casos incidentes de TB no mundo com taxa de incidência em torno de 133 casos por 100.000 pessoas-ano. Nos últimos anos, a incidência tem caído lentamente, em uma média de 2,0% por ano. Estima-se que a maior proporção dos casos ocorra no sudeste asiático (44%), na África (25%) e no pacífico ocidental (18%) (Figura 6). Em relação à mortalidade, foram estimadas 1,3 milhões de mortes por TB em 2017 entre pacientes HIV-negativos e um adicional de 300.000 mortes entre os HIV-positivos (WHO, 2018).

Fonte: WHO, 2018.

Figura 6 – Taxas de incidência de tuberculose por 100.000 pessoas-ano no mundo, 2017.

2.7.1 Epidemiologia da Tuberculose no Brasil

Em 2017, foram notificados 69.569 casos novos e 13.347 casos de retratamento de tuberculose no Brasil. No período de 2008 a 2017, a taxa de incidência da doença apresentou um declínio médio anual de -1,6%, passando de 39,0/100.000 pessoas-ano em 2008 para 33,5/100.000 pessoas-ano em 2017 (figura 7) (BRASIL, 2018). Cabe ressaltar que as taxas médias de incidência de TB variam amplamente no país (Figura 8) (BRASIL, 2017a). No período de 2007 a 2016, a taxa de mortalidade por TB no Brasil apresentou redução média anual de 2,0%, passando de 2,6/100.000 pessoas-ano em 2007 para 2,1/100.000 pessoas-ano em 2016. Apesar dessa redução, em 2016, o Brasil ainda registrou 4.426 óbitos por TB como causa básica de morte (BRASIL, 2018).

Fonte: BRASIL, 2014.

Figura 9 – Taxa de incidência de tuberculose por 100.000 pessoas-ano. São Paulo, 2012.

2.7.2 Epidemiologia da Tuberculose zoonótica

A TB humana pelo *M. bovis* merece maior destaque, sobretudo, em grupos ocupacionais de maior exposição à doença, como pessoas com exposição ocupacional ao gado, incluindo trabalhadores rurais (tratadores de rebanhos e ordenadores), trabalhadores da indústria de carne (açougueiros, pessoal de matadouros e frigoríficos), médicos veterinários e zootecnistas; membros da comunidade rural, que vivem em íntimo contato com seus animais e onde o acesso à alimentação segura, serviços de saúde, serviços veterinários podem ser insuficientes; além de crianças por serem mais susceptíveis a consumir leite não pasteurizado (BRUNINI-SOBRINHO, 1988; DANKNER *et al.*, 1993; de la RUA-DOMENECH, 2006; TWOMEY *et al.*, 2010; ADESOKAN *et al.*, 2012; TORRES-GONZALEZ *et al.*, 2013; KHATTAK *et al.*, 2016; WHO, 2017; VAYR *et al.*, 2018). O sexo masculino possui maior risco de infecção com a TB zoonótica devido ao seu maior contato com o bovino tanto em fazendas como em abatedouros (DURR *et al.*, 2013).

O contato físico entre humanos e animais potencialmente infectados ocorre especialmente naqueles locais onde essa relação é parte da vida cotidiana das pessoas (de la RUA-DOMENECH, 2006). Além disso, há de se considerar que a incidência de infecção por *M. bovis* em humanos será mais alta em áreas rurais com rebanhos infectados, logo haverá uma variação regional que depende da presença da doença no rebanho (MODA *et al.*, 1996). Outro fator que deve ser considerado e que se pode deduzir do que se conhece a respeito do comportamento do *M. bovis* é o tipo de manejo, a TB animal é mais recorrente nos rebanhos leiteiros manejados em estábulos do que nos rebanhos criados a pasto destinados ao corte. Os bovinos destinados à produção de leite são reunidos pelo menos uma vez ao dia para a

ordenha, e, além disso, possuem maior longevidade que os da pecuária de corte, favorecendo o desenvolvimento de doenças crônicas como a TB (DIAS *et al.*, 2016). Para os indivíduos que vivem em área urbana, o queijo produzido com leite não pasteurizado tem sido o alimento mais relatado como veículo de transmissão da TB por *M. bovis* (SILVA *et al.*, 2013; LANIADO-LABORÍN *et al.*, 2014).

Um grande número de fatores podem influenciar a progressão e as características da TBz. Isso inclui as comorbidades e intervenções terapêuticas que afetam o sistema imune do hospedeiro tais como: HIV, *diabetes mellitus*, insuficiência renal, quimioterapia, má nutrição ou até a própria susceptibilidade do hospedeiro, e também fatores sócio-econômicos (MATHEMA *et al.*, 2006; CLEVELAND *et al.*, 2007; PORTILLO-GÓMEZ e SOSA-IGLESIAS, 2011; GALLIVAN *et al.*, 2015). A coinfeção TB/HIV aumenta o risco de evolução da TB latente para doença ativa, além de ser um fator prognóstico desfavorável (COSIVI *et al.*, 1998). Pessoas imunocomprometidas também são consideradas como possíveis grupos de risco para a infecção pelo *M. bovis* (WHO, 2017).

Os dados oficiais disponíveis não permitem estimar a carga da TB associada ao *M. bovis*, não evidenciando, portanto, a real dimensão da TBz. De uma forma geral, países de alta renda costumam ter uma carga menor da doença tanto em humanos como em animais quando comparados a países de baixa renda (COSIVI *et al.*, 1998; MULLER *et al.*, 2013), aceitando-se que a África apresente a carga mais elevada pela presença simultânea de múltiplos fatores de risco (MULLER *et al.*, 2013).

Devido à falta desses dados oficiais, vários estudos têm destacado a importância de conhecermos melhor essa zoonose (Tabela 4 e Tabela 5). Inclusive, em 2017, devido a crescente importância do tema, a OMS publicou estimativas da incidência e da mortalidade da TBz em todo o globo (Tabela 6).

Observa-se que em algumas regiões geográficas e/ou comunidades de um país, a infecção por *M. bovis* é responsável por uma porcentagem maior dos casos de TB do que a média observada em outras (GALLIVAN *et al.*, 2015), inclusive com diferenças em aspectos epidemiológicos importantes mesmo entre países com mesmo nível de desenvolvimento (DAVIDSON *et al.*, 2017). Na maioria dos países de alta renda, por exemplo, o número de casos e mortes por TB era muito baixo no final do século XX. Desde então, um aumento do número de casos de TB em imigrantes inverteu essa tendência de queda nos países que receberam forte corrente migratória, gerando áreas com alta prevalência da doença (TALBOT *et al.*, 2000; RODRÍGUEZ *et al.*, 2009).

Tabela 4 – Estudos de prevalência de casos de tuberculose em humanos por *Mycobacterium bovis* em países segundo os níveis de renda e desenvolvimento humano.

Renda*	País do estudo	IDH**	Prevalência de casos de Tuberculose humana associados ao <i>Mycobacterium bovis</i>	Média das prevalências observadas por renda	Fonte de informação e tamanho amostral	Período do estudo	Referência
Baixa renda	Mali	0,419	1,5%	11,23%	Estudo de base hospitalar e de centros de referência – dados primários ($n=67$)	2006-2010	DIALLO <i>et al.</i> , 2016
	Tanzânia	0,521	16%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=149$)	1993-1996	KASWALA <i>et al.</i> , 2001
	Etiópia	0,442	14,9%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=210$)	2007-2008	FETENE <i>et al.</i> , 2011
	Uganda	0,483	12,5%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=43$)	Não informado	OLOYA <i>et al.</i> , 2008
Média baixa renda	Nigéria	0,514	5%	4,70%	Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=60$)	Não informado	CADMUS <i>et al.</i> , 2006
	Paquistão	0,550	2,0%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=100$)	2011	JABBAR <i>et al.</i> , 2015
	Bangladesh	0,570	6,7%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=90$)	Não informado	RAHMAN <i>et al.</i> , 2015
	Zâmbia	0,586	2%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=150$)	2011-2012	MALAMA <i>et al.</i> , 2014
	Índia	0,624	10,3%		Estudo de base Institucional – dados primários ($n=331$)	Não informado	De KANTOR <i>et al.</i> , 2010
	Egito	0,690	2,2%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=45$)	Não informado	ABBADI <i>et al.</i> , 2009
Média alta renda	China	0,738	0,34%	7,14%	Estudo de base hospitalar – dados secundários ($n=5.011$)	2005-2007	CHEN <i>et al.</i> , 2009
	Brasil	0,755	1,6%		Estudo de base hospitalar – dados primários ($n=189$)	2008-2010	SILVA <i>et al.</i> , 2013
	México	0,756	26,2%		Estudo de base laboratorial – dados secundários ($n=1.165$)	2000-2014	BOBADILLA-DEL VALLE <i>et al.</i> , 2015
	Argentina	0,836	0,4%		Estudo de base hospitalar – dados secundários ($n=9.750$)	1996-2008	CORDOVA <i>et al.</i> , 2012
Alta renda	Espanha	0,876	1,9%	1,84%	Estudo de base em sistemas de informação – dados secundários ($n=4.685$)	2004-2007	RODRÍGUEZ <i>et al.</i> , 2009
	Taiwan	0,882	0,5%		Estudo de base laboratorial – dados primários ($n=3.321$)	2004-2005	JOU <i>et al.</i> , 2008

Continua

Renda*	País do estudo	IDH**	Prevalência de casos de Tuberculose humana associados ao <i>Mycobacterium bovis</i>	Média das prevalências observadas por renda	Fonte de informação e tamanho amostral	Período do estudo	Referência
Alta renda				1,84%			
	Itália	0,887	1,76%		Estudo de base laboratorial – dados primários (n=511)	2011-2015	LOMBARDI <i>et al.</i> , 2017
	França	0,888	2%		Estudo de base hospitalar – dados primários (n=555)	2000-2005	MIGNARD <i>et al.</i> , 2006
	Reino Unido	0,907	0,6%		Estudo de base em sistemas de informação – dados secundários (n=21.936)	2005-2008	MANDAL <i>et al.</i> , 2011
	Nova Zelândia	0,913	2,7%		Estudo de base laboratorial – dados secundários (n=1.997)	1995-2002	BAKER <i>et al.</i> , 2006
	Estados Unidos	0,915	1,3 a 1,6%		Estudo de base em sistemas de informação – dados secundários (n=59.273)	2006-2013	SCOTT <i>et al.</i> , 2016
	Irlanda	0,916	3%		Estudo de base laboratorial – dados primários (n=501)	1998-2006	OJO <i>et al.</i> , 2008
	Países Baixos	0,922	1,4%		Estudo de base em sistemas de informação – dados secundários (n=16.059)	1993-2007	MAJOOR <i>et al.</i> , 2011
	Alemanha	0,926	3,9%		Estudo de base hospitalar – dados primários (n=203)	2004-2008	KOLDITZ <i>et al.</i> , 2010
	Austrália	0,933	1,0%		Estudo de base em sistemas de informação – dados secundários (n=23.600)	1970-1994	COUSINS e DAWSON, 1999

* De acordo com classificação do The World Bank (TWB, 2017).

** De acordo com classificação da Organização das Nações Unidas – ONU (UN, 2016).

Tabela 5 – Relatos de casos de tuberculose humana pelo *Mycobacterium bovis* no mundo.

País do estudo	Características dos casos de tuberculose em humanos estudados	Referência
Estados Unidos	Paciente imunocomprometido apresentando enterocolite. Imigrante mexicana. Vacinada com BCG. Hábito de consumir queijos mexicanos.	WINGER <i>et al.</i> , 2016
	Bursite por transplante de pulmão.	DAN <i>et al.</i> , 2016
	Provável infecção por exposição recreacional em parque com epidemia em animais selvagens.	WILKINS <i>et al.</i> , 2008
	Linfadenite cervical em criança com falha de terapia mediada por drogas.	HAN <i>et al.</i> , 2015
Canadá	Síndrome do casulo abdominal em adolescente alimentada com leite cru na infância.	ANANTHA <i>et al.</i> , 2015
Índia	Granuloma subretinal causado por coinfeção entre <i>Mycobacterium fortuitum</i> e <i>Mycobacterium bovis</i> em um paciente imunossuprimido (não HIV) por uso prolongado de esteroides sistêmicos. A ocupação do paciente era fazendeiro.	SHARMA <i>et al.</i> , 2017
Israel	Infecção simultânea por <i>Mycobacterium bovis</i> e <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em um paciente imunocompetente. Cenário provável de reativação de infecção latente.	EREQAT <i>et al.</i> , 2013
Turquia	Três pacientes apresentando tenossinovite.	GÜNER <i>et al.</i> , 2014
Suíça	Relato de infecção humana na infância levando a infecção dos animais expostos ao paciente com tuberculose. Estirpes isoladas entre paciente e animal idênticas.	FRITSCHÉ <i>et al.</i> , 2004
Dinamarca	Caso de reativação de infecção desenvolvendo ascite por tratamento com Infliximab em paciente com histórico de artrite reumatoide severa e erosiva.	LARSEN <i>et al.</i> , 2008
	Meningite em jovem imigrante exposto a laticínios crus em seu país de origem (Nigéria).	FAURHOLT-JEPSEN <i>et al.</i> , 2014
Bélgica	Identificação genotípica dos isolados de paciente humano e de bovinos sugere infecção zoonótica adquirida na fazenda na qual a paciente morava.	ALLIX-BÉGUEC <i>et al.</i> , 2010
Itália	Imigrante da Bulgária residente na Itália apresentando osteomielite. A ocupação do paciente era de açougueiro. A tipificação molecular revelou similaridade com isolados de bovinos da região que fornecia animais para o açougue.	QUIRINO <i>et al.</i> , 2015
Irlanda	Trabalhador rural com possível transmissão para segundo paciente que vivia na mesma casa. Paciente imunocompetente.	BILAL <i>et al.</i> , 2010
França	Imigrante africana com linfadenite cervical tuberculosa desencadeando Síndrome Guillian-Barré.	VERGNON-MISZCZYCHA <i>et al.</i> , 2015
	Estudo retrospectivo com levantamento de 6 casos de tuberculose peritoneal por <i>Mycobacterium bovis</i> .	CAVALLI <i>et al.</i> , 2016
Madagascar	Caso de tuberculose pulmonar crônica com <i>Mycobacterium bovis</i> multirresistente. Paciente vivia em uma área com alta prevalência	RAMAROKOTO <i>et al.</i> , 2003

Tabela 6 – Estimativas de casos incidentes e de óbitos, com os respectivos intervalos de confiança, por Tuberculose zoonótica associada ao *Mycobacterium bovis* em diferentes continentes.

Região	Casos incidentes		Óbitos	
	Estimativa	Intervalo de confiança (95%)	Estimativa	Intervalo de confiança (95%)
África	70.000	18.800-154.000	9.270	2.450-20.500
Américas	821	222-1.800	45	12-98
Mediterrâneo Oriental	7.660	1.980-17.100	733	194-1.620
Europa	1.150	308-2.550	87	24-191
Sudeste da Ásia	44.900	11.500-100.000	2.090	568-4.590
Pacífico Ocidental	18.000	11.500-100.000	309	84-678
Global	142.000	70.600-239.000	12.500	4.910-23.700

Fonte: WHO, 2018.

Nos Estados Unidos, desde 2002, mais da metade dos casos incidentes de TB ocorreram entre os imigrantes (CDC, 2006), e nos casos específicos de TB por *M. bovis*, 90% correspondem a pessoas de origem latinoamericana (RODWELL *et al.*, 2008; LANIADO-LABORÍN *et al.*, 2014; SCOTT *et al.*, 2016). Similarmente, na Espanha, também houve um aumento com predomínio de casos entre imigrantes originários de países onde a TB bovina é endêmica, especialmente países africanos (RODRÍGUEZ *et al.*, 2009). Por outro lado, no Reino Unido, apesar da detecção do aumento anual de casos entre 2002 e 2014, muitos daqueles descritos resultaram de infecções latentes adquiridas no passado, possivelmente em áreas rurais do próprio país (DAVIDSON *et al.*, 2017).

Nos países de baixa e média renda, incluindo alguns dos países com maior rebanho de bovinos do mundo, como a Índia, Etiópia, Nigéria e Tanzânia, os estudos acerca da TBz não costumam ser representativos de toda a população, portanto, sem a mesma consistência dos dados disponíveis para os países de alta renda (MULLER *et al.*, 2013). Similarmente, na América Latina, em países como o Brasil, Colômbia, Uruguai e Venezuela, a informação disponível sobre a TBz provém de diferentes fontes que são heterogêneas quanto à metodologia utilizada, assim como quanto ao grau de completude, provavelmente subestimando a infecção (de KANTOR *et al.*, 2008).

2.7.3 Epidemiologia da tuberculose zoonótica no Brasil

Recentemente várias espécies de *Mycobacterium* spp., dentre elas o *M. bovis* foram isoladas em amostra de leite no estado de São Paulo, incluindo tanto comércio formal como informal. Isso demonstra que a população está potencialmente exposta a essa micobactéria ao consumir leite cru ou produtos pecuários relacionados (FRANCO *et al.*, 2013). Apesar da existência de um programa de aprimoramento da qualidade de produção do leite e da proibição da venda de leite cru para consumo humano, pequenos produtores ainda comercializam leite não pasteurizado (NERO *et al.*, 2004). Dados sugerem que 38% do leite produzido no Brasil são consumidos pelo mercado informal, sem qualquer fiscalização higiênico-sanitária, aumentando o risco de este estar contaminado. Essa porcentagem de leite e derivados informais torna-se maior no meio rural, em cidades de pequeno porte e periferias de médias e grandes cidades (SOUSA *et al.*, 2005).

Outras áreas de risco constituem-se as regiões onde existe a agropecuária familiar, pois estas favorecem uma maior proximidade dos animais com os seres humanos. Apesar da crescente mecanização do campo, a importância da agricultura familiar para a riqueza do país é significativo. Muitas das criações animais dependem muito das propriedades consideradas familiares. No estado de São Paulo, o agronegócio familiar possui 4,5% de participação nos componentes do PIB total (GUILHOTO *et al.*, 2007).

Por outro lado, assim como tem ocorrido em alguns países de alta renda, no Brasil a questão da imigração também merece destaque. O país tem se tornado um destino de correntes migratórias oriundas das Américas do Sul e Central, África e Ásia. Esse novo cenário requer atenção devido ao risco de introdução de doenças novas e daquelas já controladas, fato que cria novos desafios ao Sistema Único de Saúde (SUS), entre os quais a possível ocorrência de TB por *M. bovis* entre esses migrantes (RAWLINSON *et al.*, 2014).

No quinquênio 2005-2010 se comparado ao de 1995-2000, verificamos, segundo dados oficiais, incremento no total de imigrantes no país de 143.644 para 268.295 (variação positiva de aproximadamente 87%), sendo que mais da metade deles dirigiram-se para os estados de São Paulo, Paraná e Minas Gerais (OLIVEIRA, 2013). Entre os países de origem, destacaram-se os da América Latina como Paraguai e Bolívia (OLIVEIRA, 2013). Mais recentemente, tem chamado a atenção o número crescente de africanos da região subsaariana, de caribenhos oriundos do Haiti (RAWLINSON *et al.*, 2014) e também de venezuelanos (LOPES e SENHORAS, 2018). Como a vigilância epidemiológica do *M. bovis* tanto nos animais como nos humanos não é executada em muitos dos países de baixa e média renda, e

que por sua vez apresentam elevada incidência de HIV/AIDS, é esperada que a prevalência da TB por *M. bovis* seja mais elevada.

Conforme mencionado anteriormente, no Brasil os dados oficiais da vigilância epidemiológica também não distinguem os casos de *M. bovis* e *M. tuberculosis*. Além disso, os poucos estudos sobre o tema foram realizados com pacientes residentes em áreas urbanas (ROCHA *et al.*, 2011). Apesar disso, recentemente casos de coinfecção pelo *M. tuberculosis* e *M. bovis* foram descritos em Minas Gerais (SILVA *et al.*, 2013), sendo demonstrado que o histórico da exposição ocupacional zoonótica como a ocupação e consumo de leite e derivados lácteos crus estavam independentemente associados aos pacientes com TBz (SILVA *et al.*, 2018).

2.7.4 Epidemiologia da tuberculose em rebanhos bovinos

A TB pelo *M. bovis* em bovinos pode ser encontrada em todo o mundo. No entanto, em países de alta renda desde a introdução de programas de erradicação da TB bovina no gado, a prevalência da doença diminuiu consideravelmente (AMANFU, 2006). Na Austrália, em 1997, após 27 anos de campanha de erradicação, o país foi declarado livre da TB bovina (MORE *et al.*, 2015). Entretanto, outros países de alta renda como os Estados Unidos, mesmo contando com um programa de longa data para erradicação da doença, continuam detectando rebanhos infectados (McCLUSKEY *et al.*, 2014).

A África e alguns países de baixa e média renda da Ásia e América do Sul apresentam elevadas cargas de TB bovina nos rebanhos (AMANFU, 2006). Estudos revelam prevalências de 39,6% em Moçambique (MOIANE *et al.*, 2014), 13% na Uganda e 17% no Chade (AYELE *et al.*, 2004). O transporte não controlado de bovinos, a falta de sistemas de rastreamento animal, a ausência ou desestruturação de serviços veterinários são alguns dos fatores que contribuem para a perda do controle da TB animal (AMANFU, 2006).

No Brasil, os esforços para combater a doença nos animais com um melhor planejamento tiveram início em 2001, com o lançamento do Plano Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT). O programa tem como objetivo diminuir o impacto negativo dessas zoonoses na saúde humana e animal, além de promover a competitividade da pecuária nacional (BRASIL, 2006). Os dados de notificações oficiais indicam uma prevalência média nacional de 1,3% de animais reagentes à tuberculina no período de 1989 a 1998 (BRASIL, 2006).

Um estudo realizado no estado de São Paulo, subdividindo-o em sete regiões (Tabela 7 e Figura 10), verificou que a TB nos rebanhos bovinos ocorre de forma disseminada por todo o estado encontrando prevalências variando de 6,3% a 14,1% nas propriedades investigadas e 0,3% a 2,7% em animais. As regiões 2, 4, 5 e 7 apresentam as maiores prevalências da TB bovina (AGUIAR, 2012; SOUSA, 2012; BELCHIOR, 2013; FERREIRA, 2013; GONÇALVES, 2013; SANTOS, 2013).

Fonte: GONÇALVES, 2013.

Figura 10 – Prevalência de tuberculose bovina por *Mycobacterium bovis* em bovinos e propriedades, segundo a região administrativa do estado de São Paulo, 2009.

Continuação

Região estudada	Municípios	Prevalência em animais	Prevalência em Propriedades	Referências
4	Motuca; Nova Europa; Nuporanga; Orlândia; Patrocínio Paulista; Pedregulho; Pontal; Pradópolis; Restinga; Ribeirão Bonito; Ribeirão Corrente; Ribeirão Preto; Rifaina; Rincão; Sales Oliveira; Santa Cruz da Esperança; Santa Ernestina; Santa Lúcia; Santa Rita do Passa Quatro; Santa Rosa de Viterbo; Santo Antônio da Alegria; São Carlos; São Joaquim da Barra; São José da Bela Vista; São Simão; Serra Azul; Serrana; Sertãozinho; Tabatinga; Taiaçu; Taiúva; Taquaritinga; Trajuru; Vista Alegre do Alto.	3,5%	9,7%	Dados não publicados
5	<p>Aguaí; Águas da Prata; Águas de Lindoia; Águas de São Pedro; Americana; Amparo; Analândia; Araras; Artur Nogueira; Atibaia; Bom Jesus dos Perdões; Bragança Paulista;</p> <p>Caconde; Campinas; Campo Limpo Paulista; Capivari; Casa Branca; Cerquilha; Charqueada; Conchal; Cordeirópolis; Corumbataí; Cosmópolis; Divinolândia; Elias Fausto; Engenheiro Coelho; Espírito Santo do Pinhal; Estiva Gerbi; Holambra; Hortolândia; Indaiatuba; Ipeúna; Itacemópolis; Itapira; Itatiba; Itirapina; Itobi; Itupeva; Jaguariúna; Jarinu; Joanópolis; Jumarim; Jundiaí; Leme; Limeira; Lindóia; Louveira; Mococa; Mogi Guaçu; Mogi Mirim; Mombuca; Monte Alegre do Sul; Monte Mor; Morungaba; Nazaré Paulista; Nova Odessa; Paulínia; Pedra Bela; Pedreira; Pinhalzinho; Piracaia; Piracicaba; Pirassununga; Porto Ferreira; Rafard; Rio Claro; Rio das Pedras; Saltinho; Santa Bárbara d'Oeste; Santa Cruz da Conceição; Santa Cruz das Palmeiras; Santa Gertrudes; Santa Maria da Serra; Santo Antônio de Posse; Santo Antônio do Jardim; São João da Boa Vista; São José do Rio Pardo; São Pedro; São Sebastião da Gramma; Serra Negra; Socorro; Sumaré; Tambaú; Tapiratiba; Tietê; Tuiuti; Valinhos; Vargem; Vargem Grande do Sul; Várzea Paulista; Vinhedo.</p>	2,7%	14,1%	AGUIAR, 2012
6	<p>Alambari; Alumínio; Angatuba; Apiaí; Araçatuba; Araçoiaba da Serra; Barra do Chapéu; Barra do Turvo; Boituva; Bom sucesso de Itararé; Buri; Cabreúva; Cajati; Campina do Monte Alegre; Cananéia; Capão Bonito; Capela do Alto; Cesário Lange; Eldorado; Guapiara; Guareí; Ibiúna; Iguape; Ilha Comprida; Iperó; Iporanga; Itaberá; Itaóca; Itapetininga; Itapeva; Itapirapuã Paulista; Itararé; Itariri; Itu; Jacupiranga; Juquiá; Mairinque; Miracatu; Nova Campina; Pariqueira-Açu; Pedro de Toledo; Piedade; Pilar do Sul; Porangaba; Porto Feliz; Quadra; Registro; Ribeira; Ribeirão Branco; Ribeirão Grande; Riversul; Salto; Salto de Pirapora; São Miguel Arcanjo; São Roque; Sarapuá; Sete Barras; Sorocaba; Tapiraí; Taquarivai; Tatuí; Torre de Pedra; Votorantim.</p>	0,4%	3,91%	SOUSA, 2012
7	<p>Aparecida; Arapeí; Areias; Arujá; Bananal; Barueri; Bertioga; Biritiba-Mirim; Caçapava; Cachoeira Paulista; Caieiras; Cajamar; Campos do Jordão; Canas; Caraguatatuba; Carapicoba; Cotia; Cruzeiro; Cubatão; Cunha; Diadema; Embu das Artes; Embu-Guaçu; Ferraz de Vasconcelos; Francisco Morato; Franco da Rocha; Guararema; Guaratinguetá; Guarujá; Guarulhos; Igaratá; Ilhabela; Itanhaém; Itapetininga da Serra; Itapevi; Itaquaquecetuba; Jacaré; Jambuí; Jandira; Jiquitiba; Lagoinha; Lavrinhas; Lorena; Mairiporã; Mauá; Mogi das Cruzes; Mongaguá; Monteiro Lobato; Natividade da Serra; Osasco; Paraibuna; Peruíbe; Pindamonhangaba; Piquete; Pirapora do Bom Jesus; Poá; Potim; Praia Grande; Queluz; Redenção da Serra; Ribeirão Pires; Rio grande da Serra; Roseira; Salesópolis; Santa Branca; Santa Isabel; Santana de Parnaíba; Santo André; Santo Antônio do Pinhal; Santos; São Bento do Sapucaí; São Bernardo do Campo; São Caetano do Sul; São José do Barreiro; São José dos Campos; São Lourenço da Serra; São Luís do Paraitinga; São Paulo; São Sebastião; São Vicente; Silveiras; Suzano; Taboão da Serra; Taubaté; Tremembé; Ubatuba; Vargem Grande Paulista</p>	1,9%	13,3%	SANTOS, 2013

2.8 PREVENÇÃO E CONTROLE

O controle da TB humana fundamenta-se na busca ativa de casos em grupos de risco e sua efetividade está em boa parte condicionada a existência de uma rede básica de serviços de saúde que ofereça cobertura universal e gratuita à população. A estratégia proposta para garantir o diagnóstico e tratamento oportuno é a busca de casos sintomáticos respiratórios e a implementação do tratamento diretamente supervisionado (BRASIL, 2002). Além disso, em relação ao controle de contatos, esforços adicionais devem ser feitos para ampliação do cuidado entre os assintomáticos e também a instituição do tratamento da infecção latente (quimioprofilaxia secundária), quando indicado (BRASIL, 2011).

Devido às diferenças epidemiológicas entre o *M. tuberculosis* e o *M. bovis*, não é surpreendente que medidas de controle da TB por si só não tenham um impacto significativo sobre a doença causada pelo *M. bovis* (LOBUE *et al.*, 2010). A diminuição da infecção pelo *M. bovis* em bovinos e a pasteurização de produtos lácteos devem ser os pilares da prevenção da doença em humanos, sendo a pasteurização do leite mais efetiva do que a inspeção em abatedouros e o teste tuberculínico em animais (ROUG *et al.*, 2014).

A pasteurização do leite é uma medida recomendada por diversas organizações internacionais (POPOVIĆ-VRANJEŠ *et al.*, 2015) e amplamente utilizada por países de alta renda (MULLER *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos, a regulação federal data do início do século passado, apesar de que a venda de leite cru seja permitida, atualmente, em alguns estados (ÂNGULO *et al.*, 2009). Por outro lado, países da União Europeia permitem a comercialização de leite e derivados sem pasteurização desde que algumas condições sanitárias sejam atendidas como: i) na Alemanha é exigido o licenciamento dos agricultores e as embalagens devem ter informações ao consumidor de que o tratamento térmico é necessário; ii) na Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte deve haver um aviso de o produto não foi termicamente tratado e pode conter microorganismos nocivos, ocorrendo expressa proibição de sua venda em escolas, hospitais e hotéis (POPOVIĆ-VRANJEŠ *et al.*, 2015).

Em muitos países da África, a pasteurização regular do leite não é utilizada rotineiramente e, aproximadamente 80-90% do volume de leite produzido é comercializado por pequenas unidades leiteiras e comunidades pastoris (MULLER *et al.*, 2013; JANS *et al.*, 2017). Na Tanzânia, cerca de 90% dos proprietários de gado consomem leite diariamente, entretanto apenas 39% relataram ferver o leite (ROUG *et al.*, 2014). Destaque-se ainda que a

tendência atual de consumo de produtos menos processados, especialmente em países de alta renda como Estados Unidos e Bélgica, tornou a prática de consumo de leite cru mais popular, alimentada principalmente pela percepção que o seu aquecimento destrói seus benefícios nutricionais (OLIVER *et al.*, 2009; CLAEYS *et al.*, 2013).

Outra medida de proteção à infecção humana é a administração da vacina BCG, que apesar do seu uso disseminado, possui efetividade controversa (OTTENHOFF e KAUFMANN, 2012). Entretanto, aceita-se que esta vacina seja particularmente eficaz na prevenção da disseminação do bacilo a partir do foco primário de infecção, prevenindo as formas graves de TB primária como a doença miliar e a meningite tuberculosa (GRANGE e YATES, 1994).

Um olhar especial das medidas de controle deve ser dado à exposição ocupacional. Uma vez que os trabalhadores rurais estão expostos principalmente à transmissão respiratória por contato próximo ao gado, a prevenção deve se concentrar na proteção respiratória, como, por exemplo, com o uso de máscaras. A inoculação cutânea através de uma ferida é uma via potencial de transmissão para médicos veterinários e seus assistentes, trabalhadores de matadouros e trabalhadores em contato próximo com a vida selvagem. Luvas devem ser disponibilizadas durante a realização de procedimentos em animais infectados. Além disso, para todas as ocupações de risco, informações sobre os sinais clínicos da doença e suas vias de transmissão são necessárias para reduzir o risco de transmissão (VAYR *et al.*, 2018).

Como outras micobactérias, o *M. bovis* é resistente às condições do ambiente, persistindo por até 88 dias no solo e 58 dias na água, no entanto, durante as estações do ano com temperaturas mais elevadas, essa resistência diminui (FINE *et al.*, 2011; BARBIER *et al.*, 2016). Sua presença no ambiente pode comprometer os programas de controle da TB bovina e explicar a persistência da doença nos rebanhos pela possibilidade de disseminação do patógeno para animais não infectados (FINE *et al.*, 2011).

Na saúde animal, usualmente os programas de controle da TB bovina visam apenas o controle sobre animais domésticos, o que pode comprometer a efetividade do programa pela reintrodução da doença (HLOKWE *et al.*, 2014). A manutenção de espécies selvagens ou exóticas em cativeiro, particularmente em jardins zoológicos e parques de vida selvagem, favorece a disseminação do *M. bovis* e a possibilidade de transmissão aos seres humanos (KRAJEWSKA *et al.*, 2015). Parques na África do Sul revelam a ocorrência da TB zoonótica em pelo menos 16 espécies diferentes de animais selvagens (HLOKWE *et al.*, 2014). Também se destaca o risco de transmissão da doença para o homem a partir de animais de

caça por esporte. Na Espanha sugere-se que a prevalência nesses animais seja cinco vezes maior do que aquela encontrada no gado da mesma região (PARRA *et al.*, 2006). Alguns autores defendem o desenvolvimento de vacinas para animais selvagens como uma medida de controle para esse grupo específico de animais (BUDDLE *et al.*, 2013). Cabe salientar que as medidas de controle aplicadas à infecção por *M. bovis* em animais selvagens, deve-se também ao fato de que tais animais podem ser importantes reservatórios da doença reintroduzindo-a em rebanhos já controlados (MUSOKE *et al.*, 2015).

2.9 GENOTIPAGEM APLICADA À VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE ZOONÓTICA

O conhecimento obtido por meio do sequenciamento genético do *M. bovis* e do *M. tuberculosis* tem facilitado o desenvolvimento de técnicas moleculares que permitem aumentar o conhecimento sobre a epidemiologia da TB. Essas ferramentas podem auxiliar a determinar a fonte de infecção; identificar a ocorrência de surtos e entender relações entre eles; identificar reservatórios de *M. bovis* em animais selvagens; fornecer informações sobre os fatores de risco para a transmissão da TB permitindo identificar a dinâmica da doença (RAMOS *et al.*, 2014); além de rastrear a dispersão genética de cepas de grande importância para a saúde pública, como por exemplo, cepas resistentes a fármacos utilizadas no tratamento da TB (MATHEMA *et al.*, 2006); identificar casos de transmissão inter-humana (SANOU *et al.*, 2014) e identificar genótipos compartilhados entre humanos e bovinos (GUMI *et al.*, 2012).

A maior parte dos métodos moleculares é baseada na detecção de elementos repetitivos. Várias são as técnicas utilizadas para genotipagem do *M. bovis*, dentre elas destacam-se: IS6110 *restriction fragment length polymorphism* (RFLP), *polymorphic GC-Rich repeat sequence* (PGRS), e técnicas baseadas na reação de cadeia pela polimerase (PCR) como *spacer spoligotyping* (spoligotyping) e *variable number tandem repeat* (VNTR) (RAMOS *et al.*, 2014). O uso combinado de técnicas parece ser a melhor forma para caracterização dos genótipos aumentando o poder discriminatório entre os diferentes genótipos (ROCHA *et al.*, 2013; RAMOS *et al.*, 2014). Cada país, região ou população apresenta um *pool* específico de genótipos e a partir da análise da disseminação global dos

isolados, podem-se conhecer aspectos relevantes para a elaboração de estratégias de controle (MATHEMA *et al.*, 2006).

2.10 VIGILÂNCIA E SAÚDE ÚNICA

A estruturação dos sistemas de vigilância para TBz varia entre os diferentes países e regiões do globo sobretudo influenciado pelo seu grau de desenvolvimento econômico e social (MULLER *et al.*, 2013). Para estimar a magnitude da TBz, identificando tendências, mortalidade, grupos e fatores de risco, os sistemas de vigilância devem contar com três componentes: fontes definidas de informação, análise regular da informação disponível e ampla divulgação dos dados analisados (CHOI, 2012). Sabe-se que os países que dispõem de sistemas de vigilância estruturados para TBz os incluem como um subsistema da vigilância da TB pelo *M. tuberculosis*, integrando o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) (dados não publicados).

Para o melhor conhecimento do comportamento da TBz e para fundamentar as estratégias para o seu controle, assim como, para avaliação do impacto de intervenções de saúde pública, é indispensável a existência de sistemas de vigilância com bom desempenho, portanto, que sejam capazes de identificar tendências. Um aspecto crítico para o adequado desempenho dos sistemas de vigilância é o uso de *guidelines* que definam perfeitamente os componentes de vigilância, especialmente, objetivos, definições de casos, tipo (passivo e ativo), fontes de informação e periodicidade das análises dos dados (CASTILLO-SALGADO, 2010).

A incorporação de técnicas moleculares é igualmente importante para o bom desempenho da vigilância. O uso do sequenciamento genético do *M. bovis* é importante na identificação de reservatórios, das fontes de infecção de surtos, na investigação de fatores de risco (RAMOS *et al.*, 2014), na identificação de genótipos compartilhados entre humanos e bovinos (GUMI *et al.*, 2012) e na identificação de casos de transmissão inter-humana (SANOU *et al.*, 2014). Cada país, região ou população apresenta um pool específico de genótipos e a partir da análise da disseminação global dos isolados, podem-se conhecer aspectos relevantes para a elaboração de estratégias de controle (MATHEMA *et al.*, 2006).

As técnicas laboratoriais terão importância também no rastreamento da dispersão genética de cepas MDR (MATHEMA *et al.*, 2006), uma vez que a vigilância de questões como o esquema terapêutico administrado e o tempo de tratamento, além das mortes por

falhas de tratamento são questões importantes do ponto de vista da saúde pública que irão subsidiar os programas de controle da TB (STYBLO, 1976). O acompanhamento efetivo dos pacientes em tratamento contribuirá para a detecção de cepas MDR.

Considerando que o objetivo final da vigilância é a identificação precoce de um evento de saúde relevante para uma resposta rápida, um dos mais relevantes é aumentar a sensibilidade do sistema (CHOI *et al.*, 2012). Na saúde animal, uma forma de atingir esse objetivo é por meio do uso da vigilância com foco em populações de risco onde a probabilidade de encontrar casos é maior, além de diminuir custos (STÄRK *et al.*, 2006; VANDERWAAL *et al.*, 2017).

O fato das zoonoses serem doenças comuns a populações humanas e animais, sinaliza a necessidade de que as estratégias de vigilância desse grupo de doenças, do qual faz parte a TBz, devam ter por foco tanto a saúde humana quanto a animal, assim como, o meio ambiente, fundamentando-se, portanto, no conceito de Saúde Única (WENDT *et al.*, 2016; KELLY *et al.*, 2017; THIRUNAVUKKARASU *et al.*, 2017).

A criação de comitês intersetoriais para o controle das zoonoses em cada país é recomendada por organismos internacionais como a OMS, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) (WHO, 2004). Além disso, recentemente a Organização das Nações Unidas (ONU) destacou que medidas intersetoriais e multidisciplinares são fundamentais para o alcance as metas da agenda até 2030 para promoção da saúde no âmbito da proposta de Desenvolvimento Sustentável, sendo que o objetivo três dessa proposta, inclui o fim da epidemia global da TB (WHO, 2017). A estratégia *O Fim da TB* foi aprovada por unanimidade em 2014 pelos Estados membros da OMS para o período de 2016-2035, a qual alerta sobre o cuidado integrado de cada pessoa que inclui o diagnóstico e tratamento da TB. Assim, pacientes com a TBz devem ser incluídos na proposta para o alcance das metas (WHO, 2017). Já existem alguns programas baseados no conceito da Saúde Única que realizam o monitoramento de doenças infecciosas emergentes e reemergentes, entretanto não há nenhum específico para as micobactérias já implantado (THIRUNAVUKKARASU *et al.*, 2017).

Um modelo de sistema de vigilância bem sucedido desenvolvido pela Rússia e aplicado a outras zoonoses, destaca que os países devem estar preparados para mudanças no comportamento das doenças e contar com programas de coleta de amostras, biossegurança, notificação, tomada de decisões e distribuição de responsabilidades, protocolos bem definidos para aplicação tanto em humanos como animais além de treinamento dos profissionais

envolvidos (MCNAMARA *et al.*, 2013). Iniciativas similares também são observadas na União Europeia (AMMON e MAKELA, 2010). Como muitas zoonoses compartilham fatores de risco comuns, sistemas de vigilância integrados, com foco em zoonoses, utilizando abordagem multidisciplinar, poderia ser uma alternativa, aumentando a eficácia global de seus custos e recursos (WHO, 2017).

No Brasil e outros países de média e baixa renda, a carga da TB humana causada por *M. bovis* é subestimada. A articulação da vigilância da TB em humanos, com a vigilância da doença em bovinos poderia gerar informações úteis para o entendimento da epidemiologia da TB por *M. bovis*. Os estudos efetuados no Brasil não abrangem áreas extensas do território nacional e, de regra, constituem estudos de demanda serviços ou relatos de casos.

Inquéritos em bovinos revelam a ocorrência da TB por *M. bovis* em ampla área do território do estado de São Paulo, sobretudo em áreas de produção de leite. Tais inquéritos descrevem áreas monitoradas pelo serviço oficial de fiscalização estadual, ou seja, propriedades cadastradas que têm interesse na comercialização de seus produtos e animais. Dessa forma, os dados sobre TBz podem estar subestimados, uma vez que, muitos produtores rurais possuem atividades de subsistência, e, além disso, há de se considerar a produção e comercialização clandestina, sem qualquer fiscalização.

A TB humana pelo *M. bovis* merece maior destaque, sobretudo, em grupos ocupacionais de maior exposição a potenciais fontes de infecção, como trabalhadores de bacias leiteiras e frigoríficos, além da população residente em áreas onde existem focos de animais infectados pelo *M. bovis*. Por outro lado, não deve ser negligenciado o aumento de correntes migratórias oriundas de países de baixa renda onde existe potencialmente à TBz e que não possuem serviços organizados de controle sanitário da TB bovina.

Em virtude da dificuldade de diagnóstico do *M. bovis* no Brasil, decorrente das técnicas bacteriológicas de cultura utilizadas no Programa de Controle Nacional da TB em humanos, não dispomos de dados de vigilância sobre TBz no país. Considerando que a proposta "Fim da Tuberculose" inclui com destaque tal doença, consideramos relevante desenvolver, no âmbito do estado de São Paulo, um estudo dos casos de TB notificados de 2006 a 2015, ao Programa Estadual de Controle da TB, aceitando-se que para um estudo exploratório, a identificação de grupos potencialmente de risco para TB humana pelo *M. bovis*, possa constituir subsídio para o desenvolvimento de um componente para TBz na vigilância da TB no estado de São Paulo.

3 OBJETIVOS

- 1- Descrever o comportamento da TB, por todas as formas clínicas, entre os menores de 15 anos e os com 15 anos ou mais de idade, segundo características sociodemográficas, relativas ao diagnóstico, ao esquema terapêutico, aos desfechos de tratamento, comorbidades e relativas ao município de residência, entre casos notificados no estado de São Paulo, de 2006 a 2015;
- 2- Identificar e comparar as características e os desfechos de tratamento dos pacientes de TB classificados como pertencentes a grupos potencialmente de risco para infecção pelo *M. bovis* com o comportamento dos mesmos indicadores do universo dos casos de TB notificados no estado de São Paulo, de 2006 a 2015;
- 3- Investigar a associação entre os fatores aceitos pela literatura como associados à TBz e os grupos de pacientes classificados como potencialmente de risco para infecção pelo *M. bovis*, notificados no estado de São Paulo de 2006 a 2015, com TB ganglionar e/ou intestinal, considerando essas duas formas clínicas como *proxy* de casos suspeitos de TBz;
- 4- Apresentar a distribuição espacial dos casos de TB nos grupos humanos potencialmente de risco para TBz, de 2006 a 2015; dos casos humanos de TB ganglionar e/ou intestinal de 2006 a 2015; e dos casos de TB em bovinos, segundo registro oficial de 2009 a 2011.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de corte transversal descritivo com base em dados individuais, uma análise ecológica utilizando dados agregados e um estudo analítico.

4.2 ÁREA DE ESTUDO

A área de estudo foi o Estado de São Paulo formado por 645 municípios incluindo as três áreas metropolitanas (Campinas, Baixada Santista e São Paulo). A população em 2010 situava-se em torno de 41.200.000 habitantes, sendo a unidade da federação mais populosa do país. Desse total, 1.700.000 residem em área rural (5,6% da população rural brasileira), em uma área de 248.222, 362 km², com densidade demográfica de 166,23hab./km². A taxa de urbanização do Estado de São Paulo (95,9%) é a terceira mais elevada no país, abaixo apenas do Rio de Janeiro (96,7%) e do Distrito Federal (96,6%) (IBGE, 2013; IBGE, 2019).

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do estado de São Paulo é de 0,783. Considerando-se o índice de longevidade, seu valor é de 0,845, o de renda é 0,789 e o de educação é de 0,719 (PNUD, 2010). O estado possui uma economia diversificada, sendo o maior produto interno bruto (PIB) do país, tendo alcançado no ano de 2013 a soma de 1,708 trilhões de reais (32,1% do PIB nacional) (IBGE, 2013; IBGE, 2019).

O Estado de São Paulo possui um rebanho constituído por 10.500.000 bovinos, sendo 3.350.000 cabeças de gado bovino abatidas anualmente para produção de carne e 1.400.000 cabeças de vacas ordenhadas com 1.700.000 litros (L) de leite produzidos anualmente, classificando-se como o 6º maior produtor de leite no Brasil, correspondendo a 5,2% da produção do país (IBGE, 2013; IBGE, 2019).

4.3 POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO

4.3.1 População de referência

Pacientes residentes no estado de São Paulo e que apresentaram TB por todas as formas no período de estudo (2006-2015).

4.3.2 População de estudo

Pacientes com TB por todas as formas, residentes no estado de São Paulo, notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica “Alexandre Vranjac” (CVE) e registrados na base de dados TB-WEB no período de estudo (2006-2015).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os casos confirmados de TB de todas as formas clínicas, independente da idade e de ambos os sexos, residentes no estado de São Paulo, que iniciaram tratamento ou retratamento no período de 2006 a 2015, notificados no CVE.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles que não apresentassem informação relativa a idade e residência, os que mudaram de diagnóstico ou tiveram diagnóstico relacionado às micobactérias não tuberculosas identificadas na base dados TBWEB por meio da variável tipo de encerramento.

4.5 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

4.5.1 Definição das formas clínicas de tuberculose

Para fins desse estudo, definiu-se a forma clínica de TB, a partir da identificação do órgão acometido pela doença, de acordo com avaliação do médico clínico atendente, registrado na ficha de notificação. O registro na base de dados do Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose (TB-WEB) permitiu ao profissional de saúde inserir até um máximo de três sítios (anexo 1) conforme definições a seguir.

4.5.2 Definição de caso de tuberculose pulmonar

Para fins desse estudo, definiu-se como caso de TB pulmonar, quando a apresentação pulmonar decorre de infecção primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar (BRASIL, 2011).

4.5.3 Definição de caso de tuberculose miliar e disseminada

Para fins desse estudo, classificaram-se as formas clínicas miliar e disseminada em um único grupo (ocorrência de dois ou mais locais que incluem parênquima pulmonar e / ou cultura de sangue positiva) (BRASIL, 2009; BRASIL, 2011).

4.5.4 Definição de caso de tuberculose extrapulmonar

Para fins desse estudo, definiu-se como caso de TB extrapulmonar as formas clínicas de apresentações extrapulmonares que têm seus sinais e sintomas dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos. As principais formas de TB extrapulmonar são: pleural, ganglionar periférica, meningoencefálica, pericárdica e óssea (BRASIL, 2011). Outras formas clínicas extrapulmonares consideradas no estudo foram aquelas descritas na ficha de notificação de TB do CVE (anexo 1): vias urinárias, genital, intestinal, oftálmica, pele, laríngea e múltiplos órgãos.

4.5.5 Definição de caso de tuberculose confirmado

Para fins desse estudo, os casos de TB confirmados foram aqueles notificados no CVE e registrados no TB-WEB. Para tal, os pacientes apresentaram manifestações clínicas compatíveis com a doença, a qual foi confirmada por critério clínico e/ou radiológico e/ou bacteriológico e/ou anatomopatológico (BRASIL, 2009; BRASIL, 2011).

4.5.6 Definição de grupos de pacientes com tuberculose que se apresentam como de risco potencial para infecção pelo *Mycobacterium bovis*

Para fins desse estudo, definiram-se como pacientes de TB pertencentes a grupos potencialmente de risco para infecção pelo *M. bovis*, os pacientes de qualquer idade, de ambos os sexos, residentes no estado de São Paulo, que cumpriram os critérios abaixo descritos (WHO, 2017):

- a) Grupo A: pacientes com TB, menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, onde se aceita existir maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *M. bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal.
- b) Grupo B: pacientes com TB, com idade igual ou superior a 15 anos, potencialmente expostos ao *M. bovis*, em função de atividade ocupacional relacionada à criação de gado e pertencentes às categorias profissionais formadas por trabalhadores rurais definidas pelos códigos número 6230, 6210, 7828, 6220, 6231, 6120 e 6232 da Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) (tabela 8);
- c) Grupo C: pacientes com TB, com idade igual ou superior a 15 anos, potencialmente expostos ao *M. bovis*, em função da manipulação, por atividade ocupacional, de produtos e subprodutos oriundos do abate do gado e pertencentes às categorias profissionais definidas pelos códigos número 8485 da CBO (tabela 8);
- d) Grupo D: pacientes com TB, com idade igual ou superior a 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, onde existe registro oficial de criação de gado bovino infectado pela TB e maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *M. bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal.
- e) Grupo E: pacientes com TB, com idade igual ou superior a 15 anos, que são imigrantes originados de países sul americanos com níveis elevados de incidência dessa doença e níveis inadequados de controle sanitário de alimentos de origem animal;
- f) Grupo F: pacientes com TB, com idade igual ou superior a 15 anos, que são imigrantes originados de países africanos com níveis inadequados de controle sanitário de alimentos de origem animal;

Tabela 8 – Grupos ocupacionais de risco considerados como populações humanas de risco para infecção pelo *Mycobacterium bovis* e sua designação na Classificação Brasileira de Ocupações (CBO).

Grupos ocupacionais de risco		
Designação na CBO	Código na CBO	Descrição das ocupações
Magarefes e afins	8485	Açougueiro, açougueiro retalhista; ajudante de açougueiro; balconista de açougue; cortador de carne em açougue; encarregado de açougue; picador de açougue; supervisor de açougue; talhador em açougue; abatedor; dessodador; magarefe; retalhador de carne
Tratadores polivalentes de animais	6230	Adestrador de animais; amansador; amestrador; arraçoador (pecuária polivalente); assinalador; campeiro; capataz; castrador; cevador; condicionador de animais; condutor de bois; condutor de bovinos; domador; educador de animais; embretador; instrutor de animais; treinador de animais domésticos; inseminador, manoseador; peão de cavalo; peão de estábulo; preparador de ração natural para gado; trabalhador de pecuária polivalente; tratador de animais
Trabalhador agropecuário em geral	6210	Agregado; arameiro (colocador de arames); arrendatário; boia-fria; camarada; campeiro; camponês na agropecuária; colono; curador de animais; destocador; diarista na agropecuária; exterminador de insetos; fazedor de cercas; limpador de pasto; meeiro; operador de engenho; parceiro na agropecuária; peão na agropecuária; pegador de animais; peneirador; rendeiro na agropecuária; roceiro; trabalhador braçal; trabalhador de coleta de sementes; trabalhador da produção de sementes agrícolas; trabalhador de enxada; trabalhador na formação de pastagem; trabalhador rural
Condutores de animais e de veículos de tração animal e pedais	7828	Boiadeiro; chamador de bois; condutor de boiada; condutor de bois; guieiro; madrinheiro; condutor de veículos de tração animal; tropeiro; condutor de veículos a pedais
Trabalhadores de apoio à agricultura	6220	Abanador na agricultura; adubador; ajudante de serviço de aplicação de produtos agroquímicos; apanhador; aplicador agrícola; arrancador na agricultura; auxiliar de agricultura; boia-fria; cabeça de campo; capinador; capineiro; capinheiro; capinzeiro; carpidor; caseiro (agricultura); catadeira; catador; cavador; ceifador; ceifeiro; cerqueiro; chacaceiro; coletor na cultura; colhedor de lavoura; cultivador de cultura; debulhador; descascador; destalador; diarista na agricultura; empreiteiro na cultura; encarregado de silos; encoivarador; enxadeiro; escolhedor; esparramador de adubos; esterecedor; foiceiro; formador na cultura; jardineiro; lavrador; plantador de cultura; podador agrícola; rancheiro; roçador; safrista; selecionador e embalador de colheitas agrícolas; semeador; sementeiro; tarefeiro na cultura; trabalhador agrícola polivalente; trabalhador na produção de mudas e sementes; trabalhador volante da agricultura; valeiro na cultura; volante na agricultura
Trabalhadores na pecuária de animais de grande porte	6231	Trabalhador da pecuária (equinos); adestrador (equinos); campeiro (equinos); casqueador; cavalariço; cavaleiro; encilhador; ferrador de animais (equinos); ferrador de criação; pantaneiro; peão (equinos); repassador; tratador de equinos; trabalhador da pecuária (asininos e muas), trabalhador da pecuária (bovinos de corte), trabalhador da pecuária (bovinos de leite) e trabalhador da pecuária (bubalinos)
Produtores agrícolas polivalentes	6120	Agricultor familiar polivalente; agricultor polivalente; arrendatário polivalente; meeiro polivalente; parceiro polivalente; produtor rural polivalente na agricultura; proprietário polivalente na agricultura; sitiante polivalente; sócio-proprietário polivalente na agricultura
Trabalhadores na pecuária de animais de médio porte	6232	Suinocultor; trabalhador da suinocultura; trabalhador da caprinocultura; trabalhador da ovinocultura

4.5.7 Definição de tuberculose monorresistente

Para fins desse estudo, definiu-se TB monorresistente, os casos de TB com resistência a um fármaco antiTB (BRASIL, 2011).

4.5.8 Definição de tuberculose multirresistente

Para fins desse estudo, definiu-se TB multirresistente, os casos de TB com resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida (BRASIL, 2011).

4.5.9 Definição de tuberculose polirresistente

Para fins desse estudo, definiu-se TB polirresistente, os casos de TB com resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto à associação RMP e INH (BRASIL, 2011).

4.5.10 Definição de perda de seguimento

Para fins desse estudo, definiu-se como perda de seguimento, os casos de pacientes com TB que tiveram abandono de tratamento (primário ou não), ou seja, o não comparecimento do paciente à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno ou, nos casos em tratamento diretamente observado, 30 dias após a data da última tomada das medicações (BRASIL, 2011).

4.5.11 Definição de retratamento

Para fins desse estudo, definiu-se retratamento a pessoa já tratada para TB por mais de 30 dias que necessite de novo tratamento por recidiva após cura recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono (BRASIL, 2011).

4.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis de estudo foram: as características sócio-demográficas (sexo; faixa etária; etnia; escolaridade; município de residência; nacionalidade e ocupação); aspectos relativos ao diagnóstico (ano do diagnóstico; critério de confirmação – baciloscopia, cultura, raios-X, histopatologia e necropsia); forma clínica (pulmonar; extrapulmonar – meníngea, pleural, ganglionar periférica, óssea, vias urinárias, genital, intestinal, oftálmica, pele, laríngea, miliar, múltiplos órgãos e outras; disseminada e associação entre pulmonar e extrapulmonar); história prévia da TB e ao tratamento (tipo do caso – caso novo, recidiva ou retratamento; mudança de esquema; motivo da mudança de esquema – intolerância/toxidade, resistência medicamentosa, outros motivos, tempo de tratamento; tipo de tratamento indicado – supervisionado ou autoadministrado), incluindo resultados de testes de sensibilidade aos principais antimicrobianos dos esquemas terapêuticos de casos humanos; comorbidades (HIV/AIDS, tabagismo, drogadição, alcoolismo, diabetes, doença mental); e desfechos de tratamento (tipo de encerramento – cura, óbito, abandono, falência/resistência, mudança diagnóstica, transferência para outro estado ou país; se houve e total de internações)

Além disso, também foram incluídas as seguintes variáveis: aspectos relativos às características do município (população e grau de urbanização) e aspectos relativos aos rebanhos bovinos (número de cabeças de gado (total); número de cabeças de gado (rebanho de leite); número de cabeças de gado (rebanho de corte); número de cabeças de gado (rebanho misto; número de propriedades existentes por município com criação de gado bovino e rebanhos com diagnóstico de TB).

4.7 FONTES DE DADOS

As fontes de dados utilizadas foram: 1) Base de dados TB-WEB obtida junto ao Programa de Controle da TB do estado de São Paulo para informações relativas aos casos de TB; 2) Base de dados obtida junto à Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo (SAA/SP) referente a inquérito sobre prevalência de TB no gado bovino. Os dados foram coletados a partir de um inquérito tuberculínico realizado entre 2009 e 2011, disponibilizados para as sete regiões administrativas do estado de São Paulo. As propriedades e os animais incluídos no inquérito foram selecionadas aleatoriamente, com base no cadastro de propriedades do órgão. Apenas as propriedades com atividade reprodutiva foram

incluídas, ou seja, com fêmeas em idade superior a 24 meses, uma vez que o estudo foi realizado simultaneamente com o inquérito de brucelose. Os animais escolhidos foram submetidos aos mesmos procedimentos e o número de animais testados variou de acordo com o tamanho do rebanho. As propriedades incluídas foram representativas em cada uma das sete regiões administrativas (AGUIAR, 2012; SOUSA, 2012; BELCHIOR, 2013; FERREIRA, 2013; GONÇALVES, 2013; SANTOS, 2013; DIAS *et al.*, 2016); 3) IBGE para dados populacionais, indicadores sócio demográfico e econômicos; 4) Fundação SEADE para dados populacionais dos municípios do estado de São Paulo.

O acesso aos dados de TB foi obtido mediante autorização da Diretoria do Centro de Vigilância Epidemiológica “Alexandre Vranjack” (CVE), Departamento responsável pela gestão da base de dados de casos notificados de TB no estado de São Paulo (TB-WEB) após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP/USP (Número do CAEE 56733616.9.0000.5421) conforme constam nos anexos 2 e 3 respectivamente. O acesso aos dados da TB em bovinos foi obtido mediante autorização da Assessoria de Informática e da Coordenadoria de Defesa Agropecuária (CDA) pertencente à SAA/SP conforme consta no anexo 4.

4.8 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS

Foram criados dois bancos de dados com unidades de análise distintas. O primeiro banco foi obtido no formato de planilha do Microsoft Excel® cedido pelo CVE da SES/SP, cuja fonte é o TB-WEB e continha as informações individuais dos pacientes com TB, relativos a casos notificados no estado de São Paulo no período de estudo. Este banco de dados foi convertido para o *software* “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS®) versão 20, procedendo-se a análise de consistência dos dados, verificação e eliminação de duplicidades dos dados. Previamente à análise, foram feitas as transformações e categorizações das variáveis e, quando necessário, a criação de novas, como por exemplo, a digitação de características dos municípios (população, indicadores sociodemográficos, etc.). A análise dessa base de dados tomou o indivíduo como unidade de estudo.

O segundo banco foi digitado pelo pesquisador em planilha do Microsoft Excel®. Nele foram incluídas variáveis com as características dos municípios e os casos de TB do primeiro banco de forma agregada, conforme município de residência dos pacientes. As características dos municípios abrangiam indicadores socioeconômicos e demográficos,

presença de bovinos infectados pela TB conforme inquérito oficial e quantitativos de rebanhos bovinos para produção de carne, leite e misto. Para isso, foi necessário acessar informações cedidas pela SAA/SP e também as disponíveis em amplo acesso por meio do IBGE e SEADE (IBGE, 2010; SEADE, 2018). A base de dados tomou o município como unidade de análise. Para ambos os bancos de dados foram elaborados dicionários de variáveis.

4.9 ANÁLISE DOS DADOS

4.9.1 Análise descritiva

As análises foram realizadas separadamente para pacientes menores de 15 anos e pacientes com idade de 15 anos ou mais. Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos seis grupos considerados como potencialmente de risco para TBz, comparando-os com o total de casos incluídos no estudo com o objetivo de conhecer as distribuições das características da população de estudo. A análise abordou as características relativas ao espaço, pessoa e tempo e foi realizada utilizando o *software* SPSS versão 20.

Para a análise comparativa das variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado, sendo que nas comparações de proporções em que uma das caselas era menor que cinco unidades ou mesmo com valor zero, foi utilizado Teste Exato de Fisher. Os testes foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

4.9.2 Estimativas das taxas de incidência

Foram estimadas as taxas de incidência anual média por município do Estado de São Paulo para o período de 2006-2015, tomando como numerador os casos novos e como denominador a população estimada para o meio do ano, de cada município, dividido pelo número de anos do período. Dos seis grupos potenciais de risco, os grupos C, dos magarefes, E, dos imigrantes sul-americanos e F, dos imigrantes africanos, não dispusemos da população sob risco, ou seja, o denominador, os dados foram apresentados na forma de números absolutos.

4.9.3 Investigação de fatores associados às formas intestinal e ganglionar da tuberculose

Para investigarmos os fatores associados aos casos suspeitos de TBz, tomamos como desfecho TB intestinal e/ou ganglionar, aceitando-as como *proxy* de caso suspeito de TBz. Tomamos como variáveis independentes as características sociodemográficas, características do município de residência, esquema de tratamento, resistência a drogas, comorbidades e pertencer a grupos com risco potencial para TBz.

A existência de associação entre TB intestinal e ganglionar e as exposições de interesse foi investigada pelas estimativas brutas e ajustadas da *odds ratio*, com os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC_{95%}), usando regressão logística não condicional. A significância estatística das variáveis nos modelos foi avaliada pelo teste de razão de verossimilhança.

O método escolhido para a realização da análise de regressão múltipla foi o *Step wise forward*, em que é analisada uma variável de cada vez, iniciando-se sempre por aquela de maior força de associação. Desta maneira, as variáveis selecionadas foram ordenadas em uma escala crescente dos seus valores de P.

Para o modelo final de regressão logística foram selecionadas as variáveis com valor de $p < 0,20$ e aquelas com plausibilidade biológica. O ajuste do modelo foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. As análises foram executadas utilizando-se o *software* “Statistic Data Analysis” (Stata®) versão 12.

4.10 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL

4.10.1 Elaboração de mapas temáticos

Mapas temáticos foram elaborados com a finalidade de representar a distribuição dos casos de TB e das taxas de incidência nos municípios do estado de São Paulo. Para sua elaboração, foi utilizado o *software* QGIS versão 2.14, utilizando datum Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas (SIRGAS) 2000, projeção WGS1984 – UTM – Zone 23S. As bases cartográficas do estado de São Paulo com seus 645 municípios foram obtidas no site do IBGE em arquivo *shapefile*.

4.11 FLUXOGRAMA RESUMITIVO DAS ETAPAS DO ESTUDO

5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente trabalho observou todas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, de modo a atender a Resolução nº 466 de 12/12/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo foi realizado com fundamento em análise de dados secundários, referentes às informações de rotina da vigilância da TB incluindo dados clínico-epidemiológicos e de laboratório, obtidos junto ao Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo e armazenada na base de dados TB-WEB.

Os autores assumiram o compromisso de garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa. Além disso, os autores também assumiram o compromisso de divulgar os resultados do presente estudo por meio de relatórios às Unidades interessadas e artigos científicos independentemente do tipo de resultado obtido (Anexo 2).

O projeto obteve aprovação em 20 de agosto de 2016 no comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CEP/FSP/USP), sob número do parecer: 1.687.652 (Número do CAEE: 56733616.9.0000.5421) (anexo 3).

6 RESULTADOS

No período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015 foram notificados 197.522 casos de TB, por todas as formas clínicas, ao Programa Estadual de Controle de TB de São Paulo. Com fundamento nos critérios de inclusão e de exclusão definidos para esta pesquisa, foram excluídos 525 pacientes (0,27%) por não residirem no estado de São Paulo ou por não possuírem informação quanto ao local de residência; 6.333 (3,21%) por mudança diagnóstica; e 296 (0,15%) por ausência de informação da idade, totalizando 7.154 exclusões. Portanto, restaram 190.368 pacientes de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, residentes no estado de São Paulo, incluindo casos novos e retratamentos, os quais foram selecionados para o estudo.

Desse total de pacientes, formaram-se dois grupos: o primeiro constituído por 5.362 pacientes menores de 15 anos de idade; e o segundo constituído por 185.006 pacientes maiores ou iguais a 15 anos de idade. A partir destes, identificaram-se os grupos potenciais de risco para TBz. Um esquema com cada etapa do processo de seleção da população de estudo pode ser observado na figura 12.

Figura 12 – Fluxograma representativo das etapas ordenadas de seleção dos grupos de risco.

*residentes em municípios com até 20.000 habitantes. **residentes em municípios com até 20.000 habitantes e registro oficial de gado infectado pela TB.

(Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

6.1 PACIENTES MENORES DE 15 ANOS DE IDADE

6.1.1 Análise descritiva

Dos 5.362 pacientes menores de 15 anos de idade, 2.684 (50,1%) eram do sexo feminino; 2.091 (40,0%) pertenciam à faixa etária de 10-14 anos e 2.034 (52,1%) eram brancos (tabela 9); 457 (8,6%) residiam em municípios com registro oficial de TB em bovinos, 4.845 (91,0%) residiam em municípios com mais de 95% de urbanização e 3.241 (91,4%) nasceram no estado de São Paulo (tabela 10).

Observou-se também que 3.964 (73,9%) apresentaram a forma pulmonar da TB, 476 (8,9%) a forma ganglionar e 29 (0,5%) a forma intestinal (tabela 11). Em 3.180 (64,0%) pacientes, o diagnóstico foi realizado por meio da radiologia de tórax e em 1.081 (21,8%) pela baciloscopia de escarro. Por sua vez, 5.180 (96,6%) eram casos novos, 57 (1,1%) apresentaram mudança de esquema de tratamento e 4.557 (86,5%) deles apresentaram tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias. Em relação aos aspectos relativos à resistência às drogas, 221 (4,1%) foram submetidos a teste de sensibilidade, desse total 183 (82,8%) eram sensíveis a todas às drogas. Além disso, 3.200 (68,4%) tiveram indicação de tratamento supervisionado (tabela 12).

Quanto às comorbidades, 35/5.362 (0,7%) apresentavam diabetes e 234 (6,3%) apresentavam co-infecção HIV/TB (Tabela 13), no entanto, verificamos no período de estudo uma queda dessa prevalência de 9,6% em 2006 para 1,6% em 2015 (figura 13). Em relação ao tratamento, observou-se 1.288 (24%) pacientes com uma ou mais internações (até 6 internações), 4.842 (91,5%) com desfecho para cura, 256 (4,8%) com perda de seguimento, 54 (1,0%) evoluíram para óbitos por TB e 94 (1,8%) para óbitos por outras causas (tabela 14).

Dos 5.362 pacientes menores de 15 anos de idade, 134 deles residiam em municípios com até 20.000 habitantes, formando o Grupo A. Comparando esses pacientes com o total de casos entre menores de 15 anos de idade, verificou-se maior proporção de casos em municípios com urbanização inferior a 95% (86,6% *versus* 9,0%; $p<0,001$) (Tabela 10); maior proporção de casos com mudança de esquema (3,0% *versus* 1,1%; $p=0,028$); e maior proporção de casos com TB multiresistente (20,0% *versus* 7,4%; $p<0,001$) (Tabela 12). Em relação às outras características, não foram evidenciadas diferenças nas proporções.

Tabela 9 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo características sócio-demográficas. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab. ¹	Total de pacientes menores de 15 anos	p-valor**
	(n=134)*	(n=5.362)*	
	n(%)	n(%)	
Sexo			p = 0,275
Masculino	63 (47,0%)	2.678 (49,9%)	
Feminino	71 (53,0%)	2.684 (50,1%)	
Faixa etária			p=0,421
0 a 4 anos	45 (33,6%)	2.029 (37,8%)	
5 a 9 anos	28 (20,9%)	1.181 (22,0%)	
10 a 14 anos	61 (45,5%)	2.152 (40,2%)	
Raça/cor***			p=0,183
Branco	60 (58,8%)	2.034 (52,1%)	
Preto	13 (12,7%)	343 (8,8%)	
Amarelo	0 (0,0%)	15 (0,4%)	
Pardo	28 (27,5%)	1.433 (36,6%)	
Indígena	1 (1,0%)	81 (2,1%)	

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

***Raça/cor: Conforme registro no sistema de informação.

Tabela 10 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo características do município de residência e local de nascimento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab. ¹	Total de pacientes menores de 15 anos	p-valor**
	(n=134)* n(%)	(n=5.362)* n(%)	
TB em bovino***			p=0,363
Sim	13 (9,7%)	457 (8,6%)	
Não	121 (90,3%)	4.869 (91,4%)	
Urbanização****			p<0,001
Até 75%	31 (23,2%)	52 (1,0%)	
75 a 85%	35 (26,1%)	92 (1,7%)	
85 a 95%	50 (37,3%)	337 (6,3%)	
95% e mais	18 (13,4%)	4.845 (91,0%)	
Local de nascimento			p=0,627
São Paulo	80 (90,9%)	3.241 (91,6%)	
Outros estados	6 (6,8%)	143 (4,0%)	
América do Sul	2 (2,3%)	150 (4,2%)	
América do Norte e Central	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Europa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
África	0 (0,0%)	1 (0,1%)	
Ásia	0 (0,0%)	1 (0,1%)	
Oceania	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença da soma das categorias em relação ao total de casos estudados expressa a ausência de informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

***Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

****Grau de urbanização do município de residência.

Tabela 11 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo forma clínica. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab. ¹	Total de pacientes menores de 15 anos	p-valor**
	(n=134)*	(n=5.362)*	
	n(%)	n(%)	
Forma clínica			p=0,139
Disseminada/miliar	2 (1,5%)	54 (1,1%)	
Pulmonar	102 (76,1%)	3.964 (73,9%)	
Extrapulmonar (intestinal)	0 (0,0%)	29 (0,5%)	
Extrapulmonar (ganglionar periférica)	17 (12,7%)	476 (8,9%)	
Extrapulmonar (pele)	2 (1,5%)	31 (0,6%)	
Extrapulmonar (outras)	9 (6,7%)	678 (12,6%)	
Pulmonar + extrapulmonar (outras)	2 (1,5%)	129 (2,4%)	

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença da soma das categorias em relação ao total de casos estudados expressa a ausência de informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

Tabela 12 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo critério diagnóstico, tipo do caso e aspectos relativos ao tratamento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab. ¹ (n=134)*	Total de pacientes menores de 15 anos (n=5.362)*	p-valor**
	n(%)	n(%)	
Critério diagnóstico			p=0,065
Baciloscopia de escarro	37 (30,8%)	1.081 (21,8%)	
Baciloscopia (outro material)	5 (4,3%)	223 (4,5%)	
Cultura de escarro	4 (3,3%)	158 (3,2%)	
Cultura de outro material	2 (1,7%)	140 (2,8%)	
Radiológico (tórax)	63 (52,5%)	3.180 (64,0%)	
Radiológico (outro)	7 (5,8%)	34 (0,7%)	
Histopatológico	1 (0,8%)	138 (2,8%)	
Necropsia	1 (0,8%)	14 (0,2%)	
Tipo do caso			p=0,876
Caso novo	131 (97,8%)	5.180 (96,6%)	
Recidiva	2 (1,5%)	104 (1,9%)	
Retratamento após abandono	1 (0,7%)	71 (1,4%)	
Retratamento após falência/resistência/toxidade	0 (0,0%)	7 (0,1%)	
Motivo mudança de esquema			p=0,028
Sim	4 (3,0%)	57 (1,1%)	
Não	130 (97,0%)	5.305 (98,9%)	
Motivo da mudança de esquema			p=0,203
Intolerância/toxidade	0 (0,0%)	16 (59,3%)	
Resistência medicamentosa	1 (50,0%)	5 (18,5%)	
Outros motivos	1 (50,0%)	6 (22,2%)	
Resistência			p<0,001
Sensível a todas às drogas	4 (80,0%)	183 (82,8%)	
Monorresistência: INH	0 (0,0%)	9 (4,1%)	
Monorresistência: RMP	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Monorresistência: PZA	0 (0,0%)	4 (1,6%)	
Monorresistência: SM	0 (0,0%)	5 (2,1%)	
Monorresistência: EM	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Monorresistência: ETO	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Multirresistência	1 (20,0%)	16 (7,4%)	
Polirresistência	0 (0,0%)	4 (2,0%)	
Tempo de tratamento			p=0,560
≤ 180 dias	20 (15,3%)	714 (13,5%)	
≥ 181 dias	111 (84,7%)	4.557 (86,5%)	
Tratamento indicado			p=0,875
Supervisionado	69 (67,6%)	3.200 (68,4%)	
Auto-administrado	33 (32,4%)	1.481 (31,6%)	

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença da soma das categorias em relação ao total de casos estudados expressa a ausência de informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

Tabela 13 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade e os pacientes classificados como do grupo A, segundo comorbidades. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab. ¹ (n=134)*	Total de pacientes menores de 15 anos (n=5.362)*	p-valor**
	n(%)	n(%)	
Diabetes			p=0,342
Sim	0 (0,0%)	35 (0,7%)	
Não	134 (100,0%)	5.327 (99,3%)	
HIV			p=0,586
Sim	7 (5,6%)	234 (6,3%)	
Não	83 (66,9%)	3.411 (92,0%)	
Sem Informação	34 (27,5%)	61 (1,7%)	

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença da soma das categorias em relação ao total de casos estudados expressa a ausência de informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

Figura 13 – Prevalência e percentual de pacientes examinados para HIV, dentre os pacientes com tuberculose menores de 15 anos de idade. Estado de São Paulo, 2006 a 2015.

Tabela 14 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes menores de 15 anos de idade, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, segundo a evolução e o desfecho do tratamento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab. ¹	Total de pacientes menores de 15 anos	p-valor**
	(n=134)* n(%)	(n=5.362)* n(%)	
Internação			p=0,661
Sim	30 (22,4%)	1.286 (24,0%)	
Não	104 (77,6%)	4.076 (76,0%)	
Número de internações			p=0,468
Nenhuma internação	104 (77,6%)	4.074 (76,0%)	
Uma internação	29 (21,6%)	1.126 (21,0%)	
Duas internações	0 (0,0%)	107 (2,0%)	
Três internações	0 (0,0%)	28 (0,5%)	
Quatro internações	1 (0,8%)	17 (0,3%)	
Cinco ou mais internações	0 (0,0%)	10 (0,2%)	
Desfechos do quadro			p=0,131
Cura	117 (88,6%)	4.842 (91,5%)	
Perda de seguimento	7 (5,3%)	256 (4,8%)	
Falência/Resistência	1 (0,8%)	9 (0,2%)	
Óbito por TB	1 (0,8%)	54 (1,0%)	
Óbito por não TB	6 (4,5%)	94 (1,8%)	
Transferência***	0 (0,0%)	37 (0,7%)	

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença da soma das categorias em relação ao total de casos estudados expressa a ausência de informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

*** Transferência: para outro estado ou país.

6.1.2 Distribuição espacial dos casos

As taxas anuais médias de incidência para o total de pacientes de TB por todas as formas no estado de São Paulo com menos de 15 anos de idade no período de 2006 a 2015 segundo o município de residência, mostram distribuição ampla de casos por todo o estado, mas com grandes disparidades. As maiores taxas foram observadas em Campinas, Monte Mor e Carapicuíba com taxas de 125,18/100.000 habitantes/ano, 126,05/100.000 habitantes/ano e 224,23/100.000 habitantes/ano, respectivamente (Figura 14). Em relação às formas clínicas ganglionar e/ou intestinal, as taxas anuais médias de incidência também se apresentaram amplamente distribuídas pelo estado, sendo que as maiores taxas foram observadas em São João do Pau'Alho com 27,32/100.000 habitantes/ano e Cândido Mota com 22,73/100.000 habitantes/ano (figura 15).

Figura 14 – Taxas médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas em pacientes menores de 15 anos de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

Figura 15 – Taxas médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose pelas formas clínicas ganglionar e/ou intestinal em pacientes menores de 15 anos de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

As taxas anuais médias de incidência de TB por todas as formas para pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes (Grupo A) no período de 2006 a 2015, segundo o município de residência, mostram ausência de casos em grande parte dos municípios paulistas. As maiores taxas foram observadas em São João do Pau d'Alho, Marabá Paulista e Cananeia com taxas de 27,32/100.000 habitantes/ano, 25,87/100.000 habitantes/ano e 25,51/100.000 habitantes/ano, respectivamente (Figura 16).

Figura 16 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas dos pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes (Grupo A), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

6.1.3 Investigação de fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal

Assumindo-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *M. bovis*, foi realizada uma análise exploratória de potenciais fatores associados (tabelas 15, 16 e 17). A análise univariada identificou como associadas à TB ganglionar e/ou intestinal as seguintes exposições: i) pertencer a faixa etária entre 5 e 9 anos ($OR_{bruta}=1,64$; $IC_{95\%}$: 1,29-2,09); ii) residir em município com até 85% de urbanização ($OR_{bruta}=1,89$; $IC_{95\%}$: 1,20-2,99); iii) residir em município com registro de TB em bovino conforme registro oficial ($OR_{bruta}=1,57$; $IC_{95\%}$: 1,18-2,09); iv) recidiva ($OR_{bruta}=1,82$; $IC_{95\%}$: 1,06-3,13); v) retratamento após abandono ($OR_{bruta}=2,92$; $IC_{95\%}$: 1,66-5,13); vi) retratamento após falência/resistência/toxidade ($OR_{bruta}=7,51$; $IC_{95\%}$: 1,68-33,68); vii) Desfecho do quadro em falência/resistência ($OR_{bruta}=4,80$; $IC_{95\%}$: 1,20-19,25) (tabelas 15 e 16).

O modelo final de regressão logística, após ajuste para as exposições, considerou como associadas ao desfecho: i) faixa etária de 5 a 9 anos ($OR_{ajust}=1,50$; $IC_{95\%}=1,10-2,03$); ii) residir em município com urbanização em até 85% ($OR_{ajust}=2,27$; $IC_{95\%}=1,20-4,30$); iii) residir em município com casos de TB diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial ($OR_{ajust}=1,39$; $IC_{95\%}=1,05-2,00$); iv) retratamento após abandono ($OR_{ajust}=2,30$; $IC_{95\%}=1,13-4,70$); v) retratamento após falência/resistência/toxidade ($OR_{ajust}=6,99$; $IC_{95\%}=1,52-32,19$). Apesar do sexo masculino, da infecção pelo HIV e dos pacientes menores de 15 anos de idade residentes em municípios com até 20.000 habitantes (Grupo A) não terem apresentado significância no modelo, as variáveis foram mantidas como ajuste ($OR_{ajust}=1,18$; $IC_{95\%}=0,94-1,47$), ($OR_{ajust}=1,23$; $IC_{95\%}=0,81-1,87$) e ($OR_{ajust}=0,72$; $IC_{95\%}=0,32-1,60$), respectivamente (Tabela 17).

Tabela 15 – Investigação de fatores sociodemográficos e grupos de risco associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes menores de 15 anos de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)			OR _{bruta}	IC _{95%}	Valor de p
	Total (TB por todas as formas) n=5.362*	NÃO n=4.856*	SIM n=505*			
	n (%)	n (%)	n (%)			
Sexo						
Feminino	2.684 (50,1%)	2.443 (50,3%)	241 (47,7%)	1	-	-
Masculino	2.678 (49,9%)	2.413 (49,7%)	264 (52,3%)	1,11	0,92-1,33	0,269
Faixa etária						
0 a 4 anos	2.029 (37,8%)	1.870 (38,5%)	158 (31,3%)	1	-	-
5 a 9 anos	1.181 (22,0%)	1.037 (21,4%)	144 (28,5%)	1,64	1,29-2,09	<0,001
10 a 14 anos	2.152 (40,2%)	1.949 (40,1%)	203 (40,2%)	1,23	0,99-1,53	0,059
Urbanização**						
96% e mais	4.845 (91,0%)	4.402 (91,3%)	442 (87,5%)	1	-	-
Entre 86 e 95%	337 (6,3%)	297 (6,2%)	40 (7,9%)	1,34	0,95-1,89	0,095
Até 85%	144 (2,7%)	121 (2,5%)	23 (4,6%)	1,89	1,20-2,99	0,006
TB em bovino***						
Não	4.869 (91,4%)	4.426 (91,8%)	443 (87,7%)	1	-	-
Sim	457 (8,6%)	394 (8,2%)	62 (12,3%)	1,57	1,18-2,09	0,002
< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab.¹						
Não	5.228 (97,5%)	4.739 (97,6%)	488 (96,6%)	1	-	-
Sim	134 (2,5%)	117 (2,4%)	17 (3,4%)	1,41	0,84-2,37	0,192

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Grau de urbanização do município de residência.

***Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

Tabela 16 – Investigação de fatores diagnósticos, de tratamento e comorbidades associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes menores de 15 anos de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)			OR _{bruta}	IC _{95%}	Valor de p
	Total (TB por todas as formas) n=5.362*	NÃO n=4.856*	SIM n=505*			
	n (%)	n (%)	n (%)			
HIV						
Não	3.411 (93,6%)	3.093 (93,8%)	318 (91,4%)	1	-	-
Sim	234 (6,4%)	204 (6,2%)	30 (8,6%)	1,43	0,96-2,13	0,080
Tipo do caso						
Caso novo	5.180 (96,6%)	4.709 (97,0%)	470 (93,1%)	1	-	-
Recidiva	104 (1,9%)	88 (1,8%)	16 (3,2%)	1,82	1,06-3,13	0,030
Retratamento após abandono	71 (1,3%)	55 (1,1%)	16 (3,2%)	2,92	1,66-5,13	<0,001
Retratamento após falência/ resistência/toxidade	7 (0,2%)	4 (0,1%)	3 (0,5%)	7,51	1,68-33,68	0,008
Motivo mudança de esquema						
Outros motivos	22 (81,5%)	21 (87,5%)	1 (33,3%)	1	-	-
Resistência medicamentosa	5 (18,5%)	3 (12,5%)	2 (66,7%)	14,00	0,95-205,84	0,054
Resistência PZA**						
Sensível	125 (94,7%)	108 (94,7%)	17 (94,4%)	1	-	-
Resistência medicamentosa	7 (5,3%)	6 (5,3%)	1 (5,6%)	1,06	0,12-9,35	0,959
Tempo de tratamento						
Menor ou igual a 180 dias	714 (13,5%)	654 (13,7%)	60 (12,1%)	1	-	-
Maior ou igual a 181 dias	4.557 (86,5%)	4.121 (86,3%)	436 (87,9%)	1,15	0,87-1,53	0,322
Desfechos do quadro						
Cura	4.842 (92,1%)	4.385 (92,1%)	457 (92,5%)	1	-	-
Óbito por tuberculose	54 (1,0%)	52 (1,1%)	1 (0,2%)	0,19	0,25-1,34	0,095
Óbito por outra causa	94 (1,8%)	84 (1,8%)	10 (2,0%)	1,14	0,59-2,22	0,694
Abandono	256 (4,9%)	233 (4,9%)	23 (4,7%)	0,95	0,61-1,47	0,809
Falência/resistência	9 (0,2%)	6 (0,1%)	3 (0,6%)	4,80	1,20-19,25	0,027
Houve internação						
Não	4.076 (76,0%)	3.697 (76,1%)	378 (74,9%)	1	-	-
Sim	1.286 (24,0%)	1.159 (23,9%)	127 (25,1%)	1,07	0,87-1,32	0,521

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Pirazinamida (inclui os casos de monoresistência e os de resistência concomitante às outras drogas).

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

Tabela 17 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco A, residentes em municípios com até 20.000 habitantes, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes menores de 15 anos de idade no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	Total (TB por todas as formas) n=5.362*	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)		OR _{bruta} (IC95%)	OR _{ajustada} (IC95%)
		NÃO n=4.856*	SIM n=505*		
	n(%)	n(%)	n (%)		
< 15 anos residentes em municípios < 20.000 hab.¹					
Não	5.228 (97,5%)	4.739 (97,6%)	488 (96,6%)	1	1
Sim	134 (2,5%)	117 (2,4%)	17 (3,4%)	1,41 (0,84-2,37)	0,72 (0,32-1,60)
Sexo**					
Feminino	2.684 (50,1%)	2.443 (50,3%)	241 (47,7%)	1	1
Masculino	2.678 (49,9%)	2.413 (49,7%)	264 (52,3%)	1,11 (0,92-1,33)	1,18 (0,94-1,47)
Faixa etária					
0 a 4 anos	2.029 (37,8%)	1.870 (38,5%)	158 (31,3%)	1	1
5 a 9 anos	1.181 (22,0%)	1.037 (21,4%)	144 (28,5%)	1,64 (1,29-2,09)	1,50 (1,10-2,03)
10 a 14 anos	2.152 (40,2%)	1.949 (40,1%)	203 (40,2%)	1,23 (0,99-1,53)	1,17 (0,90-1,52)
HIV					
Não	3.411 (93,6%)	3.093 (93,8%)	318 (91,4%)	1	1
Sim	234 (6,4%)	204 (6,2%)	30 (8,6%)	1,43 (0,96-2,13)	1,23 (0,81-1,87)
Urbanização***					
96% e mais	4.845 (91,0%)	4.402 (91,3%)	442 (87,5%)	1	1
Entre 86 e 95%	337 (6,3%)	297 (6,2%)	40 (7,9%)	1,34 (0,95-1,89)	1,16 (0,72-1,88)
Até 85%	144 (2,7%)	121 (2,5%)	23 (4,6%)	1,89 (1,20-2,99)	2,27 (1,20-4,30)
TB em bovino****					
Não	4.869 (91,4%)	4.426 (91,8%)	443 (87,7%)	1	1
Sim	457 (8,6%)	394 (8,2%)	62 (12,3%)	1,57 (1,18-2,09)	1,39 (1,05-2,00)
Tipo caso					
Caso novo	5.180 (96,6%)	4.709 (97,0%)	470 (93,1%)	1	1
Recidiva	104 (1,9%)	88 (1,8%)	16 (3,2%)	1,822 (1,06-3,13)	1,77 (0,94-3,34)
Retratamento após abandono	71 (1,3%)	55 (1,1%)	16 (3,2%)	2,915 (1,66-5,13)	2,30 (1,13-4,70)
Retratamento após falência/ resistência/toxidade	7 (0,2%)	4 (0,1%)	3 (0,5%)	7,514 (1,68-33,68)	6,99 (1,52-32,19)

¹Grupo A: pacientes menores de 15 anos, residentes em municípios com até 20.000 habitantes. (Observação: Aceita-se que nesses municípios exista maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude da maior fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Variáveis de ajuste.

***Grau de urbanização do município de residência.

****Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

Teste de ajuste do modelo p=0.1558 (Teste de Hosmer-Lemeshow), R²=0.0144

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

6.2 PACIENTES COM IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 15 ANOS

6.2.1 Análise descritiva

Dos 185.006 pacientes com idade igual ou superior a 15 anos, 131.519 (71,1%) eram do sexo masculino; 130.126 (70,3%) pertenciam à faixa etária dos 20 a 49 anos; 68.562 (52,0%) eram brancos; 19.385 (10,5%) eram privados de liberdade; e 53.832 (38,6%) tinham quatro a sete anos de estudo (tabela 18). Verificou-se que 19.828 (12,0%) desses pacientes residiam em municípios com registro oficial de TB em bovinos; 146.099 (88,1%) residiam em municípios com mais de 95% de urbanização e 88.596 (77,2%) eram os nascidos no estado de São Paulo (tabela 19).

Quanto às formas clínicas, 150.338 (81,3%) pacientes apresentaram a forma pulmonar da TB, 854 (0,5%) tinham a forma intestinal e 6.454 (3,5%) pacientes apresentaram a forma ganglionar periférica (tabela 20). Observou-se que 107.426 (60,6%) pacientes foram diagnosticados por meio da baciloscopia de escarro e 43.284 (24,4%) por exame radiológico de tórax; 155.455 (84,0%) eram casos novos, 3.429 (1,9%) apresentaram mudança de esquema de tratamento e dos 25.766 (13,9%) submetidos a teste de sensibilidade, 21.088 pacientes (81,8%) eram sensíveis a todas às drogas. O tempo de tratamento apresentou-se maior ou igual a 181 dias em 134.749 pacientes (74,8%) e 110.974 (69,7%) tiveram tratamento indicado do tipo supervisionado (tabela 21).

Quanto às comorbidades, 10.267 (5,5%) eram diabéticos, 28.506 (15,4%) eram dependentes do álcool e 22.531 (12,2%) apresentavam coinfeção HIV/TB (tabela 22), prevalência que diminuiu no período de estudo, declinando de 14,2% em 2006 para 10,5% em 2015 (figura 17). Em relação à evolução do tratamento, verificou-se 49.612 (26,8%) pacientes com uma ou mais internações (até 16 internações), 140.686 (77,1%) evoluíram para cura, 22.938 (12,5%) tiveram perda de seguimento, 5.854 (3,2%) evoluíram para óbitos por TB e 9.741 (5,3%) óbitos por outras causas (tabela 23).

Dos 185.006 pacientes com idade igual ou superior a 15 anos, foram identificados 19.385 (10,5%) pacientes pertencentes à população privada de liberdade. Essa população apresentou características distintas da população de estudo com maior proporção de pacientes do sexo masculino (97,3% *versus* 71,1%; $p<0,001$); da faixa etária de 20 a 49 anos (94,4% *versus* 70,3%; $p<0,001$); com a forma clínica pulmonar (94,3% *versus* 81,3%; $p<0,001$); de recidivas (12,7% *versus* 8,5%; $p<0,001$) e com casos sensíveis a todas as drogas (90,0%

versus 81,8%, $p<0,001$) dentre os 7.353 (37,9%) pacientes testados para sensibilidade antimicrobiana. Além disso, havia maior proporção de pacientes com drogadição (12,2% *versus* 9,1%, $p<0,001$) e com desfecho pela cura (87,0% *versus* 77,1%; $p<0,001$) (tabela 24).

O grupo formado por trabalhadores rurais (grupo B) totalizou 1.238 casos de TB identificados como trabalhadores rurais, quando comparado com o total de pacientes com 15 anos ou mais de idade (185.006), verificou-se maior proporção de pacientes do sexo masculino (90,8% *versus* 71,1%; $p<0,001$); da faixa etária maior que 50 anos (37,2% *versus* 24,3%; $p<0,001$); brancos (58,7% *versus* 52,0%; $p<0,005$); e com quatro a sete anos de estudo (43,1% *versus* 38,6%; $p<0,001$) (tabela 18). A maior proporção desses pacientes residiam em municípios com caso de TB em bovinos (46,6% *versus* 12,0%; $p<0,001$) e com menos de 95% de urbanização (55,9% *versus* 11,8%; $p<0,001$) (tabela 19).

Verificou-se menor proporção de casos com a forma clínica pulmonar (77,7% *versus* 81,3%; $p<0,001$) e maiores proporções das formas intestinal (3,8% *versus* 0,5%; $p<0,001$) e ganglionar periférica (5,1% *versus* 3,5%; $p<0,001$) (tabela 20); menor proporção de casos diagnosticados por cultura de escarro (4,8% *versus* 8,3%; $p<0,001$), entretanto com maior proporção de casos diagnosticados por exame radiológico de tórax (30,2% *versus* 24,4%; $p<0,001$) (tabela 21).

Neste grupo observou-se maior proporção de casos novos (88,0% *versus* 84,0%; $p<0,001$), de casos sensíveis a todas às drogas (86,1% *versus* 81,8%; $p<0,001$), de monoresistência a PZA (2,8% *versus* 0,1%; $p<0,001$) e de mudança de esquema (2,7% *versus* 1,9%; $p=0,019$). Além disso, houve maior proporção de indicação de tratamento do tipo auto-administrado (49,3% *versus* 30,3%; $p<0,001$) (tabela 21). Por outro lado, observou-se menores proporções de co-infecção HIV/TB (11,3% *versus* 14,6%; $p<0,005$); AIDS (8,2% *versus* 11,3%; $p<0,001$); drogadição (1,9% *versus* 9,1%; $p<0,001$); e maior proporção de tabagismo (14,4% *versus* 10,4%; $p=0,040$), de alcoolismo (26,1% *versus* 15,4%; $p<0,001$) e doença mental (2,6% *versus* 1,7%; $p=0,012$) (tabela 22). Em relação ao desfecho de tratamento, observamos a taxa de cura de 77,2%, semelhante ao total dos casos estudados, no entanto, verificou-se maior proporção de óbitos por TB (5,7% *versus* 3,2%; $p<0,001$) e menor proporção de abandono (8,2% *versus* 12,5%; $p<0,001$) (tabela 23).

O formado por magarefes (grupo C) abrangeu 201 casos de TB por todas as formas, quando comparados com o total de pacientes com 15 anos ou mais de idade (185.006), verificou-se maior proporção de pacientes do sexo masculino (99,0% *versus* 71,1%; $p<0,001$); da faixa etária de 20 a 49 anos (84,1% *versus* 70,3%; $p<0,001$); e com 4 a 7 anos de estudo

(26,1% *versus* 15,4%; $p<0,001$) (tabela 18). Houve maior proporção também de pacientes nascidos em outros estados do Brasil (37,3% *versus* 20,0%; $p<0,005$) (tabela 19).

Observou-se menor proporção de casos sensíveis a todas às drogas (73,7% *versus* 81,8%; $p<0,001$); com maior proporção de mudança de esquema (4,0% *versus* 1,9%; $p=0,025$); e maior proporção de tuberculose multirresistente (15,9% *versus* 6,7%; $p<0,001$), de um total de 19 (9,5%) pacientes submetidos ao teste de sensibilidade (tabela 21). Quanto à comorbidade alcoolismo também houve maior proporção (23,9% *versus* 15,4%; $p<0,005$) (tabela 22).

O grupo formado por pacientes residentes em municípios com até 20.000 habitantes e com gado infectado (Grupo D) abrangeu 1.012 casos de TB por todas as formas. Este grupo quando comparados com o total de pacientes com 15 anos ou mais de idade (185.006), verificou-se maior proporção da faixa etária maior que 50 anos (33,9% *versus* 24,3%; $p<0,001$); brancos (65,7% *versus* 52,0%; $p<0,001$); com quatro a sete anos de estudo (42,6% *versus* 38,6%; $p<0,001$) e menor proporção de população privação de liberdade (0,6% *versus* 10,3%; $p<0,001$) (tabela 18). A maior proporção desses pacientes residiam em municípios com menos de 95% de urbanização (93,4% *versus* 11,8%; $p<0,001$) e eram naturais do estado de São Paulo (88,8% *versus* 77,2%; $p<0,001$) (tabela 19).

Observou-se que a maior proporção de casos apresentava a forma clínica intestinal (1,9% *versus* 0,5%; $p<0,001$) (tabela 20); exame radiológico de tórax como critério diagnóstico (26,2% *versus* 24,4%; $p<0,005$) e exame histopatológico (2,4% *versus* 1,6%; $p<0,005$) (tabela 21). Observou-se ainda maior proporção de casos novos (88,5% *versus* 84,0%; $p<0,005$) (tabela 21) e maior proporção de diabetes (8,0% *versus* 5,5%; $p<0,005$); alcoolismo (18,5% *versus* 15,4%; $p=0,007$) e tabagismo (14,3% *versus* 10,4%; $p=0,005$) (tabela 22). Em relação aos desfechos de tratamento, verificou-se maior proporção de cura (80,0% *versus* 77,1%; $p<0,001$), menor proporção de perda de seguimento (7,4% *versus* 12,5%; $p<0,001$), maior proporção de óbitos por TB (4,1% *versus* 3,2%; $p<0,001$) e por outras causas (6,5% *versus* 5,3%; $p<0,001$) (tabela 23).

O grupo formado por imigrantes da América do Sul (Grupo E) foi composto por 2.776 casos de TB, os quais quando comparados com o total de pacientes com 15 anos ou mais de idade (185.006), verificou-se maior proporção de pacientes do sexo feminino (35,3% *versus* 28,9%; $p<0,001$); da faixa etária de 20 a 49 anos (83,7% *versus* 70,3%; $p<0,001$); pardos (40,8% *versus* 34,3%; $p<0,001$); e com oito ou mais anos de estudo (59,5% *versus* 45,4%; $p<0,001$) (tabela 18). Além disso, houve maior proporção também de pacientes que

residiam em municípios sem registro oficial de TB em bovinos (99,2% *versus* 88,0%; $p<0,001$) e com mais de 95% de urbanização (99,3% *versus* 88,1%; $p<0,001$) (tabela 19).

Verificou-se maior proporção de casos com a forma clínica pulmonar (84,8% *versus* 81,3%; $p<0,001$) (tabela 20), de casos diagnosticados por cultura de escarro (10,4% *versus* 8,3%; $p<0,001$) (tabela 21). Observou-se também maior proporção de casos novos (89,8% *versus* 84,0%; $p<0,001$) e de casos com tempo de tratamento menor ou igual a 180 dias (28,9% *versus* 25,2%; $p<0,001$). Dentre os 405 (14,6%) pacientes submetidos ao teste de sensibilidade, houve maior proporção de casos cujo motivo da mudança de esquema foi intolerância ou toxicidade (85,3% *versus* 57,2%; $p<0,005$) e de casos de poliresistência (5,4% *versus* 1,7%; $p<0,001$) (tabela 21).

Observaram-se menores proporções de coinfeção HIV/TB (3,3% *versus* 14,6%; $p<0,001$); AIDS (2,4% *versus* 11,3%; $p<0,001$); diabetes (1,6% *versus* 5,5%; $p<0,001$); alcoolismo (2,9% *versus* 15,4%; $p<0,001$); doença mental 0,1% *versus* 1,7%; $p<0,001$); drogadição (1,1% *versus* 9,1%; $p<0,001$); e tabagismo (1,2% *versus* 10,4%; $p<0,001$) (tabela 22). Em relação aos desfechos de tratamento, verificou-se uma proporção menor da taxa de cura (72,7% *versus* 77,1%; $p<0,001$), maior proporção de perda de seguimento (16,1% *versus* 12,5%; $p<0,0001$), menor proporção de óbito por TB (1,7% *versus* 3,2%; $p<0,001$) e de óbito por outras causas (0,9% *versus* 5,3%; $p<0,001$). Foi verificada também menor proporção de internação (18,3% *versus* 26,8%; $p<0,001$) (tabela 23).

O grupo formado por imigrantes africanos (Grupo F) foi composto por 160 casos de TB, quando comparados com o total de pacientes com 15 anos ou mais de idade (185.006), verificou-se maior proporção de pacientes da faixa etária de 20 a 49 anos (87,5% *versus* 70,3%; $p<0,001$); pretos (81,2% *versus* 12,1%; $p<0,001$); com 12 ou mais anos de estudo (46,6% *versus* 9,0%; $p<0,001$) (tabela 18) e de pacientes que residiam em municípios com mais de 95% de urbanização (98,6% *versus* 88,1%; $p<0,005$) (tabela 19).

Verificou-se também maior proporção de casos com a forma clínica disseminada / miliar (2,5% *versus* 1,4%; $p<0,001$) e ganglionar periférica (8,8% *versus* 3,5%; $p<0,001$) (tabela 20), de casos diagnosticados por baciloscopia de outro material que não o escarro (7,4% *versus* 2,7%; $p<0,001$); por cultura de escarro (16,1% *versus* 8,3%; $p<0,001$) e cultura de outro material que não o escarro (6,0% *versus* 1,6%; $p<0,001$) (tabela 21). Além disso, houve maior proporção de casos com retratamento após falência/resistência/toxicidade (3,8% *versus* 0,8%; $p<0,001$); de casos com mudança de esquema (5,7% *versus* 1,9%; $p<0,001$); e de tuberculose multirresistente (22,1% *versus* 6,7%; $p<0,001$) dentre os 45 (28,1%) pacientes

submetidos ao teste de sensibilidade. Também se observou maior proporção de casos com tempo de tratamento menor ou igual a 180 dias (36,3% *versus* 25,2%; $p<0,005$) e de indicação de tratamento auto-administrado (47,9% *versus* 30,3%; $p<0,001$) (tabela 21).

Foram observadas maiores proporções de coinfeção HIV/TB (41,4% *versus* 14,6%; $p<0,001$) e AIDS (34,4% *versus* 11,3%; $p<0,001$). Por outro lado, foi observada menor proporção de alcoolismo (6,9% *versus* 15,4%; $p<0,001$) (tabela 22). Em relação aos desfechos de tratamento, verificou-se menor proporção de cura (58,6% *versus* 77,1%; $p<0,001$); maior proporção de perda de seguimento (21,7% *versus* 12,5%; $p<0,001$) e de falência/resistência (3,9% *versus* 0,9%; $p<0,001$); de óbito por outras causas (9,2% *versus* 5,3%; $p<0,001$). Verificou-se também maior proporção de internação (45,0% *versus* 26,8%; $p<0,001$) e de pacientes com uma ou mais internações (44,6% *versus* 26,8%; $p<0,001$) (tabela 23).

Tabela 18 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo características sócio-demográficas. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	Trabalhadores Rurais ¹ (n=1.238)*		Magarefes ² (n=201)*		Residentes em município com < 20.000 habitantes com gado infectado ³ (n=1.012)*		Imigrantes sul-americanos ⁴ (n=2.776)*		Imigrantes africanos ⁵ (n=160)*		Total de pacientes com 15 anos e mais (n=185.006)*
	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)
Sexo		p<0,001		p<0,001		p=0,065		p<0,001		p=0,103	
Masculino	1.124 (90,8%)		199 (99,0%)		746 (73,7%)		1.795 (64,7%)		106 (66,2%)		131.519 (71,1%)
Feminino	114 (9,2%)		2 (1,0%)		266 (26,3%)		981 (35,3%)		54 (33,8%)		53.487 (28,9%)
Faixa etária		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
15 a 19 anos	13 (1,0%)		3 (1,5%)		39 (3,8%)		320 (11,5%)		3 (1,9%)		10.080 (5,4%)
20 a 49 anos	764 (61,8%)		169 (84,1%)		630 (62,3%)		2.320 (83,7%)		140 (87,5%)		130.126 (70,3%)
50 a 59 anos	261 (21,1%)		23 (11,4%)		180 (17,8%)		76 (2,7%)		12 (7,5%)		25.267 (13,7%)
≥ 60 anos	199 (16,1%)		6 (3,0%)		163 (16,1%)		57 (2,1%)		5 (3,1%)		19.533 (10,6%)
Raça/cor***		p<0,005		p=0,474		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Branco	377 (58,7%)		66 (52,0%)		458 (65,7%)		573 (25,0%)		18 (12,1%)		68.562 (52,0%)
Preto	84 (13,1%)		12 (9,4%)		57 (8,2%)		18 (0,8%)		121 (81,2%)		15.904 (12,1%)
Amarelo	5 (0,8%)		0 (0,0%)		2 (0,3%)		121 (5,3%)		1 (0,7%)		1.379 (1,0%)
Pardo	173 (26,9%)		49 (38,6%)		179 (25,7%)		933 (40,8%)		9 (6,0%)		45.249 (34,3%)
Indígena	3 (0,5%)		0 (0,0%)		1 (0,1%)		644 (28,1%)		0 (0,0%)		833 (0,6%)
Privado de liberdade		-		-		p<0,001		p=0,016		p=0,052	
Sim	0 (0,0%)		0 (0,0%)		2 (0,6%)		20 (1,4%)		9 (12,7%)		19.385 (10,5%)
Não	1.238 (100,0%)		201 (100,0%)		344 (99,4%)		1.451 (98,6%)		62 (87,3%)		165.621 (89,5%)
Escolaridade		p<0,001		p=0,023		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Nenhuma	134 (13,7%)		0 (0,0%)		68 (8,9%)		16 (0,7%)		0 (0,0%)		5.423 (3,9%)
1 a 3 anos	263 (27,0%)		16 (9,9%)		139 (18,3%)		156 (7,4%)		1 (0,8%)		16.927 (12,1%)
4 a 7 anos	420 (43,1%)		74 (46,0%)		324 (42,6%)		684 (32,4%)		16 (13,6%)		53.832 (38,6%)
8 a 11 anos	152 (15,6%)		60 (37,3%)		195 (25,7%)		960 (45,5%)		46 (39,0%)		50.808 (36,4%)
12 ou mais	6 (0,6%)		11 (6,8%)		34 (4,5%)		296 (14,0%)		55 (46,6%)		12.540 (9,0%)

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

² Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

³ Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

⁴ Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

⁵ Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

***Raça/cor: Conforme registro no sistema de informação.

Tabela 19 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo características do município de residência e local de nascimento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	Trabalhadores Rurais ¹ (n=1.238)*		Magarefes ² (n=201)*		Residentes em município com < 20.000 habitantes com gado infectado ³ (n=1.012)*		Imigrantes sul-americanos ⁴ (n=2.776)*		Imigrantes africanos ⁵ (n=160)*		Total de pacientes com 15 anos e mais (n=185.006)*
	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)
TB em bovino***		p<0,001		p=0,297		-		p<0,001		p=0,123	
Sim	577 (46,6%)		27 (13,4%)		-		22 (0,8%)		12 (8,5%)		19.828 (12,0%)
Não	661 (53,4%)		174 (86,6%)		-		2.721 (99,2%)		130 (91,5%)		145.921 (88,0%)
Urbanização****		p<0,001		p=0,193		p<0,001		p<0,001		p<0,005	
Até 75%	156 (12,6%)		0 (0,0%)		331 (32,7%)		3 (0,1%)		0 (0,0%)		2.349 (1,4%)
75 a 85%	139 (11,2%)		7 (3,5%)		301 (29,7%)		3 (0,1%)		0 (0,0%)		3.877 (2,3%)
85 a 95%	398 (32,1%)		13 (6,5%)		314 (31,0%)		14 (0,5%)		2 (1,4%)		13.423 (8,2%)
95% e mais	545 (44,1%)		181 (90,0%)		66 (6,6%)		2.723 (99,3%)		140 (98,6%)		146.099 (88,1%)
Local de nascimento		p=0,224		p<0,005		p<0,001		-		-	
São Paulo	278 (73,9%)		64 (62,7%)		561 (88,8%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		88.596 (77,2%)
Outros estados	93 (24,7%)		38 (37,3%)		69 (10,8%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		22.892 (20,0%)
América do Sul	4 (1,1%)		0 (0,0%)		1 (0,2%)		2.776 (100,0%)		0 (0,0%)		2.773 (2,4%)
América do Norte e Central	0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		27 (0,05%)
Europa	0 (0,0%)		0 (0,0%)		1 (0,2%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		125 (0,1%)
África	0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		160 (100,0%)		160 (0,1%)
Ásia	1 (0,3%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		140 (0,1%)
Oceania	0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		13 (0,05%)

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

² Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

³ Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

⁴ Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

⁵ Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

*A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

***Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

****Grau de urbanização do município de residência.

Tabela 20 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo forma clínica. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	Trabalhadores Rurais ¹		Magarefes ²		Residentes em município com < 20.000 habitantes com gado infectado ³		Imigrantes sul-americanos ⁴		Imigrantes africanos ⁵		Total de pacientes com 15 anos e mais (n=185.006)*
	(n=1.238)*		(n=201)*		(n=1.012)*		(n=2.776)*		(n=160)*		
	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)
Forma clínica		p<0,001		p=0,458		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Disseminada/miliar	22 (1,8%)		3 (1,5%)		18 (1,8%)		12 (0,4%)		4 (2,5%)		2.538 (1,4%)
Pulmonar	962 (77,7%)		153 (76,1%)		826 (81,6%)		2.355 (84,8%)		105 (65,6%)		150.338 (81,3%)
Intestinal	47 (3,8%)		1 (0,5%)		19 (1,9%)		16 (0,6%)		1 (0,6%)		854 (0,5%)
Ganglionar periférica	63 (5,1%)		11 (5,5%)		28 (2,8%)		78 (2,8%)		14 (8,8%)		6.454 (3,5%)
Extrapulmonar (pele)	2 (0,2%)		1 (0,5%)		3 (0,3%)		5 (0,2%)		0 (0,0%)		656 (0,4%)
Extrapulmonar (outras)	104 (8,3%)		23 (11,4%)		100 (9,8%)		215 (7,7%)		20 (12,5%)		19.058 (10,3%)
Pulmonar + extrapulmonar (outras)	38 (3,1%)		9 (4,5%)		18 (1,8%)		95 (3,3%)		16 (10,0%)		4.981 (2,6%)

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

² Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

³ Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

⁴ Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

⁵ Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

Tabela 21 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo critério diagnóstico, tipo do caso e aspectos relativos ao tratamento. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	Trabalhadores Rurais ¹		Magarefes ²		Residentes em município com < 20.000 habitantes com gado infectado ³		Imigrantes sul-americanos ⁴		Imigrantes africanos ⁵		Total de pacientes com 15 anos e mais (n=185.006)*
	(n=1.238)*		(n=201)*		(n=1.012)*		(n=2.776)*		(n=160)*		
	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)
Critério diagnóstico		p<0,001		p=0,925		p<0,005		p<0,001		p<0,001	
Baciloscopia de escarro	712 (59,4%)		112 (57,1%)		592 (61,2%)		1.642 (60,8%)		71 (47,7%)		107.426 (60,6%)
Baciloscopia (outro material)	21 (1,8%)		5 (2,8%)		27 (2,8%)		67 (2,5%)		11 (7,4%)		4.866 (2,7%)
Cultura de escarro	57 (4,8%)		16 (8,2%)		57 (5,9%)		280 (10,4%)		24 (16,1%)		14.723 (8,3%)
Outra Cultura	11 (0,9%)		5 (2,6%)		9 (0,9%)		34 (1,3%)		9 (6,0%)		2.868 (1,6%)
Radiológico (tórax)	362 (30,2%)		53 (27,0%)		254 (26,2%)		638 (23,6%)		31 (20,8%)		43.284 (24,4%)
Radiológico (outro)	7 (0,6%)		1 (0,5%)		5 (0,5%)		4 (0,1%)		0 (0,0%)		455 (0,3%)
Histopatológico	23 (1,9%)		3 (1,5%)		23 (2,4%)		34 (1,3%)		3 (2,0%)		2.815 (1,6%)
Necropsia	5 (0,4%)		1 (0,5%)		1 (0,1%)		3 (0,1%)		0 (0,0%)		455 (0,3%)
Tipo do caso		P<0,001		P=0,232		p<0,005		p<0,001		p<0,001	
Caso novo	1.089 (88,0%)		175 (87,1%)		896 (88,5%)		2.492 (89,8%)		138 (86,2%)		155.455 (84,0%)
Recidiva	87 (7,0%)		10 (5,0%)		64 (6,3%)		118 (4,3%)		6 (3,8%)		15.705 (8,5%)
Retratamento após abandono	59 (4,8%)		13 (6,5%)		49 (4,8%)		135 (4,9%)		10 (6,2%)		12.335 (6,7%)
Retratamento após falência/resistência/toxidade	3 (0,2%)		3 (1,5%)		3 (0,3%)		31 (1,1%)		6 (3,8%)		1.511 (0,8%)
Mudança de esquema		p=0,019		p=0,025		p=0,449		p=0,078		p<0,001	
Sim	34 (2,7%)		8 (4,0%)		22 (2,2%)		39 (1,4%)		9 (5,7%)		3.429 (1,9%)
Não	1.204 (97,3%)		193 (96,0%)		990 (97,8%)		2.736 (98,6%)		150 (94,3%)		181.546 (98,1%)
Motivo da mudança de esquema		p=0,395		p=0,739		p=0,202		p<0,005		p=0,847	
Intolerância/toxidade	9 (52,9%)		2 (40,0%)		8 (47,1%)		29 (85,3%)		6 (66,7%)		1.537 (57,2%)
Resistência medicamentosa	7 (41,2%)		2 (40,0%)		4 (23,5%)		5 (14,7%)		2 (22,2%)		767 (28,5%)
Outros motivos	1 (5,9%)		1 (20,0%)		5 (29,4%)		0 (0,0%)		1 (11,1%)		384 (14,3%)
Resistência		p<0,001		P<0,001		p=0,997		p<0,001		p<0,001	
Sensível a todas às drogas	62 (86,1%)		14 (73,7%)		90 (88,2%)		343 (84,9%)		33 (73,3%)		21.088 (81,8%)
Monorresistência: INH	0 (0,0%)		0 (0,0%)		1 (1,0%)		15 (3,6%)		1 (2,2%)		1.421 (5,5%)
Monorresistência: RMP	1 (1,4%)		0 (0,0%)		1 (1,0%)		4 (1,0%)		1 (2,2%)		258 (1,0%)
Monorresistência: PZA	2 (2,8%)		0 (0,0%)		1 (1,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		37 (0,1%)
Monorresistência: SM	1 (1,4%)		1 (5,3%)		3 (2,9%)		3 (0,7%)		0 (0,0%)		718 (2,8%)
Monorresistência:EM	0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		67 (0,3%)
Monorresistência: ETO	1 (1,4%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		6 (0,0%)

Continua

Características	Trabalhadores Rurais ¹ (n=1.238)*		Magarefes ² (n=201)*		Residentes em município com < 20.000 habitantes com gado infectado ³ (n=1.012)*		Imigrantes sul-americanos ⁴ (n=2.776)*		Imigrantes africanos ⁵ (n=160)*		Total de pacientes com 15 anos e mais (n=185.006)*
	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)
Multirresistência	4 (5,6%)		3 (15,9%)		5 (4,9%)		17 (4,1%)		10 (22,1%)		1.720 (6,7%)
Polirresistência	1 (1,4%)		1 (5,3%)		1 (1,0%)		23 (5,4%)		0 (0,0%)		451 (1,7%)
Tempo de tratamento		p=0,792		p=0,489		p=0,894		p<0,001		P<0,005	
≤ 180 dias	311 (25,6%)		45 (23,1%)		246 (25,4%)		783 (28,9%)		53 (36,3%)		45.464 (25,2%)
≥ 181 dias	906 (74,4%)		150 (76,9%)		722 (74,6%)		1.927 (71,1%)		93 (63,7%)		134.749 (74,8%)
Tratamento indicado		p<0,001		p=0,088		p=0,259		p<0,001		p<0,001	
Supervisionado	449 (50,7%)		111 (63,8%)		545 (71,6%)		1.948 (74,6%)		76 (51,0%)		110.974 (69,7%)
Auto-administrado	436 (49,3%)		63 (36,2%)		216 (28,4%)		664 (25,4%)		70 (47,9%)		48.150 (30,3%)

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

² Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

³ Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

⁴ Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

⁵ Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

Tabela 22 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo comorbidades. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	Trabalhadores Rurais ¹		Magarefes ²		Residentes em município com < 20.000 habitantes com gado infectado ³		Imigrantes sul-americanos ⁴		Imigrantes africanos ⁵		Total de pacientes com 15 anos e mais (n=185.006)*
	(n=1.238)*		(n=201)*		(n=1.012)*		(n=2.776)*		(n=160)*		
	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)
HIV		p<0,005		p=0,593		p=0,038		p<0,001		p<0,001	
Sim	113 (9,2%)		23 (11,4%)		95 (9,4%)		75 (2,7%)		58 (36,2%)		22.531 (12,2%)
Não	887 (71,6%)		152 (75,6%)		698 (69,0%)		2.207 (79,5%)		82 (51,3%)		132.121 (71,4%)
Sem informação	238 (19,2%)		26 (13,0%)		219 (21,6%)		494 (17,8%)		20 (12,5%)		30.354 (16,4%)
Diabetes		p=0,558		p=0,962		p<0,005		p<0,001		p=0,042	
Sim	64 (5,2%)		11 (5,5%)		81 (8,0%)		44 (1,6%)		3 (1,9%)		10.267 (5,5%)
Não	1.174 (94,8%)		190 (94,5%)		931 (92,0%)		2.732 (98,4%)		157 (98,1%)		174.739 (94,5%)
Alcoolismo		p<0,001		p<0,005		p=0,007		p<0,001		p<0,005	
Sim	323 (26,1%)		48 (23,9%)		187 (18,5%)		81 (2,9%)		11 (6,9%)		28.506 (15,4%)
Não	915 (73,9%)		153 (76,1%)		825 (81,5%)		2.695 (97,1%)		149 (93,1%)		156.500 (85,0%)
Doença mental		p=0,012		p=0,065		p=0,604		p<0,001		p=0,302	
Sim	32 (2,6%)		0 (0,0%)		19 (1,9%)		4 (0,1%)		1 (0,6%)		3.088 (1,7%)
Não	1.206 (97,4%)		201 (100,0%)		993 (98,1%)		2.772 (99,9%)		159 (99,4%)		181.918 (98,3%)
Drogadição		p<0,001		p=0,757		p=0,009		p<0,001		p=0,212	
Sim	23 (1,9%)		17 (8,5%)		68 (6,7%)		31 (1,1%)		10 (6,2%)		16.808 (9,1%)
Não	1.215 (98,1%)		184 (91,5%)		944 (93,3%)		2.745 (98,9%)		150 (93,8%)		168.198 (90,9%)
Tabagismo***		p=0,040		p=0,467		p=0,005		p<0,001		0,073	
Sim	36 (14,4%)		7 (8,0%)		70 (14,3%)		20 (1,2%)		5 (4,7%)		9.881 (10,4%)
Não	214 (85,6%)		80 (92,0%)		421 (85,7%)		1.613 (98,8%)		102 (95,3%)		84.873 (89,6%)

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

² Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

³ Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

⁴ Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

⁵ Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

***Variável de inserção obrigatória no sistema de informação a partir de 2011.

Tabela 23 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes com 15 anos ou mais de idade e os pacientes classificados como dos grupos de risco B, C, D, E e F, segundo evolução do quadro do paciente (internações e desfechos). Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	Trabalhadores Rurais ¹ (n=1.238)*		Magarefes ² (n=201)*		Residentes em município com < 20.000 habitantes com gado infectado ³ (n=1.012)*		Imigrantes sul-americanos ⁴ (n=2.776)*		Imigrantes africanos ⁵ (n=160)*		Total de pacientes com 15 anos e mais (n=185.006)*
	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)	p-valor**	n(%)
Internação		p=0,350		p=0,977		p=0,570		p<0,001		p<0,001	
Sim	346 (27,9%)		54 (26,9%)		263 (26,0%)		508 (18,3%)		72 (45,0%)		49.538 (26,8%)
Não	892 (72,1%)		147 (73,1%)		749 (74,0%)		2.268 (81,7%)		88 (55,0%)		135.465 (73,2%)
Total de internações		p=0,006		p=0,198		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Nenhuma internação	878 (70,9%)		148 (73,6%)		744 (73,5%)		2.265 (81,6%)		88 (55,3%)		135.363 (73,2%)
Uma internação	298 (24,1%)		38 (18,9%)		233 (23,0%)		440 (15,9%)		43 (27,0%)		38.037 (20,6%)
Duas internações	45 (3,6%)		9 (4,5%)		26 (2,6%)		50 (1,8%)		14 (8,8%)		7.107 (3,8%)
Três internações	13 (1,1%)		2 (1,0%)		1 (0,1%)		5 (0,2%)		9 (5,7%)		2.390 (1,3%)
Quatro internações	2 (0,2%)		0 (0,0%)		3 (0,3%)		5 (0,2%)		0 (0,0%)		893 (0,5%)
Cinco ou mais internações	2 (0,2%)		4 (2,0%)		5 (0,5%)		10 (0,4%)		5 (3,1%)		1.185 (0,6%)
Desfechos de tratamento		p<0,001		p=0,860		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Cura	949 (77,2%)		151 (75,9%)		778 (80,0%)		1.990 (72,7%)		89 (58,6%)		140.686 (77,1%)
Perda de seguimento	101 (8,2%)		26 (13,1%)		72 (7,4%)		455 (16,1%)		33 (21,7%)		22.938 (12,5%)
Falência/Resistência	4 (0,3%)		2 (1,0%)		3 (0,3%)		32 (1,2%)		6 (3,9%)		1.582 (0,9%)
Óbito por TB	70 (5,7%)		8 (4,0%)		40 (4,1%)		47 (1,7%)		2 (1,3%)		5.854 (3,2%)
Óbito (não TB)	66 (5,4%)		12 (6,0%)		63 (6,5%)		26 (0,9%)		14 (9,2%)		9.741 (5,3%)
Transferência***	40 (3,2%)		0 (0,0%)		16 (1,6%)		187 (6,8%)		8 (5,3%)		1.538 (0,8%)

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

² Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

³ Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

⁴ Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

⁵ Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre o potencial grupo de risco e como referência o total de casos.

***Transferência: para outro estado ou país.

Figura 17 – Prevalência de coinfeção HIV/TB e percentual de pacientes examinados para HIV, dentre pacientes com tuberculose com 15 anos de idade ou mais. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Tabela 24 – Tuberculose por todas as formas clínicas, entre pacientes privados de liberdade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Características	População privada de liberdade	Total de pacientes com 15 anos e mais	p-valor**
	(n=19.385)* n(%)	(n=185.006)* n(%)	
Sexo			p<0,001
Masculino	18.864 (97,3%)	131.519 (71,1%)	
Feminino	521 (2,7%)	53.487 (28,9%)	
Faixa etária			p<0,001
15 a 19 anos	549 (2,8%)	10.080 (5,4%)	
20 a 49 anos	18.308 (94,4%)	130.126 (70,3%)	
50 a 59 anos	425 (2,2%)	25.267 (13,7%)	
≥ 60 anos	103 (0,5%)	19.533 (10,6%)	
Forma clínica			p<0,001
Disseminada/miliar	77 (0,4%)	2.538 (1,4%)	
Pulmonar	18.288 (94,3%)	150.338 (81,3%)	
Intestinal	29 (0,1%)	854 (0,5%)	
Ganglionar periférica	273 (1,4%)	6.454 (3,5%)	
Extrapulmonar (pele)	3 (0,1%)	656 (0,4%)	
Extrapulmonar (outras)	530 (2,7%)	19.058 (10,3%)	
Pulmonar + extrapulmonar (outras)	185 (1,0%)	4.981 (2,7%)	
Tipo do caso			p<0,001
Caso novo	15.391 (79,4%)	155.455 (84,0%)	
Recidiva	2.458 (12,7%)	15.705 (8,5%)	
Retratamento após abandono	1.339 (6,9%)	12.335 (6,7%)	
Retratamento após falência/resistência/toxidade	197 (1,0%)	1.511 (0,8%)	
Mudança de esquema			p<0,001
Sim	200 (1,0%)	3.429 (1,9%)	
Não	19.182 (99,0%)	181.546 (98,1%)	
Resistência			p<0,001
Sensível a todas às drogas	6.621 (90,0%)	21.088 (81,8%)	
Monorresistência: INH	330 (4,5%)	1.421 (5,5%)	
Monorresistência: RMP	33 (0,4%)	258 (1,0%)	
Monorresistência: PZA	3 (0,05%)	37 (0,1%)	
Monorresistência: SM	161 (2,2%)	718 (2,8%)	
Monorresistência: EM	15 (0,2%)	67 (0,3%)	
Monorresistência: ETO	1 (0,05%)	6 (0,0%)	
Multirresistência	117 (1,6%)	1.720 (6,7%)	
Polirresistência	72 (1,0%)	451 (1,7%)	
Tabagismo***			p=0,025
Sim	983 (5,1%)	9.881 (10,4%)	
Não	18.402 (94,9%)	84.873 (89,6%)	
Drogadição			p<0,001
Sim	2.364 (12,2%)	16.808 (9,1%)	
Não	17.021 (87,8%)	168.198 (90,9%)	
HIV			p<0,001
Sim	1.931 (10,8%)	22.531 (12,2%)	
Não	14.172 (79,0%)	132.121 (71,4%)	
Sem informação	2.297 (12,1%)	30.354 (16,4%)	
Desfechos de tratamento			p<0,001
Cura	16.452 (87,0%)	140.686 (77,1%)	
Perda de seguimento	1.735 (9,2%)	22.938 (12,5%)	
Falência/Resistência	212 (1,1%)	1.582 (0,9%)	
Óbito por TB	102 (0,5%)	5.854 (3,2%)	
Óbito (não TB)	369 (2,0%)	9.741 (5,3%)	
Transferência****	44 (0,2%)	1.538 (0,8%)	

* A diferença da soma das categorias em relação ao total de casos estudados expressa a ausência de informação.

**Teste de Qui-quadrado/Exato de Fisher para comparação das proporções entre a população privada de liberdade e como referência o total de casos.

***Variável de inserção obrigatória no sistema de informação a partir de 2011.

****Transferência: para outro estado ou país.

6.2.2 Distribuição espacial dos casos

As taxas médias de incidência para o total de pacientes de TB por todas as formas no estado de São Paulo com 15 anos ou mais de idade no período de 2006 a 2015 segundo o município de residência, mostram que as maiores taxas foram observadas em municípios litorâneos como: Santos (111,47/100.000 habitantes/ano), Itanhaém (114,67 /100.000 habitantes/ano), Praia Grande (122,48/100.000 habitantes/ano), Guarujá (130,84/100.000 habitantes/ano), Peruíbe (131,08/100.000 habitantes/ano), Cubatão (131,34/100.000 habitantes/ano) e São Vicente (142,57/100.000 habitantes/ano). Apenas seis municípios não apresentaram casos no período de estudo: Arco-íris, Boraceia, Marinópolis, Monteiro Lobato, Paraíso e Santa Cruz da Conceição (figura 18). Em relação às formas clínicas ganglionar e/ou intestinal, as taxas anuais médias de incidência também se apresentaram amplamente distribuídas pelo estado, sendo que as maiores taxas foram observadas em Itaju com 11,92/100.000 habitantes/ano e Pedranópolis com 9,60/100.000 habitantes/ano (figura 19).

Figura 18 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas em pacientes com 15 anos ou mais de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

Figura 19 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose pelas formas clínicas ganglionar e/ou intestinal em pacientes com 15 anos ou mais de idade, segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

As taxas médias de incidência para os trabalhadores rurais (Grupo B) no período de 2006 a 2015 segundo o município de residência, mostram ampla distribuição de casos dentre os municípios paulistas. As maiores taxas foram observadas em Jambeiro, Álvares Florence e Taubaté com taxas de 195,53/100.000 habitantes/ano, 127,50/100.000 habitantes/ano e 121,33/100.000 habitantes/ano, respectivamente (Figura 20).

Figura 20 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas dos trabalhadores rurais (Grupo B), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

Na verificação dos números absolutos dos casos ocorridos entre magarefes (Grupo C), verificou-se que os mesmos se concentraram, sobretudo, nos municípios da região metropolitana de São Paulo e Santos totalizando 118 casos nestes dois municípios (58,7%) (figura 21).

Figura 21 – Distribuição espacial dos números absolutos de tuberculose por todas as formas dos magarefes (Grupo C), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

As taxas médias de incidência para os residentes em municípios com menos de 20.000 habitantes e com gado infectado (Grupo D) no período de 2006 a 2015 segundo o município de residência, mostram ampla distribuição de casos dentre os municípios paulistas. As maiores taxas foram observadas em Anhembi, Pereiras e Bento de Abreu com taxas de 64,21/100.000 habitantes/ano, 46,66/100.000 habitantes/ano e 43,17/100.000 habitantes/ano, respectivamente (Figura 22).

Figura 22 – Taxas anuais médias de incidência por 100.000 habitantes-ano de tuberculose por todas as formas em pacientes residentes em município com menos de 20.000 habitantes e com gado infectado (Grupo D), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

Os grupos E, dos imigrantes sul americanos e F, dos imigrantes africanos, apresentaram distribuições semelhantes entre si, ambos concentrando os casos registrados em São Paulo. No grupo E foram registrados 2.483 (90,5%) casos e no grupo F, 111 casos (78,2%) neste município (figuras 23 e 24).

Figura 23 – Distribuição espacial dos números absolutos de tuberculose por todas as formas entre os imigrantes sul americanos (Grupo E), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

Figura 24 – Distribuição espacial dos números absolutos de tuberculose por todas as formas entre os imigrantes africanos (Grupo F), segundo o município de residência. Estado de São Paulo. 2006-2015.

6.2.3 Investigação de fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal

Assumindo-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *M. bovis*, foi realizada uma análise exploratória de potenciais fatores associados (tabelas 25, 26, 27 e 28). A análise univariada identificou associação entre TB ganglionar e/ou intestinal as seguintes exposições: sexo feminino ($OR_{bruta}=2,12$; $IC_{95\%}$: 2,02-2,22); faixa etária 15 a 19 anos ($OR_{bruta}=1,19$; $IC_{95\%}$: 1,06-1,32); faixa etária 20 a 49 anos ($OR_{bruta}=1,20$; $IC_{95\%}$: 1,13-1,27); nenhum ano de estudo ($OR_{bruta}=0,36$; $IC_{95\%}$: 0,30-0,43); e 1 a 3 anos de estudo ($OR_{bruta}=0,38$; $IC_{95\%}$: 0,34-0,42); 4 a 7 anos de estudo ($OR_{bruta}=0,42$; $IC_{95\%}$: 0,39-0,46); 8 a 11 anos de estudo ($OR_{bruta}=0,60$; $IC_{95\%}$: 0,55-0,65); pertencer a população privada de liberdade ($OR_{bruta}=0,36$; $IC_{95\%}$: 0,32-0,40); urbanização do município de residência até 85% ($OR_{bruta}=0,83$; $IC_{95\%}$: 0,72-0,95); urbanização do município de residência entre 86% e 95% ($OR_{bruta}=0,85$; $IC_{95\%}$: 0,77-0,93); pertencer ao grupo de risco B dos trabalhadores rurais ($OR_{bruta}=2,39$; $IC_{95\%}$: 1,96-2,91); pertencer ao grupo de risco dos imigrantes africanos ($OR_{bruta}=2,52$; $IC_{95\%}$: 1,48-4,29); ser infectado pelo HIV ($OR_{bruta}=4,91$; $IC_{95\%}$: 4,66-5,16); alcoolismo ($OR_{bruta}=0,35$; $IC_{95\%}$: 0,32-0,38); tabagismo ($OR_{bruta}=0,35$; $IC_{95\%}$: 0,29-0,41); diabetes ($OR_{bruta}=0,45$; $IC_{95\%}$: 0,39-0,52); drogadição ($OR_{bruta}=0,52$; $IC_{95\%}$: 0,47-0,58); retratamento após falência/resistência/toxidade ($OR_{bruta}=0,59$; $IC_{95\%}$: 0,42-0,82); mudança de esquema de tratamento por resistência medicamentosa ($OR_{bruta}=0,36$; $IC_{95\%}$: 0,25-0,53); tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias ($OR_{bruta}=1,13$; $IC_{95\%}$: 1,07-1,20); óbito por tuberculose ($OR_{bruta}=0,53$; $IC_{95\%}$: 0,45-0,64); óbito por outra causa ($OR_{bruta}=1,43$; $IC_{95\%}$: 1,31-1,57); falência/resistência ($OR_{bruta}=0,68$; $IC_{95\%}$: 0,50-0,92) e; ter havido internação ($OR_{bruta}=1,38$; $IC_{95\%}$: 1,31-1,45) (tabelas 25 e 26).

Tabela 25 – Investigação de fatores sociodemográficos e grupos de risco associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes com 15 anos ou mais de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)			OR _{bruta}	IC _{95%}	Valor de p
	Total (TB por todas as formas) n=184.879*	NÃO n=177.571*	SIM n=7.308*			
	n (%)	n (%)	n (%)			
Sexo						
Masculino	131.421 (71,1%)	127.433 (71,8%)	3.988 (54,6%)	1	-	-
Feminino	53.458 (28,9%)	50.138 (28,2%)	3.320 (45,4%)	2,12	2,02-2,22	<0,001
Faixa etária						
50 anos ou mais	44.710 (24,2%)	43.165 (24,3%)	1.545 (21,1%)	1	-	-
15 a 19 anos	10.079 (5,5%)	9.669 (5,4%)	410 (5,6%)	1,19	1,06-1,32	0,003
20 a 49 anos	130.090 (70,4%)	124.737 (70,2%)	5.353 (73,2%)	1,20	1,13-1,27	<0,001
Escolaridade						
12 e mais anos de estudo	12.538 (9,0%)	11.630 (8,7%)	908 (16,4%)	1	-	-
Nenhum ano de estudo	5.417 (3,9%)	5.269 (3,9%)	148 (2,7%)	0,36	0,30-0,43	<0,001
1 a 3 anos de estudo	16.916 (12,1%)	16.434 (12,3%)	482 (8,7%)	0,38	0,34-0,42	<0,001
4 a 7 anos de estudo	53.808 (38,6%)	52.085 (38,9%)	1.723 (31,2%)	0,42	0,39-0,46	<0,001
8 a 11 anos de estudo	50.792 (36,4%)	48.530 (36,2%)	2.262 (41,0%)	0,60	0,55-0,65	<0,001
População Privada de liberdade						
Não	165.494 (89,5%)	158.488 (89,3%)	7.006 (95,9%)	1	-	-
Sim	19.385 (10,5%)	19.083 (10,7%)	302 (4,1%)	0,36	0,32-0,40	<0,001
Urbanização**						
96% ou mais	145.976 (88,1%)	139.683 (88,1%)	6.293 (89,8%)	1	-	-
Até 85%	6.225 (3,8%)	6.001 (3,8%)	224 (3,2%)	0,83	0,72-0,95	0,007
Entre 86 e 95%	13.420 (8,1%)	12.927 (8,2%)	493 (7,0%)	0,85	0,77-0,93	<0,001
TB em bovino***						
Não	145.800 (88,0%)	139.676 (88,1%)	6.124 (87,4%)	1	-	-
Sim	19.822 (12,0%)	18.936 (11,9%)	886 (12,6%)	1,07	0,99-1,15	0,077
Trabalhadores rurais¹						
Não	183.642 (99,3%)	176.444 (99,4%)	7.198 (98,5%)	1	-	-
Sim	1.237 (0,7%)	1.127 (0,6%)	110 (1,5%)	2,39	1,96-2,91	<0,001
Magarefes²						
Não	184.678 (99,9%)	177.382 (99,9%)	7.296 (99,8%)	1	-	-
Sim	201 (0,1%)	189 (0,1%)	12 (0,2%)	1,54	0,86-2,77	0,145
Residente em município < 20 mil habitantes³						
Não	183.867 (99,5%)	176.606 (99,5%)	7.261 (99,4%)	1	-	-
Sim	1.012 (0,5%)	965 (0,5%)	47 (0,6%)	1,19	0,88-1,59	0,258
Imigrantes Sul americanos⁴						
Não	182.106 (98,5%)	174.890 (98,5%)	7.216 (98,7%)	1	-	-
Sim	2.773 (1,5%)	2.681 (1,5%)	92 (1,3%)	0,83	0,68-1,03	0,084
Imigrantes africanos⁵						
Não	184.719 (99,9%)	177.426 (99,9%)	7.293 (99,8%)	1	-	-
Sim	160 (0,1%)	145 (0,1%)	15 (0,2%)	2,52	1,48-4,29	0,001

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

² Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

³ Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

⁴ Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

⁵ Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Grau de urbanização do município de residência.

***Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

Tabela 26 – Investigação de fatores diagnósticos, de tratamento e comorbidades associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal (análise univariada) em pacientes com 15 anos ou mais de idade. Estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)			OR _{bruta}	IC _{95%}	Valor de p
	Total (TB por todas as formas) n=184.879*	NÃO n=177.571*	SIM n=7.308*			
	n (%)	n (%)	n (%)			
HIV						
Não	132.118 (85,4%)	128.368 (86,7%)	3.750 (57,1%)	1	-	-
Sim	22.525 (14,6%)	19.702 (13,3%)	2.823 (42,9%)	4,91	4,66-5,16	<0,001
Alcoolismo						
Não	156.380 (84,6%)	149.520 (84,2%)	6.860 (93,9%)	1	-	-
Sim	28.499 (15,4%)	28.051 (15,8%)	448 (6,1%)	0,35	0,32-0,38	<0,001
Tabagismo**						
Não	84.873 (89,6%)	81.554 (89,3%)	3.319 (95,8%)	1	-	-
Sim	9.881 (10,4%)	9.737 (10,7%)	144 (4,2%)	0,35	0,29-0,41	<0,001
Diabetes						
Não	174.613 (94,4%)	167.499 (94,3%)	7.114 (97,3%)	1	-	-
Sim	10.266 (5,6%)	10.072 (5,7%)	194 (2,7%)	0,45	0,39-0,52	<0,001
Drogadição						
Não	168.072 (90,9%)	161.131 (90,7%)	6.941 (95,0%)	1	-	-
Sim	16.807 (9,1%)	16.440 (9,3%)	367 (5,0%)	0,52	0,47-0,58	<0,001
Resistência à PZA***						
Não	13.155 (94,5%)	12.742 (94,4%)	413 (96,3%)	1	-	-
Sim	770 (5,5%)	754 (5,6%)	16 (3,7%)	0,66	0,39-1,09	0,100
Tipo do caso						
Caso novo	155.348 (84,0%)	149.190 (84,0%)	6.158 (84,3%)	1	-	-
Recidiva	15.689 (8,5%)	15.050 (8,5%)	639 (8,7%)	1,03	0,95-1,12	0,506
Retratamento após abandono	12.331 (6,7%)	11.856 (6,7%)	475 (6,5%)	0,97	0,88-1,07	0,539
Retratamento após falência/ resistência/toxidade	1.511 (0,8%)	1.475 (0,8%)	36 (0,5%)	0,59	0,42-0,82	0,002
Motivo mudança de esquema						
Outros motivos	1.921 (71,5%)	1.720 (70,0%)	201 (86,6%)	1	-	-
Resistência medicamentosa	767 (28,5%)	736 (30,0%)	31 (13,4%)	0,36	0,25-0,53	<0,001
Tempo de tratamento						
Menor ou igual a 180 dias	45.462 (25,2%)	43.821 (25,3%)	1.641 (23,0%)	1	-	-
Maior ou igual a 181 dias	134.748 (74,8%)	129.267 (74,7%)	5.481 (77,0%)	1,13	1,07-1,20	<0,001
Desfechos do quadro						
Cura	140.685 (77,8%)	135.129 (77,8%)	5.556 (78,0%)	1	-	-
Óbito por tuberculose	5.781 (3,2%)	5.657 (3,3%)	124 (1,7%)	0,53	0,45-0,64	<0,001
Óbito por outra causa	9.689 (5,4%)	9.151 (5,3%)	538 (7,5%)	1,43	1,31-1,57	<0,001
Abandono	23.038 (12,7%)	22.172 (12,8%)	866 (12,2%)	0,95	0,88-1,02	0,168
Falência/resistência	1.582 (0,9%)	1.539 (0,9%)	43 (0,6%)	0,68	0,50-0,92	0,013
Internação						
Não	135.360 (73,2%)	130.481 (73,5%)	4.879 (66,8%)	1	-	-
Sim	49.516 (26,8%)	47.087 (26,5%)	2.429 (33,2%)	1,38	1,31-1,45	<0,001

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Variável de inserção obrigatória no sistema de informação a partir de 2011.

***Pirazinamida (inclui os casos de monorresistência e os de resistência concomitante às outras drogas).

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

Foi realizado um modelo final de regressão logística para cada um dos grupos potenciais de risco (B, C, D, E e F). Após o ajuste para as exposições, mantiveram-se associados à TB ganglionar e/ou intestinal as seguintes variáveis:

- 1) Modelo com o grupo potencial de risco B (trabalhadores rurais): i) pertencer ao grupo potencial de risco B, dos trabalhadores rurais (ORajust=2,65; IC95%=2,10-3,34); ii) sexo feminino (ORajust=1,99; IC95%=1,89-2,10); iii) faixa etária de 15 a 19 anos (ORajust=1,26; IC95%=1,11-1,42); iv) infecção pelo HIV (ORajust=5,23; IC95%=4,94-5,54); v) residir em município com casos de TB diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial (ORajust=1,06; IC95%=1,01-1,14); e vi) tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias (ORajust=1,45; IC95%=1,36-1,55) (Tabela 27).
- 2) Modelo com o grupo potencial de risco C (magarefes): i) pertencer ao grupo potencial de risco B, dos trabalhadores rurais (ORajust=2,16; IC95%=1,19-3,94); ii) sexo feminino (ORajust=1,98; IC95%=1,87-2,08); iii) faixa etária de 15 a 19 anos (ORajust=1,24; IC95%=1,10-1,41); iv) infecção pelo HIV (ORajust=5,21; IC95%=4,93-5,52); v) residir em município com casos de TB diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial (ORajust=1,08; IC95%=1,02-1,17); e vi) tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias (ORajust=1,45; IC95%=1,36-1,55) (Tabela 28).
- 3) Modelo com o grupo potencial de risco D (dos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose): i) sexo feminino (ORajust=2,12; IC95%=2,02-2,24); ii) faixa etária de 15 a 19 anos (ORajust=1,22; IC95%=1,08-1,38); iii) infecção pelo HIV (ORajust=5,67; IC95%=5,37-5,99); iv) tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias (ORajust=1,43; IC95%=1,34-1,52). Apesar do grupo D não ter apresentado significância no modelo, a variável foi mantida como ajuste (ORajust=1,05; IC95%=0,73-1,52) (Tabela 29).
- 4) Modelo com o grupo potencial de risco E (dos imigrantes sul americanos): i) sexo feminino (ORajust=2,12; IC95%=2,02-2,24); ii) faixa etária de 15 a 19 anos (ORajust=1,23; IC95%=1,09-1,39); iii) infecção pelo HIV (ORajust=5,16; IC95%=4,90-5,44). Apesar do grupo E não ter apresentado significância no modelo, a variável foi mantida como ajuste (ORajust=1,03; IC95%=0,82-1,29) (Tabela 30).

- 5) Modelo com o grupo potencial de risco F (dos imigrantes africanos): i) sexo feminino (ORajust=2,12; IC95%=2,02-2,24); ii) faixa etária de 15 a 19 anos (ORajust=1,22; IC95%=1,08-1,38); iii) infecção pelo HIV (ORajust=5,66; IC95%=5,36-5,98); iv) tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias (ORajust=1,43; IC95%=1,34-1,52). Apesar do grupo F não ter apresentado significância no modelo, a variável foi mantida como ajuste (ORajust=1,38; IC95%=0,74-2,56) (Tabela 31).

Tabela 27 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco B, dos trabalhadores rurais, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	Total (TB por todas as formas) n=184.879*	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)		OR _{bruta} (IC95%)	OR _{ajustada} (IC95%)
		NÃO	SIM		
		n=177.571*	n=7.308*		
	n(%)	n(%)	n (%)		
Trabalhadores rurais ¹					
Não	183.642 (99,3%)	176.444 (99,4%)	7.198 (98,5%)	1	1
Sim	1.237 (0,7%)	1.127 (0,6%)	110 (1,5%)	2,39 (1,96-2,91)	2,65 (2,10-3,34)
Sexo					
Masculino	131.421 (71,1%)	127.433 (71,8%)	3.988 (54,6%)	1	1
Feminino	53.458 (28,9%)	50.138 (28,2%)	3.320 (45,4%)	2,12 (2,02-2,22)	1,99 (1,89-2,10)
Faixa etária					
50 anos ou mais	44.710 (24,2%)	43.165 (24,3%)	1.545 (21,1%)	1	1
15 a 19 anos	10.079 (5,5%)	9.669 (5,4%)	410 (5,6%)	1,19 (1,06-1,32)	1,26 (1,11-1,42)
20 a 49 anos	130.090 (70,4%)	124.737 (70,2%)	5.353 (73,2%)	1,20 (1,13-1,27)	1,05 (0,98-1,12)
HIV					
Não	132.118 (85,4%)	128.368 (86,7%)	3.750 (57,1%)	1	1
Sim	22.525 (14,6%)	19.702 (13,3%)	2.823 (42,9%)	4,91 (4,66-5,16)	5,23 (4,94-5,54)
TB em bovino **					
Não	145.800 (88,0%)	139.676 (88,1%)	6.124 (87,4%)	1	1
Sim	19.822 (12,0%)	18.936 (11,9%)	886 (12,6%)	1,07 (0,99-1,15)	1,06 (1,01-1,14)
Tempo de tratamento					
Menor ou igual a 180 dias	45.462 (25,2%)	43.821 (25,3%)	1.641 (23,0%)	1	1
Maior ou igual a 181 dias	134.748 (74,8%)	129.267 (74,7%)	5.481 (77,0%)	1,13 (1,07-1,20)	1,45 (1,36-1,55)

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

¹ Grupo B: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de trabalhador rural.

Teste de ajuste do modelo p<0,001 (Teste de Hosmer-Lemeshow), R²= 0.0717

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

Tabela 28 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco C, dos magarefes, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	Total (TB por todas as formas) n=184.879*	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)		OR _{bruta} (IC95%)	OR _{ajustada} (IC95%)
		NÃO	SIM		
		n=177.571*	n=7.308*		
	n(%)	n(%)	n (%)		
Magarefes ¹					
Não	184.678 (99,9%)	177.382 (99,9%)	7.296 (99,8%)	1	1
Sim	201 (0,1%)	189 (0,1%)	12 (0,2%)	1,54 (0,86-2,77)	2,16 (1,19-3,94)
Sexo					
Masculino	131.421 (71,1%)	127.433 (71,8%)	3.988 (54,6%)	1	1
Feminino	53.458 (28,9%)	50.138 (28,2%)	3.320 (45,4%)	2,12 (2,02-2,22)	1,98 (1,87-2,08)
Faixa etária					
50 anos ou mais	44.710 (24,2%)	43.165 (24,3%)	1.545 (21,1%)	1	1
15 a 19 anos	10.079 (5,5%)	9.669 (5,4%)	410 (5,6%)	1,19 (1,06-1,32)	1,24 (1,10-1,41)
20 a 49 anos	130.090 (70,4%)	124.737 (70,2%)	5.353 (73,2%)	1,20 (1,13-1,27)	1,04 (0,98-1,11)
HIV					
Não	132.118 (85,4%)	128.368 (86,7%)	3.750 (57,1%)	1	1
Sim	22.525 (14,6%)	19.702 (13,3%)	2.823 (42,9%)	4,91 (4,66-5,16)	5,21 (4,93-5,52)
TB em bovino **					
Não	145.800 (88,0%)	139.676 (88,1%)	6.124 (87,4%)	1	1
Sim	19.822 (12,0%)	18.936 (11,9%)	886 (12,6%)	1,07 (0,99-1,15)	1,08 (1,02-1,17)
Tempo de tratamento					
Menor ou igual a 180 dias	45.462 (25,2%)	43.821 (25,3%)	1.641 (23,0%)	1	1
Maior ou igual a 181 dias	134.748 (74,8%)	129.267 (74,7%)	5.481 (77,0%)	1,13 (1,07-1,20)	1,45 (1,36-1,55)

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

¹ Grupo C: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e ocupação de magarefe.

Teste de ajuste do modelo p<0,001 (Teste de Hosmer-Lemeshow), R²= 0.0707

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

Tabela 29 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco D, dos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	Total (TB por todas as formas) n=184.879*	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)		OR _{bruta} (IC95%)	OR _{ajustada} (IC95%)
		NÃO n=177.571*	SIM n=7.308*		
		n(%)	n (%)		
Residente em município < 20 mil habitantes ¹					
Não	183.867 (99,5%)	176.606 (99,5%)	7.261 (99,4%)	1	1
Sim	1.012 (0,5%)	965 (0,5%)	47 (0,6%)	1,19 (0,88-1,59)	1,05 (0,73-1,52)
Sexo					
Masculino	131.421 (71,1%)	127.433 (71,8%)	3.988 (54,6%)	1	1
Feminino	53.458 (28,9%)	50.138 (28,2%)	3.320 (45,4%)	2,12 (2,02-2,22)	2,12 (2,02-2,24)
Faixa etária					
50 anos ou mais	44.710 (24,2%)	43.165 (24,3%)	1.545 (21,1%)	1	1
15 a 19 anos	10.079 (5,5%)	9.669 (5,4%)	410 (5,6%)	1,19 (1,06-1,32)	1,22 (1,08-1,38)
20 a 49 anos	130.090 (70,4%)	124.737 (70,2%)	5.353 (73,2%)	1,20 (1,13-1,27)	0,98 (0,92-1,05)
HIV					
Não	132.118 (85,4%)	128.368 (86,7%)	3.750 (57,1%)	1	1
Sim	22.525 (14,6%)	19.702 (13,3%)	2.823 (42,9%)	4,91 (4,66-5,16)	5,67 (5,37-5,99)
Tempo de tratamento					
Menor ou igual a 180 dias	45.462 (25,2%)	43.821 (25,3%)	1.641 (23,0%)	1	1
Maior ou igual a 181 dias	134.748 (74,8%)	129.267 (74,7%)	5.481 (77,0%)	1,13 (1,07-1,20)	1,43 (1,34-1,52)

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

¹Grupo D: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos residentes em municípios com até 20.000 habitantes e que exista registro oficial de criação de gado bovino com tuberculose (Observação: aceita-se que nesses municípios existe maior probabilidade de exposição à alimentação potencialmente contaminada pelo *Mycobacterium bovis*, em virtude de fragilidade dos serviços de fiscalização sanitária de alimentos de origem animal).

Teste de ajuste do modelo $p < 0,001$ (Teste de Hosmer-Lemeshow), $R^2 = 0.0789$

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

Tabela 30 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco E, dos imigrantes sul americanos, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	Total (TB por todas as formas) n=184.879*	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)		OR _{bruta} (IC95%)	OR _{ajustada} (IC95%)
		NÃO n=177.571*	SIM n=7.308*		
		n(%)	n(%)		
Imigrantes Sul americanos ¹					
Não	182.106 (98,5%)	174.890 (98,5%)	7.216 (98,7%)	1	1
Sim	2.773 (1,5%)	2.681 (1,5%)	92 (1,3%)	0,83 (0,68-1,03)	1,03 (0,82-1,29)
Sexo					
Masculino	131.421 (71,1%)	127.433 (71,8%)	3.988 (54,6%)	1	1
Feminino	53.458 (28,9%)	50.138 (28,2%)	3.320 (45,4%)	2,12 (2,02-2,22)	2,12 (2,02-2,24)
Faixa etária					
50 anos ou mais	44.710 (24,2%)	43.165 (24,3%)	1.545 (21,1%)	1	1
15 a 19 anos	10.079 (5,5%)	9.669 (5,4%)	410 (5,6%)	1,19 (1,06-1,32)	1,23 (1,09-1,39)
20 a 49 anos	130.090 (70,4%)	124.737 (70,2%)	5.353 (73,2%)	1,20 (1,13-1,27)	0,99 (0,92-1,05)
HIV					
Não	132.118 (85,4%)	128.368 (86,7%)	3.750 (57,1%)	1	1
Sim	22.525 (14,6%)	19.702 (13,3%)	2.823 (42,9%)	4,91 (4,66-5,16)	5,16 (4,90-5,44)

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

¹Grupo E: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na América do Sul.

Teste de ajuste do modelo p<0,001 (Teste de Hosmer-Lemeshow) R²=0.0755

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

Tabela 31 – Modelo final para a investigação da associação do grupo de risco F, dos imigrantes africanos, e dos fatores associados à tuberculose ganglionar e/ou intestinal, em pacientes com 15 anos de idade ou mais no estado de São Paulo, de 2006 a 2015.

Co-variáveis (variáveis independentes)	Total (TB por todas as formas) n=184.879*	TB ganglionar e/ou intestinal (variável dependente)		OR _{bruta} (IC95%)	OR _{ajustada} (IC95%)
		NÃO n=177.571*	SIM n=7.308*		
		n(%)	n (%)		
Imigrantes africanos ¹					
Não	184.719 (99,9%)	177.426 (99,9%)	7.293 (99,8%)	1	1
Sim	160 (0,1%)	145 (0,1%)	15 (0,2%)	2,52 (1,48-4,29)	1,38 (0,74-2,56)
Sexo					
Masculino	131.421 (71,1%)	127.433 (71,8%)	3.988 (54,6%)	1	1
Feminino	53.458 (28,9%)	50.138 (28,2%)	3.320 (45,4%)	2,12 (2,02-2,22)	2,12 (2,02-2,24)
Faixa etária					
50 anos ou mais	44.710 (24,2%)	43.165 (24,3%)	1.545 (21,1%)	1	1
15 a 19 anos	10.079 (5,5%)	9.669 (5,4%)	410 (5,6%)	1,19 (1,06-1,32)	1,22 (1,08-1,38)
20 a 49 anos	130.090 (70,4%)	124.737 (70,2%)	5.353 (73,2%)	1,20 (1,13-1,27)	0,98 (0,92-1,05)
HIV					
Não	132.118 (85,4%)	128.368 (86,7%)	3.750 (57,1%)	1	1
Sim	22.525 (14,6%)	19.702 (13,3%)	2.823 (42,9%)	4,91 (4,66-5,16)	5,66 (5,36-5,98)
Tempo de tratamento					
Menor ou igual a 180 dias	45.462 (25,2%)	43.821 (25,3%)	1.641 (23,0%)	1	1
Maior ou igual a 181 dias	134.748 (74,8%)	129.267 (74,7%)	5.481 (77,0%)	1,13 (1,07-1,20)	1,43 (1,34-1,52)

* A diferença entre o número de casos estudados e a soma das categorias expressa os casos sem informação.

**Município de residência com casos de tuberculose diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial.

¹Grupo F: Pacientes com idade igual ou superior a 15 anos e local de nascimento na África.

Teste de ajuste do modelo $p < 0,001$ (Teste de Hosmer-Lemeshow). $R^2 = 0,0789$

Observação: Assumiu-se as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal como variável *proxy* para um potencial desfecho (sim ou não) de infecção pelo *Mycobacterium bovis*.

6.3 TUBERCULOSE EM BOVINOS

O estado de São Paulo possui uma população de 11.177.046 de bovinos, sendo 5.762.945 de animais destinados ao corte, 924.935 destinados à produção de leite e derivados e 4.489.166 destinados à produção mista de carne e leite. A distribuição espacial das populações de animais demonstrou a presença de aglomerados populacionais (figuras 25, 26 e 27).

Enquanto que os rebanhos destinados à produção de carne concentraram-se nas regiões administrativas de Presidente Prudente, Marília, Araçatuba, Bauru e Itapetininga. Os rebanhos destinados à produção de leite concentraram-se, sobretudo, no Vale da Paraíba. Avaliando-se as populações de bovinos para todas as finalidades, observou-se a presença desses animais na maioria dos municípios paulistas, com exceção de alguns municípios da região metropolitana de São Paulo e Ilha Bela (figura 28).

Figura 25 – Distribuição dos rebanhos bovinos destinados à produção de carne. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.

Figura 26 – Distribuição dos rebanhos bovinos destinados à produção de leite. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.

Figura 27 – Distribuição dos rebanhos bovinos destinados à produção mista de carne e leite. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.

Figura 28 – Distribuição dos rebanhos bovinos para todas as finalidades. Estado de São Paulo, 2009 a 2011.

Avaliando-se a distribuição espacial dos casos de tuberculose bovina nos rebanhos, verificou-se a presença de casos de bovinos infectados na maioria das divisões geopolíticas do estado de São Paulo, com exceção do Vale do Ribeira, que não apresentou casos (figura 29). Verificou-se também um maior número de propriedades com animais infectados na região do Vale do Paraíba (figura 30).

Figura 29 – Municípios com presença de rebanhos infectados pelo *Mycobacterium bovis*. Estado de São Paulo, 2011.

Figura 30 – Número de propriedades com presença de bovinos infectados pelo *Mycobacterium bovis*. Estado de São Paulo, 2011.

7 DISCUSSÃO

Até onde é de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo no Brasil, com o objetivo de estimar a carga potencial da TBz com foco em grupos aceitos pela literatura como de risco para tal doença (WHO, 2017; VAYR *et al.*, 2018) e integrando na análise de dados de casos de TB em humanos com registros oficiais de TB em bovinos, estratégia de análise relevante, uma vez que a TBz é influenciada pela dinâmica de transmissão interespecie (O'REILLY E DABORN, 1995; WEDLOCK *et al.*, 2002; de la RUA-DOMENECH, 2006; MICHEL *et al.*, 2010). Além de ser, provavelmente, o único estudo que tomou como fonte uma base de dados secundários incluindo o universo de casos confirmados de TB, por todas as formas, em um estado da Federação, incluindo uma série histórica bem ampla (2006-2015).

Dentre os resultados desta pesquisa, destacamos aqueles encontrados nos grupos B e F, dos trabalhadores rurais e imigrantes africanos, respectivamente. Em ambos os grupos encontramos características distintas daquelas encontradas no total da população de estudo e semelhantes àquelas apontadas por vários autores como presentes em casos de TBz (de la RUA-DOMENECH, 2006; CLEAVELAND *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2018).

A análise descritiva dos casos de TB em trabalhadores rurais (grupo B) demonstrou maior proporção de pacientes com faixas etárias mais elevadas, acima de 50 anos. Muitos trabalhos apontam maior incidência de TBz em grupos etários mais elevados fato que poderia expressar infecções latentes adquiridas no passado (DAVIDSON *et al.*, 2017), antes da introdução e difusão da pasteurização do leite que se deu no correr do século XX (de la RUA-DOMENECH, 2006). No geral, a doença ativa ocorre pela reativação da infecção latente em virtude de imunossupressão (PÉREZ-LAGO *et al.*, 2014) frequentemente associada ao estresse ou ao fenômeno da senescência do sistema imune celular que ocorre com o processo de envelhecimento (MODA *et al.*, 1996).

Por outro lado, o grupo formado por imigrantes de origem africana (Grupo F) destacou-se por maior proporção de adultos jovens e de coinfeção TB/HIV, apresentando-se bastante concentrada naquelas idades consideradas economicamente ativas. A estrutura etária desse grupo sinaliza um perfil no qual a migração laboral teve papel predominante (OLIVEIRA, 2013). Do ponto de vista da qualificação profissional, os imigrantes africanos possuíam um nível mais elevado de instrução, se comparado aos nacionais, corroborando com a hipótese anterior. Ainda assim, é importante lembrar que na África, ainda nos dias atuais, há a presença simultânea de múltiplos fatores de risco para TBz, como por exemplo, insuficiente

cobertura a pasteurização do leite e de serviços de saúde humana e animal, facilitando a doença mesmo entre os indivíduos mais jovens (COSIVI *et al.*, 1998; BAKSHI *et al.*, 2005; MARCOTTY *et al.*, 2009; MULLER *et al.*, 2013).

Um dos resultados mais interessantes da pesquisa foi o encontrado entre trabalhadores rurais (Grupo B), grupo no qual foi encontrada maior proporção de pacientes com residência em municípios com registros oficiais de TB em rebanhos bovinos, entre os quais predominavam aqueles com menor taxa de urbanização. Dado a dinâmica de transmissão da doença, espera-se que o local de infecção esteja próximo dos rebanhos infectados, tornando-se um patógeno de interesse para áreas rurais (KAZWALA *et al.*, 2011). Além disso, outros estudos já identificaram maior risco para TBz associado a viver em casas relativamente remotas (CLEAVELAND *et al.*, 2007). Em relação aos imigrantes de origem africana, estes residiam em grandes centros urbanos em função das características da migração laboral (OLIVEIRA, 2013).

Outra característica importante dos trabalhadores rurais foi a presença de maior proporção de casos de TB intestinal. Além disso, a forma ganglionar periférica também se mostrou mais elevada se comparada ao total de casos de TB no estado de São Paulo. Os imigrantes de origem africana apresentaram resultados similares. Aceita-se, com fundamento na literatura que a via de penetração da infecção influencia o sítio da lesão primária e que na TBz tipicamente envolve os infonodos cervicais e o trato intestinal, estando mais relacionada às formas extrapulmonares (WEDLOCK *et al.*, 2002; de la RUA-DOMENECH, 2006; CLEAVELAND *et al.*, 2007; DURR *et al.*, 2013).

Igualmente, no tocante às vias de transmissão no contexto ocupacional, as formas digestivas estão associadas às práticas de estilo de vida (consumo de produtos lácteos não pasteurizados pelos agricultores e fazendeiros) (VAYR *et al.*, 2018). No caso específico dos imigrantes africanos que apresentaram altas proporções de coinfeção TB/HIV, tal condição pode ter influenciado o resultado encontrado, uma vez que outros estudos já demonstraram forte associação entre a coinfeção por HIV e a TB extrapulmonar (GOMES *et al.*, 2014).

No grupo B dos trabalhadores rurais, se comparada ao total de casos de TB no estado de São Paulo, observou-se maiores proporções de resistência à PZA e de mudança de esquema por resistência medicamentosa, resultados que foram consistentes com a literatura considerando a resistência natural à PZA do *M. bovis* (ALLIX-BÉGUEC *et al.*, 2010). Assim, a resistência a um dos antimicrobianos de primeira linha utilizado no tratamento pode

comprometer a sua efetividade, constituindo razão para alterar a prescrição médica (ALLIX-BÉGUEC *et al.*, 2010).

No contexto das comorbidades, destaque-se que o grupo F, dos imigrantes africanos, teve alta proporção de infecção pelo HIV. Esse dado é a provável hipótese explicativa da maior proporção de desfechos por óbito por outras causas que não a TB observada nesse grupo. Sabe-se que a coinfeção HIV/TB aumenta o risco de desenvolvimento da fase pós-primária da doença, progressão para a forma ativa, assim como maior risco de óbito e insucesso de tratamento, apresentando-se como um fator prognóstico desfavorável (O'REILLY & DABORN, 1995; COSIVI *et al.*, 1998; PAI *et al.*, 2016). Nesse ponto cabe enfatizar o maior número observado de pacientes com TB testados para HIV no decorrer do período 2006-2015. A notificação fidedigna de pacientes com TB-HIV é essencial para o cuidado efetivo do paciente uma vez que a história natural da TB é modificada pelo HIV (CARVALHO *et al.*, 2011).

Entre o grupo B dos trabalhadores rurais, por outro lado, observou-se maior proporção de óbito por TB, o que corrobora com os resultados de outros estudos que apontam maior letalidade entre os infectados pelo *M. bovis* do que os infectados pelo *M. tuberculosis*, possivelmente pela forma clínica extrapulmonar ou ainda pela presença de droga resistência (MAJOOR *et al.*, 2011). Apesar disso, ao analisarmos proporções de óbitos, deve-se levar em consideração fatores interrelacionados ao desfecho de tratamento, como o acesso aos serviços de saúde, fatores socioeconômicos e a efetivação do tratamento supervisionado (quando indicado).

Os grupos A e D, dos residentes em municípios com até 20.000 habitantes também apresentaram características distintas em relação à população de estudo e associadas à TBz, porém menos evidentes e sugerindo menor destaque que os grupos anteriores. Dentre os menores de 15 anos de idade, observou-se maior proporção de pacientes com mudança de esquema e maior proporção da forma ganglionar periférica, apesar de não estatisticamente significativa. Já dentre os pacientes com 15 anos ou mais de idade, verificou-se maior proporção da faixa etária de acima de 50 anos, maior proporção da forma intestinal e maiores proporções de óbitos por TB.

Similarmente, no grupo C, dos magarefes observamos maior proporção de pacientes do sexo masculino e maior proporção de casos com mudança de esquema de tratamento. Entretanto, muitos casos eram de açougueiros, ocupação correlacionada com comércio varejistas de carnes em centros urbanos. Esses profissionais possuem risco de exposição

menor do que os magarefes e retalhadores de carnes dos abatedouros frigoríficos. Além disso, acredita-se que muitos dos casos nesse grupo possam ser pela forma clínica pulmonar (VAYR *et al.*, 2018). Já o grupo E, dos imigrantes sul-americanos, não apresentou características distintas que nos pudesse relacionar aos casos típicos da TBz descrita da literatura.

Como foi assinalado na seção Material e Métodos, assumindo-se os casos de TB ganglionar e/ou intestinal como *proxy* para os casos de TBz, foi possível apontar vários fatores associados ao desfecho de estudo. Destacaram-se fatores biológicos como a faixa etária, sexo e comorbidades, além de um complexo conjunto de fatores sociais e de características do tratamento, ainda que alguns deles de forma protetora. Salienta-se, porém, que estudos sobre fatores associados à TBz são raros ou limitados. No Brasil, por exemplo, o primeiro estudo avaliando fatores de risco para TBz foi publicado em 2018 (SILVA *et al.*, 2018).

Entre os resultados mais relevantes do estudo com foco na verificação de fatores associados com as formas ganglionar e/ou intestinal tradicionalmente relacionados à TBz foram aqueles relacionados à idade dos pacientes. As faixas etárias mais jovens apresentaram associações mais fortes (faixa etária de cinco a nove anos). Sabe-se que as crianças com menos de cinco anos correm maior risco de progredir para infecção na TB por *M. tuberculosis* do que crianças de cinco a dez anos (ROY *et al.*, 2019). Por outro lado, não encontramos associações entre diferentes faixas etárias de crianças e a progressão da TBz na literatura. Nossa hipótese é que crianças das faixas etárias de 0 a 4 anos recebam maior proteção dos pais, como, por exemplo, na hora da alimentação com a fervura do leite. Assim, supondo que os casos fossem devido à infecção pelo *M. bovis*, esperávamos maior associação das formas clínicas intestinal e ganglionar periférica na faixa etária de cinco a dez anos.

Enquanto que nos pacientes menores de 15 anos houve associação de risco residir em municípios de menor urbanização, no modelo de pacientes com 15 anos ou mais de idade, esses municípios apresentaram-se como fator protetor. Apesar disso, ambos apresentaram associação com residir em município com caso de TB em bovinos segundo registro oficial. Já foi postulado por diversos autores que comunidades rurais e pastoris estão entre aqueles com os maiores riscos de exposição ao *M. bovis*, onde os seres humanos e animais têm associação próxima na vida rotineira (MICHEL *et al.*, 2010; BAPAT *et al.*, 2017).

Outro resultado interessante foi a associação de risco do sexo feminino nos pacientes com 15 anos ou mais de idade e nos pacientes menores de 15 anos, apesar de não ter apresentado associação estatística, haver inversão para o sexo masculino. A literatura traz que

ainda que isso possa variar em diferentes contextos, o sexo masculino possui maior risco de infecção devido ao sua maior exposição profissional aos bovinos (DURR *et al.*, 2013). Assim, não pudemos supor que estas associações tivessem relação com a TBz. Vale lembrar que os hormônios sexuais possuem um papel importante na progressão da TB que começa com uma diferença inicial na puberdade e que fica mais consistente após os 25 anos (STIVAL *et al.*, 2014). Além disso, o sexo feminino parece ter maior associação com os casos extrapulmonares da TB (GOMES *et al.*, 2014), sobretudo a ganglionar linfática (STIVAL *et al.*, 2014).

Também foram verificadas outras diferenças de associação entre os dois modelos múltiplos para os dois grupos de pacientes nos desfechos de tratamento. Enquanto nos pacientes menores de 15 anos encontramos associação em ter recidiva; ter retratamento após abandono; e ter retratamento após falência/resistência/toxidade. Nos pacientes com 15 anos ou mais de idade encontramos associação com ter tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias. A resistência natural do *M. bovis* à PZA nos sugere hipóteses explicativas para as associações encontradas (SCHULTSZ *et al.*, 1996; de KANTOR *et al.*, 2010). Alguns autores sugerem que a resistência à PZA pode comprometer a efetividade do tratamento (ALLIX-BÉGUEC *et al.*, 2010), aumentando o período de tratamento (de KANTOR *et al.*, 2010).

Confirmando o resultado da análise descritiva, o grupo B, dos trabalhadores rurais, apresentou forte associação com o desfecho de interesse. O grupo C, dos magarefes, que não havia apresentado diferença estatística significativa na análise descritiva quanto às formas clínicas, apresentou associação na análise múltipla. O achado reforça a importância das exposições ocupacionais descritas na literatura (CORDOVA *et al.* 2012; SILVA *et al.*, 2018).

O grupo F, dos imigrantes africanos, ao contrário, não apresentou associação. Isso pode ser explicado pela existência de colinearidade com a infecção pelo HIV, que apresentou-se, dentre as variáveis incluídas, a com maior força de associação. Salienta-se que alguns estudos demonstraram associação independente das demais exposições entre o desfecho TBz e a coinfeção com o HIV (LOBUE e MOSER, 2005; HLAVSA *et al.*, 2008).

Por fim, o estudo apontou ainda que a diabetes, entre os pacientes com 15 anos ou mais, constitui fator protetor para as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal. Uma vez que a diabetes é mais prevalente entre indivíduos com idade avançada, e tendo esse estudo identificado maior associação dos casos de TB ganglionar e/ou intestinal com pacientes mais jovens, acreditamos que essa tenha sido a provável hipótese explicativa para esta variável ter apresentado-se como fator protetor.

A distribuição espacial dos casos seja pela estimativa da incidência ou em números absolutos dos grupos potencialmente de risco, nos sugere uma distribuição ampla pelo estado de São Paulo. Excetuam-se da situação descrita os grupos de risco E e F, dos imigrantes, uma vez que sua distribuição é diretamente influenciada por razões laborais, geralmente ligadas às grandes cidades. Paralelamente, verificou-se que a distribuição dos rebanhos bovinos de todos os tipos também é ampla, assim como os casos de infecção pelo *M. bovis* nos animais. Assim, supondo que alguns dos casos de TB dos grupos de risco sejam causados pelo *M. bovis*, seria plausível aceitar que sua distribuição fosse de fato ampla.

Apesar de não termos utilizado técnicas de análise espacial que pudessem detectar aglomerados e/ou dependência espacial entre municípios vizinhos, a distribuição espacial identificou mesoregiões comuns da ocorrência dos casos de TB, identificando uma série de municípios que poderiam ser considerados como prioritários para intervenções de políticas públicas de saúde. Contrapondo os municípios com maiores incidências ou maior número de casos com aqueles com casos registrados de TB em bovinos, detectamos alguns municípios que poderiam ser o ponto de partida inicial para futuras investigações científicas.

Após essa etapa de triagem inicial desenvolvido por esta pesquisa, são necessários estudos laboratoriais que demonstrem os resultados encontrados. Entender como se dá a dinâmica de transmissão dentro de diferentes grupos de risco podem nos fornecer relevantes informações para possíveis intervenções de controle. Nossa premissa inicial de estudo foi que o diagnóstico da TBz não é realizado e um grande desafio é entender se a doença contribui com uma parcela dos casos de TB em populações específicas. Nesse ponto a vigilância tem um papel determinante para detectar esses casos com foco em populações de risco, onde a probabilidade de encontrar casos é maior, diminuindo custos (STÄRK *et al.*, 2006; VANDERWAAL *et al.*, 2017).

Para aumentar a sensibilidade da detecção de casos é fundamental a cooperação entre os órgãos utilizando uma abordagem multidisciplinar. Sistemas de vigilância integrados poderia ser uma alternativa, aumentando a eficácia global de custos e recursos (WHO, 2017). Durante o desenvolvimento deste trabalho pôde-se evidenciar que não havia um sistema de notificação compulsória de doenças interligado entre as órgãos de vigilância da saúde animal (SAA-SP) e humana (SES-SP), ambos cedentes dos dados da pesquisa. A abordagem da Saúde Única reconhece a interdependência da saúde das pessoas, dos animais e do meio ambiente. Para a questão específica da TBz, sugerimos a implantação de um sistema de vigilância apoiado sobre esse princípio. Igualmente, as estratégias de controle devem estar

disciplinadas sobre este mesmo princípio. Recentemente a OIE, a OMS e a FAO publicaram o guia tripartite das zoonoses com o propósito de fornecer aos países orientação operacional e ferramentas para a implementação de uma abordagem multisetorial sob a ótica da saúde única para tratar de doenças zoonóticas e outras ameaças à saúde compartilhadas na interface homem-meio-ambiente-animal (WHO, 2019).

O discutido neste trabalho também vai ao encontro do roteiro publicado pela OMS que sugere prioridades no enfrentamento da TBz. Algumas dessas prioridades seriam: melhorar o diagnóstico em pessoas; fortalecer a cooperação intersetorial e abordagens colaborativas; aumentar a conscientização e o engajamento; desenvolver políticas e diretrizes; e defender o investimento em pesquisas. Além disso, o roteiro destaca a importância de definir grupos de risco, incluindo pessoas com exposição ocupacional (WHO, 2017). Estas prioridades estão enquadradas também no desenvolvimento sustentável das Nações Unidas e Metas de 2016 a 2030, sendo a TB um dos alvos do objetivo 3. Cabe destacar ainda, a estratégia para o Fim da TB, que busca acabar com a epidemia global da TB até 2030. Esta estratégia inclui o diagnóstico e tratamento de todas as pessoas com TB, incluindo aquelas afetadas pela TBz (WHO, 2017).

Este trabalho mostrou também aplicações importantes para as políticas públicas de saúde. Algumas populações merecem ser melhor estudadas, sobretudo aquelas residentes em municípios menores com predominância de população rural, assim como mais estudos devem ser realizados para melhor acompanhamento dos hábitos de vida dessa população, como o consumo de leite cru. Além disso, atenção especial deve ser dada às populações de imigrantes oriundas de áreas mais vulneráveis.

A inserção dos dados relativos à população privada de liberdade na tese justificou-se pela importância do grupo para a discussão nos programas de controle da TB. Além de serem pacientes mais vulneráveis pela coexistência de diversos fatores de risco por hábitos de vida não saudáveis como alcoolismo, uso de drogas e tabagismo, as taxas de incidência em prisões em países em desenvolvimento como Brasil alcançam níveis mais altos que as taxas nacionais (AERTS *et al.* 2006; DARA *et al.*, 2009; KUHLEIS *et al.*, 2012). Conforme esperado, os resultados dessa pesquisa não apontaram nenhum tipo de comportamento de risco para TBz, do mesmo modo, poucos casos de TB nessa população foram identificados nos grupos potenciais de risco.

Os resultados desta pesquisa devem ser interpretados com cautela em virtude das limitações de estudo. Conforme já mencionado anteriormente, não há registros oficiais dos

casos de TBz, sendo assim, utilizamos outra variável como *proxy* na tentativa de identificar características que nos pudessem justificar investigações mais detalhadas. Além disso, muitos trabalhos têm demonstrado que após a difusão da pasteurização do leite, houve o crescimento da proporção da forma clínica pulmonar (FRITSCH, 2004; de la RUA-DOMENECH, 2006; OLEA-POPELKA *et al.*, 2017). Somado a estas limitações, estaria o fato de não termos um grupo controle para comparação, uma vez que todos os pacientes usados na pesquisa tinham diagnóstico de TB.

Em relação ao banco de dados analisado, vale apontar a falta de completude das variáveis, ocasionando dados em branco do inglês *missing*. A variável ocupação, por exemplo, importante na identificação de grupos potencialmente de risco, apresentava $\approx 61\%$ de incompletude. Outro ponto a ser destacado em relação ao banco, é que não há informação sobre a área de residência do paciente (urbano ou rural), relevante para identificação de grupos de risco. Além disso, dada a resistência intrínseca do *M. bovis* à PZA, a baixa completude da variável teste de sensibilidade também foi considerada uma limitação da tese.

Vale apontar algumas limitações na categorização dos grupos de risco. A prevalência de TBz é pequena nas populações humanas, em média 1 a 2% (MULLER *et al.*, 2013), fazendo com que as características dos casos relativos à TBz não ficassem evidentes em todos os grupos potencialmente de risco. No caso específico dos grupos A e D, apesar de bem definidos na literatura, ambos foram definidos pelo tamanho populacional de seus municípios de residência. Muitos dos municípios brasileiros e paulistas com criações de bovinos se caracterizam como municípios de médio porte, não sendo incluídos no grupo.

Cabe lembrar ainda que em relação a esses mesmos grupos, seria fundamental levar em consideração os fatores culturais e hábitos de vida de proximidade com os animais, características não possíveis de serem mensuradas. Além disso, as formas clínicas extrapulmonares são subnotificadas nessas áreas devido às dificuldades intrínsecas no diagnóstico e à falta de acesso a infra-estrutura diagnóstica adequada (GOMES *et al.*, 2014).

Por fim mencionamos que o trabalho foi realizado no estado de São Paulo, estado que apresenta o maior PIB do Brasil, assim como melhores condições de acesso a serviços de saúde e serviços agropecuários (IBGE, 2013; IBGE, 2019). Portanto, o resultado dessa pesquisa pode não refletir a realidade dos outros estados. Apesar de tudo, as fortes associações nos fazem sugerir que de fato alguns dos casos registrados possam ser devido a TBz, optamos, portanto, por apresentar os resultados, pois as associações eram fortes.

8 CONCLUSÕES

- Foi possível identificar seis grupos potenciais de risco para TBz: menores de 15 anos que residiam em municípios com até 20.000 habitantes; maiores de 15 anos que exerciam ocupação de trabalhador rural; maiores de 15 anos que exerciam ocupação de magarefe; maiores de 15 anos que residiam em municípios com até 20.000 habitantes e com gado infectado pela TB; maiores de 15 anos imigrantes sul americanos; e maiores de 15 anos imigrantes africanos;
- Na análise descritiva, os trabalhadores rurais e os imigrantes africanos foram os que mais apresentaram características semelhantes à descrição da TBz encontrada na literatura:
 - A TB entre trabalhadores rurais quando comparada ao total de pacientes do estudo apresentou, sobretudo, predomínio de residentes em municípios com caso de TB em bovinos, além de maiores proporções das formas intestinal e ganglionar periférica, de monorresistência à PZA, de mudança de esquema terapêutico e maior proporção de óbitos por TB;
 - A TB entre os imigrantes africanos apresentou maior proporção de casos com a forma clínica ganglionar periférica, de casos com retratamento após falência/resistência/toxidade, com mudança de esquema, de tuberculose multirresistente, além de maiores proporções de coinfeção HIV/TB;
 - Os menores de 15 anos de idade residentes em municípios com menos de 20.000 habitantes, os magarefes e os maiores de 15 anos residentes em municípios com menos de 20.000 habitantes e com gado infectado pela TB também apresentaram características distintas em relação ao total de casos notificados de TB e associadas à TBz, porém com menor destaque;
 - O grupo dos imigrantes sul-americanos não apresentou características distintas ao total de casos de TB que nos pudesse relacionar aos casos típicos da TBz descrita da literatura;
- Foram encontradas associações entre a TB ganglionar e/ou intestinal e fatores aceitos pela literatura associados à TBz:
 - Dentre os pacientes menores de 15 anos de idade, após ajustes por sexo, idade e infecção pelo HIV, destacaram-se as associações de residir em município com urbanização em até 85%, residir em municípios com casos de TB

diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial e retratamento após falência/resistência/toxidade.

- Dentre os pacientes com 15 anos ou mais de idade e ocupação de trabalhador rural, após ajustes para sexo, idade e cofecção pelo HIV, destacaram-se as associações de residir em município com casos de TB diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial, tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias e ter as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal;
- Dentre os pacientes com 15 anos ou mais de idade e ocupação de magarefe, após ajustes para sexo, idade e cofecção pelo HIV, destacaram-se as associações de residir em município com casos de TB diagnosticada em bovino de acordo com o registro oficial, tempo de tratamento maior ou igual a 181 dias e ter as formas clínicas ganglionar e/ou intestinal;
- A distribuição dos rebanhos bovinos mostraram-se difundidas por todo o território do estado de São Paulo sendo registrados casos da doença em animais em praticamente todas as regiões;
- Pela pesquisa ser baseada em dados de vigilância da TB humana e animal, evidencia-se a relevância da aplicação da proposta de Saúde Única, além de constituir subsídios para o desenvolvimento de um componente para TBz na vigilância da TB no estado de São Paulo, assim como, para o fortalecimento da integração de órgãos de saúde humana e animal.

9 REFERÊNCIAS

- Abbadì S, El Hadidy G, Gomaa N, *et al.* Strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from sputum of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(2): 236-42.
- Abrahão RMCM. Tuberculose humana causada pelo *Mycobacterium bovis*: considerações gerais e a importância dos reservatórios animais [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1998.
- Adesokan HK, Jenkins AO, Van Soolingen D, *et al.* *Mycobacterium bovis* infection in livestock workers in Ibadan, Nigeria: evidence of occupational exposure. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16(10):1388–1392.
- Aerts A, Hauer B, Wanlin M, *et al.* Tuberculosis and tuberculosis control in Europeans prisons. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10: 1215-1223.
- Aguiar RSCB. Caracterização epidemiológica da brucelose e tuberculose bovinas na região de Campinas, Piracicaba, Bragança Paulista, Limeira, Mogi Mirim e São João da Boa Vista, Estado de São Paulo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2012.
- Alexander KA, Laver PN, Michel AL, *et al.* Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(8): 1296.
- Allix-Béguec C, Fauville-Dufaux M, Stoffels K, *et al.* Importance of identifying *Mycobacterium bovis* as a causative agent of human tuberculosis. *Eur Respir J.* 2010; 35(3): 692-4.
- Amanfu W. The situation of tuberculosis and tuberculosis control in animals of economic interest. *Tuberc.* 2006; 86 (3-4): 330-335.
- Ammon A, Makela P. Integrated data collection on zoonoses in the European Union, from animals to humans, and the analyses of the data. *Int J Food Microbiol.* 2010; 139 Suppl 1:S43-7.
- Anantha RV, Salvadori MI, Hussein MH, *et al.* Abdominal cocoon syndrome caused by *Mycobacterium bovis* from consumption of unpasteurised cow's milk. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(12): 1498.
- Angulo FJ, LeJeune JT, Rajala-Schultz PJ. Unpasteurized milk: a continued public health threat. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(1): 93-100.
- Ashford DA, Whitney E, Raghunathan C. Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. *Rev Scien Tech Office des International of Epizooties.* 2001; 20(1):325-337.
- Ayele WY, Neill SD, Zinsstag J, *et al.* Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(8): 924-37.

Baker MG, Lopez LD, Cannon MC, *et al.* Continuing *Mycobacterium bovis* transmission from animals to humans in New Zealand. *Epidemiol Infect.* 2006; 134: 1068–1073.

Bakshi CS, Shah DH, Verma R, *et al.* Rapid differentiation of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* based on a 12.7-kb fragment by a single tube multiplex-PCR. *Vet Microbiol.* 2005; 109:211–6.

Bapat PR, Dodkey RS, Shekhawat SD, *et al.* Prevalence of zoonotic tuberculosis and associated risk factors in Central Indian populations. *J Epidemiol Glob Health.* 2017; 7(4):277-283.

Barbier E, Boschirolì M, Gueneau E, *et al.* First molecular detection of *Mycobacterium bovis* in environmental samples from a French region with endemic bovine tuberculosis. *J Appl Microbiol.* 2016; 120(5): 1193-207.

Belchior APC. Prevalências e fatores de risco associados à brucelose e à tuberculose bovina na região de Andradina, Araçatuba, Dracena, Presidente Prudente, Presidente Venceslau e Tupã, do Estado de São Paulo, Brasil [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2013.

Bilal S, Iqbal M, Murphy P, *et al.* Human bovine tuberculosis-remains in the differential. *J Med Microbiol.* 2010; 59:1379-1382.

Blazquez J, de Los Monteros LE, Samper S, *et al.* Genetic characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* strains from a hospital outbreak involving human immunodeficiency virus-positive patients. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(6): 1390-3.

Bobadilla-del Valle M, Torres-González P, Cervera-Hernández ME, *et al.* Trends of *Mycobacterium bovis* isolation and first-line anti-tuberculosis drug susceptibility profile: a fifteen-year laboratory-based surveillance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(9): e0004124.

Boehme CC, Nabeta P, Hilleman D, *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010; 363(11): 1005-15.

Bourgoin A, Karabetsos A, Ouedraogo A, *et al.* Intrafamilial transmission of pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*. *Med Mal Infect.* 2015; 45(9): 394.

Brasil. Ministério da saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão de Pneumologia Sanitária. Campanha Nacional contra a Tuberculose. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino serviço. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1994.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT). Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica, 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias. Guia de bolso, 8. ed. Brasília: Ministério da saúde, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil. 1.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano nacional pelo fim da tuberculose / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017a.

Brasil. Decreto nº. 9013 de 29 de março de 2017. Regulamenta a Lei nº 1.283, de 18 de dezembro de 1950, e a Lei nº 7.889, de 23 de novembro de 1989, que dispõem sobre a inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal. Brasília: 2017b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Boletim epidemiológico. Volume 49, nº 11, 2018.

Broughan J, Downs S, Crawshaw T, *et al.* *Mycobacterium bovis* infections in domesticated non-bovine mammalian species. Part 1: review of epidemiology and laboratory submissions in Great Britain 2004–2010. *Vet J.* 2013; 198(2): 339-45.

Brunini-Sobrinho R. Tuberculose no homem e nos animais. *Casa agric.* 1988, 10(2):17-18.

Buddle BM, Parlane NA, Wedlock DN, *et al.* Overview of vaccination trials for control of tuberculosis in cattle, wildlife and humans. *Transbound Emerg Dis.* 2013; 60(s1): 136-46.

Buss BF, Keyser-Metobo A, Rother J, *et al.* Possible airborne person-to-person transmission of *Mycobacterium bovis*—Nebraska 2014–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 4;65(8):197-201.

Cadmus S, Palmer S, Okker M, *et al.* Molecular analysis of human and bovine tubercle bacilli from a local setting in Nigeria. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(1): 29-34.

Carvalho CN, Dourado I, Bierrenbach AL. Underreporting of the tuberculosis and AIDS comorbidity: an application of the linkage method. *Rev Saude Publica.* 2011, 45:548–555.

Castillo-Salgado C. Trends and directions of global public health surveillance. *Epidemiol Rev.* 2010; 32(1):93-109.

Cavalli Z, Ader F, Valour F, *et al.* Clinical presentation, diagnosis, and bacterial epidemiology of peritoneal tuberculosis in two university hospitals in France. *Infect Dis Ther.* 2016; 5(2): 193-9.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in Tuberculosis Incidence- United States. *MMWR.* 2006; 56(11):245-250.

Cezar RD, Lucena-Silva N, Borges JM, *et al.* Detection of *Mycobacterium bovis* in artisanal cheese in the state of Pernambuco, Brazil. *Int J Mycobacteriol.* 2016; 5(3): 269-72.

Chavadi S, Wooff E, Coldham NG, *et al.* Global effects of inactivation of the pyruvate kinase gene in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Bacteriol.* 2009; 191(24): 7545-53.

Chen Y, Chao Y, Deng Q, *et al.* Potential challenges to the Stop TB Plan for humans in China; cattle maintain *M. bovis* and *M. tuberculosis*. *Tuberculosis.* 2009; 89(1): 95-100.

Choi BC. The past, present, and future of public health surveillance. *Scientifica (Cairo).* 2012; 2012:875253

Claeys WL, Cardoen S, Daube G, *et al.* Raw or heated cow milk consumption: review of risks and benefits. *Food Control* 2013; 31(1): 251-62.

Cleaveland S, Shaw DJ, Mfinanga SG, *et al.* *Mycobacterium bovis* in rural Tanzania: risk factors for infection in human and cattle populations. *Tuberculosis.* 2007; 87(1): 30-43.

Collins CH, Yates MD, Grange JM. Human-to-human spread of infection by *Mycobacterium bovis*. *Tubercle.* 1982; 63:143-144.

Cousins D, Dawson D. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the Australian population: cases recorded during 1970–1994. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3(8): 715-21.

Cordova E, Gonzalo X, Boschi A, *et al.* Human *Mycobacterium bovis* infection in Buenos Aires: epidemiology, microbiology and clinical presentation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16(3): 415-7.

Coscolla M, Lewin A, Metzger S, *et al.* Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex isolate from a wild chimpanzee. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(6): 969.

Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, *et al.* Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infec Dis.* 1998, 4(1).

Dan J, Crespo M, Silveira F, *et al.* *Mycobacterium bovis* hip bursitis in a lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2016; 18(1): 120-4.

Dankner WM, Waecker NJ, Essey MA, *et al.* *Mycobacterium bovis* infections in San Diego: a clinic-epidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. *Medicine, Baltimore.* 1993, 72:11-37.

Dara M, Grzemska M, Kimerling ME, *et al.* Guidelines for control of tuberculosis in prisons. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance and International Committee of the Red Cross [internet]. 2009. [citado 18 fev. 2019]. Disponível em: pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNADP462.pdf.

Davidson JA, Loutet MG, O'Connor C, *et al.* Epidemiology of *Mycobacterium bovis* Disease in Humans in England, Wales, and Northern Ireland, 2002-2014. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(3): 377-86.

de Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, *et al.* Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis.* 2008; 88(4): 358-65

de Kantor I, LoBue P, Thoen C. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, Latin America and the Caribbean [Serialised article. Tuberculosis: a re-emerging disease in animals and humans. Number 3 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14(11): 1369-73.

de la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* 2006; 86(2): 77-109.

Diallo M, Diarra B, Sanogo M, *et al.* Molecular identification of *Mycobacterium bovis* from cattle and human host in Mali: expanded genetic diversity. *BMC Vet Res.* 2016; 12(1): 145.

Dias, RA, Ulloa-Stanojlovic, FM, Belchior, APC, *et al.* Prevalence and risk factors for bovine tuberculosis in the State of São Paulo, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias.* 2016; 37(5):3673-3684.

Durr S, Muller B, Alonso S, *et al.* Differences in Primary Sites of Infection between Zoonotic and Human Tuberculosis: Results from a Worldwide Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(8).

El-Sayed A, El-Shannat S, Kamel M, Castañeda-Vazquez M, Castañeda-Vazquez H. Molecular epidemiology of *Mycobacterium bovis* in humans and cattle. *Zoonoses and public health.* 2016; 63(4): 251-64.

Ereqat S, Bar-Gal GK, Nasereddin A, *et al.* Simultaneous detection of *Mycobacterium bovis* and *M. tuberculosis* in an apparently immunocompetent patient. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(9):1242–1246.

Etchechoury I, Valencia GE, Morcillo N, *et al.* Molecular typing of *Mycobacterium bovis* isolates in Argentina: first description of a person-to-person transmission case. *Zoonoses Public Health.* 2010; 57(6): 375-81.

Evans JT, Smith EG, Banerjee A, *et al.* Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *The Lancet.* 2007; 369(9569): 1270-6.

Faurholt-Jepsen D, Lillebaek T, Nielsen M-Y, *et al.* *Mycobacterium bovis* meningitis in young Nigerian-born male. Scand J Infect Dis. 2014; 46(10): 732-4.

Ferreira RS. Situação epidemiológica da brucelose e tuberculose bovinas no circuito pecuário 2 do Estado de São Paulo, Brasil. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2013.

Fetene T, Kebede N, Alem G. Tuberculosis infection in animal and human populations in three districts of Western Gojam, Ethiopia. Zoonoses Public Health. 2011; 58(1):47-53.

Fine AE, Bolin CA, Gardiner JC, *et al.* A study of the persistence of *Mycobacterium bovis* in the environment under natural weather conditions in Michigan, USA. Vet Med Int. 2011; 26;2011:765430.

Franco MMJ, Paes AC, Ribeiro MG, *et al.* Occurrence of mycobacteria in bovine milk samples from both individual and collective bulk tanks at farms and informal markets in the southeast region of Sao Paulo, Brazil. BMC Vet Res. 2013; 9:85.

Fritsche A, Engel R, Buhl D, Zellweger JP. *Mycobacterium bovis* tuberculosis: from animal to man and back. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8(7): 903–904.

Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of Human *Mycobacterium bovis* Disease, California, USA, 2003–2011. Emerg Infect Dis. 2015; 21(3):435-443.

Ghariani A, Jaouadi T, Smaoui S, *et al.* Diagnosis of lymph node tuberculosis using the GeneXpert MTB/RIF in Tunisia. Int J Mycobacteriol. 2015; 4(4): 270-5.

Godreuil S, Jeziorski E, Bañuls AL, *et al.* Intrafamilial cluster of pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* of the African 1 clonal complex. J Clin Microbiol. 2010; 48(12): 4680-3.

Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, *et al.* Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. BMC Infect Dis. 2014; 14:9.

Gonçalves RC. Situação epidemiológica da brucelose e tuberculose bovinas na região de Assis, Avaré, Bauru, Botucatu, Jaú, Lins, Marília e Ourinhos (região 3) do Estado de São Paulo, Brasil. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2013.

Gould LH, Mungai E, Barton Behravesh C. Outbreaks attributed to cheese: differences between outbreaks caused by unpasteurized and pasteurized dairy products, United States, 1998–2011. Foodborne Pathog Dis. 2014; 11(7): 545-51.

Grange JM, Yates MD. Infections caused by opportunist mycobacteria: a review. J R Soc Med. 1986; 79(4): 226–229.

Grange JM, Noble WC, Yates MD, *et al.* Inoculation mycobacterioses. Clin Exp Dermatol. 1988; 13(4): 211-20.

Grange JM, Yates MD. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* infection. Vet Microbiol. 1994; 40(1-2):137-151.

Guerrero A, Cobo J, Fortún J, *et al.* Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. Lancet. 1997; 350(9093):1738-1742.

Guilhoto JJM, Ichihara SM, Silveira SV, *et al.* A importância da agricultura familiar no Brasil e em seus Estados. In: 35º Anais do Encontro Nacional de Economia; 2007 dez 4-7; Recife, Brasil [Internet]. Recife: ANPEC; 2007 [citado 28set.2018]. Disponível em: <http://www.anpec.org.br/encontro2007/artigos/A07A089.pdf>

Gumi B, Schelling E, Berg S, *et al.* Zoonotic transmission of tuberculosis between pastoralists and their livestock in South-East Ethiopia. EcoHealth. 2012;9(2):139-49

Güner MD, Bektaş U, Akmeşe R, *et al.* Wrist tenosynovitis due to *Mycobacterium bovis* infection: case series and review of the literature. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2014; 8;2(12):e262.

Gutiérrez M, Samper S, Jiménez MS, *et al.* Identification by spoligotyping of a caprine genotype in *Mycobacterium bovis* strains causing human tuberculosis. J Clin Microbiol. 1997; 35(12): 3328–3330.

Gumi B, Schelling E, Berg S, *at al.* Zoonotic Transmission of Tuberculosis Between Pastoralists and Their Livestock in South-East Ethiopia. EcoHealth. 2012; 9(2):139–149.

Han PS, Orta P, Kwon DI, *et al.* *Mycobacterium bovis* cervical lymphadenitis: A representative case and review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015; 79(11): 1798-801.

Harris NB, Payeur J, Bravo D, *et al.* Recovery of *Mycobacterium bovis* from soft fresh cheese originating in Mexico. Appl Environ Microbiol. 2007; 73(3): 1025-8.

Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, *et al.* Human Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995–2005. Clin Infect Dis. 2008; 47(2):168–175.

Hlokwe T, Van Helden P, Michel A. Evidence of increasing intra and inter-species transmission of *Mycobacterium bovis* in South Africa: Are we losing the battle? Prev Vet Med. 2014; 115(1): 10-7.

Hughes V, Skuce R, Doig C, *et al.* Analysis of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* from three clinical samples from Scotland. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7(12): 1191-8.

Instituto Brasileiro de geografia e estatística (IBGE). Censo demográfico 2010 [internet]; [citado 20 jan 2016]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/inicial>

Instituto Brasileiro de geografia e estatística (IBGE). Canais. Banco de dados. Estados @. SP. São Paulo, 2013 [internet]; [citado 20 jan. 2016]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sp>.

Instituto Brasileiro de geografia e estatística (IBGE). Cidades e Estados. 2019 [internet]; [citado 20 fev. 2019]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.h>
<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html>.

Jabbar A, Khan J, Ullah A, *et al.* Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* from human sputum samples through multiplex PCR. Pak. J. Pharm. Sci. 2015; 28(4):1275-80.

Jagielski T, Ingen J, Rastogi N, *et al.* Current Methods in the Molecular Typing of *Mycobacterium tuberculosis* and Other Mycobacteria. Biomed Res Int. 2014; article ID 645802.

Jans C, Meile L, Kaindi DWM, *et al.* African fermented dairy products—Overview of predominant technologically important microorganisms focusing on African *Streptococcus infantarius* variants and potential future applications for enhanced food safety and security. Int J Food Microbiol. 2017; 5;250:27-36.

Jou R, Huang WL, Chiang CY. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2008; 14(3): 515.

Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, *et al.* Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. Lancet. 2012; 380(9857):1936-45

Kazwala RR, Daborn CJ, Sharp JM, *et al.* Isolation of *Mycobacterium bovis* from human cases of cervical adenitis in Tanzania: a cause for concern? Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5(1):87–91.

Keating LA, Wheeler PR, Mansoor H, *et al.* The pyruvate requirement of some members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex is due to an inactive pyruvate kinase: implications for in vivo growth. Mol Microbiol. 2005; 56(1): 163-74.

Kelly TR, Karesh WB, Johnson CK, *et al.* One Health proof of concept: Bringing a transdisciplinary approach to surveillance for zoonotic viruses at the human-wild animal interface. Prev Vet Med. 2017; 137:112-18.

Khattak I, Mushtaq MH, Ahmad MU, *et al.* Zoonotic tuberculosis in occupationally exposed groups in Pakistan. Occup Med. 2016; 66(5): 371-6.

Kinde H, Mikolon A, Rodriguez-Lainz A. Recovery of *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, and *Mycobacterium bovis* from cheese entering the United States through a noncommercial land port of entry. J. of food protect. 2007; 70(1):47-52.

Kolditz M, Koschel D, Philipp E, *et al.* Retrospektive Analyse von Tuberkuloseerkrankungen durch *Mycobacterium bovis* 2004–2008. Pneumologie. 2010;64(11):675-78.

Krajewska M, Załuski M, Zabost A, *et al.* Tuberculosis in Antelopes in a Zoo in Poland—Problem of Public Health. Pol J Microbiol. 2015; 64(4): 395-7.

Kuhleis D, Ribeiro AW, Costa, ER, *et al.* Tuberculosis in a southern Brazilian prison. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012; 107(7), 909-915.

Laniado-Laborín R., Muñiz-Salazar R, García-Ortiz RA, *et al.* Molecular characterization of *Mycobacterium bovis* isolates from patients with tuberculosis in Baja California, Mexico Infection, Genetics and Evolution. 2014; 27: 1–5.

Larsen MV, Sorensen IJ, Thomsen VO, *et al.* Re-activation of bovine tuberculosis in a patient treated with infliximab. Eur Respir J. 2008; 32: 229–231.

LoBue P, Moser K. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994–2003. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(3):333-38.

LoBue PA, Enarson DA, Thoen CO. Tuberculosis in humans and animals: an overview. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14(9):1075–1078.

Lombardi G, Botti I, Pacciarini M, *et al.* Five-year surveillance of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in Bologna, Italy: an underestimated problem. Epidemiol Infect. 2017; 145(14):3035-3039.

Long R, Nobert E, Chomyc S, *et al.* Transcontinental spread of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis*. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159(6): 2014-7.

Lopes, M, Senhoras, EM. Crise Migratória: tendência é de aumento na entrada de imigrantes venezuelanos no Brasil. Jornal Folha de Boa Vista, 03 jan, 2018.

Majoer CJ, Magis-Escurra C, van Ingen J, *et al.* Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in humans, The Netherlands, 1993-2007. Emerg Infect Dis. 2011; 17(3):457-63.

Malama S, Johansen TB, Muma JB, *et al.* Characterization of *Mycobacterium bovis* from Humans and Cattle in Namwala District, Zambia. Veter Med Inter. 2014; Article ID 187842.

Mandal S, Bradshaw L, Anderson LF, *et al.* Investigating transmission of *Mycobacterium bovis* in the United Kingdom in 2005 to 2008. J Clin Microbiol. 2011; 49(5): 1943-50.

Marcotty T, Matthys F, Godfroid J, *et al.* Zoonotic tuberculosis and brucellosis in Africa: neglected zoonoses or minor public-health issues? The outcomes of a multi-disciplinary workshop. Ann Trop Med Parasitol. 2009; 103(5):401-11.

Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, *et al.* Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. Clin. Microbiol. Rev. 2006; 19(4):658-685.

Maudlin I, Eisler MC, Welburn SC. Neglected and endemic zoonoses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009; 364(1530): 2777-87.

McCluskey B, Lombard J, Strunk S, *et al.* *Mycobacterium bovis* in California dairies: a case series of 2002–2013 outbreaks. Prev Vet Med. 2014; 115(3): 205-16.

McNamara T, Platonov A, Elleman T, *et al.* The human-animal interface and zoonotic threats: The Russian Federation approach. *Biosecur Bioterror*. 2013; 11(3):185-95.

Michel AL, Müller B, van Helden PD. *Mycobacterium bovis* at the animal-human interface: a problem, or not? *Veter Microbiol*. 2010; 140(3-4): 371-381.

Mignard S, Pichat C, Carret G. *Mycobacterium bovis* infection, Lyon, France. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(9): 1431.

Moda G, Daborn CJ, Grange JM, *et al.* The zoonotic importance of *Mycobacterium bovis*. *Tuber Lung Dis*. 1996; 77(2):103-108.

Moiane I, Machado A, Santos N, *et al.* Prevalence of bovine tuberculosis and risk factor assessment in cattle in rural livestock areas of Govuro District in the Southeast of Mozambique. *PloS one* 2014; 9(3): e91527.

More SJ, Radunz B, Glanville R. Lessons learned during the successful eradication of bovine tuberculosis from Australia. *Vet Rec*. 2015; 177(9): 224.

Müller B, Dürr S, Alonso S, *et al.* Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(6): 899.

Musoke J, Hlokwe T, Marcotty T, *et al.* Spillover of *Mycobacterium bovis* from Wildlife to Livestock, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(3): 448–451.

Nero LA, de Mattos MR, Beloti V, *et al.* Hazards in non-pasteurized milk on retail sale in Brazil: prevalence of *Salmonella* spp, *Listeria monocytogenes* and chemical residues. *Braz. J. Microbiol*. 2004; 35(3): 211-5.

Nitta AT, Knowles LS, Kim J, *et al.* Limited transmission of multidrug-resistant tuberculosis despite a high proportion of infectious cases in Los Angeles County, California. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(6): 812-7.

Ojo O, Sheehan S, Corcoran GD, *et al.* *Mycobacterium bovis* strains causing smear-positive human tuberculosis, Southwest Ireland. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(12): 1931.

Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A, *et al.* Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*-a call for action. *The Lancet Infectious diseases* 2017; 17(1): e21-e5.

Oliveira AT. Um panorama da migração internacional a partir do censo demográfico de 2010. *Rev Inter Mob Hum*. 2013; 40:195-210.

Oliver SP, Boor KJ, Murphy SC, *et al.* Food safety hazards associated with consumption of raw milk. *Foodborne Pathog Dis*. 2009; 6(7): 793-806.

Oloya J, Opuda-Asibo J, Kazwala R, *et al.* *Mycobacteria* causing human cervical lymphadenitis in pastoral communities in the Karamoja region of Uganda. *Epidemiol Infect*. 2008; 136(5): 636-43.

O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuberc Lung Dis*. 1995; 76:1-46.

Ottenhoff TH, Kaufmann SH. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog*. 2012; 8(5): e1002607

Pai M, Behr MA, Dowdy D, *et al*. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16076.

Palacios JJ, Navarro Y, Romero B, *et al*. Molecular and epidemiological population-based integrative analysis of human and animal *Mycobacterium bovis* infections in a low-prevalence setting. *Vet Microbiol*. 2016; 195: 30-6.

Parra A, Garcia A, Inglis NF, *et al*. An epidemiological evaluation of *Mycobacterium bovis* infections in wild game animals of the Spanish Mediterranean ecosystem. *Res Vet Sci*. 2006; 80(2): 140-6.

Parreiras PM, Lobato FC, Alencar AP, *et al*. Drug susceptibility of Brazilian strains of *Mycobacterium bovis* using traditional and molecular techniques. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; 99(7): 749-52.

Parsons S, Smith SG, Martins Q, *et al*. Pulmonary infection due to the dassie bacillus (*Mycobacterium tuberculosis* complex sp.) in a free-living dassie (rock hyrax—*Procavia capensis*) from South Africa. *Tuberculosis*. 2008; 88(1): 80-3.

Parsons SD, Drewe JA, Gey van Pittius NC, *et al*. Novel cause of tuberculosis in meerkats, South Africa. *Emerg. Infect. Dis*. 2013; 19:2004–2007.

Pérez-Lago L, Navarro Y, García-de-Viedma D. Current knowledge and pending challenges in zoonosis caused by *Mycobacterium bovis*: a review. *Res Vet Sci*. 2014; 97: S94-S100

Popović-Vranješ A, Popović M, Jevtić M. Raw milk consumption and health. *Srp Arh Celok Lek*. 2015; 143(1-2): 87-92.

Portillo-Gómez L, Sosa-Iglesias EG. Molecular identification of *Mycobacterium bovis* and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. *Tuberculosis*. 2011; 88: 358–365.

Prasad H, Singhal A, Mishra A, *et al*. Bovine tuberculosis in India: potential basis for zoonosis. *Tuberculosis*. 2005; 85(5): 421-8.

Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento (PNUD). Ranking IDHM Unidades da Federação 2010; [internet]; [citado 20 jan 2016]. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-UF-2010.aspx>.

Quirino A, Torti C, Strazzulla A, *et al*. Professional Acquisition of *M. bovis* in Calabria Region (Southern Italy): A Challenging Case of Osteomyelitis in a Migrant Patient from Bulgaria. *Case Rep Infect Dis*. 2015; 2015:794715.

Ramarokoto H, Andrianasolo D, Rasolonavalona T, *et al.* Un cas de tuberculose pulmonaire à *Mycobacterium bovis* multirésistant à Madagascar. Arch Inst Pasteur Madagascar. 2003; 69(1-2):37-40.

Ramdas KE, Lyashchenko KP, Greenwald R, *et al.* *Mycobacterium bovis* infection in humans and cats in same household, Texas, USA, 2012. Emerg Infect Dis. 2015; 21(3): 480.

Ramos DF, Tavares L, Silva PEA, *et al.* Molecular typing of *Mycobacterium bovis* isolates: A review. Braz J Microbiol. 2014; 45(2):365-372.

Rahman MM, Noor M, Islam KM, *et al.* Molecular diagnosis of bovine tuberculosis in bovine and human samples: implications for zoonosis. Future Microbiol. 2015; 10(4): 527-35.

Rawlinson T, Siqueira AM, Fontes G, *et al.* From Haiti to the Amazon: Public Health Issues Related to the Recent Immigration of Haitians to Brazil. PLOS Neglect Trop Dis. 2014; 8(5): e2685.

Rivero A, Márquez M, Santos J, *et al.* High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B. Clin Infect Dis. 2001; 32(1): 159-61.

Rocha A, Elias AR, Sobral LF, *et al.* Genotyping did not evidence any contribution of *Mycobacterium bovis* to human tuberculosis in Brazil. Tuberculosis. 2011; 91(1):14-21.

Rocha VC, de Figueiredo SC, Rosales CA, *et al.* Molecular Discrimination of *Mycobacterium bovis* in São Paulo, Brazil. Vector Borne Zoonotic Dis. 2013; 13(1):17-21.

Rodríguez E, Sánchez LP, Pérez S, *et al.* Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004–2007. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13(12):1536–1541.

Rodwell TC, Moore M, Moser KS, *et al.* Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in Binational Communities, United States. Emerg Infect Dis. 2008; 14(6): 909–916.

Romero B, Aranaz A, de Juan L, *et al.* Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant *Mycobacterium bovis* Isolates with the Same Spoligotyping Profile as Isolates from Animals. J Clin Microbiol. 2006; 44(9):3405–3408.

Romero B, Aranaz A, Bezos J, *et al.* Drug susceptibility of Spanish *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from animals. Tuberculosis. 2007; 87(6): 565-71.

Roug A, Perez A, Mazet JA, *et al.* Comparison of intervention methods for reducing human exposure to *Mycobacterium bovis* through milk in pastoralist households of Tanzania. Prev Vet Med. 2014; 115(3): 157-65.

Roy RB, Whittaker E, Seddon JA, *et al.* Tuberculosis susceptibility and protection in children. The Lancet Infectious Diseases. Lancet Infect Dis. 2019;19(3):e96-e108.

Samper S, Martín C, Pinedo A, *et al.* Transmission between HIV-infected patients of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. *Aids*. 1997; 11(10): 1237-42.

Sanou A, Tarnagda Z, Kanyala E, *et al.* *Mycobacterium bovis* in Burkina Faso: Epidemiologic and Genetic Links between Human and Cattle Isolates. *PLOS Neglect Trop Dis*. 2014; 8(10): e3142.

Santos AMA. Prevalência da brucelose e tuberculose bovina nas regiões do Vale do Paraíba, metropolitana de São Paulo e litoral norte do Estado de São Paulo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2013.

Sa'idu A, Okolocha E, Dzikwi A, *et al.* Public Health Implications and Risk Factors Assessment of *Mycobacterium bovis* Infections among Abattoir Personnel in Bauchi State, Nigeria. *J Vet Med*. 2015; 2015:718193.

Schultsz C, Kuijper EJ, van Soolingen D, *et al.* Disseminated infection due to multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* in a patient who was seropositive for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(4): 841-843.

Scott C, Cavanaugh JS, Pratt R, *et al.* Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, 2006–2013. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5): 594-601.

SEADE, Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). Portal de estatísticas de São Paulo. 2018 [internet]. Sistema Seade de projeções populacionais. [citado 20 jan 2018]. Disponível em: <https://produtos.seade.gov.br/produtos/projpop/>

Sharma K, Gautam N, Sharma M, *et al.* Ocular mycobacteriosis—dual infection of *M. tuberculosis* complex with *M. fortuitum* and *M. bovis*. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2017; 7(1): 2.

Shrikrishna D, de la Rua-Domenech R, Smith NH, *et al.* Human and canine pulmonary *Mycobacterium bovis* infection in the same household: re-emergence of an old zoonotic threat? *Thorax*. 2009; 64(1):89–91.

Silva MR, Rocha AS, da Costa RR, *et al.* Tuberculosis patients co-infected with *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(3):321-327.

Silva MR, Rocha ADS, Araújo FR, *et al.* Risk factors for human *Mycobacterium bovis* infections in an urban area of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019; 114(8):e170445.

Smith NH, Gordon SV, de la Rua-Domenech R, *et al.* Bottlenecks and broomsticks: the molecular evolution of *Mycobacterium bovis*. *Nat Rev Microbiol*. 2006; 4(9): 670.

Sousa DDP. Consumo de produtos lácteos informais em Jacareí – SP [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2005.

Sousa PR. Situação epidemiológica da brucelose e tuberculose bovinas na região seis do Estado de São Paulo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2012.

Stärk KD, Regula G, Hernandez J, *et al.* Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: review of current approaches. *BMC Health Serv Res.* 2006; 6(1):20.

Stival A, Chiappini E, Montagnani C, *et al.* Sexual dimorphism in tuberculosis incidence: children cases compared to adult cases in Tuscany from 1997 to 2011. *PLoS One.* 2014; 25;9(9):e105277.

Styblo, K. Surveillance of tuberculosis. *Int J Epidemiol.* 1976 Mar;5(1):63-8.

Sunder S, Lanotte P, Godreuil S, *et al.* Human-to-Human Transmission of Tuberculosis Caused by *Mycobacterium bovis* in Immunocompetent Patients. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(4):1249-51.

Talbot EA, Moore M, McCray E, *et al.* Tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1993–1998. *Jama.* 2000; 284(22):2894–900.

The World Bank (TWB). World Bank list of economies 2017 [Internet]. Washington, Estados Unidos; 2017 [citado 08 out. 2017]. Disponível em: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.

Thirunavukkarasu S, Plain K, Silva K, *et al.* Applying the One Health Concept to Mycobacterial Research—Overcoming Parochialism. *Zoonoses and public health.* 2017.

Thoen C, Lobue P, Kantor I. The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Veter Microbiol.* 2006; 112(2-4):339-345.

Torres-Gonzalez P, Soberanis-Ramos O, Martinez-Gamboa A, *et al.* Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(4): e2177.

Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27 (4):727-752.

Twomey DF, Higgins RJ, Worth DR, *et al.* Cutaneous TB caused by *Mycobacterium bovis* in a veterinary surgeon following exposure to a tuberculous alpaca (*Vicugna pacos*). *Vet Rec.* 2010; 166(6): 175-7.

United Nations (UN). Human Development Report 2016 [Internet]. New York, USA: United Nations Development Programme, 2016 [citado 08 out. 2017]. Disponível em: http://hdr.undp.org/sites/default/files/2016_human_development_report.pdf.

Une Y, Mori T. Tuberculosis as a zoonosis from a veterinary perspective. *Comp Immunol, Microbiol and Infec Dis.* 2007; 30(5-6):415-425.

- van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, *et al.* Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(4): 653.
- VanderWaal K, Enns EA, Picasso C, *et al.* Optimal surveillance strategies for bovine tuberculosis in a low-prevalence country. *Sci Rep.* 2017; 7(1):4140.
- Vazquez-Chacon CA, Martínez-Guarneros A, Couvin D, *et al.* Human multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* infection in Mexico. *Tuberculosis.* 2015; 95(6): 802-9.
- Vayr F, Martin-Blondel G, Savall F, *et al.* Occupational exposure to human *Mycobacterium bovis* infection: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(1): e0006208.
- Vergnon-Miszczyscha D, Suy F, Robert F, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with *Mycobacterium bovis* lymphadenitis. *Infection.* 2015; 43(5): 603-8.
- Warren R, Gey van Pittius N, Barnard M, *et al.* Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex by PCR amplification of genomic regions of difference. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(7): 818-22.
- Wedlock DN, Skinner MA, de Lisle GW, *et al.* Control of *Mycobacterium bovis* infections and the risk to human populations. *Microbes Infect.* 2002; 4(4):471-480.
- Wendt A, Kreienbrock L, Campe A. Joint use of Disparate Data for the Surveillance of Zoonoses: A Feasibility Study for a One Health Approach in Germany. *Zoonoses and public health.* 2016;63(7):503-14.
- Wilkins MJ, Meyerson J, Bartlett PC, *et al.* Human *Mycobacterium bovis* infection and bovine tuberculosis outbreak, Michigan, 1994–2007. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(4): 657.
- Winger BA, Foy E, Sud SR, *et al.* *Mycobacterium bovis* Enterocolitis in an Immunocompromised Host. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(1): e17-e9.
- Wirth T, Hildebrand F, Allix-Béguec C, *et al.* Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *PLoS pathog.* 2008; 4(9): e1000160.
- World Health Organization (WHO). Report of the WHO/FAO/OIE joint consultation on emerging zoonotic diseases. Geneva:WHO/FAO/OIE; 2004.
- World Health Organization (WHO). The control of neglected zoonotic diseases: a route to poverty alleviation. Geneva: World Health Organization; 2005.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva : World Health Organization; 2011.
- World Health Organization (WHO). The control of neglected zoonotic diseases: from advocacy to action. Geneva: World Health Organization; 2014.

World Health Organization (WHO). The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015.

World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.

World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.

World Health Organization (WHO). Roadmap for zoonotic tuberculosis. Geneva: World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE); 2017.

World Health Organization (WHO). Taking a Multisectoral, One Health Approach. A Tripartite Guide to Addressing Zoonotic Diseases in Countries. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE); 2019.

Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, *et al.* High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005; 26:462–464.

Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7:6–21.

Zmak L, Jankovic M, Jankovic VK. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for rapid molecular diagnosis of tuberculosis in a two-year period in Croatia. *Int J Mycobacteriol.* 2013; 2(3): 179-82.

ANEXOS

ANEXO 1

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE TUBERCULOSE

CVE CENTRO DE VIGILÂNCIA
EPIDEMIOLÓGICA
"Prof. Alexandre Vranjac"

IDENTIFICAÇÃO

Nº SINAN		RG		Nº CARTÃO NAC. SAÚDE	
NOME					
SEXO ☐ 1. MASC. ☐ 2. FEM.	DATA DE NASCIMENTO _/_/____	NACIONALIDADE ☐ 1. BRASIL ☐ 2. OUTRO PAÍS (QUAL) _____		GESTANTE ☐ 1. SIM 9. IGN. ☐ 2. NÃO	ESCOLARIDADE ANOS DE ESTUDO COMPLETOS
NOME DA MÃE					
ETNIA ☐ 1. BRANCO ☐ 2. PRETO ☐ 3. AMARELO	☐ 4. PARDO ☐ 5. INDÍGENA ☐ 9. IGNORADO	OCUPAÇÃO (POR EXTENSO)		TIPO DE OCUPAÇÃO ☐ 1. PROFISSIONAL DE SAÚDE ☐ 2. PROF. DO SIST. PENITENCIÁRIO ☐ 3. DESEMPREGADO ☐ 4. APOSENTADO	☐ 5. DONA DE CASA ☐ 6. DETENTO ☐ 7. OUTRA
CPF(SÓ NÚMEROS)				BENEFICIÁRIO DE PROG. GOV. TRANSF. RENDA ☐ 1. SIM 2. NÃO 9. IGNORADO	

ENDEREÇO

TIPO DE ENDEREÇO ☐ ENDEREÇO PADRÃO ☐ DETENTO ☐ SEM RESID. FIXA ☐ RESIDE EM OUTRO ESTADO ☐ RESIDE EM OUTRO PAÍS				TELEFONE	
ESTADO MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA				INSTITUCIONALIZADO ☐ 1. INSTIT. PENAL ☐ 2. ALBERGUE ☐ 3. ASILO ☐ 4. ORFANATO ☐ 5. HOSP. PSIQ. ☐ 6. CASA DE APOIO ☐ 8. NÃO ☐ 9. IGNORADO	
CEP		LOGRADOURO			
Nº	COMPLEMENTO	BAIRRO	ÁREA RESID.	DISTRITO	

NOTIFICAÇÃO

CÓD. UNID. (CNES)	UNIDADE
MUNICÍPIO DE ATENDIMENTO	
DATA DE NOTIFICAÇÃO	PRONTUÁRIO

TRATAMENTO

HISTÓRICO DE TRATAMENTO ANTERIOR	
☐ 1. CASO NOVO (1º TRATAMENTO DE TB) ☐ 2. RECIDIVA, (TRATAMENTO ANTERIOR ENCERRADO POR CURA) ☐ 3. RETRATAMENTO APÓS ABANDONO	☐ 4. NÃO SABE ☐ 5. TRATAMENTO ANTERIOR ENCERRADO POR FALÊNCIA/RESIST./TOXICIDADE ☐ 9. SEM INFORMAÇÃO
TRATAMENTO ATUAL	
DATA DE INÍCIO: _/_/____	DATA DO DIAGNÓSTICO: _/_/____

FORMAS CLÍNICAS

FORMA CLÍNICA 1	FORMA CLÍNICA 2	FORMA CLÍNICA 3	1. PULMONAR 2. MENINGEA 3. PLEURAL	5. GANGL. PERIFÉRICA 6. ÓSSEA 7. VIAS URINÁRIAS	8. GENITAL 9. INTESTINAL 10. OFTÁLMICA	11. PELE 13. LARÍNGEA 15. MILIAR	16. OUTRA (QUAL) 17. MÚLTIPLOS ÓRGÃOS
-----------------	-----------------	-----------------	--	---	--	--	--

DESCOBERTA

TIPO DE DESCOBERTA		
☐ 1. DEMANDA AMBULATORIAL ☐ 2. URGÊNCIA/EMERGÊNCIA	☐ 3. ELUCIDAÇÃO DIAGN. EM INTERNAÇÃO ☐ 4. INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS	☐ 5. BUSCA ATIVA EM INSTITUIÇÃO ☐ 6. BUSCA ATIVA NA COMUNIDADE
☐ 7. DESCOBERTA APÓS ÓBITO ☐ 9. SEM INFORMAÇÃO		

EXAMES COMPLEMENTARES

BACTERIOLOGIA			
☐ BACILOSCOPIA DE ESCARRO	☐ BACILOSCOPIA DE OUTRO MATERIAL	1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. EM ANDAMENTO	
☐ CULTURA DE ESCARRO	☐ CULTURA DE OUTRO MATERIAL	8. NÃO REALIZADO 9. SEM INFORMAÇÃO	
RADIOLOGIA		1. NORMAL 2. SUSPEITA DE TB 3. SUSPEITA DE TB COM CAVIDADE	
☐ RX DO TÓRAX	☐ RX DE OUTRO	4. OUTRA PATOLOGIA 8. NÃO REALIZADO 9. SEM INFORMAÇÃO	
HISTOPATOLÓGICO/NECRÓPSIA		TESTE DE SENSIBILIDADE SOLICITADO	
☐ HISTOPATOLÓGICO	☐ NECRÓPSIA	☐ 1. SIM 2. NÃO	
1. BAAR POSITIVO 2. SUGESTIVO TB		4. NÃO SUGESTIVO TB 8. NÃO REALIZADO	
TESTE MOLECULAR RÁPIDO TB (TMR-TB)			
☐ 1. MTB DETECTADO-RIFAMP. SENSÍVEL	☐ 3. MTB DETECTADO-RIFAMP. INDETERMINADO	☐ 5. TESTE INVÁLIDO	
☐ 2. MTB DETECTADO-RIFAMP. RESISTENTE	☐ 4. MTB NÃO DETECTADO	☐ 8. NÃO REALIZADO	
HIV		OUTROS EXAMES	
☐ 1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. EM ANDAMENTO	8. NÃO REALIZADO		

AGRAVOS ASSOCIADOS

AGRAVOS ASSOCIADOS		☐ AIDS	☐ OUTRA IMUNOSSUPRESSÃO	☐ DIABETES	☐ DOENÇA MENTAL	☐ ALCOOLISMO	☐ DROGADIÇÃO
☐ TABAGISMO	☐ NENHUM	☐ OUTRAS (especificar) _____					

DROGAS E TIPO DE TRATAMENTO

ESQUEMA ☐ RIFAMPICINA (R) ☐ ETAMBUTOL (E) ☐ ISONIAZIDA (H) ☐ OUTRAS DROGAS (especificar) _____ ☐ PIRAZINAMIDA (Z) _____	UTILIZAÇÃO DE ANTI-RETROVIRAL (ARV) <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> 1. SIM 2. NÃO 8. NÃO SE APLICA	TIPO DE TRATAMENTO <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> 1. SUPERVISIONADO 2. AUTO-ADMINISTRADO 9. SEM INFORMAÇÃO
---	--	---

INTERNAÇÃO

CNES 	HOSPITAL			
DATA DA INTERNAÇÃO ____/____/____	MOTIVO			
	1. INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA	5. ABSCESSO	9. CAQUEXIA	13. NÃO ADESAO AO TRAT.
DATA DA ALTA HOSPITALAR ____/____/____	☐ 2. HEMOPTISE	6. AIDS	10. ELUCIDAÇÃO DIAGNÓSTICA	99. SEM INFORMAÇÃO
	3. MENINGITE	7. DIABETES	11. CAUSAS SOCIAIS	
	4. TB MILIAR	8. INTOLERÂNCIA MEDICAMENTOSA	12. OUTROS (especificar) _____	
TIPO DE SAÍDA HOSPITALAR ☐	1. CURA		5. ALTA P/TRAT. AMBULATORIAL	9. SEM INFORMAÇÃO
	2. A PEDIDO		6. TRANSF. P/OUTRO HOSPITAL	10. EVADIU-SE
	3. DISCIPLINAR		7. ÓBITO TB	
	4. MUDANÇA DIAGNÓSTICO		8. ÓBITO POR OUTRA CAUSA	

CONTATOS

NÚMERO DE CONTATOS EXISTENTES

--	--

NOME	IDADE	TIPO DE CONTATO (residência, instituição, trabalho, outros)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO**Preencher esta ficha para:**

1. Todo e qualquer doente para o qual haja tratamento de tuberculose, seja ele caso novo, recidiva, retratamento após abandono ou recebido por transferência, mesmo que já tenha sido notificado anteriormente. Reinícios de tratamento com novo esquema devem também ser notificados.
2. Doente identificado por exame bacteriológico positivo, mesmo sem início de tratamento.
3. Doente que tenha sido identificado como tal após o óbito.

Prazo de Envio

Enviar para digitação no prazo máximo de 1 semana. Os exames em andamento não devem atrasar esse envio – eles serão atualizados oportunamente.

ITENS

Identificação: Registrar sem abreviações.

Escolaridade: Número de anos de estudo completos. Por exemplo: se o doente completou até a 5ª série do ensino fundamental, registrar 5.

Tratamento

Histórico de tratamento anterior: Registrar se o paciente já teve tratamento específico de tuberculose e o tipo de desfecho.

Casos recebidos por transferência para continuidade do tratamento – informar código 1 (Caso novos) se o paciente estiver em seu primeiro tratamento de tuberculose.

Descoberta: Registrar a forma de descoberta no serviço de origem.

Utilização de ARV: Para pacientes HIV positivo, registrar o uso de ARV durante o tratamento da Tuberculose.

ANEXO 2

**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA "PROF.
ALEXANDRE VRANJAC"**

Termo de Compromisso diante da cessão de bases de dados do Sistema de Informação gerenciados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo que contenha dados confidenciais.

Concedente: Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" - CVE (SES/SP)

Compromitente:

Instituição: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Nome do responsável: Rodrigo de Macedo Couto

Formação profissional: Médico Veterinário

Nº do Registro Profissional: 34.475/SP

CPF:099.575.777-19 RG: 24.156.856-7

Endereço: Rua Carneiro da Silva Nº 217 Complemento 142 Bairro: Vila Leopoldina; Município: São Paulo; Estado: São Paulo; País: Brasil
CEP:05.304-030

Telefone Comercial: (11) 99608-7353 Celular (21) 98094-7353
(whatsapp)

e-mail: rodrigoscouto@hotmail.com

Do objeto

As bases de dados que estão sendo cedidas são:

TB WEB

Das finalidades

O COMPROMITENTE declara que as finalidades para as quais se

destinam esta(s) bases(s) de dados são única e exclusivamente as descritas abaixo:

Desenvolvimento de tese de doutorado (projeto de pesquisa)

Da autorização

A referida cessão foi autorizada por

Maria Cecília V. Santos, Fica
Diretor Técnico de Saúde II
Divisão de Tuberculose
RG. 6.555.876

Diretor da Divisão Tuberculose do CVE
em ____/____/____.

Da forma de cessão

A cessão da(s) base(s) de dados objeto deste termo, será feita por meio de CD ou pen drive.

As pessoas que utilizarão a(s) base(s) de dados objeto deste termo, dentro das finalidades já descritas são:

Nome	Instituição	Cargo	Documento
Rodrigo de Macedo Couto	Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo	Aluno de doutorado	24.156.856-7
Eliseu Alves Waldman	Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo	Professor Doutor do Departamento de Epidemiologia	RG.:3071277-4

Das responsabilidades

1. Guardar sigilo e zelar pela privacidade dos indivíduos

relacionados/listados nesta(s) base(s) de dados

2. Não repassar, comercializar ou transferir a terceiros as informações individualizadas, objeto deste termo, de qualquer forma que viole o seu sigilo.
3. Não disponibilizar, emprestar ou permitir acesso de pessoas ou instituições não autorizadas a esta(s) base(s) de dados.
4. Quando da guarda da mídia eletrônica, esta deve ser realizada em local que não permita o acesso, físico ou lógico de pessoas não autorizadas.
5. Não divulgar, por qualquer meio, inclusive nos relatórios de conclusão da pesquisa, dados ou informações contendo nomes ou quaisquer outras variáveis que permitam a identificação de indivíduos ou que afetem a sua confidencialidade.
6. Utilizar as informações contidas nestas bases exclusivamente para as finalidades descritas na solicitação e aprovadas.
7. Mencionar o CVE como fonte, o período de referência dos dados e explicitar que as elaborações decorrentes são do próprio autor sempre que forem publicadas as informações objetos deste termo.
8. Constar nas publicações que as conclusões são de responsabilidade dos autores e que estas podem não refletir a posição do CVE.
9. Enviar ao CVE, ao término do estudo, a citação completa do artigo, relatório, tese ou livro em que os dados foram usados como fonte. Deste modo, o CVE poderá incluir esta referência na relação de estudos que utilizaram os dados deste Centro de Vigilância.
10. Em caso de quebra de segurança da informação por meio de recursos de tecnologia de informação ou de outra forma, comunicar ao CVE imediatamente.

O descumprimento de qualquer cláusula deste Termo de

Compromisso facultará ao CVE as providências legais cabíveis, incluindo denúncia ao Conselho de classe a que pertence o COMPROMITENTE. Em se tratando de pesquisa, quando observado qualquer prenúncio de irregularidade ética, isto será comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisas que aprovou a referida pesquisa.

As responsabilidades constantes neste termo de compromisso são estendidas às pessoas nomeadas neste documento que estão autorizadas a utilizar a(s) base(s) de dados.

O COMPROMITENTE declara estar ciente e de acordo com todas as condições constantes neste Termo de Compromisso e de sua responsabilidade legal, assumindo inteira responsabilidade pelas conseqüências legais da utilização indevida desta(s) base(s) de dados, por si ou por terceiros, da qual isenta inteiramente o CONCEDENTE.

São Paulo, 12 de setembro de 2016

Maria Cecília V. Santos Ribeiro
Diretor Técnico de Saúde II
CEDENTE
RG. 6.555.876

Rodrigo de Macedo Couto
COMPROMITENTE

ANEXO 3

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tuberculose por Mycobacterium bovis em grupos de risco no estado de São Paulo.

Pesquisador: Rodrigo de Macedo Couto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56733616.9.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.687.652

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal descritivo sobre a tuberculose (TB) causada pelo Mycobacterium bovis. As fontes de informação usadas serão: TB-WEB; Informações obtidas nas Unidades de Saúde; Instituto Biológico/Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo (dados referentes ao gado bovino); IBGE. A área de estudo abrange o estado de São Paulo, a população de referência será formada por pacientes com TB por todas as formas, maiores de 15 anos, de ambos os sexos, residentes neste estado e que iniciaram o tratamento entre 2006 e 2014. Serão selecionados para o estudo aqueles que pertencem a grupos considerados de risco para TB associada ao M. bovis, especialmente grupos ocupacionais como trabalhadores rurais e imigrantes oriundos de países em desenvolvimento, notificados como caso confirmado de TB ao Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac" (CVE), registrados na base de dados TB-WEB no período de interesse. Serão excluídos do estudo aqueles que mudaram de diagnóstico ou tiveram diagnóstico relacionado a bactérias não tuberculosas.

Objetivo da Pesquisa:

- 1) Descrever e analisar a tuberculose em humanos em grupos de risco para infecção pelo Mycobacterium bovis comparativamente com a tuberculose na população em geral;
- 2) Realizar uma análise espacial da tuberculose em humanos em grupos de risco para infecção

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

**FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO**

Continuação do Parecer: 1.687.652

pelo *Mycobacterium bovis*.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo o autor, “Os sujeitos da pesquisa não serão submetidos a exames físicos ou a procedimentos invasivos, portanto, configurando uma situação de risco mínimo”.

Benefícios:

Segundo o autor, “Inicialmente espera-se estimar a magnitude de casos de TB em populações humanas de risco para infecção pelo *M. bovis*. A comparação com a população em geral poderá fornecer dados relevantes sobre o comportamento distinto entre os diferentes grupos estudados, como por exemplo: maior mortalidade, resistência a antibióticos, tratamento prolongado, forma clínica, entre outros. Em um segundo momento, espera-se que através de uma análise espacial dos casos humanos se verifique a sobreposição das áreas de maior prevalência dos mesmos com aquelas que apresentam maiores taxas de TB em rebanhos bovinos. Os dados gerados pelo estudo contribuirão para o melhor conhecimento da epidemiologia da zoonose e sua distribuição em populações humanas, subsidiando o conhecimento de sua prevalência, principalmente em grupos de risco, servindo de orientação para políticas públicas de saúde. Os resultados obtidos pelo projeto de pesquisa também possuem grande importância para a agropecuária e saúde animal, refletindo economicamente para os produtores de carne e leite. O PNCEBT instituído pelo Ministério da Agricultura Pecuária e abastecimento em 2001 visa à erradicação da doença dos rebanhos nacionais, com sacrifício de animais positivos. A presença ou ausência da doença em humanos pode representar fonte de recontaminação para o gado ou eficácia do programa, respectivamente”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a declarar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O autor propõe dispensa de TCLE porque “Serão analisadas informações a partir de banco de dados disponíveis on-line, não havendo nenhum tipo de contato com os pacientes” e apresenta termo de anuência da Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Tuberculose.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

**FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO**

Continuação do Parecer: 1.687.652

Recomendações:

Pela aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a declarar.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_723220.pdf	30/05/2016 16:25:38		Aceito
Folha de Rosto	ass_vitor.pdf	30/05/2016 16:20:55	Rodrigo de Macedo Couto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_TB.pdf	25/05/2016 01:34:18	Rodrigo de Macedo Couto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_doc_Rodrigo_CEP.pdf	25/05/2016 01:30:59	Rodrigo de Macedo Couto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Agosto de 2016

Assinado por:
Maria Regina Alves Cardoso
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

ANEXO 4

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE AGRICULTURA E ABASTECIMENTO
COORDENADORIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA

Campinas, 30 de Janeiro de 2019

Termo de Anuência

A Coordenadoria de Defesa Agropecuária através do Centro de Defesa Sanitária Animal com sede na Avenida Brasil, 2340, Chapadão, Campinas, SP, declara para os devidos fins que **Rodrigo de Macedo Couto**, doutorando da Faculdade de Saúde Pública da USP com projeto de pesquisa intitulado de **"Tuberculose por *Mycobacterium bovis* em grupos de risco no estado de São Paulo"**, sob orientação de Eliseu Alves Waldman, utilizou a informações disponíveis em base de dados do Programa Estadual de Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose do estado de São Paulo.

MV. Luciano LaGatta
Diretor Técnico de Divisão
Centro de Defesa Sanitária Animal (CEDESA)

CURRÍCULOS LATTES

CURRÍCULO LATTES 1

Rodrigo de Macedo Couto

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/5727225358659273>

Última atualização do currículo em 24/05/2019

Possui graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal Fluminense - UFF (Niterói-RJ), 2006-2011. Em 2014 concluiu mestrado em Ciência Animal pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG (Belo Horizonte - MG), sendo bolsista CAPES. Concluiu especialização em Vigilância Sanitária e Controle da Qualidade de Alimentos pelo Instituto Qualittas em 2017. Atuou junto a Prefeitura de Itapevi-SP no departamento de Vigilância em Saúde como médico veterinário, 2015-2018, desempenhando atividades de Vigilância Sanitária, Vigilância das Zoonoses e Vigilância Epidemiológica. Atualmente é doutorando da Faculdade de Saúde Pública da USP (São Paulo - SP), sendo bolsista CAPES durante a maior parte do doutorado, com área de concentração Epidemiologia de Doenças Infecciosas, além disso está cursando especialização em Gestão Pública na Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP (São Paulo-SP) e também é servidor federal, no cargo de Analista de Ciência e Tecnologia pela mesma Universidade. Tem experiência na área de Saúde Pública, com ênfase em Epidemiologia, Vigilância em Saúde e Políticas Públicas de Saúde.

CURRÍCULO LATTES 2

Eliseu Alves Waldman

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>

Última atualização do currículo em 16/05/2019

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado no Departamento de Epidemiologia da School of Public Health of the Johns Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). É professor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, atuando na graduação e na pós-graduação como orientador permanente dos Programas de pós-graduação em Saúde Pública e de Epidemiologia, sendo Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. É Editor Associado da Revista de Saúde Pública e membro do Comitê Editorial da Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde, do Conselho Editorial da Revista de Direito Sanitário e do Conselho Científico da Revista Cadernos de Saúde Coletiva. Membro da Comissão de Monitoramento e avaliação do conjunto de ações que compõem o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2006 -), Membro Comitê Estadual de Referência em Doenças Transmissíveis da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (2012 -), Membro do Comitê Regional para a Certificação da Erradicação da Poliomielite para a Região das Américas da Organização Pan Americana da Saúde (2015 -). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância e controle de doenças infecciosas. (Texto informado pelo autor)