UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

JÚLIA MOREIRA PESCARINI

Transmissão da tuberculose entre migrantes sul-americanos e populações brasileiras sob maior vulnerabilidade no município de São Paulo: Implicações para o controle da TB

Tese 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
Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo
2016

JÚLIA MOREIRA PESCARINI

Transmissão da tuberculose entre migrantes sul-americanos e populações brasileiras sob maior vulnerabilidade no município de São Paulo: Implicações para o controle da TB

Tese 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
Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo
2016

“O mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas – mas que elas vão sempre mudando.”

O Grande Sertão Veredas

DEDICATÓRIA

À minha família, que me apoiou incondicionalmente em todas as decisões que tomei em minha vida, me dando todo o apoio emocional e, muitas vezes, financeiro para seguir meus sonhos.

À minha mãe, que certa vez me disse, muito tranquilamente, antes de eu decidir realizar o Doutorado na FSP/USP, que via um brilho em meus olhos cada vez que eu falava em “saúde pública”. Agradeço profundamente por me apontar o caminho que me faz feliz todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Eliseu por toda disposição e paciência em me passar ensinamentos muito além da ciência. por me oferecer um lugar ao seu lado, me apoiar em todos os momentos e ser compreensivo quando estive ausente. Agradeço por me fazer acreditar na mudança, em um mundo melhor. Obrigada pelas discussões políticas e por me fazer crescer a cada conversa.

Aos amigos e parceiros de trabalho da FSP-USP que me acompanharam em todo o período do doutorado ou em parte dele. Em especial, gostaria de agradecer a Eliana Masuda, Marcia Tauil e Professora Ana Paula Sayuri Sato.

Aos demais amigos e colegas da FSP, sem citar nomes para não esquecer ninguém, agradeço a amizade e companhia.

Aos colaboradores e amigos do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, por me ajudarem e acompanharem na realização do trabalho na Instituição. A Vera Simonsen, Lucilaine Ferrazoli, Rosangela Oliveira, Angela Brandão, Maria do Carmo, Andréia, Juliana e outros de quem eu possa ter esquecido, obrigada por me acolherem tão bem e pela amizade.

Às colegas do Programa Municipal da Tuberculose de São Paulo e da Covisa: Naomi Komatsu, Sumie Figueiredo, Regina Gomes e Cirene Silva. Agradeço as críticas e sugestões que tornaram meu trabalho melhor, a disposição e o valioso tempo gasto com esta tese.

Agradeço a todas as supervisões técnicas de saúde do município de São Paulo, gerentes de unidades, enfermeiros e outros profissionais que me ajudaram na coletada de dados.

Aos colaboradores na Inglaterra: Rein Houben, Laura Rodrigues e Gabriela Gomes. Agradeço a confiança em me receber e todo o conhecimento compartilhado.

Aos amigos da LSHTM e de Londres que ajudaram a me tornar uma pessoa mais madura esegura de mim e a viver nove meses maravilhosos.

Agradeço aos grandes amigos que me acompanham na jornada de vida há muitos anos, desde a graduação, em Araraquara, pela amizade e companhia em todos os momentos, bons e ruins. Agradeço os ombros em que chorei mágoas e as risadas a cada encontro.

A meus pais e seus parceiros de vida, às minhas três adoráveis e estimulantes irmãs, às minhas sobrinhas, aos meus tios e avós: agradeço por serem, em grande parte, responsáveis por quem sou hoje.

APRESENTAÇÃO

Esta tese foi dividida em três artigos que buscaram compreender o papel da migração e de outras vulnerabilidades sociais na transmissão da tuberculose (TB) no Município de São Paulo (MSP). Na introdução, optou-se por abordar os assuntos tuberculose e migração. Primeiro, tais assuntos foram tratados separadamente e, em seguida, de forma integrada, olhando para a migração como forma de vulnerabilidade social. Buscou-se contextualizar a literatura da tuberculose em migrantes dos pontos de vista social e da transmissão e controle da doença.

O primeiro artigo corresponde ao primeiro objetivo da tese e caracteriza-se pela parte que antecede os estudos epidemiológicos moleculares de transmissão da tuberculose. Nele, busca-se compreender o papel da migração e das políticas públicas para o controle da tuberculose em países de renda média, como o Brasil. O artigo contextualiza os países de renda média e baixa, do ponto de vista da pobreza e vulnerabilidade da população local. Considerando o migrante como um indivíduo sob situação de vulnerabilidade social, o trabalho dedica-se a compreender as atuais políticas de controle da TB nesses locais para verificar a necessidade de inclusão de políticas direcionadas a populações migrantes.

Os dois outros artigos baseiam-se no estudo transversal realizado com a amostra da região central do MSP. No segundo artigo, pretende-se caracterizar a população de estudo e a amostra, separadamente, para migrantes e brasileiros. Utilizam-se dados secundários e dados moleculares dos isolados bacterianos dos pacientes para verificar a transmissão cruzada de TB entre migrantes e brasileiros através da evidência de perfis de *M. tuberculosis* compartilhados por brasileiros e migrantes sul-americanos (*clusters* mistos). Por fim, procura-se descrever e comparar as populações brasileira e migrante cujos isolados foram agrupados em *clusters* por similaridade, sendo eles simples (perfis compartilhados somente por brasileiros ou somente por migrantes) e mistos.

No terceiro artigo, foram explorados os fatores associados aos *clusters* (simples ou mistos) na região central do MSP, indicativos da transmissão recente de TB compreendendo o quarto e quinto objetivos da tese. Neste artigo, a vulnerabilidade do migrante e de outras populações que podem interagir com ele nas áreas centrais do município de São Paulo foi analisada no contexto de possíveis políticas de controle da TB.

RESUMO

Pescarini JM. Transmissão da tuberculose entre migrantes sul-americanos e populações brasileiras sob maior vulnerabilidade no município de São Paulo: Implicações para o controle da TB [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, 2016, 178 f.

Objetivo: i) Estudar os casos de tuberculose (TB) por transmissão recente em brasileiros e migrantes sul-americanos, quantificar a transmissão cruzada recente entre ambas as populações e estudar seus fatores associados; ii) Avaliar, isoladamente, os fatores associados à transmissão recente da TB e o impacto da migração e de outras vulnerabilidades nos casos da doença no município. **Métodos**: Estudo transversal em indivíduos brasileiros e migrantes de origem sul-americana, residentes de distritos centrais do município de São Paulo (MSP) com grande proporção de populações vulneráveis e elevada presença recente de migrantes. Estudaram-se os casos de TB pulmonar por *M. tuberculosis (Mtb)* notificados entre 2013 e 2014, confirmados por meio de cultura de escarro. Foram utilizados os dados do Sistema Estadual de Notificação (SINAN-TB), de unidades de saúde e do laboratório central do Instituto Adolfo Lutz. Analizaram-se as variáveis sociodemográficas, clínicas e a presença de *clusters* simples e mistos, obtidos pelo agrupamento dos isolados de *Mtb* por RFLP-IS6110. i) Descreveu-se a distribuição dos *clusters* mistos e outras variáveis em brasileiros e migrantes sul-americanos e, investigou-se os fatores independentemente associados à presença de *clusters mistos* na amostra por meio de regressão logística simples e múltipla; ii) Investigaram-se os fatores independentemente associados à ocorrência de *clusters* mediante regressão logística simples e múltipla e estimou-se o impacto da transmissão recente da TB por meio da Fração Atribuível Populacional (PAF). **Resultados**: Foram amostrados 347 indivíduos, 19% dos casos na área estudada. Desses, 76% eram brasileiros e 24% migrantes sul-americanos. O primeiro estudo mostrou que a proporção de *clusters* foi de 40,5%, sendo 28% desses compartilhados por brasileiros e migrantes sul-americanos (*clusters* mistos). *Clusters* mistos foram mais frequentemente encontrados em migrantes sul-americanos do que em brasileiros (OR=6,05), porém sugeriu-se transmissão cruzada em ambas as direções. A análise de sensibilidade, removendo usuários de drogas, HIV positivos e alcóolicos, teve pouco efeito no número de *clusters mistos* porém reduziu o de *clusters* simples em

brasileiros, sugerindo maior transmissão recente do *Mtb* entre indivíduos brasileiros e migrantes não pertencentes a esses grupos de risco. O segundo estudo sugeriu que o uso de drogas está independentemente e diretamente associados a *clusters* sugestivos de transmissão recente (OR_{aj}=3,18) e o alcoolismo (OR_{aj}=0,30) está inversamente associado à transmissão recente. Foi encontrada baixa prevalência de comorbidades e outros fatores de risco entre migrantes sul-americanos, tanto em *clusters* quanto em perfis únicos. A transmissão recente entre usuários de drogas foi atribuída a cerca de 15% dos casos de TB em brasileiros. **Conclusões:** Verificou-se que a transmissão recente, tanto entre brasileiros quanto entre migrantes sul-americanos, desempenha um papel importante nas regiões centrais do MSP. No entanto, sugere-se que a migração possa desempenhar um papel menos importante na transmissão/reativação da TB do que o uso de drogas e outras condições de vulnerabilidade. Dessa forma, no contexto dos crescentes movimentos migratórios para grandes cidades de países de média e baixa renda, a migração se soma à vulnerabilidade social, reforçando a necessidade de políticas intersetoriais para controle da TB.

Palavras-chave: Tuberculose, epidemiologia, epidemiologia molecular, transmissão, migrante, controle de doenças infecciosas, vulnerabilidade, países de média renda, São Paulo, Brasil.

ABSTRACT

Pescarini JM. Tuberculosis transmission between South-American migrants and other vulnerable Brazilian populations in central areas of Sao Paulo: Implications for the disease control [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, 2016, 178 f.

Objective: i) to study recent tuberculosis (TB) transmission in Brazilians and South-American migrants, to estimate the proportion of recent cross-transmission occurring between both populations and to study potential associated factors to cross-transmission; ii) to study associated factors to cross-transmission and to estimate the impact of South-American migration and other vulnerabilities on TB cases. **Methods:** we conducted a cross-sectional study with TB patients in a central area of São Paulo (MSP) with a strong presence of South-American migrants and vulnerable populations. We selected notified pulmonary TB (PTB) cases confirmed by sputum culture between 2013 and 2014 among Brazilians and South-American migrants. We used the Tuberculosis State Notification System (SINAN-TBWEB), health facilities and the State Reference Laboratory (Instituto Adolfo Lutz) as data sources. We typed *M. tuberculosis* isolates by IS6110-RFLP, which were clustered by similarity. Clusters were considered mixed when isolates from at least one Brazilian and one South-American migrant were similar; and were considered simple when the cluster contained isolates from patients of only one nationality. We study demographic and clinical variables from TB patients and the presence of clusters within the sample. i) We described the distribution of simple and mixed clusters and other variables amongst Brazilians and South-American migrants and study associated factors to cross-transmission using logistic regression; ii) we estimated the proportion of recent transmission in the sample and investigated the factors associated with the presence of clusters by multiple logistic regression. **Results:** We sampled 347 individuals, 19% of cases that occurred in the study area. Nearly 76% were Brazilians and 24% South-Americans. The first study demonstrated that 40.5% of cases were clustered, of which approximately 30% were mixed. South-American migrants were more likely to have mixed clusters than Brazilians (OR=6.05) and the results suggest that TB transmission occurred in both directions. We conducted a sensitivity analysis removing drug users, HIV positive and alcoholics, which suggested higher transmission amongst Brazilian and migrants outside these groups. In the second study we demonstrated that drug users were more likely to

belong to clusters (OR_{adj}=3.18) while individuals who abuse alcohol were more likely to belong to unique profiles (OR_{adj}=0.30). South American migrants had lower prevalence of comorbidities and other risk factors. Nearly 15% of PTB cases among Brazilians were attributed to recent transmission among drug users. **Conclusions:** We conclude that general recent transmission of TB and cross-transmission between Brazilian and South American migrants play an important role in the central regions of MSP. Nevertheless, we suggest that social vulnerability and drug use in TB transmission may be more important than migration status itself. In the context of increasing migration to large cities of low- and middle-income countries, our findings add migration to other social vulnerabilities, reaffirming the need for inter-sectoral policies on TB control.

Key-words: Tuberculosis, epidemiology, transmission, molecular epidemiology, transmission, migrant, infectious disease control, vulnerability, middle-income countries, São Paulo, Brazil.

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

Figura 1.	Incidência de tuberculose (todas as formas) em 2014.	**2**
Figura 2.	Distribuição de migrantes de origem boliviana vivendo no município de São Paulo. Ano 2000.	**14**
Figura 3.	Distribuição global das linhagens de *Mtb*.	**18**
Figura 4.	Porcentagem da população vulnerável à pobreza, segundo Unidade de Desenvolvimento Humano (UDH) do município de São Paulo. Ano 2010.	**31**
Figura 5.	Incidência de TB (todas as formas) por 100.000 hab/ano no município de São Paulo e no Brasil. Município de São Paulo, 2007 a 2014.	**32**
Figura 6.	Proporção de populações vulneráveis entre novos casos de TB (todas as formas). Município de São Paulo, 2007 a 2014.	**33**
Figura 7.	Incidência média de TBP no município de São Paulo por 100.000 habitantes entre indivíduos com endereço de residência. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.	**35**
Figura 8.	Porcentagem de casos novos de TBP entre migrantes sul-americanos de acordo com distrito estudado. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.	**36**
Figura 9.	Porcentagem de casos de TBP com cultura de acordo com distrito estudado. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.	**37**
Figura 10.	Fluxograma da estratégia de estudo.	**41**
Artigo 2 (Figure 1)	*Yearly mean incidence of pulmonary tuberculosis (PTB) among residents in the city of Sao Paulo for 2013/2014 and percentage of South-American migrants in the four studied Administrative regions.*	**69**
Artigo 2 (Figure 2)	*Sample selection description among notified cases in the four selected Administrative regions from Sao Paulo during 2013 and 2014.*	**72**
Artigo 2 (Figure 3)	*Mixed clusters involving both Brazilian and South-American migrants. The lines represent the time between notification of the first and last patient in the cluster. Ball sizes represent the number of individuals in the cluster. Blue illustrates equal proportion of origin in the cluster; Dashed red a higher proportion of Brazilians and dashed green a higher proportion of South-American migrants.*	**78**
Artigo 3 (Figura 1)	Distribuição dos *clusters* entre usuários de drogas (A) e de perfis únicos segundo alcoolismo (B), ambos sobrepostos à proporção de vulneráveis à pobreza segundo UDH do MSP.	**100**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Indicadores da Tuberculose na América do Sul. Dados de 2014.	**7**
Tabela 2.	Número e proporção de casos em sul-americanos nos 24 distritos estudados. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.	**47**
Artigo 2 (Table 1)	*Descriptive analysis of reference and studied population for all individuals, Brazilians and South-American migrants*	**74**
Artigo 2 (Table 2)	*Number of individuals by origin in clusters and in mixed clusters: Main analysis and sensitivity analysis with clusters restricted to those with identical fingerprints and excluding TB high risk groups.*	**76**
Artigo 2 (Table 3)	*Associate factors for mixed clusters of Mtb, obtained through IS6110 typing of selected sample.*	**79**
Artigo 3 (Tabela 1)	Características sociodemográficas e epidemiológicas da população de estudo e fatores associados a *clusters*. São Paulo (SP), Brasil. 2013-2014.	**99**

LISTA DE SIGLAS

BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CMT	Complexo *Mycobacterium tuberculosis*
DOTS	Tratamento Diretamente Observado (sigla em inglês)
DR-TB	Tuberculose resistente (sigla em inglês)
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
ESF	Estratégia de Saúde da Família
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (sigla em inglês)
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
ILTB	Infecção Latente de Tuberculose
IOM	International Organization for Migration
IPVS	Índice Paulista de Vulnerabilidade Social
MDR-TB	Tuberculose multiresistente
MSP	Município de São Paulo
Mtb	*Mycobacterium tuberculosis*
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OR	Razão de Odds (sigla em inglês)
PCR	Reação da polimerase em cadeia (sigla em inglês)
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
RFLP	*Restriction Fragment Length Polymorphism* (sigla em inglês)
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
SP	São Paulo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único (sigla em inglês)
TB	Tuberculose
TBP	Tuberculose Pulmonar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UE	União Europeia
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO **1**

1.1 VULNERABILIDADE SOCIAL E A TUBERCULOSE - O PAPEL DOS CENTROS URBANOS **3**

1.2 TUBERCULOSE NA AMÉRICA DO SUL **6**

1.3 TUBERCULOSE E IMIGRAÇÃO **8**

1.3.1 Impacto da migração nos casos de tuberculose **9**

1.3.2 Controle da tuberculose em migrantes **10**

1.4 A IMIGRAÇÃO ESTRANGEIRA NO BRASIL **12**

1.4.1 O papel da migração sul-americana no Município de São Paulo **13**

1.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL **15**

1.5.1 Novos métodos de diagnósticos e de controle e sua aplicação no Brasil **16**

1.6 TRANSMISSÃO RECENTE DA TUBERCULOSE **17**

1.6.1 Genética do *M. tuberculosis* e seu uso em estudos de transmissão **17**

1.6.2 Busca ativa de contatos e vínculo epidemiológico **19**

1.6.3 Interpretação de estudos de transmissão de *M. tuberculosis* **20**

1.6.4 Transmissão da TB em países de alta-renda e a migração **21**

1.6.5 Transmissão da TB em países de média e baixa renda e o papel de populações migrantes **22**

1.7 MIGRAÇÃO E A IMPORTÂNCIA DE ESTUDAR TRANSMISSÃO DA TB ENTRE BRASILEIROS E MIGRANTES SUL-AMERICANOS **25**

2 HIPÓTESE **27**

3 OBJETIVOS **28**

4 MATERIAIS E MÉTODOS **29**

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO **29**

4.2 ÁREA DE ESTUDO **29**

4.3 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA **34**

4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO **38**

4.5 ESTRATÉGIA DO ESTUDO **40**

4.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO **42**

4.6.1 Teste de sensibilidade e caracterização molecular dos isolados **42**
4.6.2 Coleta de informações de contatos **44**
4.7 DEFINIÇÕES E CONCEITOS **45**
4.8 CRIAÇÃO E MANEJO DA BASE DE DADOS **47**
4.9 ANÁLISE DE DADOS **48**
4.10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO **50**
4.11 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA **52**
5 RESULTADOS **53**
5.1 ARTIGO 1 - *MIGRATION TO MIDDLE-INCOME COUNTRIES AND TUBERCULOSIS- GLOBAL POLICIES FOR GLOBAL ECONOMIES.* **54**
5.2 ARTIGO 2 - *MIGRATION AND TUBERCULOSIS TRANSMISSION IN MIDDLE-INCOME COUNTRIES: A STUDY IN SAO PAULO, BRAZIL*. **65**
5.3 ARTIGO 3 - MIGRANTES E OUTRAS POPULAÇÕES VULNERÁVEIS EM PAÍSES DE RENDA MÉDIA: INFERÊNCIAS DA EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE EM SÃO PAULO, BRASIL. **86**
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS **101**
7 REFERÊNCIAS **104**
8 APÊNDICES **120**
8.1 APÊNDICE A - Número e proporção de casos em sul-americanos nos 24 distritos estudados. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014. **121**
8.2 APÊNDICE B - Questionário 1 **122**
8.3 APÊNDICE C - Dendrograma obtido pelo ensaio RFLP *IS-6110* dos indivíduos estudados **130**
8.4 APÊNDICE D – Comparação de nacionalidade de acordo com origem étnica do nome definida pelos pesuisadores vs nacionalidade de acordo com SINAN-TB **135**
9 ANEXOS **137**
9.1 ANEXO A - Ficha de comunicantes **138**
9.2 ANEXO B – Ficha SINAN/TB **139**
9.3 ANEXO C – Método para extração de DNA e caracterização molecular por RFLP-*IS6110* **141**
9.4 ANEXO D - Aprovações dos Comitês de Ética em Pesquisa **145**
10 CURRÍCULO LATTES **164**

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) ainda é apontada como a maior causa de mortalidade por doenças infecciosas no mundo, com 1,5 milhão de mortes anuais (Paulson 2013). Ela é ocasionada pela infecção com o *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) e afeta, frequentemente, os pulmões (tuberculose pulmonar - TBP), podendo também acometer outros órgãos como rins, Sistema Nervoso Central (SNC) (tuberculose extrapulmonar ou disseminada) (CDC 2016). Em 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou cerca de 9,6 milhões de novos casos de TB, com aproximadamente 30% da população mundial infectada com a forma latente (ILTB) (WHO 2015a). A estimativa é de que a progressão da infecção latente para doença clínica ocorra em 5% a 10% dos casos, sendo que, em 50% desses, irá ocorrer em até dois anos após a infecção primária (CDC 2016).

A TB está associada a situações de vulnerabilidade social, como condições habitacionais precárias e aglomeração de pessoas. Grupos de maior risco incluem os indivíduos em situação de rua, usuários de drogas, tabagistas, pessoas vivendo com HIV, migrantes de países de alta carga de TB e populações privadas de liberdade (Figueroa-Munoz and Ramon-Pardo 2008; WHO 2014). Maiores índices de morbimortalidade estão concentrados em países de renda média e baixa, como ilustrado pelo mapa da Organização Mundial de Saúde do ano de 2014 (Figura 1). A falta do controle da doença, decorrente do diagnóstico tardio e tratamento pouco efetivo dos doentes, também contribui para a maior morbimortalidade da TB (WHO 2015a).

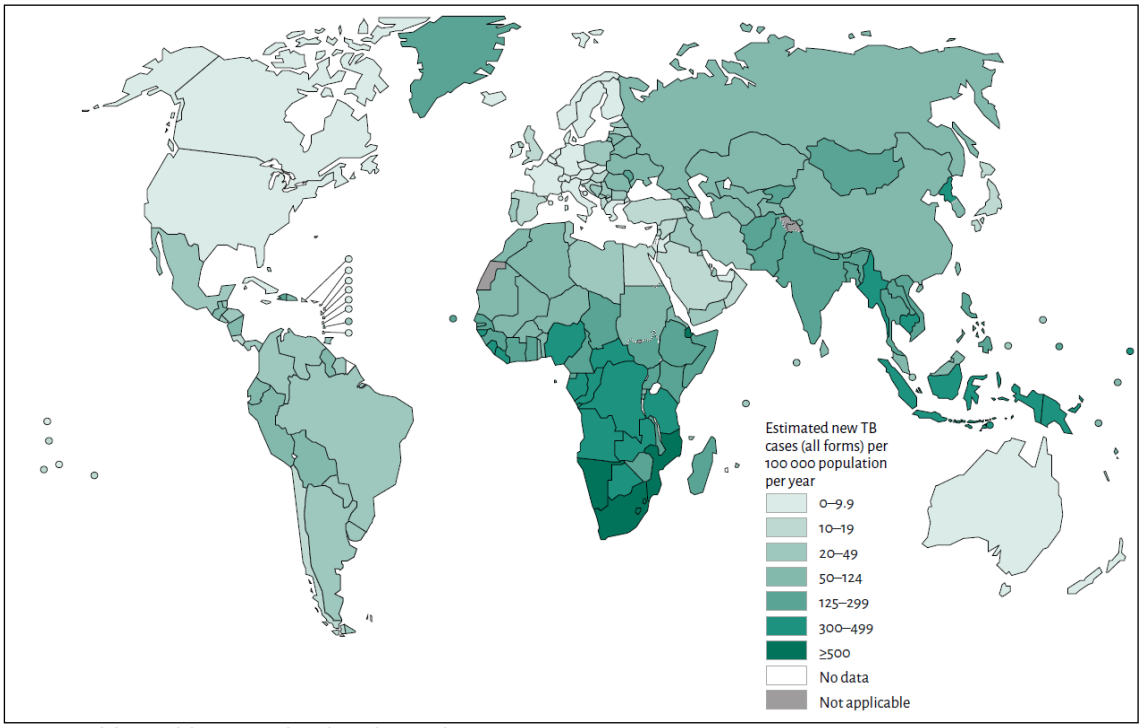
Apesar dos grandes avanços no controle da doença durante o século XX, o início da década de 90 deixou evidente a reemergência da TB como problema de saúde pública (WHO 1991). O advento do HIV/AIDS e a aparição de cepas resistentes (DR-TB) e multirresistentes (MR-TB) reforçaram a necessidade de busca de métodos diagnósticos mais eficientes, bem como novas vacinas e fármacos.

Nos últimos anos, muitos países têm adotado métodos modernos de detecção do *Mtb* baseados em DNA, com diagnóstico mais rápido e identificação de cepas DR-TB e MR-TB (WHO 2015a). No entanto, sugere-se que o impacto de novas tecnologias

seria muito superior em populações com maior equidade. Assim, é necessário avaliar o contexto social e características dos programas de controle de cada local para verificar o impacto efetivo dessas intervenções (Gomes et al. 2016; Lin et al. 2012).

A nova estratégia da OMS, “WHO End TB Strategy’”, enfatiza a necessidade de avanços na área biomédica de forma integrada com políticas de saúde para atingir as metas de controle de morbimortalidade da TB (Lienhardt et al. 2016).

Figura 1. Incidência de tuberculose (todas as formas) em 2014.



Fonte: World Health Organization (WHO) 2015a.

1.1 VULNERABILIDADE SOCIAL E A TUBERCULOSE - O PAPEL DOS CENTROS URBANOS

Consideram-se grupos vulneráveis aqueles mais suscetíveis a determinadas condições de saúde/doença, conflitos ou crises econômicas. Dentre eles estão as populações vivendo sob extrema pobreza ou grupos socialmente marginalizados, os migrantes, minorias étnicas/culturais, crianças, mulheres e pessoas com deficiências físicas (UNDP 2014). Em países de baixa carga de TB, populações vulneráveis, migrantes e refugiados possuem um papel importante na manutenção de altos índices de morbimortalidade da doença e apresentam um desafio para seu controle (Lonnroth et al. 2015). A incidência de TB ativa e latente em migrantes varia, geralmente, refletindo a incidência nos países de origem (Alvarez et al. 2011).

Cerca de 52% da população mundial vivem em centros urbanos, que também são polos de concentração de indivíduos HIV-positivos, usuários de drogas e centros de atração para migrantes rurais e urbanos de áreas mais pobres (UNAIDS 2014). A vulnerabilidade associada a fatores socioeconômicos ou biológicos aumenta a chance do indivíduo adquirir ou reativar o *Mtb* e, em conjunto com a estigmatização da TB, contribui para a dificuldade de seu controle (Figueroa-Munoz and Ramon-Pardo 2008; Hargreaves et al. 2011).

Altas taxas de morbimortalidade de doenças infecciosas, dentre elas a TB, são observadas em centros urbanos de países de renda média e baixa, em parte atribuídas à iniquidade social e à concentração de populações vulneráveis nesses locais (Prasad et al. 2015; WHO 2015a). Espera-se que 90% do crescimento urbano no mundo estimado para o período entre 2015 e 2030 ocorram em países de baixa e média renda. Na Ásia, 30% dos residentes de áreas urbanas vivem em favelas e, em algumas cidades da África e da América Latina, essa proporção chega a 60% (UNAIDS 2014). Tais locais, onde serviços de saúde são escassos, agrupam as parcelas mais pobres da população e concentram fatores de risco para doenças transmissíveis e não-transmissíveis (Riley et al. 2007; UNAIDS 2014).

De forma semelhante, a insuficiência de moradias a preços acessíveis em centros urbanos pode provocar incremento na população em situação de rua. Tal situação é agravada com a presença de doenças mentais, alcoolismo e abuso de drogas sem o devido amparo social (Figueroa-Munoz and Ramon-Pardo 2008). Em países de renda média e baixa, a escassez de recursos financeiros e humanos

dificulta uma adequada política social inclusiva para a população em situação de rua (Carneiro Junior et al. 2010). Além disso, populações em situação de rua têm maior risco de transmissão e reativação da TB e abrigos são vistos como fontes de transmissão recente da doença (Gupta et al. 2015). Piores indicadores de adesão ao tratamento e altas taxas de abandono também são observados entre populações em situação de rua (Figueroa-Munoz and Ramon-Pardo 2008; Ranzani et al. 2016).

Comportamentos de risco podem acompanhar grupos vulneráveis à TB, como estar em situação de rua, ser alcoolista, possuir HIV ou fazer uso de drogas. A relação entre alcoolismo e elevação do risco de TB é atribuída tanto ao aumento do padrão de contato social como pela sua influência no sistema imune e no desenvolvimento de outras comorbidades (Lönnroth et al. 2008). Entre usuários de drogas, é evidenciado um conjunto de fatores sociais e demográficos que aumentam o risco de desenvolvimento da TB, como a infecção por HIV, má nutrição e dificuldade de acesso aos serviços de saúde, além das complexidades do tratamento dos indivíduos (Deiss et al. 2009). A expansão do uso de entorpecentes como o crack, observada no Brasil na última década, aumentou consideravelmente a prevalência da população em situação de rua usuária de drogas em grandes cidades, o que tem se tornado um desafio para o controle do HIV, das hepatites virais e da TB (Bastos 2012).

O mecanismo pelo qual indivíduos HIV positivos possuem maior incidência de TB é, essencialmente, biológico, causado pela imunodepressão na evolução da infecção pelo vírus. No entanto, estigmatização social ou outros fatores de exclusão social associados com a coinfecção HIV/TB, tais como uso de drogas, podem dificultar o diagnóstico, tratamento e controle de ambas as doenças (WHO 2015a). A associação entre multidroga resistente e HIV foi descartada em revisões sistemáticas recentes (Mesfin et al. 2014). No entanto, grandes cidades por todo o mundo concentram pessoas com HIV/AIDS (PLHIV). A proporção de PLHIV vivendo em cidades ultrapassa 40% na América Latina e é ainda maior na África e Ásia (UNAIDS 2014).

Comunidades indígenas são, muitas vezes, marginalizadas pelo contexto cultural, linguístico e econômico em que se encontram. Também são penalizadas por serviços de saúde ineficientes e políticas de saúde pouco inclusivas (Romero-Sandoval et al. 2007). Populações indígenas de países de alta renda, como Estados Unidos e Canadá, são consideradas de maior risco para a infecção tuberculosa (Reitmanova e Gustafson 2012). Na América do Sul, a incidência e a prevalência de

TB entre populações indígenas são, ao menos, dez vezes superiores às da população geral (Hernandez Sarmiento et al. 2013; Melo et al. 2012; Romero-Sandoval et al. 2007).

Outro grupo vulnerável com risco aumentado para o desenvolvimento da TB é formadp pelas populações privadas de liberdade. Existe uma forte relação entre pobreza, exclusão social e violência com encarceramento de parcelas mais pobres da população (Western 2015). A notificação da TB em populações privadas de liberdade é de 11 a 81 vezes superior às encontradas na população geral. Além disso, o risco de infecção aumenta de acordo com tempo de encarceramento, o que é atribuido à transmissão recente dentro das instituições prisionais (Masoud et al 2014; Carbone et al. 2015).

Dessa forma, observa-se que as condições de vulnerabilidade são altamente interligadas, e barreiras geográficas, socioculturais, econômicas e os próprios serviços de saúde dificultam o acesso desses indivíduos ao cuidado à saúde. Identificar tais barreiras e eliminar os obstáculos de acesso é um desafio tanto para as políticas de saúde quanto para as políticas sociais (Figueroa-Munoz and Ramon-Pardo 2008; WHO 2005). Por outro lado, a diminuição das carências e da vulnerabilidade dos contingentes mais pobres da população e seu concomitante empoderamento são necessários para o devido controle das doenças infecciosas como a TB e outras peculiares da pobreza (Boccia et al. 2011; Hargreaves et al. 2011).

1.2 TUBERCULOSE NA AMÉRICA DO SUL

O continente americano (Américas do Sul, Central e do Norte) foi considerado, em 2015, o de menor carga de TB (WHO 2015a). Na América do Sul foi observado o declínio apreciável da incidência da TB nas últimas décadas, em grande parte atribuído à estruturação de programas de controle da doença (Ritacco et al. 2011; WHO, 2014).

Em geral, os países da América do Sul apresentam acima de 70% dos casos de TB detectados, com exceção de Bolívia, Equador e Guiana (Tabela 1). Os casos novos confirmados por baciloscopia ou cultura de escarro, um bom indicador da qualidade do diagnóstico da TB, são acima de 64% em todos os países sul-americanos. A incidência de TB ultrapassa 100/100,000 hab/ano no Peru, Bolívia e Guiana. Além disso, destaca-se a alta taxa de mortalidade específica por TB na Guiana, que situa-se em 26/100,000 hab/ano e a alta prevelência de HIV entre pacientes com TB (Coinfeccção TB/HIV) na Argentina, Suriname e Guiana, contrastando com a baixa prevalência no Peru e na Bolívia.

Argentina e Chile, já considerados países de renda alta pelo Banco Mundial, apresentam baixas taxas de morbimortalidade e grande quantidade de casos de TB confirmados por exames laboratoriais. O Brasil é o único país das Américas dentre os 22 países de maior carga de Tuberculose no mundo. A incidência de todas as formas de TB é de 44/100.000 habitantes-ano, com aproximadamente 74 mil novos casos notificados por ano e letalidade de cerca de 3% (WHO 2015a).

Além da diferença em nível regional na América do Sul, observa-se heterogeneidade dos indicadores de morbimortalidade da TB, prevalência de coinfeccção TB/HIV e características específicas do atendimento à saúde dentro de cada país ou cidade (Prefeitura de São Paulo 2011; Argentina, 2009). Maior incidência de TB é observada em regiões metropolitanas e municípios fronteiriços, sendo este fato atribuído às altas densidades populacionais, frequente mobilidade dos indivíduos e à maior coinfecção com HIV (Gonçalves et al. 2009; Braga et al. 2011).

Tabela 1. Indicadores* dos Programas de Controle da Tuberculose na América do Sul.

País	Incidência (Incluindo HIV)		Mortalidade (Incluindo HIV)		Casos novos confirmados por baciloscopia/cultura	Detecção de casos	Prevalência de coinfecção HIV
	Nx1000** (95% IC)	Taxa*** (95% IC)	Nx1000 (95% IC)	Taxa*** (95% IC)	%	% (95%IC)	%
Argentina	10 (9.1-12)	24 (21-27)	0.67 (0.62-0.72)	1.5 (1.4-1.7)	70.30	89 (78-100)	28
Bolivia	13 (11-14)	120 (106-135)	0.46 (0.33-0.61)	4.4 (3.1-5.8)	92.42	64 (57-72)	4.1
Brasil	90 (86-95)	44 (42-46)	7.7 (7.0-8.5)	3.8 (3.4-4.1)	69.79	82 (78-86)	17
Chile	2.8 (2.4-3.2)	16 (14-18)	0.29 (0.29-0.30)	1.6 (1.6-1.7)	86.20	85 (75-97)	18
Colombia	16 (14-17)	33 (29-37)	1.1 (1.0-1.2)	2.4 (2.1-2.6)	78.40	76 (68-86)	21
Curaçao	<0.01 (<0.01-<0.01)	3.7 (3.2-4.2)	-	-	80.00	87 (77-99)	20
Equador	8.6 (6.3-11)	54 (39-71)	0.78 (0.66-0.90)	4.9 (4.2-5.7)	91.45	60 (46-82)	13
Guiana	0.79 (0.70-0.89)	103 (91-116)	0.2 (0.18-0.22)	26 (24-29)	64.99	69 (62-78)	25
Paraguai	2.8 (2.7-3.0)	43 (41-45)	0.25 (0.21-0.28)	3.7 (3.2-4.3)	74.90	80 (76-84)	10
Peru	37 (30-45)	120 (98-145)	2.5 (2.0-3.0)	8 (6.5-9.6)	80.91	81 (67-99)	5.9
Suriname	0.2 (0.17-0.25)	38 (31-46)	0.02 (0.02-0.03)	4.1 (3.6-4.7)	86.21	73 (61-89)	29
Uruguai	1 (0.91-1.2)	30 (27-34)	0.08 (0.07-0.09)	2.4 (2.1-2.6)	74.86	83 (73-95)	16
Venezuela	7.3 (6.4-8.3)	24 (21-27)	0.67 (0.62-0.71)	2.2 (2.0-2.3)	70.75	87 (77-99)	10

Fonte: World Health Organization (WHO) 2015a. (Adaptado)

*** Dados de 2014**

**** Número incidente**

*****por 100.000 pessoas-ano**

1.3 TUBERCULOSE E MIGRAÇÃO

No mundo, existem aproximadamente 214 milhões de migrantes, com 10% a 15% vivendo de forma ilegal (IOM 2013). Cerca de 50% do contingente migratório atual é representado por migrantes laborais, que migram à procura de melhor qualidade de vida e trabalho. Outros contingentes importantes representam as populações deslocadas (*displaced migrants*), refugiados de guerras civis, conflitos ou de desastres naturais (IOM 2015). A migração possui grande importância política e social, tanto na esfera dos países receptores quanto na dos países de origem de grandes contingentes migratórios (IOM 2008).

Dois fluxos migratórios recentes são considerados principais: o de países de renda média e baixa direcionado para países de renda alta (Sul-Norte); e o que ocorre entre países de renda média e baixa (Sul-Sul). Apesar da maior proporção de migrantes ser historicamente a Sul-Norte, em 2013 a proporção de migrantes de países de média e baixa renda vivendo em outros países também de média e baixa renda chegou a 36%, equivalente à histórica Sul-Norte (IOM 2013). No entanto, a partir de 2015, houve um incremento de fluxos migratórios de refugiados do Norte da África e Oriente Médio, principalmente, para a União Europeia, mas com repercussão por todo o mundo.

O número oficial de migrantes é subestimado, uma vez que há dificuldade de calcular ao certo o número de migrantes irregulares e os deslocados internos. Migrantes irregulares ou ilegais podem enfrentar viagens perigosas, exploração por redes criminosas, intolerância na chegada ao solo estrangeiro e difíceis condições de vida e de trabalho no país de destino (UNFPA 2016).

Essas situações de pobreza e exclusão social podem favorecer a circulação e a reativação da infecção latente pelo *Mtb*, principalmente nos cinco primeiros anos após a infecção primária (Chiang e Riley 2005; Hargreaves et al. 2009). Finalmente, aspectos como violência doméstica, exploração sexual, infecção por doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e doenças do trabalho podem agravar a situação dos migrantes e corroborar a dificuldade no controle da TB (Illes et al. 2008; Reitmanova e Gustafson 2012).

No país de destino há, também, a transmissão do *Mtb* entre populações migrantes e a transmissão cruzada entre nativos e migrantes (Chin et al. 1998; Borrell et al. 2010; Inigo et al. 2012). A TB ocasionada pela reinfecção exógena também é

uma importante fonte no total de casos de TB ativa da população em geral (Vinnycky e Fine, 1997). A magnitude que a reinfecção endógena representa pode variar de acordo com a incidência da doença no país de origem e as características da migração (Sandgren et al 2014).

1.3.1 Impacto da migração nos casos de Tuberculose

Países de renda alta observaram o aumento da TB nas últimas décadas em parte impulsionado pelos casos em migrantes provenientes de áreas endêmicas (Lillebaek et al. 2001; Odone et al. 2011). Os casos de TB atribuídos às populações migrantes representam, em alguns desses países, até 80% do total (Alvarez et al. 2011; Sandgren et al. 2014). Nesses países, grupos migrantes são considerados prioritários para o controle da TB. Em anos recentes, o surgimento da crise econômica nos países de renda alta resultou em políticas de austeridade que acentuaram a iniquidade social, atingindo mais fortemente os migrantes (Hemminki et al. 2014).

As mudanças recentes no cenário internacional tornaram os países de média renda centros de atração de correntes migratórias (IOM 2013). Tais correntes dirigem-se, predominantemente, aos grandes centros urbanos, fixando-se justamente nos distritos onde residem os segmentos socialmente mais vulneráveis. Tal situação estabelece um novo desafio aos esforços para o controle de doenças infecciosas, incluindo-se a TB (IOM 2013; Kusuma et al. 2010; Martinez et al. 2012). Por decorrência, a temática migração e TB passa a ser incorporada, gradualmente, à agenda de prioridades das políticas sanitárias dos países de renda média.

Em países de renda média e baixa, a migração rural-urbana e a externa, proveniente de países vizinhos, parecem desempenhar um papel central. Em muitos países da África subsaariana, altas taxas de morbimortalidade de TB são, em parte, acentuadas pela epidemia de HIV/AIDS no continente. No entanto, regiões de mineração, geralmente rurais, possuem grande parte da mão de obra constituída por populações migrantes, e são locais em que a transmissão recente da TB parece contribuir para a alta carga da doença (Godfrey-Faussett et al. 2000; Lurie e Stuckler 2010; Lurie e Williams 2014).

A migração interna rural-urbana parece desempenhar um papel mais importante na transmissão recente da TB em centros urbanos na China e Índia (Liang et al. 2013; Narayanan et al. 2002). Na América-Latina, por outro lado, a migração regional (entre países vizinhos ou próximos) é direcionada a grandes centros urbanos

e além de ser, em sua maioria, composta por migrantes laborais, tem uma característica mais feminizada que em outros locais do mundo. Na América do Sul os principais polos de atração de migrantes são os centros urbanos do Brasil, Chile e Argentina (IOM, 2016). Estudos conduzidos em grandes centros urbanos desses países, como São Paulo, Santiago e Buenos Aires, têm mostrado a potencial importância da TB entre populações migrantes e sua transmissão nessas cidades (Goldberg 2014; Martinez et al. 2012; Morcillo et al. 2005; Yanez del V 2010).

1.3.2 Controle da Tuberculose em migrantes

A mais bem estabelecida estratégia de controle da TB para populações migrantes ainda é o rastreamento de casos ou *screening*. O *screening* para as formas ativa e latente da TB vem se tornando uma prática comum em países de alta renda com baixa incidência de TB, principalmente como forma de reduzir o risco potencial de transmissão de TB entre migrantes e a população local. É realizado tanto rotineiramente quanto em pesquisas científicas com populações migrantes provenientes de países com alta incidência de TB (>100/100.000 hab-ano) que migram para os países de renda alta com baixas incidências da doença (< 15/100.000 hab-ano) (Alvarez et al. 2011). Em países de média e baixa renda, políticas de controle da TB direcionadas a populações migrantes ainda não foram devidamente discutidas e estabelecidas.

O *screening* para TB ativa, o mais empregado em países de renda alta, consiste no diagnóstico por meio da radiografia do tórax, em conjunto com sintomatologia específica, teste tuberculínico (Mantoux), e/ou exame de cultura bacteriana positivo (Flynn et al. 2012). Podem ser realizados como requisito para a imigração, na “porta de entrada” em centros de recepção, ou mesmo após algum tempo da chegada desses indivíduos em bairros com alta concentração de migrantes, sendo de caráter obrigatório em diferentes países da União Europeia (UE) (Klinkenberg et al. 2009).

Aceita-se que migrantes socialmente marginalizados apresentem proporção de conversão de TB latente para TB ativa duas vezes maior do que no restante da população, tornando-os potenciais fontes de infecção para *Mtb* (Baussano et al. 2013). Estima-se que o *screening* para ILTB possa prevenir até 60% dos casos novos de TB (Panchal et al. 2014). Portanto, a relevância em saúde pública da TB entre migrantes ocorre quando são originários de países com elevada prevalência da ILTB com risco

de reativação e, por decorrência, da maior probabilidade de transmissão da doença para nativos nos países receptores.

Vários países já têm adotado rotineiramente o *screening* para ILTB como uma estratégia complementar ao aplicado para TB ativa (Alvarez et al. 2011). Apesar de variar conforme o país, o *screening* para ILTB geralmente tem por foco os jovens (<35 anos), recomendando-se o tratamento profilático quando constatada infecção latente (Alvarez et al. 2011; Johnson et al. 2014). Atualmente, nos países de renda alta, o instrumento mais usado para investigar a ILTB é o teste de detecção de interferon gama (IGRA), devido à facilidade de sua aplicação em populações de difícil acesso, como migrantes internacionais não documentados, populações em situação de rua e usuários de drogas (Kik et al. 2009). Ele substitui o teste tuberculínico, classicamente utilizado em saúde pública.

O *screening* para TB ativa e latente é informativo quando realizado em populações de alto risco, como migrantes ilegais, ou em casos de surtos, podendo facilitar o acesso ao tratamento dos indivíduos infectados e minimizar a transmissão da doença (Klinkenberg et al. 2009; Tafuri et al. 2011). No entanto, essa estratégia tem sido fortemente criticada devido à baixa eficiência em detectar casos precoces, ao baixo desempenho em termos de custo-efetividade do *screening* compulsório, e ao possível caráter discriminatório do procedimento (Coker et al. 2006; Hargreaves et al. 2009). Visando diminuir resistências, alguns países que adotam o *screening* oferecem tratamento e até internações gratuitas para os casos de TB, independentemente de o migrante ser documentado ou não (Chemtob et al. 2005).

No entanto, existe uma série de dificuldades no acesso da população migrante aos serviços de saúde, pois mesmo quando gratuitos, são possivelmente desconhecidos pelos migrantes, além de apresentarem barreiras culturais, linguísticas e discriminação no atendimento oferecido (Stagg et al. 2012; Tamsma e Berman 2004). Outras questões relacionadas ao medo do estigma social que a doença traz, como concepções errôneas sobre a forma de aquisição e a culpabilização pela infecção, podem levar à demora da procura pelo atendimento médico e ao agravo do quadro clínico. Finalmente, o medo de ser deportado, no caso de migrantes irregulares, é uma grande barreira de acesso aos sistemas de saúde (Abarca Tomas et al. 2013).

1.4 A MIGRAÇÃO ESTRANGEIRA NO BRASIL

O período de forte migração estrangeira para o Brasil ocorreu entre meados do século XIX e 1930 devido à necessidade de força de trabalho livre e ao projeto "civilizatório" racialista de branqueamento da população brasileira. Cerca de 4,07 milhões de estrangeiros chegaram ao Brasil nessa época, a grande maioria de origem europeia e, em um segundo momento, de origem japonesa, direcionada para alguns estados do país (Oliveira 2015).

Durante as décadas seguintes, a migração estrangeira perdeu relevância enquanto a migração interna rural para áreas urbanas foi responsável pelo crescimento populacional e geográfico urbano desordenado de grandes cidades brasileiras (Baeninger 2013). A partir da década de 1980, no final na ditadura militar, as políticas de migração estrangeira voltaram a fazer parte do cenário brasileiro com a Lei n º 6.815 (19 de agosto de 1980), ainda em vigor.

A partir do ano 2000, a migração de retorno, caracterizada pela volta de emigrantes ao país de destino, começa a fazer parte da agenda brasileira, em conjunto com fluxos migratórios de países da América do Sul como Peru, Bolívia e Paraguai (Oliveira e Oliveira 2011). A partir de 2010, a migração haitiana ganha destaque no Brasil, principalmente nas capitais dos estados de Rondônia (Porto Velho), Acre (Rio Branco), São Paulo (MSP), Minas Gerais (Belo Horizonte) e Paraná (Curitiba) (Cotinguiba 2014).

Apesar de ser vedada a realização de trabalho remunerado a estrangeiros sem visto trabalhista, de acordo com a Lei 6.815, os países do Mercosul[1] assinaram, em 2002, com posteriores atualizações, acordos permitindo a livre circulação de pessoas para residência e trabalho entre os países membros (Brasil 2010). A evolução dos direitos trabalhistas e a livre circulação de mão de obra têm grande importância econômica e social no contexto sul-americano, principalmente em função da crescente fragilidade econômica mundial com potencial re-empobrecimento dessas populações (UNDP 2016).

---

[1] Estados Partes: Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai e Venezuela; Estados Parte em Processo de Adesão: Bolívia; Estados Associados: Chile, Peru, Colômbia, Equador, Guiana e Suriname.

1.4.1 O papel da migração sul-americana no Município de São Paulo

No Brasil e no município de São Paulo (MSP), entre as décadas de 1960 e 1970, predominou a migração de mão de obra qualificada proveniente da América Latina, principalmente de fugitivos dos regimes de exceção espalhados pelo continente. A partir dos anos 80 e 90, evidenciou-se um fluxo migratório crescente formado por indivíduos de menor qualificação profissional, dentre eles migrantes bolivianos, grande parte direcionada ao setor de confecção (Xavier 2012). Entre 2000 e 2010, houve um crescimento de 60% no total de migrantes em relação à década anterior, com a chegada de 27 mil indivíduos provenientes da Bolívia, 44 mil do Paraguai e 16 mil da Argentina, sendo eles migrantes e brasileiros retornando ao Brasil (IBGE 2010).

O Censo 2010 coletou informações mais precisas sobre migração, porém o contingente de migrantes de origem sul-americana ou, mais precisamente, por local de origem vivendo no MSP ainda não foi divulgado. No ano de 2000, o IBGE estimava a existência de cerca de 20 mil bolivianos no Brasil, com cerca de 9 mil habitando a Região Metropolitana de São Paulo (RMSP) (Figura 2). A lei de Anistia Migratória de julho de 2009 fez com que 17 mil indivíduos de origem boliviana requisitassem a regularização de sua permanência no país no restante daquele ano (Souchaud 2012). No entanto, o Ministério Público estima cerca de 200 mil bolivianos vivendo no MSP, correspondentes a 1,7% da população residente, sugerindo a subestimativa dos dados censitários (Souchaud 2010).

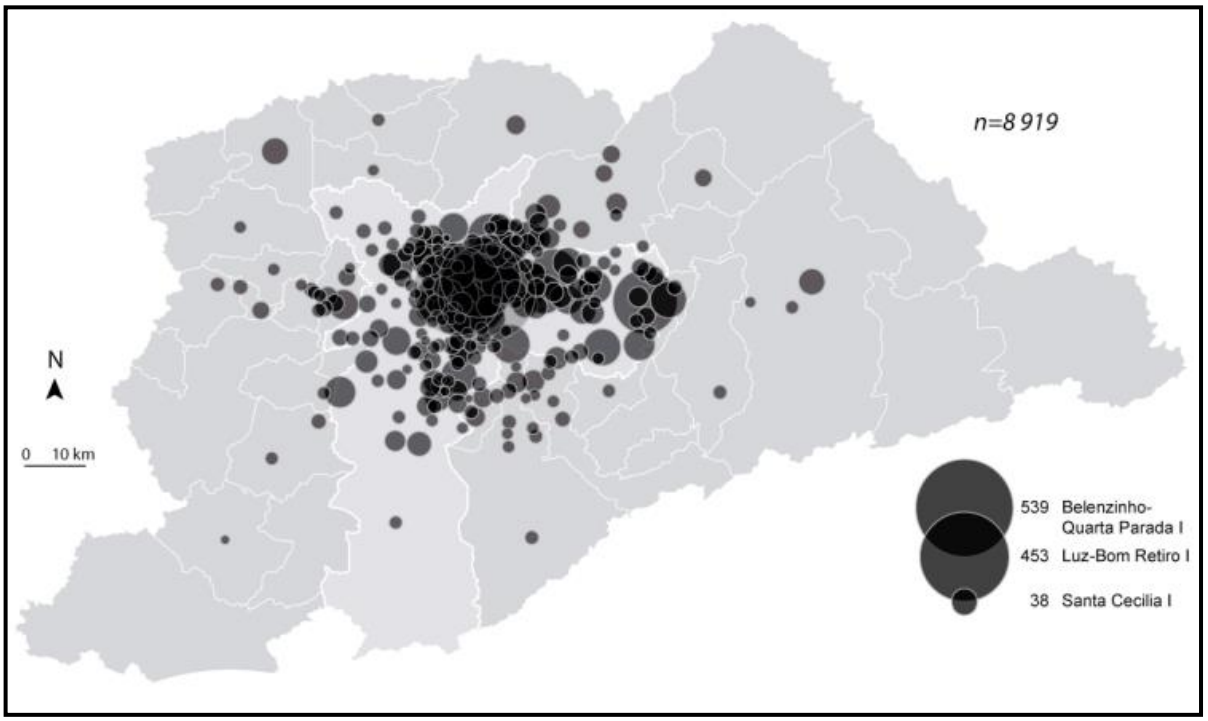
Muitos dos migrantes bolivianos vêm a São Paulo para trabalhar em oficinas de confecção nos bairros centrais da cidade e realizam jornadas exaustivas de até 18 horas por dia, com salários inferiores ao mínimo, possuindo restrições do direito de ir e vir, além de locais de trabalho e de moradia insalubres (Cacciamali e Azevedo 2006). Na Bolívia, a incidência da TB chega a 120/100.000 habitantes-ano, porém com baixa prevalência de coinfecção TB/HIV (4%), contrastando com a prevalência de HIV no Brasil de 17% (WHO 2015a). No MSP, a proporção de TB entre migrantes sul-americanos dentre todos os casos relatados é próxima a 4% (Prefeitura de São Paulo 2011).

Aproximadamente 20% do total de migrantes bolivianos na RMSP vivem há até três anos no Brasil. Esse período coincide com o período de maior risco de adoecimento por TB em migrantes originários de áreas endêmicas, tanto pela

reativação ou por uma possível reinfecção (Xavier 2012; Martinez et al. 2012). Em bairros centrais do MSP, é observado que 36% dos atendimentos a migrantes de origem boliviana são devido à TB e que esse grupo de pacientes é mais jovem, com menor proporção de comorbidades e de coinfectados TB/HIV, menor desemprego e maior proporção de mulheres do que o verificado entre pacientes com TB de nacionalidade brasileira (Martinez et al. 2012).

O acesso e adesão ao tratamento para TB entre brasileiros e migrantes bolivianos parece ser semelhante, talvez devido às estratégias brasileiras de controle de TB firmadas pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) (Melo e Campinas 2010; Martinez et al. 2012). No entanto, até a década passada, migrantes recém-chegados ao MSP com infecção por TB/HIV apresentavam mortalidade de duas a três vezes maior que os nativos do município, sugerindo maior vulnerabilidade de migrantes recentes (Antunes e Waldman 2001).

Figura 2. Distribuição de migrantes de origem boliviana vivendo no município de São Paulo. Ano 2000.



Fonte: Souchaud 2010.

1.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL

O Brasil implementou, em 1999, por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), uma série de estratégias que objetivavam as metas propostas pelo “StopTB Strategy”, da Organização Mundial da Saúde (OMS). A “Stop TB Strategy” visava reduzir em 50% a prevalência e mortalidade da TB até 2015, em relação à década de 1990, e eliminar a TB como problema de saúde pública mundial até 2050 (WHO 2013). Até 2015, os resultados obtidos pelo PNCT visando às metas da OMS foram cumpridas (Brasil 2015).

A implantação do Tratamento Diretamente Observado (DOTS) ocorreu a partir de 2003 e, em 2009, a droga etambutol entrou nos primeiros meses do esquema básico de tratamento, consistindo em dois meses de RHZE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) e quatro meses de manutenção com Rifampicina e Isoniazida (Santos 2007). A dose fixa combinada também foi introduzida para facilitar a adesão. O tratamento, entre seis e 11 meses, pode variar de acordo com o tipo e grau de acometimento, faixa etária, imunossupressão, coinfecção com HIV e gravidez (Brasil, 2011).

O PNCT foi importante para a descentralização do controle e do diagnóstico da TB e para maior atenção aos grupos vulneráveis, como populações em situação de rua, indígenas e populações privadas da liberdade (Brasil 2012). Apesar de diversos programas para maior atenção a grupos vulneráveis no âmbito do SUS e do PNCT, não é prevista a inclusão de políticas específicas para populações migrantes (Brasil 2006).

A partir de 2010, o PNCT intensificou o exame de contatos de todos os pacientes de TB. A busca ativa de contatos foi sugerida na rotina de hospitais de urgência e emergência nos grandes centros urbanos para grupos de maior risco, tais como indígenas, albergados, alcoólatras, população prisional, populações em situação de rua e de áreas de risco, e em todos os contatos de pacientes bacilíferos. Contatos com idade inferior a cinco anos, pessoas vivendo com HIV/AIDS e portadores de outras condições de alto risco devem ser priorizados no *screening* e tratamento de ILTB (Brasil 2011).

No contexto pós 2015, a OMS lançou o “End TB Strategy” em conjunto com os “Objetivos de Desenvolvimento do Milênio”, com a intenção de acabar com a epidemia global da doença, sugerindo a redução de mortes em 95% e a incidência em 90% para

o período compreendido entre 2015 e 2035 (WHO 2015b). No entanto, o Brasil já antecipa a dificuldade de atingir as metas deste plano caso os serviços de saúde não sejam fortalecidos com maior adesão ao Tratamento Diretamente Observado (TDO), o fortalecimento da Estratégia de Saúde da Família (ESF) e o foco em populações vivendo com HIV/AIDS (Brasil 2016).

1.5.1 Novos métodos diagnósticos e de controle e sua aplicação no Brasil

O lançamento dos testes moleculares rápidos para diagnóstico da TB e detecção de resistência a Rifampicina (Xpert MTB/RIF) tem ocorrido de forma rápida com suporte da OMS. Até o meio do ano de 2013, cerca de 60% dos países de renda baixa e média já teriam iniciado o uso do exame (WHO 2014b). O teste começou a ser introduzido no Brasil em 2014, sendo praticado a partir de agosto de 2014 no Estado de São Paulo (Brasil 2015). No entanto, a positividade do exame ainda está sendo aferida pelos métodos de cultura de escarro e testes de sensibilidade tradicionais (Brasil 2016). Algumas das vantagens do exame é a rapidez do diagnóstico e seu potencial impacto na adesão ao tratamento, devido à maior confiança dos usuários no sistema de saúde. Porém, alguns estudos sugerem seu menor impacto em locais com alta iniquidade, como é o caso de grandes cidades do Brasil e de países de renda baixa e média (Lin et al. 2012).

Enquanto novos fármacos vêm sendo desenvolvidos para o tratamento de casos graves de TB resistente, muitos especialistas apontam que o desenvolvimento de uma vacina efetiva teria maior impacto na diminuição da mortalidade pela doença e um bom desempenho em termos de custo efetividade em países de renda baixa e média (Knight et al. 2014). Apesar da BCG ainda ser a única vacina em uso, muitas outras vacinas candidatas estão em desenvolvimento ou teste (Tuberculosis Vaccine Initiative n.d.).

1.6 TRANSMISSÃO RECENTE DA TUBERCULOSE

A transmissão da TB é, geralmente, estudada associando-se o método epidemiológico tradicional à análise de dados genéticos do *Mtb* na tentativa de estimar o tempo e a origem da transmissão da doença em um determinado grupo de indivíduos ou em uma comunidade (Alland et al. 1994). Na década de 1990, essa ferramenta começou a ser usada na investigação de surtos de TB em instituições e na comunidade, bem como na identificação de grupos de maior risco para aquisição da TB em razão da infecção/transmissão recente da doença.

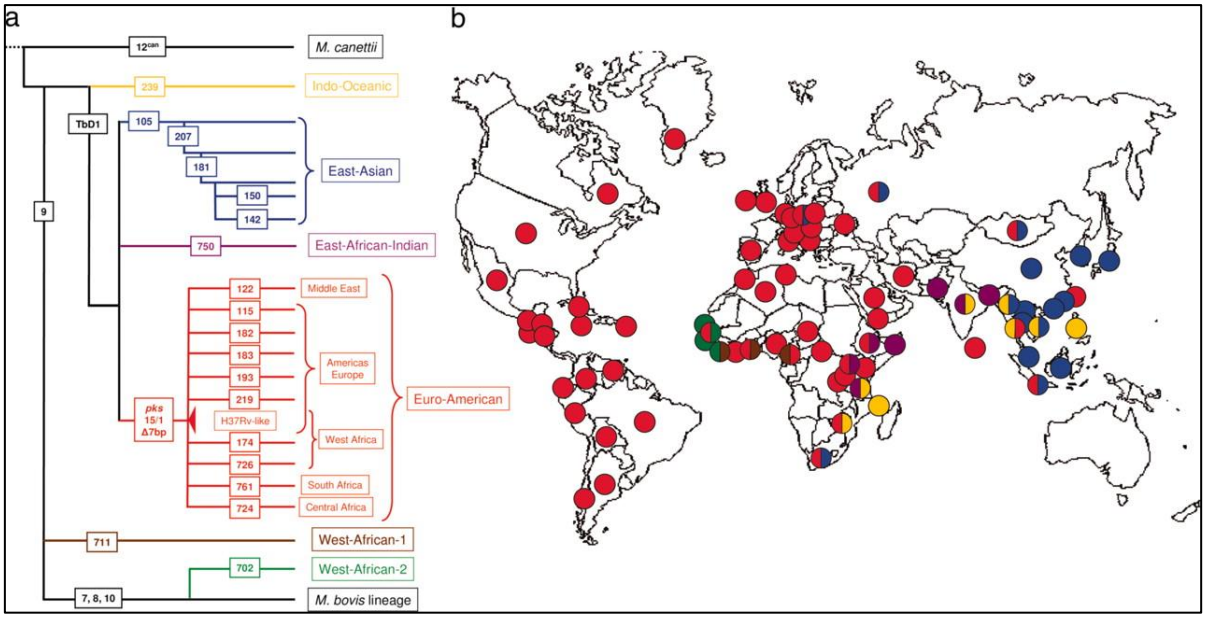
Ainda na década de 1990, com o aumento da importância da migração na carga da TB, verificado principalmente em países de renda alta, tais estudos começaram a ser empregados para investigação da transmissão da TB entre indivíduos originários desses países (nativos) e migrantes (Bandera et al. 2001; Borgdorff et al. 1998; Martinez-Lirola et al. 2008).

1.6.1 Genética do *M. tuberculosis* e seu uso em estudos de transmissão

A avaliação de polimorfismos únicos de DNA (SNPs) e longas regiões polimórficas (LPSs) no genoma do *Mtb* e, mais recentemente, a confirmação por sequenciamento multilocus (MLST) têm sido utilizados para agrupá-lo em seis principais linhagens filogenéticas. A origem das cepas é utilizada para agrupá-las em famílias de acordo com sua distribuição geográfica (Gagneux et al. 2006) (Figura 3). A linhagem 1 é denominada Indo-Oceânica; a linhagem 2, Leste-Asiática, fortemente associada aos casos de multidroga resistência; a linhagem 3 é conhecida como Leste-Africana-Indiana; a linhagem 4 como Euro-Americana; a linhagem 5 como Oeste-Africana 1 e a 6 como Oeste-Africana 2.

Uma outra classificação das famílias de *Mtb* utilizando Spoligotyping do lócus DR (Direct Repeat) também pode ser utilizada para definição de sub-linhagens das *Mtb* (Kato-Maeda et al. 2011). Nas Américas, por exemplo, as sub-linhagens mais frequentemente encontradas entre cepas multirresistentes são as Haarlem, LAM e T, parte da família Euro-Americana (Ritacco et al. 2012).

Figura 3. Distribuição global das linhagens de *Mtb*.



Fonte: Gagneux et al. 2006.

A maioria dos estudos de transmissão de TB, no entanto, utiliza como marcadores regiões polimórficas específicas no genoma do *Mtb,* utilizando métodos padronizados a partir de 1990. Um método bastante utilizado baseia-se no elemento transponível IS*6110* do *Mtb*. Esse elemento repetitivo e móvel de 245 pares de base (pb) pode duplicar e integrar em novos pontos do genoma, variando em número e localização das cópias. Geralmente são encontrados no genoma do *Mtb* 0 a 25 cópias do elemento IS*6110* (Schürch e van Soolingen 2012).

A técnica empregada para a quantificação e localização das cópias desse elemento é o RFLP (*Restriction Fragment Lenght Polimorphism*) padronizado por van Emden (van Embden et al. 1993). A técnica pode mostrar milhares de diferentes padrões de bandas, que podem ser agrupadas em "*clusters*", quando diferentes isolados de *Mtb* partilharem padrões de bandas semelhantes.

O *spoligotyping* analisa a região DR do *Mtb*, que consiste em múltiplas cópias de uma sequência conservada de 36pb. O *spoligotyping* tem menor poder discriminatório que o RFLP-IS*6110*, sendo usado em estudos de transmissão, geralmente, como teste complementar a esse último para diferenciação entre subtipos com menos de cinco cópias do elemento IS*6110* (Kamerbeek et al. 1997; Bauer et al. 1999). Técnicas como MIRU-VNTR e PCRs multiplex em tempo real também têm sido utilizadas para diferenciar subtipos de *Mtb* e verificar a dinâmica de transmissão da

TB. Essas técnicas podem ser mais reprodutíveis e demandar menos tempo, porém são de elevado custo e mais difíceis de serem realizadas (Supply et al. 2006; de Beer et al 2012).

A técnica de Sequenciamento de Genoma Completo (*Whole genome Sequencing* - WGS) tem maior poder discriminatório. Estudos de transmissão da TB utilizando WGS permite sugerir a direção mais provável da transmissão, o que possibilita elucidar com mais clareza os grupos com maior risco de transmissão recente ou reativação endógena da doença (Guerra-Assunçao et al. 2015; Sintchenko & Holmes 2015). A técnica tem sido cada vez mais utilizada, mas seu custo e a dificuldade de análise de um grande número de sequências ainda não permitem seu uso em larga escala.

1.6.2 Busca ativa de contatos e vínculo epidemiológico

Após o agrupamento de isolados em *clusters* por similaridade genética, a coleta de informações epidemiológicas sobre os indivíduos doentes e seus contatos pode ser de grande utilidade para comprovar a transmissão do *Mtb* entre dois ou mais indivíduos (McNabb et al. 2004; Chiang e Hiley, 2005). A busca de vínculos epidemiológicos entre indivíduos que compartilham um mesmo *cluster* irá sugerir, com mais certeza, a transmissão da TB e sua direção entre pacientes que possuem algum tipo de contato (Martínez-Lirola et al. 2008; Barniol et al 2009).

Ferramentas tradicionais para busca de vínculos epidemiológicos, seja pela busca ativa dos contatos infectados ou por meio de redes de contatos, são muito utilizadas em estudos de doenças infecciosas, como as sexualmente transmissíveis e as transmitidas pelo ar, e visam identificar indivíduos infectados ou sob alto risco de contrair uma determinada doença (Wallinga et al 1999).

Em estudos de transmissão de TB, estratégias para determinação de vínculos epidemiológicos incluem a identificação de nomes de indivíduos ou visualização de fotos de contatos infectados (Inigo et al. 2007). Outras estratégias citadas compreendem a utilização de informações sobre relações com indivíduos infectados nos diversos ambientes sociais e familiares nos últimos 24 meses e episódios de TB distantes em até 12 meses com perfis moleculares semelhantes (Suwanpimolkul et al. 2013; Barniol et al. 2009; Martínez-Lirola et al. 2008).

A alta prevalência de TB e ILTB dentre contatos domiciliares em países de renda alta (3% e 53%) (Fox et al. 2013) ou de renda média (4% e 61%, no Brasil)

(Teixeira et al. 2001; Cavalcante et al. 2010) sugere que a busca ativa de casos poderia auxiliar na confirmação estimativa de transmissão recente. No entanto, a concordância entre os dados moleculares e epidemiológicos é baixa, com menos de 20% dos indivíduos em *clusters* sugestivos de transmissão recente sendo comprovados por vínculos epidemiológicos domiciliares (Godfrey-Faussett et al. 2000; Wang et al. 2014). Tais dados evidenciam a dificuldade de comprovar transmissão entre contatos e sugerem o importante papel da transmissão do *Mtb* fora de círculos tradicionais de contato.

1.6.3 Interpretação de estudos de transmissão de *M. tuberculosis*

A utilização dos métodos moleculares e epidemiológicos para agrupamento dos isolados em *clusters* e sugestão da transmissão recente originaram uma série de questionamentos. A principal inferência de transmissão recente é a realizada a partir da proporção de *clusters* obtidas nos ensaios moleculares. No chamado "Método N", a proporção de *clusters* na amostra é equivalente à de infecção recente. Já o método "N-1" sugere que, em cada *cluster* obtido, um indivíduo transmitiu para os demais, direta ou indiretamente, e deve ser descontado da estimativa. Esse método calcula a proporção de transmissão recente a partir do "(Nc – C)/N"[2] (Murray e Alland 2002). No entanto, essa é uma estimativa mais conservadora, subestimando a real proporção de transmissão recente à medida que decresce a proporção de casos amostrada em uma determinada população. De forma geral, a estimativa de transmissão recente é mais influenciada pela proporção amostrada do que pelo tamanho da amostra (Glynn, Vynnycky e Fine 1999).

Um outro aspecto importante é que a diversidade genética dos isolados e, consequentemente, o número de *clusters*, podem ser influenciados pelo tamanho da população migrante com a introdução de cepas a partir da transmissão no local estudado (Glynn, Vynnycky e Fine 1999). Dessa forma, o agrupamento dos isolados em *clusters* por similaridade pode ser devido à transmissão recente ou à reativação endógena de cepas com baixa diversidade genética, caracterizando o 'efeito fundador' (Kulaga et al. 2004).

---

[2] Onde Nc= Numero de indivíduos em *clusters*, C= Número de *clusters*, N= Numero de indivíduos estudados

De forma complementar, a evolução genética pode ser dada de forma rápida e, utilizando o ensaio de RFLP, são comumente verificadas variações de uma banda em casos claros de transmissão entre dois ou mais indivíduos – apesar de diferenças de até três ou quatro bandas serem verificadas (Glynn et al. 2004). Dessa forma, o limiar utilizado para o agrupamento dos isolados em *clusters* deve ser pensado dependendo do objeto de pesquisa. A utilização de 100% de similaridade pode ser muito restrita, criando possibilidade de subestimar o agrupamento dos isolados dos indivíduos em *clusters*.

O agrupamento indevido de isolados em *clusters* pode decorrer da contaminação cruzada de cepas nos laboratórios e deve ser uma fonte de cuidado em estudos de epidemiologia molecular (Glynn et al. 2004; Martinez et al. 2006). Deve haver ainda a preocupação da infecção de indivíduos com mais de uma cepa (infecções mistas), o que pode inviabilizar a caracterização do isolado obtido ou levar a conclusões equivocadas, como a sugestão de infecção com uma cepa de perfil único (Mallard et al. 2010).

Caso não sejam encontrados *clusters*, pode ser atribuída uma provável infecção “antiga”, proveniente da reativação endógena, sugerindo uma infecção em outro local ou país (Alland et al. 1994; Martínez-Lirola et al., 2008). Outro ponto interessante que pode ser discutido nesses estudos é a diferenciação entre reativação endógena da reinfecção exógena recente, em casos de retratamento após cura. É sugerido que os casos de reinfecção exógena geralmente ocorram após um ano do fim do tratamento (Glynn et al. 2004).

1.6.4 Transmissão da TB em países de renda alta e a migração

A maior parte dos estudos de epidemiologia molecular é realizada em países de renda alta com baixa incidência de TB. Em muitos desses países, a cultura de escarro e a caracterização molecular é realizada como como parte da rotina dos programas de controle da TB, contribuindo para amostragens de quase a totalidade dos casos ocorridos nesses países.

Em países de renda alta, dentre os fatores de risco associados à transmissão recente estão: viver em áreas urbanas; estar em situação de rua; fazer uso de drogas ou álcool; ser do sexo masculino e ser nativo do país estudado (Fok et al. 2008). No entanto, é importante destacar que países de renda alta contam com uma proporção superior da população vivendo em áreas urbanas do que em países de renda média

e baixa (UN 2016), fato que pode alterar os fatores de risco para transmissão recente e reativação da TB (Houben e Glynn 2009).

Os estudos de epidemiologia molecular buscando a existência de *clusters* mistos, compartilhados por populações migrantes e nativas, foram conduzidos em muitos locais, como EUA, Canadá, Austrália e diversos países da União Europeia. A maioria desses estudos buscava estimar a transmissão de TB da população migrante para a nativa, sugerindo uma potencial ameaça à saúde da população local (Bandera et al. 2001; Borgdorff et al. 1998). Apesar de grande heterogeneidade, a maioria dos estudos aponta uma maior proporção de casos devido à transmissão recente entre nativos do que entre migrantes provenientes de países de alta incidência da doença (Sandgren et al. 2014).

Apesar da alta incidência de TB nos migrantes, este fato parece não afetar o número de casos de TB entre os indivíduos nativos. Migrantes são mais frequentemente afetados com cepas originárias de suas regiões, atribuindo-se potencial reativação endógena, enquanto que entre nativos, há maior proporção de transmissão recente. Por outro lado, são observados poucos *clusters* mistos, mostrando baixa transmissão cruzada entre nativos e migrantes (Chin et al. 1998; Garzelli et al. 2010; Odone et al. 2011; Sandgren et al. 2014; Suwanpimolkul et al. 2013).

Alguns estudos, no entanto, mostraram intenso intercâmbio entre os subtipos de *Mtb* entre nativos e migrantes, sugerindo a transmissão cruzada entre essas duas populações, tanto pela infecção de nativos com cepas de migrantes, quanto pela infecção dos migrantes com cepas da população nativa (Borrell et al. 2010). De forma geral, revisões de literatura apontam grande variabilidade na proporção de transmissão cruzada entre nativos e migrantes na União Europeia (UE), não somente de acordo com o país como em relação ao tipo de população estudada (Sandgren et al. 2014). Dessa forma, a interação entre populações migrantes e nativas poderia alterar o padrão de transmissão da doença.

1.6.5 Transmissão da TB em países de renda baixa e média e o papel de populações migrantes

O uso de ferramentas moleculares para estudo da transmissão recente da TB ainda é menos frequente em países de renda baixa e média. O grande número de casos da doença e a dificuldade dos países de prover cultura universal com

caracterização molecular geram uma grande defasagem em relação aos países de renda alta. Nesses países, a maioria dos estudos estima uma alta proporção de *clusters*, de 50% a 70%. No entanto, alguns estudos estimaram valores bem baixos, inferiores a 20% (Wang et al. 2014; Yang et al. 2015). No Brasil, de 30% a 40% dos casos de TBP avaliados foram classificados como sugestivos de transmissão recente (Ribeiro et al. 2015; Oelemann et al., 2007). Porém, entre isolados multidroga resistentes ou populações indígenas, essa proporção pode ultrapassar 60% (Ferrazoli et al. 2000; Cunha et al., 2014)

Em países de renda baixa e média, os fatores de risco mais estudados para a transmissão recente são a resistência a drogas e o HIV. Entretanto, a amostragem, o tipo de população estudada e os fatores de risco estudados são heterogêneos. Alguns autores evidenciaram maior presença de resistência a drogas entre indivíduos agrupados em *clusters* (Tudó et al. 2004; Wang et al. 2012, Wang et al. 2014; Yang et al. 2015), apesar da maioria sugerir a falta de evidência para essa associação (Asgharzadeh et al. 2006; Asiimwe et al. 2009; Easterbrook et al. 2004; Godfrey-Faussett et al. 2000; Narayanan et al. 2002; Oelemann et al. 2007). Já a positividade para o HIV parece não estar associada à maior presença de *clusters* na maioria dos estudos conduzidos nesses países (Asiimwe et al. 2009; Easterbrook et al. 2004; Godfrey-Faussett et al. 2000; Lockman et al. 2001; Oelemann et al. 2007; Wilkinson et al. 1997). No Brasil, foi encontrada associação entre *clusters* de *Mtb* e positvidade para o HIV entre paciente com MR-TB (Ferrazoli et al., 2000).

Fatores de risco para *cluster* encontrados em países de renda alta, tais como migração, uso de drogas e alcoolismo, foram pouco estudados em países de renda baixa e média. Não foi encontrada evidência de associação entre álcool (Godfrey-Faussett et al. 2000; Yang et al. 2015), uso de drogas injetáveis (Oelemann et al. 2007), ou tabagismo e a presença de *clusters* (Easterbrook et al. 2004; Yang et al. 2015). Em Cuba, onde são observados bons indicadores de morbimortalidade de TB, o encarceramento prévio foi associado à presença de indivíduos em *clusters* indicativos de transmissão recente (Gonzalez Diaz et al. 2015). No Brasil, altas taxas de transmissão recente são observadas em presídios, com incrementos de 5% na taxa anual de ILTB entre encarcerados (Carbone et al. 2015).

Poucos estudos encontraram evidência de associação entre migração e *clusters* em países de renda média (Mathema et al. 2015). O impacto da transmissão recente versus reativação endógena da TB em migrantes e seu efeito na transmissão

da doença em países de renda média e baixa foram pouco explorados (Farnia et al. 2008; Parissa-Farnia et al. 2004). O único estudo a avaliar a presença de *clusters* de *Mtb* compartilhados por migrantes de origem estrangeira (*clusters* mistos) foi realizado no Irã com isolados de indivíduos em retratamento, com resistência a ao menos uma droga (Parissa-Farnia et al. 2008). Em outros locais, como China e África do Sul, além da ausência da estimativa de *clusters* compartilhados por mais indivíduos migrantes e nativos, o foco dos estudos se dá na migração interna rural-urbana (Liang et al. 2013; Richner et al. 1999; Wang et al. 2011).

Em países de renda média e baixa, populações migrantes possuem alto grau de vulnerabilidade social com potencial risco aumentado para o desenvolvimento da TB. Dessa forma, é necessário primeiramente compreender o contexto político e econômico de cada local, observado o contexto social no qual a migração se insere. Em segundo lugar, é preciso compreender as peculiaridades da transmissão da TB nesses países para sugerir políticas públicas voltadas para grupos mais vulneráveis, dentre eles os migrantes.

1.7 MIGRAÇÃO E A IMPORTÂNCIA DE ESTUDAR TRANSMISSÃO DA TB ENTRE BRASILEIROS E MIGRANTES SUL-AMERICANOS

Observou-se, nas últimas décadas, um aumento da migração Sul-Sul e uma mudança no padrão de migração no Brasil, caracterizados por uma alteração na composição dos migrantes dos países do Cone Sul. Têm sido constatadas a expansão do número de indivíduos naturais do Paraguai e da Bolívia, geralmente com menor qualificação profissional, e a diminuição de argentinos, uruguaios e chilenos, com maior qualificação profissional (Sala e Carvalho 2008).

No MSP, um grande número de migrantes bolivianos vive em condições precárias em áreas centrais da cidade (Cacciamali e Azevedo 2006). As características sociodemográficas desses indivíduos, associadas à alta prevalência da TB no país de origem e à alta morbidade relativa, principalmente dentre os mais jovens, fazem deste grupo de indivíduos, que podem ser considerados de maior vulnerabilidade, um foco necessário de atenção (Melo e Campinas 2010; Martinez et al. 2012). No Brasil, existem poucos estudos avaliando as características da TB em populações migrantes (Martinez et al. 2012) ou o acesso dessa população aos serviços de saúde (Silveira et al. 2013).

Nos últimos anos, parte do aumento nos casos de TB em países de renda alta tem sido atribuída aos casos em migrantes (Lillebaek et al. 2001; Odone 2011). A grande maioria dos estudos que avaliaram o impacto da migração na transmissão de TB foi conduzida nesses países (Borrell et al. 2010; Garzelli et al. 2010; Odone et al. 2011; Alvarez et al. 2011), com características de saúde e incidência de TB diferentes do Brasil. Em países de média e baixa renda, o impacto da migração estrangeira na transmissão da TB foi explorada de forma limitada, somente com isolados de TB-R e TB-MR (Parissa-Farnia et al. 2008).

O *screening* em migrantes para infecções ativas e latentes também tem sido empregado, sobretudo em países de renda alta, a fim de encontrar possíveis casos da doença e tratar precocemente os indivíduos infectados (Klinkenberg et al. 2009). Em casos de tuberculose latente, a probabilidade de reativação da doença pode diminuir em até 90% com o uso da terapia preventiva com Isoniazida por seis a nove meses (Brasil 2011).

Uma vez que muitos indivíduos bolivianos e de outros países sul-americanos vêm ao Brasil como migrantes laborais, vivendo e trabalhando nas regiões centrais da cidade, sugere-se pouca interação entre migrantes sul-americanos e brasileiros no cotidiano desses no MSP. Dessa forma, pressupõe-se que os casos de TB que ocorrem entre migrantes sul-americanos, dentre eles migrantes de origem boliviana, habitantes das regiões centrais do MSP, sejam majoritariamente decorrentes da reinfecção endógena da doença, devido às más condições que esses habitantes vivem e à precarização de seu trabalho.

No Brasil não existem estudos sobre o impacto da migração na transmissão da TB a fim de avaliar a possibilidade de um recrudescimento da TB entre nacionais pelo contato com a população migrante e tampouco se adotam intervenções tais como *screening* em populações migrantes provenientes de países com altas incidências de TB.

Fundamentada nessas questões, utilizando como exemplos distritos centrais do MSP que possuem alta incidência da TB, independentemente dos processos migratórios, esta pesquisa teve a finalidade de avaliar o potencial impacto da migração sul-americana na transmissão da TB. Além disso, utilizando exemplos de centros urbanos de países de renda média e baixa, com conjunturas que podem favorecer o recrudescimento da TB, incentivou-se a discussão de abordagens específicas para o controle e tratamento da TB em migrantes e outras populações vulneráveis.

2. HIPÓTESE

A hipótese testada foi de que a migração de indivíduos provenientes de países sul-americanos com níveis endêmicos elevados de TB não interfere na transmissão da doença entre brasileiros residentes nos distritos centrais do MSP com forte presença de migrantes. Sugere-se que situações de vulnerabilidade da população local possam desempenhar um papel mais importante na transmissão recente da doença do que a migração.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial impacto da corrente migratória de sul-americanos no padrão de transmissão da TB no MSP e no risco de recrudescimento da doença em brasileiros, em distritos com forte presença dessas comunidades no MSP, nos anos de 2013 e 2014, como subsídio para a elaboração de estratégias de controle.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Discutir a questão tuberculose e migracão, no contexto do município de São Paulo e no de grandes centros urbanos de países de renda média, com vistas à elaboração de estratégias de controle dessa doença.

b) Descrever e comparar o comportamento da TB em pacientes brasileiros e migrantes de origem sul-americana, segundo as características sociodemográficas, aspectos relativos ao diagnóstico, ao tratamento e aos seus desfechos e comorbidades.

c) Investigar e quantificar a ocorrência de transmissão cruzada por meio de estudo de agrupamentos dos genótipos obtidos de *Mtb*, compartilhados por pacientes brasileiros e migrantes sul-americanos (*clusters* mistos).

d) Estimar a proporção de casos decorrentes possivelmente da reativação endógena de infecção tuberculosa e de transmissão recente (*clusters*) na população estudada.

e) Investigar fatores associados à ocorrência de *clusters* e *clusters mistos* na população estudada e, separadamente, para brasileiros e migrantes sul-americanos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal com um componente descritivo e outro analítico.

4.2 ÁREA DE ESTUDO

O MSP possui cerca de 11,5 milhões de habitantes, sendo dividido em 96 distritos. Em 2010, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)[3] do município era de 0,805 (PNUD 2013) e, o Índice de Gini[4], de 0,62. A proporção de indivíduos "extremamente pobres"[5] no MSP era de 0,92%, variando entre 0,13% e 3,81% nos distritos do município. Já a proporção de população "vulnerável à pobreza"[6] era de 14,69%, variando entre 4,34% e 32,56% (PNUD 2013). A Figura 4 apresenta a porcentagem de indivíduos vulneráveis à pobreza no município mostrados em quintil de porcentagens por Unidade de Desenvolvimento Humano (UDH)[7] . O Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS) também mostra essas variações intradistritos, com áreas de maior e menor vulnerabilidade social (Ferreira et al. 2006). De forma geral,

---

[3] Média geométrica dos índices das dimensões Renda, Educacão e Longevidade.

[4] Mede o grau de desigualdade existente na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar per capita. Seu valor é 0 (zero) quando não há desigualdade e tende a 1 (um) à medida que a desigualdade aumenta.

[5] Proporção dos indivíduos com renda domiciliar per capita igual ou inferior a R$ 70 mensais em agosto de 2010, dentre os indivíduos que vivem em domicílios particulares permenentes.

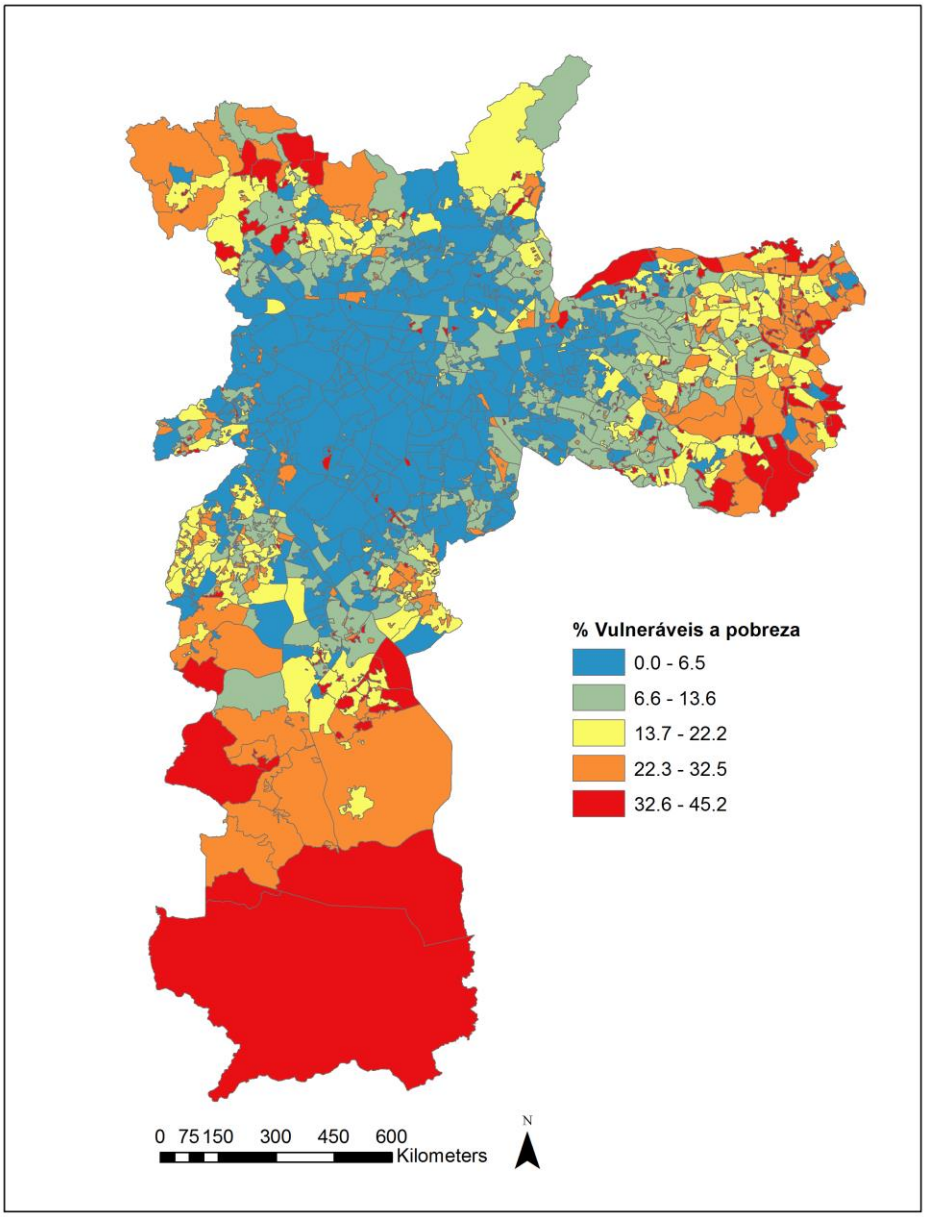
[6] Proporção dos indivíduos com renda domiciliar per capita igual ou inferior a R$ 255 mensais em agosto de 2010, valor equivalente a meio salário mínimo nessa data, dentre os indivíduos que vivem em domicílios particulares permenentes.

[7] As UDHs foram delineadas pelo PNUD buscando gerar áreas mais homogêneas, do ponto de vista das condições socioeconômicas, do que as áreas de ponderação (delimitações geográficas do IBGE.

apesar do MSP ser o principal centro econômico brasileiro, nele ainda são observadas grandes disparidades sociais.

Os distritos centrais do MSP são, ainda, os que possuem a maior concentração de migrantes sul-americanos, a sua maioria de origem boliviana. A maioria dos migrantes bolivianos é constituída por trabalhadores de mais baixa renda, ocupando posições no setor têxtil e como ambulantes em regiões centrais do município, apesar do crescente espalhamento da comunidade para as regiões norte e leste do MSP. Os bairros Bom Retiro, Belém, Brás, Pari, República e Santa Cecília são descritos historicamente como os de maior concentração de migrantes de origem boliviana (Xavier 2012). O IDH nos distritos do MSP com maiores concentrações de migrantes bolivianos varia entre 0,793 e 0,889 (PNUD 2013).

Figura 4. Porcentagem da população vulnerável à pobreza, segundo Unidade de Desenvolvimento Humano (UDH) do município de São Paulo. Ano 2010.

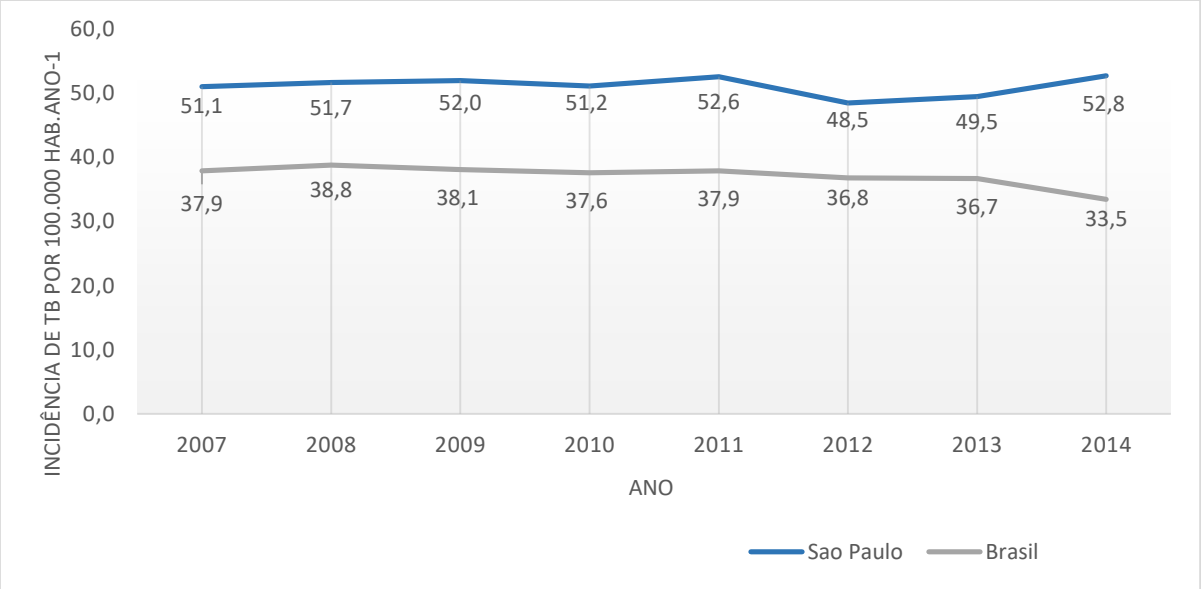


Fonte: Dados PNUD 2016.

Os distritos do MSP são agrupados em 26 Supervisões de Vigilância em Saúde (SUVIS), responsáveis pela vigilância epidemiológica de doenças infecciosas, dentre elas a TB. A incidência de TBP, em 2014, era de 42/100.000 hab.ano^{-1} e, de todas as formas de TB, de 53/100.000 hab.ano^{-1}. A taxa de TB (todas as formas) no MSP, além de ser superior à do Brasil, de 33,5/100.000 hab.ano^{-1} para o mesmo ano, tem se mantido constante nos últimos anos (Figura 5). A contribuição das populações

vulneráveis nos casos de TB (todas as formas) também parece ter crescido nos últimos anos (Figura 6).

Figura 5. Incidência de TB (todas as formas) por 100.000 hab/ano no município de São Paulo e no Brasil. Município de São Paulo, 2007 a 2014.

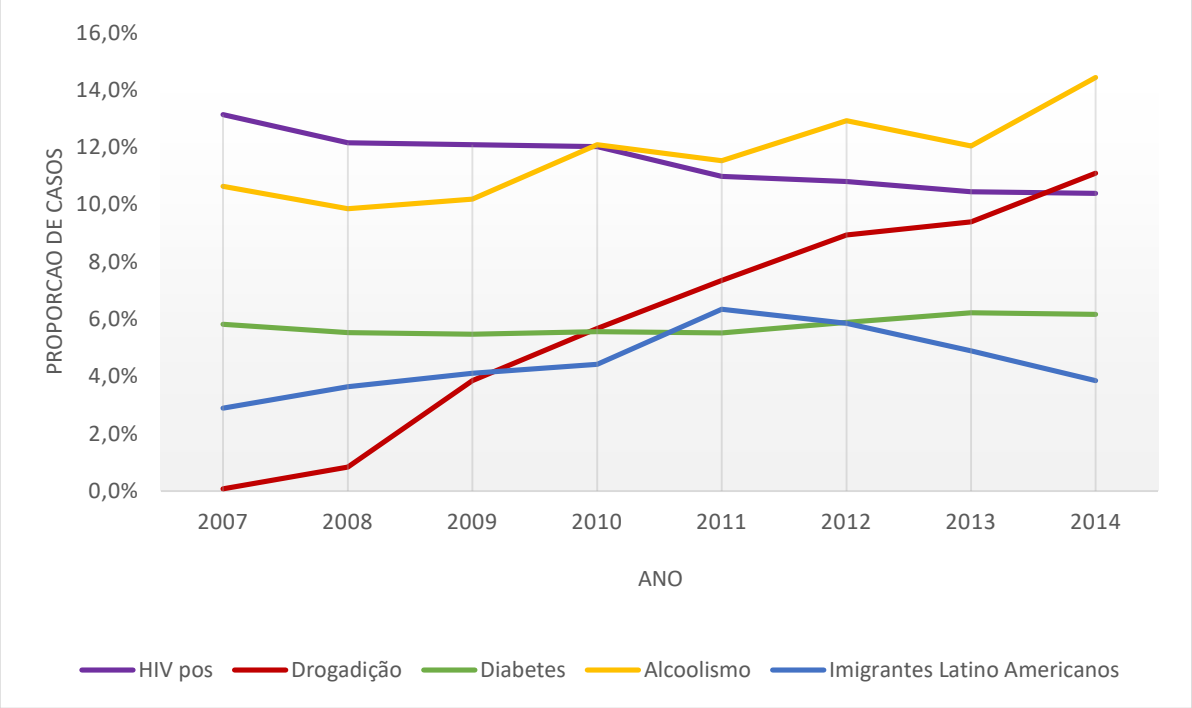


Fonte: Programa Municipal de Controle da Tuberculose do Município de São Paulo (2007-2014)

Dentre os casos de TB ocorridos de 1998 a 2008 no Bom Retiro, Brás, Belém e Pari, 65,7% foram entre brasileiros, 32,1% entre bolivianos e 2,2% entre indivíduos de outras nacionalidades, aumentando de 15% para 53% entre os bolivianos nos dez anos analisados. Somente no período final do estudo, entre 2006 e 2008, o percentual de casos atribuído a indivíduos de origem boliviana correspondeu a 49% dos casos nos distritos citados (Martinez et al. 2012).

A incidência de todas as formas TB nos distritos Barra Funda, Bela Vista, Bom Retiro, Brás, Pari, República e Belém situa-se em patamares superiores a 50/100.000 habitantes-ano, variando de 52 a 168/100.000 hab/ano em 2014 (Prefeitura de São Paulo 2015). Além disso, também observa-se variação entre os distritos nas taxas de mortalidade específicas para TB, de cerca de 3%, e de coinfecção HIV/TB, que pode chegar a 42% na República (Prefeitura de São Paulo, 2011). No MSP a proporção de coinfecção HIB/TB têm se mantido constante em 10,4% desde 2013.

Figura 6. Proporção de populações vulneráveis entre novos casos de TB (todas as formas). Município de São Paulo, 2007 a 2014.



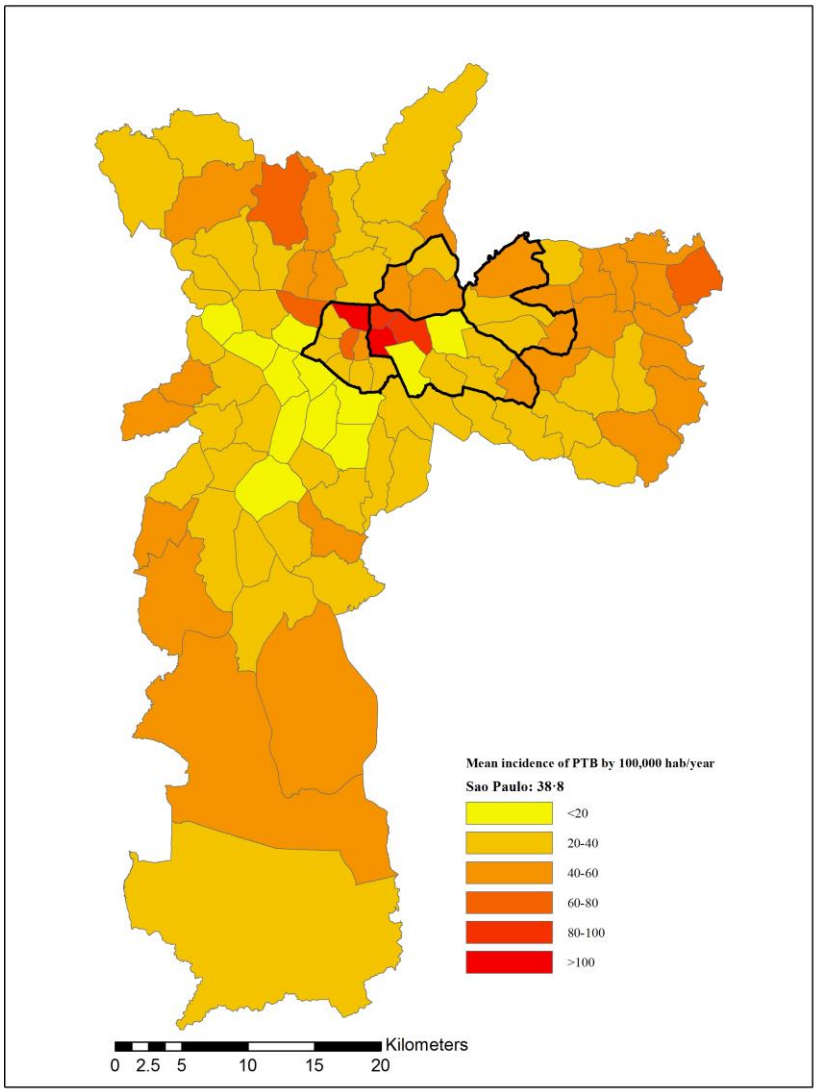
Fonte: Programa Municipal de Controle da Tuberculose do Município de São Paulo. (2007-2014)

4.3 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

A população de referência desse estudo abrange quatro das 26 SUVIS existentes no MSP, as quais abrigam alguns dos distritos de maior incidência de TB no município e o maior número de casos de TB em migrantes sul-americanos. A região estudada compreende a macrorregião central do MSP, a qual é subdividida em 24 distritos, com 17% dos habitantes do município ou cerca de 1,8 milhão de habitantes e 15% dos novos casos de TB do MSP. A Figura 7 ilustra a incidência média de TBP segundo distrito de residência e a região objeto do estudo.

A população de referência reside na área de abrangência das supervisões do programa de controle da TB do MSP da Sé, Mooca/Aricanduva, Penha e Vila Maria/Vila Guilherme, composta por 24 distritos. Os distritos dessas áreas possuem grande contingente de residentes de nacionalidade boliviana e de outros países sul-americanos, IDH mais baixo que a média do MSP, áreas de maior vulnerabilidade social e altas incidências de TB (Martinez et al. 2012; PNUD 2013; Souchaud 2010; Brasil 2011).

Figura 7. Incidência média de TBP no município de São Paulo por 100.000 habitantes entre indivíduos com endereço de residência. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.

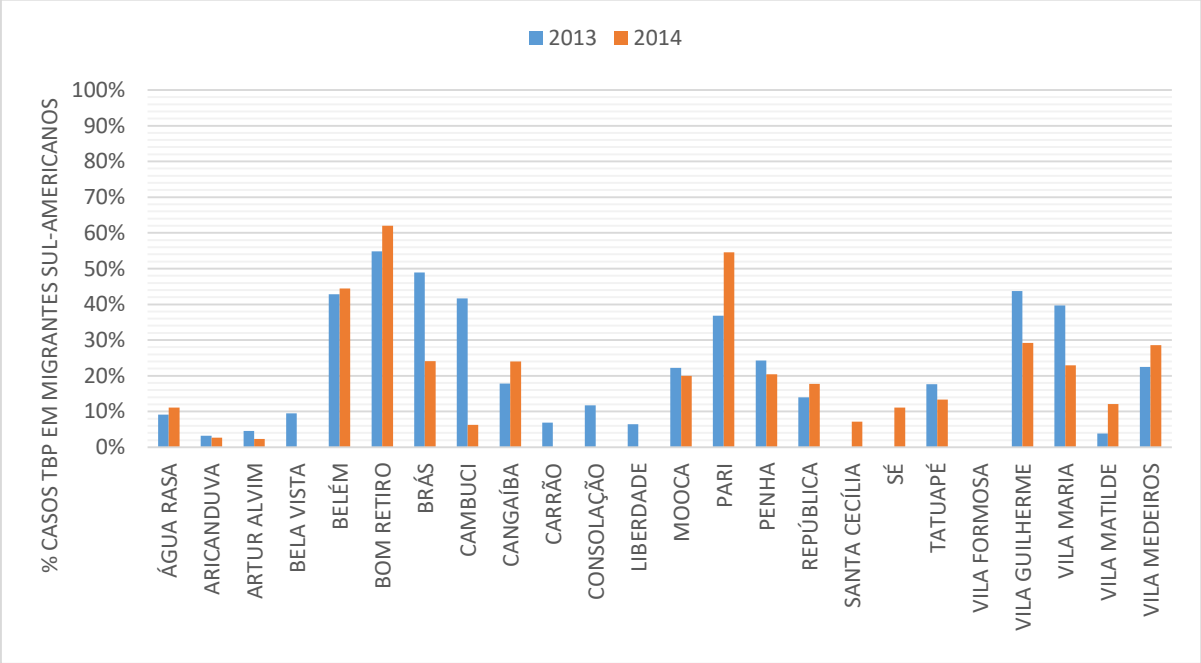


Fonte: SINAN-TB (2013-2014)

Nos anos de 2013 e 2014, a incidência de TBP variou consideravelmente em alguns dos distritos estudados, principalmente nos de maior incidência de TB. Na Figura 8 oberva-se a porcentagem de casos de TBP entre migrantes sul-americanos nos distritos estudados. A porcentagem de sul-americanos variou entre 0 e 55%, em 2013, e entre 0 e 62%, em 2014, nos distritos estudados, o que reflete, potencialmente, a distribuição de migrantes vivendo em cada um dos distritos estudados. A porcentagem desses pacientes com diagnóstico confirmado por cultura

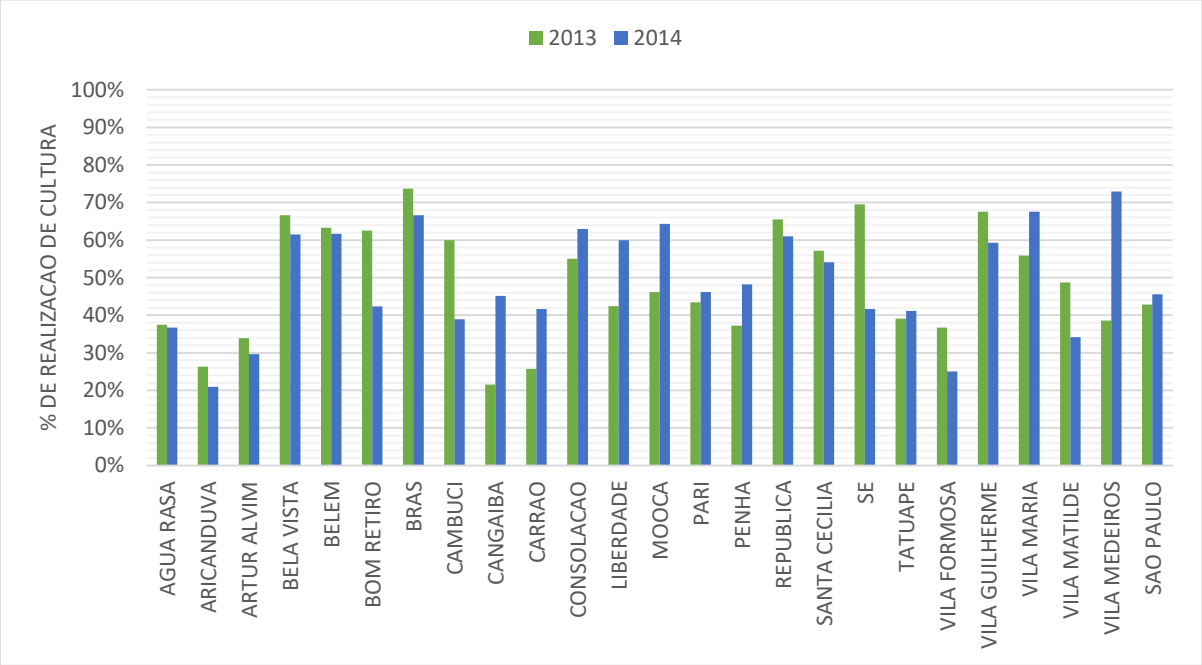
de escarro varia também consideravelmente entre os distritos (Figura 9), com alguns possuindo menos de 30% dos casos de TBP com cultura de escarro realizada. Essa solicitação não homogênea de cultura de escarro pode impactar na disponibilidade de isolados para os ensaios de epidemiologia molecular. Dados adicionais das figuras 7, 8 e 9 encontram-se na tabela 2 (APÊNDICE A).

Figura 8. Porcentagem de casos novos de TBP entre migrantes sul-americanos de acordo com distrito estudado. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.



Fonte: SINAN-TB (2013-2014)

Figura 9. Porcentagem de casos de TBP entre migrantes sul-americanos com diagnóstico confirmado por cultura de acordo com distrito estudado. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.



Fonte: SINAN-TB (2013-2014)

4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Compõem a população de estudo os indivíduos com TB pulmonar (TBP) que iniciaram o tratamento entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014, residentes nas áreas delimitadas pelas quatro SUVIS anteriormente descritas localizadas no MSP, nas quais a confirmação diagnóstica se fez por cultura bacteriana de escarro ou outro material biológico.

No Brasil, não se adota a cultura como critério de diagnóstico para todos os casos suspeitos, indicando-a somente para indivíduos que apresentam fatores de risco para TB-MR ou para aqueles que vivem em situação de vulnerabilidade, dentre eles os migrantes sul-americanos (Brasil 2011).

Por decorrência, a população de estudo foi formada por pacientes com TBP que iniciaram ou reiniciaram tratamento por falência do esquema terapêutico ou abandono do tratamento anterior; por recidiva; coinfecção TB/HIV; contato de caso de TB-MR; suspeita de resistência primária; grupos de maior risco de adoecimento (profissionais de saúde, população em situação de rua e populações institucionalizadas, migrantes de países com alta incidência de TB, profissionais de sistema prisional e privados de liberdade); casos de baciloscopia positiva após 60 dias de tratamento; indivíduos com doenças associadas à imunossupressão, diabetes mellitus e outras situações de risco (Prefeitura de São Paulo, 2011).

No MSP, a recomendação é de que os grupos citados tenham o exame de cultura realizados pelos laboratórios da rede municipal com encaminhamento do mesmo para o Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (IAL-SP) para identificação fenotípica e teste de sensibilidade. Para fins de pesquisa, o RFLP é realizado na rotina laboratorial em todos os pacientes com cepas multiresistentes.

Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os casos cujos isolados bacterianos tenham sido identificados como do complexo *Mtb* (CMT) e com caracterização molecular dos isolados por RFLP-IS6110.

Critérios de exclusão

Foram excluídos casos de mudança de diagnóstico de TB e os ocorridos em indivíduos de outra nacionalidade, que não brasileira ou sul-americana. Também

foram excluídos dois ou mais indivíduos cujos isolados apresentaram padrões de banda semelhantes, porém com número de bandas não discriminâveis pelo ensaio de RFLP-IS6110 (zero a quatro bandas).

4.5 ESTRATÉGIA DO ESTUDO

Os casos de TBP incluídos nesta pesquisa foram selecionados de uma base de dados secundários contendo informações dos pacientes com TBP notificados ao SINAN/TBWEB, com endereço de residência na área abrangida pelas SUVIS Sé, Mooca/Aricanduva, Penha e Vila Maria/Vila Guilherme. Foram estudados os casos notificados nos anos 2013 e 2014 pertencentes às populações vulneráveis e com risco aumentado para tuberculose multirresistente. Foram selecionados indivíduos com cultura de escarro, cujo isolado tenha sido devidamente identificado como do complexo CMT, com ou sem teste de sensibilidade.

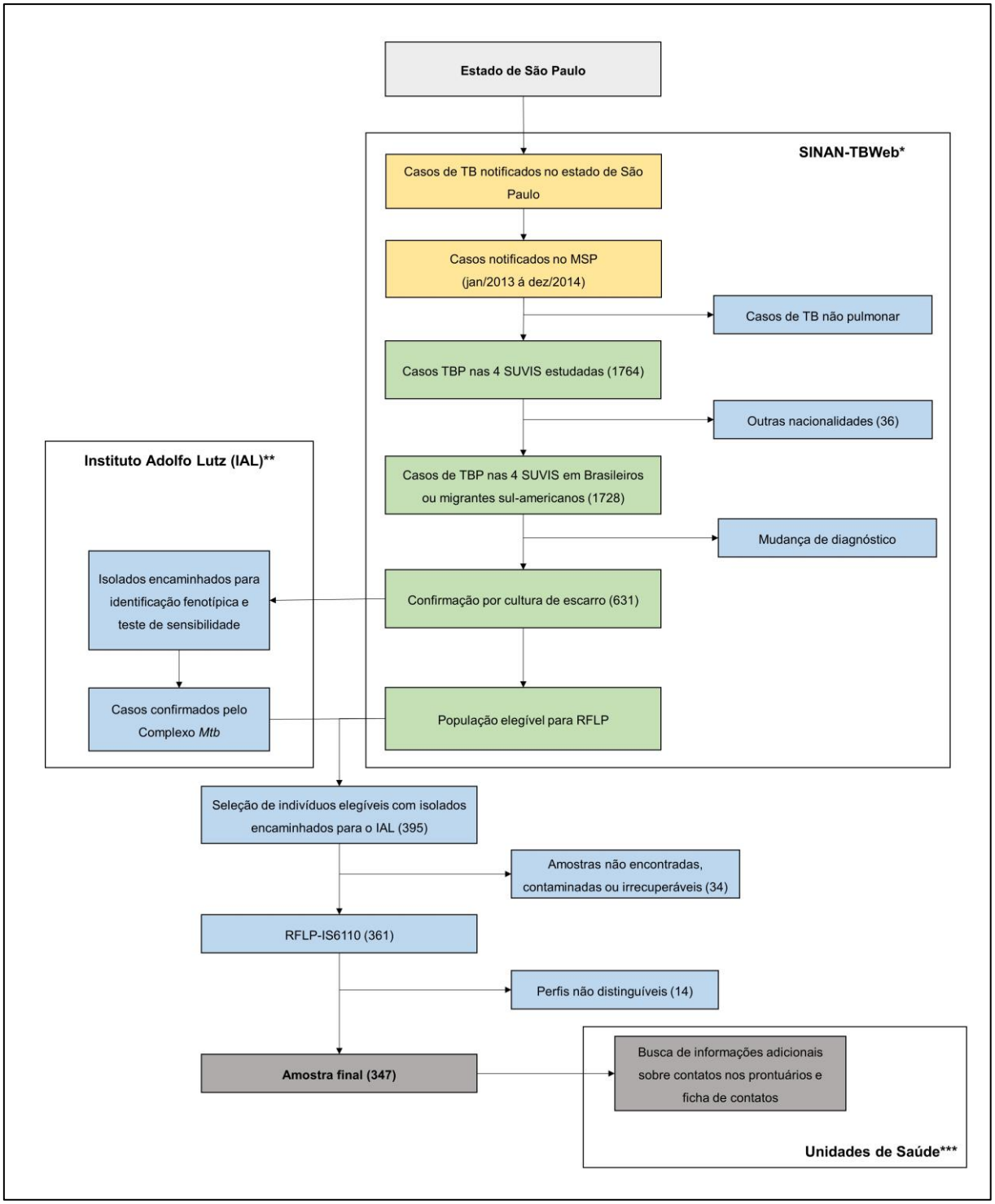
Este grupo estudado não representou o universo de casos de TB do MSP, no entanto, apresentou características ideais para um estudo exploratório para avaliação de *clusters* mistos, uma vez que os mesmos permanecem, em média, maior tempo na comunidade como indivíduos bacilíferos.

Foram selecionados os casos em indivíduos de nacionalidade brasileira e sul-americana, identificados pelo campo “nacionalidade” existente na ficha de notificação ou de acordo com a origem étnica dos nomes. Uma vez que a caracterização molecular de isolados multidroga resistentes já tinha sido realizada na rotina laboratorial, os isolados sensíveis, as monorresistentes ou aqueles sem dados sobre resistência disponíveis foram caracterizadas por RFLP-IS6110.

Para todos os indivíduos pertencentes a amostra, buscaram-se informações complementares do paciente e seus contatos utilizando o preenchimento do questionário 1 (um). O mesmo foi preenchido pelo pesquisador responsável nas Unidades de Saúde onde os mesmos realizaram tratamento. Foram utilizadas informações dos prontuários dos pacientes ou das fichas de comunicantes.

A Figura 10 mostra a seleção da amostra com as fontes de dados utilizadas. Outras fontes de dados utilizadas para análises descritivas compreenderam as do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) para dados sociodemográficos e da Fundação IBGE para dados censitários dos distritos estudados.

Figura 10. Fluxograma da estratégia de estudo.



* Programa Municipal de Controle da Tuberculose para acesso à base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/TBWeb) (ANEXOS A), prontuários e ficha de comunicantes para coleta de dados individuais (ANEXO B)

** Instituto Adolfo Lutz (IAL) para análise dos isolados bacterianos

*** Ficha de comunicantes do Programa Municipal de Controle da Tuberculose (ANEXO B) e Questionários estruturados, aplicados pelo pesquisador, para informações individuais complementares e informações sobre contatos (APÊNDICE B)

4.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

i. Sociodemográficas: idade, sexo, nacionalidade, etnicidade, escolaridade e ocupação;
ii. Fatores associados ao diagnóstico: local de descoberta do caso, tipo de caso, exame de baciloscopia, exame de raio X, tempo entre início dos sintomas e início do tratamento;
iii. Comorbidades: diabetes, doenças mentais, positividade para o HIV e outras doenças imunossupressoras.
iv. Outros fatores de risco: tabagismo, abuso de álcool, uso de drogas ilícitas;
v. Características do atendimento na unidade de saúde: tratamento supervisionado (DOT);
vi. Resistência antimicrobiana;
vii. Desfecho do tratamento;
viii. Presença de *clusters* (caracterização molecular);
ix. Contatos: número de comunicantes/contatos citados, com exame diagnóstico e com resultado diagnóstico.

4.6.1 Teste de sensibilidade e caracterização molecular dos isolados

Teste de sensibilidade

O teste de sensibilidade às drogas (TS) foi realizado utilizando-se o sistema MGIT 960 (Becton & Dickinson, Maryland, USA). Os tubos com meio de cultura líquido contendo as drogas isoniazida (H), na concentração de 0,1µg/ml, e rifampicina (R), na concentração de 1,0 µg/ml, e um tubo controle foram inoculados com suspensão bacteriana padronizada e incubados no equipamento BACTEC. Os testes foram lidos por método fluorométrico do sistema em intervalos de uma hora. Em casos de resistência a H ou R, o TS foi ampliado para as drogas estreptomicina (S), na concentração de 1,0 µg/ml, etambutol (E), na concentração de 5,0 µg/ml, e pirazinamida (P), na concentração de 100 µg/ml.

Os casos que apresentaram resistência a H e R com ou sem resistência a outra droga são definidos como MDR-TB (Brasil, 2008). Todos os isolados de *Mtb* processados no IAL são congelados a -70ºC em miçangas de vidro, como parte da rotina laboratorial.

Recuperação dos isolados e extração do DNA

A recuperação dos isolados de *Mtb* foi realizada por semeadura das miçangas de vidro em meio Lowenstein Jensen (LJ), com adição de duas a três gotas de meio 7H9 ou MGIT, para fim específico deste trabalho para todos os pacientes sem perfil RFLP gerado no último ano. Os tubos foram incubados em estufa a 37ºC por duas a seis semanas até o crescimento de número suficiente de colônias para a extração de DNA. O DNA cromossomal foi extraído com uso de clorofórmio-álcool isoamílico e purificado com etanol 70% (ANEXO C).

As amostras utilizadas neste trabalho ficarão armazenadas por um período mínimo de cinco anos no IAL-SP.

Caracterização molecular por RFLP

Os perfis moleculares dos isolados foram obtidos pela técnica de RFLP-IS*6110,* realizada de acordo com método descrito por van Embden (1993). Todas as análises foram realizadas no Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses do IAL-SP com auxílio de pesquisadores desse Instituto (ANEXO C) (Ferrazoli 2001). A técnica consistiu na clivagem do DNA genômico bacteriano pela enzima de restrição *PvuII*, separação dos fragmentos de DNA por eletroforese em gel de agarose, transferência do DNA para uma membrana de náilon carregada positivamente (técnica de *Southern blotting)* e detecção com uma sonda de DNA complementar às sequências repetitivas IS*6110* com 245 pares de base (pb).

Os isolados que apresentaram perfis semelhantes com menos de seis cópias do IS*6110* foram excluídos da análise devido a indisponibilidade de realização da técnica de *spoligotyping* para diferenciação dos mesmos (Kamerbeek et al. 1997).

A comparação dos perfis obtidos por RFLP-IS*6110* foi realizada utilizando-se o Software Bionumerics (Versão 7.5, Applied Maths, Bélgica). Os perfis foram analisados pelo método *Dice* com 1% de otimização e 0,8% de tolerância e foram classificados de acordo com nomenclatura específica para aqueles com 100% de similaridade e os com diferenças em até uma banda. O método *Unweighted pair-group method with arithmetic average* (UPGMA) foi utilizado para construção do dendrograma (APÊNDICE C).

Os perfis obtidos no ensaio de RFLP foram classificados em: i) Isolados presentes somente em indivíduos brasileiros (*cluster* simples); ii) Isolados presentes somente em indivíduos de origem sul-americana (*cluster* simples); iii) Isolados

presentes em indivíduos brasileiros e de origem sul-americana (*cluster* mistos). Essa classificação foi repetida para 100% de similaridade e para perfis com diferenças em até uma banda, sendo criadas duas variáveis diferentes.

4.6.2 Coleta de informações de contatos

Utilizou-se o questionário 1 (um) para coletar dados sobre informações pessoais e da busca ativa dos contatos dos pacientes de TB estudados. Um único pesquisador coletou todas os dados, de forma que os critérios para extração dos mesmos foram bem delimitados, evitando potenciais vieses.

4.7 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

Tuberculose Pulmonar (TBP)

Foram definidos como TBP todos os casos notificados, confirmados por meio de cultura de escarro positiva, devidamente identificados como CMT no IAL de São Paulo, entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014, ocorridos no MSP.

Nacionalidade dos indivíduos

A nacionalidade dos indivíduos foi primeiramente definida como a descrita pelo SINAN/TBWEB. Devido ao grande número de valores faltantes (*missing values*) neste campo nacionalidade (APÊNDICE D), optou-se por considerar a origem étnica do nome de cada indivíduo para caracterizar a nacionalidade dos pacientes. Foram utilizados nomes de origem indígena para auxiliar na classificação[8] e o nome da mãe foi utilizado como apoio nessa definição. Para isso, a análise dos nomes foi realizada por dois pesquisadores separadamente, e os resultados discordantes foram acordados com um terceiro pesquisador.

Alcoolismo e uso de drogas

São considerados alcoólicos os indivíduos com distúrbios mentais ou comportamentais causados pelo uso de álcool, e drogaditos aqueles com transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas (geralmente ilícitas) e de outras substâncias psicoativas (CID-10). Usualmente o preenchimento dessas informações na ficha de notificação de TB é realizado pelo enfermeiro(a) ou técnico de enfermagem responsável pelo atendimento do paciente, de acordo com informações coletadas durante a consulta. Como não há critérios definidos para preenchimento dessas informações, deve-se ter a ressalva de que os dados são dependentes do julgamento dos profissionais de saúde. Dessa forma, é importante destacar que este preenchimento pode estar sujeito à subnotificação, já que casos de alcoolismo e drogadição leves podem passar despercebidos ao profissional de saúde.

[8] http://apellidosperuanos.wordpress.com/about/ e http://forebears.io/surnames

HIV

Foram considerados indivíduos com coinfecção TB/HIV aqueles que apresentavam sorologia positiva para o HIV no momento do diagnóstico da TB, notificados no sistema SINAN/TB. Uma vez que é recomendado que todos os indivíduos diagnosticados com TB sejam testados para o HIV, indivíduos com positividade para o HIV seguido do diagnóstico de TB foram considerados HIV positivos. Além disso, indivíduos diagnosticados com HIV, acompanhados por centros especializados, que apresentaram sintomas de TB e tenham sido diagnosticados para TB ativa também foram considerados HIV positivos (Brasil, 2013).

Pessoas vivendo em situação de rua

São consideradas populações em situação de rua o conjunto de pessoas que, temporária ou permanentemente, pernoita nos logradouros da cidade (praças, calçadas, marquises, jardins, baixos de viaduto), em locais abandonados, terrenos baldios, cemitérios e carcaças de veículos. Também foram considerados moradores de rua aqueles que pernoitam em albergues públicos ou de entidades sociais (Prefeitura de São Paulo, 2015).

Cluster

Foi considerado como *cluster*o conjunto de dois ou mais pacientes com TBP cujos isolados bacterianos possuíam padrão de bandas com 100% de homologia pelo ensaio de RFLP da região IS6110 ou com diferença em até uma banda.

Contatos

Foram considerados contatos do paciente de TB todos aqueles identificados com ao menos o primeiro nome (fornecido) pela equipe de saúde responsavel pelo tratamento. Foram utilizadas informações do prontuário dos pacientes, da “Ficha de comunicantes” do programa Municipal de Controle da Tuberculose (PMCT), e as existentes no sistema de notificação do PMCT (Sistema TBWEB). O preenchimento do questionário 1 (um) foi utilizado para coleta complementar de informações ao TBWEB.

4.8 CRIAÇÃO E MANEJO DA BASE DE DADOS

Os dados da base SINAN/TBWeb dos indivíduos selecionados para a pesquisa foram extraídos em três vezes: abril de 2014, abril de 2015 e setembro de 2015. A última extração foi realizada a fim de verificar o desfecho de tratamento dos pacientes do ano de 2014, sendo também utilizada como base final de trabalho. Os dados foram transferidos para o SPSS (IBM SPSS Statistics Desktop versão 21.0.0) e um dicionário de variáveis foi elaborado com descrição de cada uma delas.

Para fins deste trabalho, foi construída uma base dedicada no Software Bionumerics. Os resultados obtidos da caracterização molecular dos isolados de *Mtb* e os dados de resistência a drogas obtidos no laboratório do Instituto Adolfo Lutz foram inseridos no banco de dados e conferidos por duas pesquisadoras. Após finalização das análises dos perfis moleculares, os resultados foram inseridos no banco de dados epidemiológico. Após finalizada, essa base foi duplicada para inserção dos dados de campo.

Os dados coletados no campo foram inseridos na base por meio de dupla digitação dos questionários estruturados. Em seguida, foi realizada a fusão dos dois bancos de dados, sendo verificada a consistência dos mesmos. Eventuais inconsistências foram corrigidas utilizando os dados originais. O banco gerado foi exportado para o programa STATA (versão 14.1), utilizado para realização das análises estatísticas. Foi criado um dicionário de variáveis final com todas as variáveis.

4.9 ANÁLISE DE DADOS

Inicialmente realizou-se uma análise descritiva com o objetivo de verificar a validade da amostra estudada em relação à população de referência e compreender o comportamento da TB em pacientes brasileiros e migrantes sul-americanos. A análise descritiva da amostra em relação à população de referência comparou características sociodemográficas, condições de trabalho, diagnóstico, tratamento e desfechos, comorbidades e as características dos serviços de saúde onde estão inseridos, entre os grupos de pacientes brasileiros e migrantes sul-americanos.

Os dados foram apresentados na forma de tabelas. As variáveis categóricas (qualitativas) foram apresentadas na forma de seu número absoluto e porcentagem, enquanto as variáveis numéricas (quantitativas) serão apresentadas na forma de média e desvio padrão (DP). O software ArcGIS foi utilizado para a elaboração do mapa descritivo de incidência média da TBP por distrito do MSP para os anos 2013 e 2014, incluindo-se no mapa a porcentagem de casos em migrantes de origem sul-americana.

Para estimativa da transmissão recente da TB na população total estudada, utilizou-se neste trabalho o método N, considerando a proporção de *clusters* na amostra. Essa decisão foi baseada na proporção da população amostrada dentre o total de casos ocorridos na área e local de estudo. No caso deste trabalho, a utilização do método “N-1” iria gerar uma grande subestimativa da proporção real de casos devido à transmissão recente. Realizou-se a estimativa de transmissão recente baseada em *clusters,* utilizando 100% de similaridade e com até uma banda de diferença. Estimou-se a transmissão recente, utilizando ambos os critérios, para toda a população e para brasileiros e migrantes sul-americanos separadamente.

Dentre os casos agrupados em *clusters*, foi estimada a proporção de *clusters* mistos para a população total e para brasileiros e migrantes, separadamente. Utilizou-se a *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para verificar se clusters mistos estavam mais frequentemente presentes em migrantes sul-americanos se comparados com brasileiros.

Com o objetivo de verificar quais os potencias fatores associados a *clusters* mistos, dentre todos os *clusters* de *Mtb*, foi utilizada a OR e IC95%, estimada por meio da análise de regressão logística simples e múltipla. Foram analisadas como variáveis independentes as variáveis sociodemográficas, de diagnóstico e comorbidades dos

pacientes, separadamente para brasileiros e migrantes sul-americanos. O método *forward* foi utilizado para inserção das variáveis e obtenção do modelo final, ajustando para variáveis de controle ou com plausibilidade biológica.

Para verificar quais os fatores potencialmente associados à transmissão recente da TB, utilizou-se a análise de regressão logística simples e múltipla. Nesta análise, a variável dependente utilizada foi a presença de *clusters* (simples e mistos) em relação a indivíduos com perfis únicos. Foram analisadas como variáveis independentes as variáveis sociodemográficas, de diagnóstico e comorbidades dos pacientes. Estimou-se a OR bruta e ajustada para a presença de *clusters* para cada uma das variáveis. O método *forward* foi utilizado para obtenção do modelo final, ajustando para variáveis sexo e idade e demais variáveis potencialmente confundidoras. O modelo foi estratificado entre brasileiros e migrantes sul-americanos para verificar se a relação se mantinha constante para ambos os grupos. Para verificar o ajuste dos modelos finais foi utilizado o teste de Hosmer e Lemeshow.

Finalmente foi utilizada a Fração Atribuível Populacional (PAF) para estimar o impacto dos fatores associados na transmissão recente, após ajuste para as demais variáveis (OR ajustada).

4.10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como principal limitação desse trabalho, destaca-se a amostra de indivíduos disponível. Primeiramente estima-se que houve perda de indivíduos bacilíferos pela não solicitação de cultura desses pacientes e a uma amostragem de maior proporção de populações vulneráveis e com risco aumentado para tuberculose multirresistente. Dessa forma, estima-se que o número de *clusters* pode ser subestimado pela amostragem incompleta do universo de indivíduos doentes.

Outra limitação se deve à inexistência da nacionalidade específica dos indivíduos não brasileiros no sistema de notificação TBWEB. Apesar da grande parte dos indivíduos ser de origem boliviana ou peruana, outras nacionalidades sul-americanas foram possivelmente incluídas no estudo. A utilização dos resultados obtidos de acordo com país de origem poderia gerar inferências mais interessantes sobre políticas públicas para o controle da TB.

Muitos países de alta renda já realizam a caracterização molecular de *Mtb* por RFLP para o universo dos casos da doença nesses países, como parte da rotina de seus programas de controle da TB (Barniol et al. 2009; Kamper-Jørgensen et al 2012). Estudos avaliando transmissão da TB conduzidos nesses países amostraram quase a totalidade de casos ocorridos na área e período estudado. Tal amostragem não foi possível neste trabalho devido ao alto custo de solicitar cultura universal e caracterização molecular para o grande número de casos ocorridos no município de São Paulo anualmente. Dessa forma, outra limitação deste trabalho inclui a subestimativa do impacto da migração na transmissão da TB.

Apesar de encontrada uma grande quantidade de *clusters* na amostra, o número de indivíduos em *clusters* mistos e a grande soma de valores faltantes para algumas das variáveis de interesse impossibilitaram as análises ajustadas para os fatores associados à presença de *clusters* mistos. Da mesma forma, a análise de fatores associados a *clusters*, simples ou mistos, teve poder diminuído pela presença de grande número de valores faltantes na base de dados do SINAN/TBWEB.

Utilizando os dados disponíveis até a finalização desta tese, não foi possível estabelecer o tamanho da população de referência sul-americana, devido à incerteza do número de migrantes estrangeiros vivendo nos distritos estudados. Desta forma, não é possível estimar a incidência da tuberculose nessa população. Por fim, uma vez

que a migração nos distritos do MSP e a incidência da TB se constituem de forma distinta, os dados obtidos no presente estudo não podem ser generalizados para todo o município.

4.11 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 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi avaliado inicialmente pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública – COEP/FSP/USP (636079, 661291,1368306), Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde do Estado de São Paulo (CEP/SMS) (690856, 1368470) e Comitê de Ética do Instituto Adolfo Lutz-São Paulo (IAL-SP) (815608, 1392695). Em emenda posterior, o projeto também foi avaliado pelo Instituto Emílio Ribas (1462570) e pelo Centro de Referência em HIV/AIDS (1418080) para coleta de informação de prontuários (ANEXO D1 a D5).

A pesquisa não incluiu coleta de material biológico especifica para esse fim, não alterando a rotina de atendimento clínico, de diagnóstico ou de tratamento das Unidades de Saúde selecionadas para o estudo. Foi utilizada neste trabalho a base de dados secundária do SINAN/TBWEB e do Instituto Adolfo Lutz para a seleção dos indivíduos do estudo. O uso dessas bases subsidiou a coleta de dados complementares dos pacientes e de seus contatos (Questionário 1), bem como a análise molecular dos isolados bacterianos. Somente foram analisados isolados dos exames de cultura bacteriana dos pacientes, armazenados no IAL-SP. Os ensaios de RFLP foram realizados no laboratório do IAL-SP.

Os autores da pesquisa assumiram responsabilidade sobre todas as informações coletadas, de modo a proteger a confidencialidade dessas informações durante e ao término do estudo. Os autores também assumiram o compromisso de divulgar os resultados do presente estudo, independentemente do tipo de conclusão, por meio de relatórios enviados às unidades interessadas, de artigos científicos e por meio desta tese de doutorado.

5. RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1 - MIGRATION TO MIDDLE-INCOME COUNTRIES AND TUBERCULOSIS- GLOBAL POLICIES FOR GLOBAL ECONOMIES.

Julia M. Pescarini*[1,2], Laura C. Rodrigues[2], M. Gabriela M. Gomes[3] e Eliseu A. Waldman[1].

Submetido para *Globalization and Health* em 27/05/2016

Filliation:

[1] Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, Brazil.

(Av. Dr. Arnaldo, 715. 01246-904 São Paulo, SP, Brazil)

[2] Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom.

(Keppel St, London WC1E 7HT. United Kingdom)

[3] Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom

(Pembroke Place. Liverpool L3 5QA UK. United Kingdom)

[4] CIBIO-InBIO, Centro de Investigacao em Biodiversidade e Recursos Genéticos, Universidade do Porto, Portugal.

(Rua Padre Armando Quintas, nº 7. 4485-661 Vairão. Portugal)

[5] Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, Brazil.

(R. do Matão, 1010 - Vila Universitária, São Paulo - SP, 05508-090, Brasil)

***Julia M Pescarini **(Corresponding Author)**

juliapescarini@gmail.com.br

55 11 30617109

Laura C. Rodrigues

laura.rodrigues@lshtm.ac.uk

M. Gabriela M. Gomes:

gabriela.gomes@lstmed.ac.uk

Eliseu A. Waldman:

eawaldma@usp.br

Abstract

Background

International migration to middle-income countries is increasing, and health consequences, in particular increases in the transmission of tuberculosis, need to be considered. Migration and tuberculosis (TB) is already a matter of concern in high income countries and targeted screening of immigrants for active and latent TB infection is the main strategy to manage risk and minimize transmission. In this paper we discuss some aspects of TB control in the face of migration, in the context of middle-income countries, together with the prospect of responding with equitable and comprehensive policies.

Main body

TB rates in middle-income countries remain disproportionally high among the poorest and most vulnerable groups in large cities, where most migration is concentrated. Policies that tackle immigrant TB in high-income countries may be inadequate for middle-income countries where the socio-economic and cultural contexts are different. The best TB control strategy will take into account the characteristics of middle-income countries and the complexity of tuberculosis as a disease of poverty. Intersectoral, social protection policies, such as cash-transfer programs, help to reduce poverty and to improve health in vulnerable populations. We discuss the option of developing new strategies or improving old ones such as contact tracing and active and latent TB screening as an ‘add on’ to the existing health guidelines of conditional cash transfer programs. We also discuss how this might increase health among both poor migrants and the local-born population. Middle-income countries should recognise immigrants as a vulnerable social group, and lead cooperation efforts between sending and receiving countries for the mitigation of poverty and prevention of disease in this group.

Conclusions

Middle-income countries have lengthy experience of sending emigrants overseas. However, receiving large migrant communities in their societies is a relatively new and increasing phenomenon and it is time to set comprehensive goals to improve health among these communities. Conditional cash transfer policies with TB screening and strengthening of DOTS are some approaches that could be considered. Reducing life- and health-inequality among migrants should be incorporated in concerted actions to meet TB targets.

Key words: Tuberculosis, migration, health equity, low- middle-income countries.

Background

Tuberculosis (TB) has declined significantly in the 20th century worldwide, but HIV and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) have had drastic effects in some of the poorest countries.[1,2] TB is still highly concentrated among vulnerable[A] populations and specific groups such as the homeless, people living with HIV (PLHIV), prisoners and migrants. It was a century of reawakening concerns about TB control and rebuilding strategies for the next decades.

Incidence and mortality of TB is now low in most high-income countries, with TB risk being disproportionally high among migrants from high burden countries - up to 80% of cases reported in some receiving countries.[3] Migrants from high burden TB countries usually have a higher proportion of latent TB infection (LTBI) and increased risk of disease reactivation, leading to higher rates of active TB and the potential for transmission to local communities. Migrants are often a hard to reach group, which poses one of the major challenges for TB control in high-income countries.

In the last 15 years, the economic development of middle-income countries, especially the BRICS (Brazil, Russia[B], India, China, and South Africa),[1] has led to an increase in health spending and a strengthening of primary care services.[4] Many regions have either achieved or made gains in achieving the TB-related Millennium Development Goals,[1] but in contrast to the developed world, in some countries TB rates have remained high due to continued poverty and poor living conditions.[5]

Most South-American countries have robust TB control programs, but inner-city populations often live in areas of deprivation with high unemployment rates, and high rates of TB-related morbidity and mortality.[1] This is common even in countries with sound economic progress such as Argentina, Brazil and Chile, which attract a high number of regional migrants from other middle-income countries.[6–8] We suggest that migration and TB control strategies in middle-income countries need to be further investigated taking this context into consideration.

Migration, vulnerability and TB

As part of economic globalization, since the 1980s, there has been an intensification of migration; South-South[C] migration now forms 36% of total migration, a magnitude similar to South-North migration.[9] Refugees from conflict areas and

natural disasters are highly visible in the media, but half of the migration stock (106 million) are international labour migrants who may live in an irregular situation in the receiving country.[9] Violence, labour exploitation and sexual harassment are frequently reported as occurring during the migration journey and in the country of destiny.[2,9] Stressful conditions and social vulnerability can contribute to the development of non-infectious and infectious diseases in migrants, including potential TB infection or LTBI reactivation.[10,11]

Host societies are increasingly concerned about the social and economic impact of migration, including the potential effects on morbidity and mortality and the burden on health care services (especially when accurate migration data are not available).[9] The recent international financial crisis and austerity policies in the developed world have accentuated social inequities and affected migrants disproportionately.[10]

Migration in middle-income countries is generally directed to major cities.[12,13] Migrants are more likely to settle in very low-income inner-city neighbourhoods with the greatest TB burden and some migrant groups often face more poverty, vulnerability and social exclusion than native communities living in the same areas.[14] In this context of big cities of middle-income countries with large inequalities and high proportions of HIV, homeless individuals and drug users,[1,15] migrants add a new risk group for TB development that needs to be targeted.

Tuberculosis control among migrants

Screening for active and latent TB infection

Since the 1980s in high-income countries the main strategy to reduce the burden of TB and the risk of TB transmission was to screen migrants for TB: migrant screening for LTBI is estimated to prevent many new TB cases,[16] potentially reducing the risk of transmission in the community whereas screening for active TB is thought to prevent more severe forms of TB and reduce treatment costs.[17] There is no consensus on the most appropriate screening strategy: screening for active TB and/or LTBI; screening pre-arrival, post-arrival or in the community; using Chest X Ray (CXR) and/or IGRA.[3] The cost-effectiveness of each screening strategy is determined by the TB epidemiology of the country of origin.[11]

The strategies for TB control in migrant populations in middle-income countries are poorly discussed in the literature. TB control in middle-income countries is more

complex due to multifaceted problems such as poverty, inequality and higher infectious disease rates in the locally-born population. It is known that the prevalence of LTBI is likely to be higher in low- and middle-income countries than in high-income countries. In Brazil, active and latent TB screening is only suggested for contacts of TB patients, for HIV positive individuals, the homeless or prisoners (and treatment for LTBI is not always recommended).[18] The prevalence of LTBI was estimated to be 60% among those in contact with TB patients living in urban areas.[19] In comparison with high-income countries, screening for active TB and even LTBI in migrants in low- and middle-income countries is likely to be less sensitive as the incidence in migrants might be no higher than in some poor inner-city populations.[6,20] So, including migrants from high-incidence TB countries in risk groups targeted for screening must be considered if other subgroups are also included.

Another aspect to consider is that targeting migrants may have a discriminatory effect. Moreover, undocumented migrants may not respond to these policies for fear of detection and criminal conviction or expulsion.[21] To overcome potential resistance to screening, free treatment and hospital admissions for TB cases among migrants must be guaranteed, regardless of immigration status.[22]

Tuberculosis diagnosis and treatment among migrants

TB-related Millennium Development Goals have brought substantial improvements in implementation of free diagnosis and treatment for TB.[1] It was suggested that adding an intensive screening of household contacts of TB patients for active or latent TB infection to Direct Observation of Therapy (DOT) would reduce by 15% the TB incidence after 5 years in Brazil.[19] This further suggests that implementing existing tools might be effective in improving TB diagnosis and treatment in high-risk groups including migrants.

Free TB diagnosis and treatment has been implemented among migrants in many high-income countries, but accessing the health system can be especially difficult. Migrants face many social and cultural barriers to accessing treatment and sometimes prejudice from healthcare workers.[10]

Although the proportion of cases of TB among migrants in middle-income countries is unknown, we expect that for now they still account for a small proportion. Migration to large urban centres i.e. from South-America or Asia has a potential impact on the quality of the health assistance provided and the capacity of health professionals

to assist migrants; at the moment the magnitude of such an impact is poorly understood. Policies of free and universal access to health, ensuring access for migrants, has been a determining factor for health equity promotion among South American migrants in large urban centres.[20]

Mathematical models have been increasingly used to understand the transmission of TB and the health and economic impact of new tools and strategies for TB control. [23] Heterogeneity in TB incidence between risk groups or hotspots of disease have been suggested as playing an important role in maintaining disease transmission, revealing that control measures will have a restricted impact if inequalities are maintained.[7,24]

Social protection policies

Cash transfer programs have been successfully implemented in several high-, middle- and low-income countries in the past decade. These programs are usually integrated into education and health care policies. As an example, the Brazilian conditional cash transfer program 'Bolsa Família'[25] provides families who have a per capita monthly income below USD 50 with a monthly stipend per child under 18. This is conditional on children attending school and family members seeking preventive care. This policy has had a positive impact on the nutrition and food security of families, maternal and child mortality, utilization of health care services and social determinants of some infectious diseases such as leprosy and TB.[25–27]

In middle-income countries with marked social inequalities like Brazil, control strategies will be more successful if they take into account the intricacies of TB placing control policies within the broader context of health care. Despite the contrast between public policies to promote social and health equity in Brazil and the circumstances in other middle-income nations, we believe that social protection policies must incorporate TB control strategies and a migration-related component. Migrants' socio demographic aspects, TB morbidity and mortality, and migratory patterns specific to each country must be taken into account.

The advantages of an intersectoral approach to control TB among migrants

The United Nations post-2015 agenda established more ambitious health targets and called for intersectoral policies. Since TB is a disease of poverty, predominantly affecting people living in large cities, and recognizing the wide

heterogeneity existing between middle-income countries and source countries of migrants, from labour migrants to refugees, it is key to establish TB control programs alongside intersectoral public policies that promote social equity. Conditional cash transfer programs integrated into active TB screening and strong contact tracing could have a positive impact on TB control among the poorest and most vulnerable populations.

Cooperation and technology transfer among the BRICS and other low- and middle-income countries would also benefit the control of neglected diseases.[28] We can cite the example of agreements for cooperation and technology transfer between these countries, for the control of neglected diseases and cooperation agreements, which point to greater integration and cooperation in sharing innovations applied to the production of health inputs for TB control programs.[28] Some technical agreements mediated by PAHO/WHO in the context of South-American countries have been given support to improve primary health care programs in Paraguay and in the Andes regions.[29]

These notable initiatives could be expanded to include more specific targets or be an example to other South-South cooperations when improving health care is not sufficient to guarantee equity in access for migrants. New TB cases might not be prevented in the absence of initiatives for poverty reduction and early disease diagnosis among migrants. Moreover, scarce health resources available in middle-income countries might disrupt established health policies if migration increases demand and intersectoral policies are not planned.

Conclusions

Middle-income countries have been facing the same phenomena as those faced by high-income countries in past decades: labour migration to big cities. With high inequalities, big cities from middle-income countries must prepare to deal with the health of incoming migrants, building on the reverse experience of being primarily a source of emigration to more developed regions. In this context, TB control policies must address social and health inequality, taking into account both migrants and native vulnerable groups in these countries. Conditional cash transfer policies, TB screening and strengthening of DOTS must also include migrants. Finally, knowing that migration flows largely take place within or between neighbouring regions,[30] the use of innovative control measures, integrated with intersectoral and international policies are crucial for

TB control and must be prioritized in regional agreements. Sending and receiving nations should channel their efforts to further integrate their health policies.

Declarations

List of abbreviations

TB – Tuberculosis

HIV - Human Immunodeficiency Virus

PLHIV – Person living with HIV

MDR-TB – Multidrug resistance tuberculosis

LTBI – Latent tuberculosis Infection

BRICS –Brazil, Russia, India, China, South-Africa

CXR - Chest X Ray

IGRA – Interferon Gamma Release Assay

DOT – Directly Observed Therapy

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

Not applicable

Competing interests

Authors declare no competing interests.

Funding

JMP and EAW are funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) of Brazil. MGMG is was supported by FCT and CAPES (Science without Borders).

Authors' contributions

JMP and EAW conceptualized and wrote the manuscript. LCR and GG made substantial contributions to the discussion, writing and editing of this manuscript. All authors have read and approved the final version of this manuscript.

Acknowledgements

None.

Authors information

JMP is an infectious diseases epidemiologist and is currently working on tuberculosis transmission in Sao Paulo, Brazil. She is affiliated to School of Public Health/Faculdade de Saúde Pública of Universidade de São Paulo and to the London School of Hygiene and Tropical Medicine. LCR is an infectious disease epidemiologist, Professor at the London School of Hygiene and Tropical Medicine. MGMG is a Professor at the Liverpool School of Tropical Medicine and is also affiliated to CIBIO-InBIO in Portugal and to the Instituto de Matematica e Estatistica of Universidade de São Paulo, Brazil. EAW is an infectious disease epidemiologist, Professor at School of Public Health/Faculdade de Saúde Pública of Universidade de São Paulo. He is associate editor of several Brazilian journals and a member of the Committee of Brazilian National Surveillance System evaluation.

Endnotes

(A) Although difficult to define, vulnerable groups include communities more vulnerable to conflicts, health conditions or economic shocks: people living in extreme poverty or socially excluded individuals, migrants, or specific populations such as children, women and people with disabilities. (B) Russia is part of the BRICS group though it has been classified as high-income since 2013. (C) Among a variety of definitions, “South” generally denotes low- to middle-income countries while “North” refers to high-income countries.

References

1. WHO. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization. 2015.

2. UNDP. Human Development Report 2014. Sustaining Human Progress: Reducing Vulnerabilities and Building Resilience. New York: United Nations Development Programme. 2014.

3. Alvarez G, Gushulak B, Rumman K. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates. BMC Infect Dis. 2010. 11:3.

4. Rao KD, Petrosyan V, Araujo EC, McIntyre D. Progress towards universal health coverage in BRICS: translating economic growth into better health. Bull World Heal. Organ. 2014. 92(6):429–435.

5. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: Social and environmental context, policies, interventions, and research needs. Lancet. 2011.

377(9780):1877–1889.

6. Riley LW, Ko AI, Unger A, Reis MG. Slum health: diseases of neglected populations. BMC Int Heal. Hum Rights. 2007. 7:2.

7. Dowdy DW, Golub JE, Chaisson RE, Saraceni V. Heterogeneity in tuberculosis transmission and the role of geographic hotspots in propagating epidemics. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012. 109:9557–9562.

8. Ritacco, V. The Situation of HIV/Mycobacterium tuberculosis Co-Infection in South America. Open Infect. Dis. J. 2011. 5, 81–88.

9. IOM. World Migration Report 2013. Migrant well-being and development. Genava: International Organization for Migration. 2013.

10. Hemminki K. Immigrant health, our health. Eur J Public Heal. 2014. 24(S1): 92–95.

11. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. BMC Med. 2016.14(1):1–10.

12. IOM. South America: The regional migration context. International Organization of Migraion. Regional Office for South America. 2016. Available at: https://www.iom.int/south-america. (Accessed: 1st February 2016).

13. Strand M, Xiaobing W, Xiaoqin D, Lee K, Wang A, Yanqing L, et al. Presence and awareness of infectious disease among Chinese migrant workers. Int. Q. Community Health Educ. 2007. 26(4):379–395.

14. Silveira C, Carneiro Junior N, Ribeiro MCS de A, Barata R de CB. Living conditions and access to health services by Bolivian immigrants in the city of São Paulo, Brazil. Cad. Saude Publica. 2013. 29(10):2017–2027.

15. UNAIDS. The Cities Report 2014. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2014.

16. Panchal RK, Browne I, Monk P, Woltmann G, Haldar P. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study. Thorax. 2014. 69(4):354–362.

17. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SNJ, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2010. 35(6):1336–1345.

18. Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasilia: Ministerio da saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2011.

19. Cavalcante SC, Durovni B, Barnes GL, Souza FBA, Silva RF, Barroso PF, et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010. 14(2): 203–209.

20. Martinez VN, Komatsu NK, Figueredo SM, Waldman EA, De Figueredo SM, Waldman EA. Equity in health: tuberculosis in the Bolivian immigrant community of Sao Paulo, Brazil. Trop Med Int Heal. 2012. 17(11):1417–1424.

21. Coker R, Bell A, Pitman R. Tuberculosis screening in migrants in selected European countries shows wide disparities. Eur Respir J. 2006. 27(4):801-7.

22. Chemtob D, Srour SF. Epidemiology of HIV infection among Israeli Arabs. Public Health. 2005. 119(2):138–143.

23. Zwerling A, White RG, Vassall A, Cohen T, Dowdy DW, Houben RMGJ.. Modeling of novel diagnostic strategies for active tuberculosis - A systematic review: Current practices and recommendations. PLoS One. 2014. 9(10): e110558.

24. Gomes MGM, Barreto ML, Glaziou P, Medley GF, Rodrigues LC, Wallinga J, *et al.* End TB strategy: the need to reduce risk inequalities. BMC Infect. Dis. 2016. 16(1):1–4.

25. Rasella D, Aquino R, Santos CAT, Paes-Sousa R, Barreto ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. Lancet. 2013. 382(9886):57–64.

26. Boccia D, Hargreaves J, Lonnroth K, Jaramillo E, Weiss J, Uplekar M, et al. Cash transfer and microfinance interventions for tuberculosis control: review of the impact evidence and policy implications. Int J Tuberc Lung Dis. 2011. 15:S37–49.

27. Nery JS, Pereira SM, Rasella D, Penna ML, Aquino R, Rodrigues LC, et al. Effect of the Brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. PLoS Negl Trop Dis. 2014. 8(11):e3357.

28. Cashwell A, Tantri A, Schmidt A, Simon G, Mistry N. BRICS in the response to neglected tropical diseases. Bull World Heal. Organ. 2014. 92(6):461–462.

29. PAHO. Cooperação Técnica entre Brasil e Paraguai para a implantação do Programa Saúde da Família no Paraguai. Brasilia: Organização Pan-Americana da Saúde/Pan-American Health Organization. 2013.

30. Abel GJ, Sander N. Quantifying global international migration flows. Science. 2014. 343(6178):1520-2.

5.2 ARTIGO 2 - MIGRATION AND TB TUBERCULOSIS TRANSMISSION IN MIDDLE-INCOME COUNTRIES: A STUDY IN SAO PAULO, BRAZIL.

Julia M Pescarini[1,3]*, Vera Simonsen[2], Lucilaine Ferrazoli[2], Laura C Rodrigues[3], Rosangela S. Oliveira[2], Eliseu A Waldman[1&], Rein Houben[3,4&]

[1] Faculdade de Saúde Pública. Universidade de Sao Paulo. São Paulo, Brazil
[2] Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, Brazil
[3] Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK
[4] TB Modelling Group, TB Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

*Corresponding author:
E-mail: juliapescarini@gmail.com

[&]Joint Senior Authors: These authors contributed equally to this work.

Abstract

Background

The role of migration as a driver of tuberculosis (TB) transmission has been a major concern in high-income countries. Little is known about the impact of growing migration on tuberculosis transmission in middle-income countries. We studied the contribution of South-American migrants to tuberculosis transmission in Sao Paulo, Brazil.

Methods

A sample of cases of pulmonary TB from Sao Paulo, Brazil, diagnosed between 2013 and 2014, was typed using IS6110-RFLP. Cases were considered part of the same transmission chain ('cluster') if the DNA-fingerprint of isolates of tuberculosis from the cases were identical or had one band difference. Clusters were considered mixed if they included isolates from both Brazilian and South-American migrants. Epidemiological data were obtained from Municipal and State Health Departments.

Results

Our sample had isolates with fingerprints from 347 individuals of which 76.4% were Brazilians and 23.6% South-American migrants, representing 19.3% and 24.5% of all TB cases in each group in the study area. Fifty-one percent of Brazilians and 47% of South-American migrants were part of a cluster (OR=0.71, 95%CI=0.43-1.17). Fifty clusters were identified, of which 11 were mixed. Mixed clusters represented 28.1% of all clustered cases. South-Americans migrants were more likely involved in mixed clusters than Brazilians (OR=6.05, 95%CI=2.57-14.26) but more mixed clusters had predominance of Brazilians.

Conclusions

Our results provide strong evidence for TB transmission occurring between Brazilians and South-American migrants; the results are consistent with transmission in both directions.

Key-words: Tuberculosis, molecular epidemiology, transmission, migration, middle-income; disease control.

Background

Tuberculosis (TB) rates in high-income countries are often driven by migration from countries with a higher TB burden, which can account for up to 80% of the total TB burden [1]. As a consequence, migrants used to be seen as source of transmission to the local-born population [2, 3]. However, molecular research from high-income countries showed that transmission from migrants to the local-born population is often limited [4]. As former high burden countries in the Global South grow economically and make progress in TB control, they are facing a similar challenge through increasing South-South migration [5].

While the World Health Organization (WHO) End TB Strategy recognizes migrants as one of the vulnerable populations that need to be targeted [6], many middle-income countries do not have specific TB policies for internal or external migrants [7-9]. For these policies to change, evidence is needed to establish whether migration is contributing to the TB burden in middle-income countries and to ongoing transmission among the local population.

Tuberculosis molecular epidemiology studies can estimate the amount of cases due to recent transmission between local-born and migrant populations (cross-transmission) [4, 10]. Results from high income countries suggest that cross-transmission is bidirectional, limited and has wide variation among study settings [11-14]. There is little evidence available from middle-income countries [16, 17], where *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb)* transmission between migrants and local-born might be more pronounced because of increased mixing through cultural proximity and social integration [15].

No work has been done in South America, where regional migration is characterized by a young, healthy and more feminized labour migration, directed towards large urban centres in Argentina, Brazil and Chile [18]. While regional migration in South-America can contribute to more social integration, the vulnerability of migrants can be enhanced by the already poor social context of middle-income countries [19,20]. The vulnerability of the local-born population and the context where migrants are placed might contribute to more TB transmission than the evidenced transmission in high-income countries [4, 15].

The aim of this study was to investigate the presence of TB cross transmission between South-American migrants and Brazilians in the city of Sao Paulo, which sees

a high TB burden among migrants, and consider how it contributes to ongoing *Mtb* transmission in the general population.

Methods

Population and Sample definition

Sao Paulo is one of the largest cities in South America, with 11.5 million inhabitants. The city attracts migration flows predominantly from Brazil and other South American countries. The number of TB notifications among South American migrants has increased in the last ten years [21]. The majority were Bolivian migrants, which account for almost half of the notified cases in some city districts [21].

TB notification is mandatory in Brazil and the health system guarantees access to free and universal healthcare services, irrespective to their country of origin [8]. In the absence of reliable information on the total number of migrants resident in each district, we focussed on districts with the highest absolute number of cases of TB among South-American migrants. To capture a wider geographical area in which transmission may have occurred, we included all TB cases from the four Administrative Regions that contained the selected districts (see Figure 1). The yearly mean TB incidence for 2013 and 2014 in the city was 38.8/100,000 person-year and the proportion of new cases of South-American origin ranged from 14% to 30% in each studied Administrative Region.

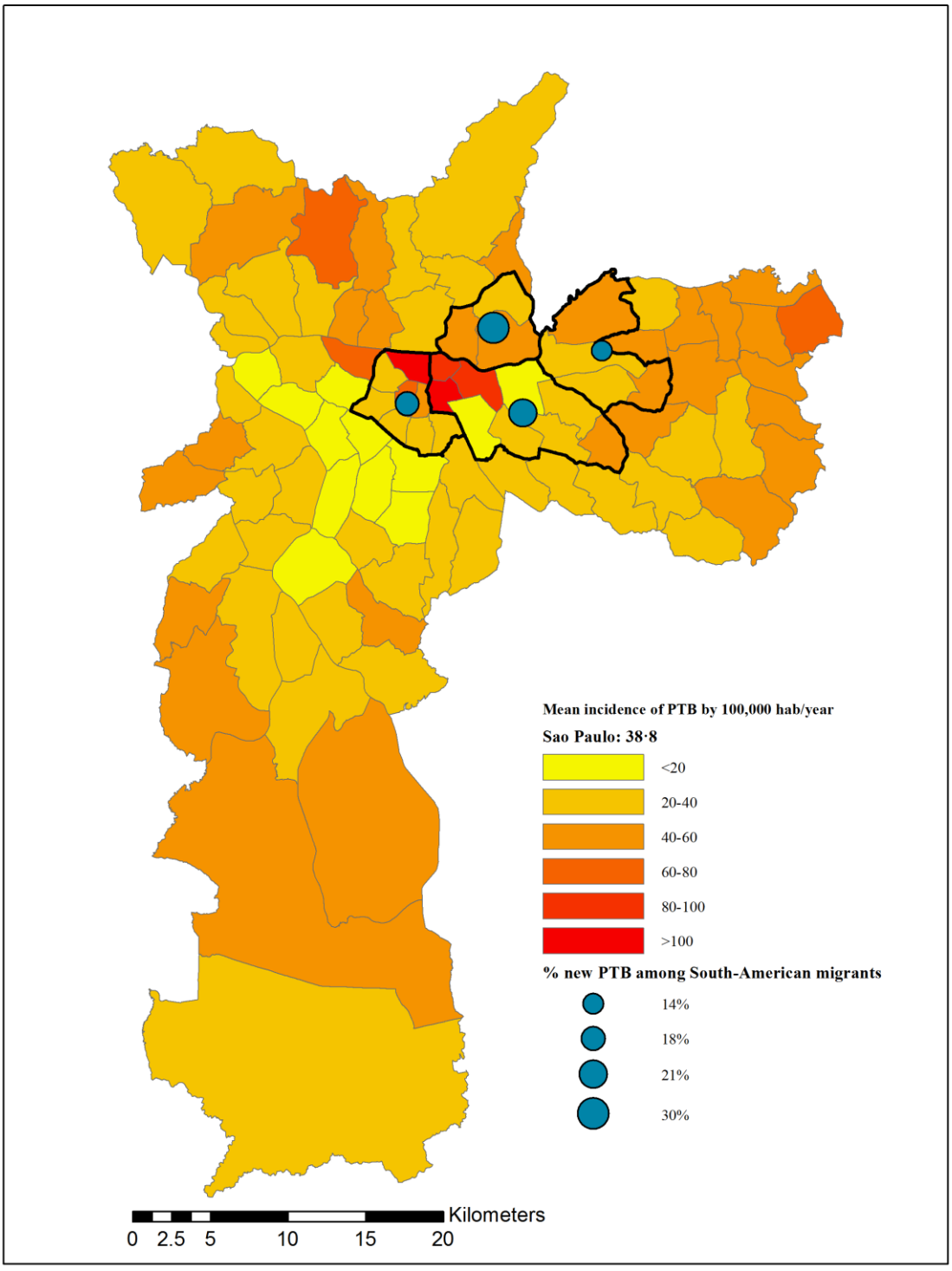


Figure 1: Yearly mean incidence of pulmonary tuberculosis (PTB) among residents in the city of Sao Paulo for 2013/2014 and percentage of South-American migrants in the four studied Administrative regions.

The Brazilian TB Control Programme recommends confirmation by culture, phenotypic identification and drug sensitivity test for TB in high-risk groups such as people living with HIV (PLHIV), drug users, 'vulnerable population' or other high risk groups for multi-drug resistance (MDR-TB) [8]. Although the guidance does not specify which groups should be considered as part of the 'vulnerable populations', in Sao Paulo, migrants from South-American countries are included [22]. Confirmation by culture is encouraged, but not mandatory, for people outside these groups. Only TB patients with a culture available could be included for RFLP identification.

Our reference population was all pulmonary TB cases in residents of the four selected Administrative Regions. All culture-positive pulmonary TB cases sent to the Institute Adolfo Lutz of Sao Paulo (IAL-SP) State reference laboratory for *Mycobacterium tuberculosis complex* (*Mtb*C) confirmation or drug susceptibility test between 1st January 2013 and 31st December 2014 were eligible for the study. We typed all available isolates, but excluded migrants from outside South-America. If individuals had more than one sputum sample typed, we only included the first available sample.

Data collection

Socio-demographic, clinical and epidemiological data were obtained from the São Paulo tuberculosis control program database (TBWEB) and molecular data were obtained from the IAL-SP State reference laboratory. This study was approved by the ethics committee of 'Faculdade de Saude Publica of Universidade de Sao Paulo', IAL-SP and by the Sao Paulo Municipal Department of Health.

Molecular characterization

Stored bacterial samples were recovered and molecular characterization of IS6110 region of *Mtb* isolates by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP-IS6110) was performed at the IAL-SP State reference laboratory [23]. Analysis of the *Mtb* profile was conducted in Bionumerics v.7.2. Isolates with zero bands or with one to five bands but with another similar profile in the sample were excluded from the analysis.

Data analysis and definitions

Cases with a unique RFLP-IS6110 profile were identified and considered to result from reactivation or to not be in a transmission chain in the sample. Two or more cases with identical profiles or with one band difference were defined as a cluster (i.e., part of the same, recent transmission chain). Clusters consisting of either all Brazilian or all South-American migrant cases were defined as simple clusters and those with at least one Brazilian and one South-American migrant were defined as mixed clusters. Statistical analyses were conducted in STATA 14.1. Specific analyses included:

i. Descriptive analysis of population

We compared socio demographic and epidemiological characteristics from TB cases among the reference and studied populations, stratified by origin, in order to identify potential selection bias resulting from overrepresentation of high risk populations within the sample.

ii. Clustering analysis

The ‘n’ method was used to estimate the proportion of cases involved in recent transmission in our population. The alternative, the ‘n-1’ method, which discounts one case from each cluster that may have occurred by disease reactivation is vulnerable to strong underestimation of ongoing transmission when the sampling proportion is small, as was likely in our study [10, 24].

We compared clustering in general between Brazilians and South-American migrants, as well as being part of a mixed cluster. We investigated risk factors for belonging to a mixed cluster compared to a simple cluster for all studied individuals using simple and multiple logistic regression.

iii. Sensitivity analyses

To estimate the proportion of clusters that would be found under a more restrictive cluster definition, we considered only identical isolates as part of a cluster. A second sensitivity analysis explored the bias introduced by overrepresentation of high-risk groups. We removed all PLHIV, drug users and alcohol abusers from the second analysis to estimate the proportion of mixed clusters in a more homogenous population.

Results

Descriptive analysis of the population

During the two-year study period (2013 and 2014), 1764 pulmonary TB cases were reported in the selected area (see Figure 2). Approximately 79% of cases were

among Brazilians, 19% were from other South-American countries. The remaining 2% were migrants from Asia, Europe and Africa, and were excluded from this analysis. Twenty-two percent of the isolates from Brazilian cases and 28% of the isolates from South-American migrants were sent to the IAL-SP State reference laboratory to be identified and/or be tested for drug-resistance. Isolates from 265 (19.0%) Brazilian cases and 82 (24.5%) of South-Americans were genotyped, corresponding to 60% of culture-positive cases reported during 2013-2014 in the study area.

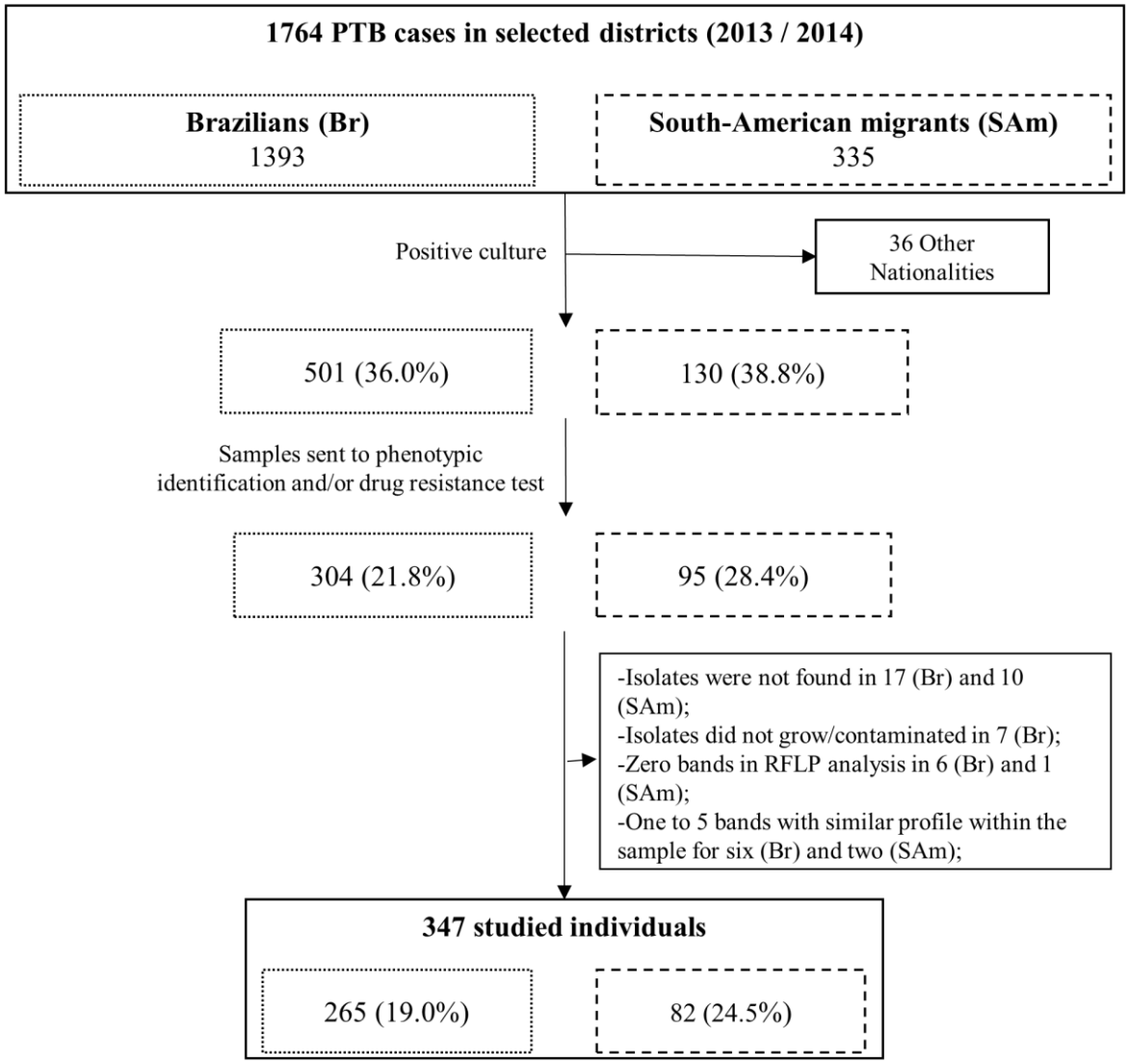


Figure 2: Sample selection description among notified cases in the four selected Administrative regions from Sao Paulo during 2013 and 2014.

Table 1 shows social-demographic and epidemiologic characteristics of the notified pulmonary TB cases in the reference and study populations, stratified by origin.

In the reference population, Brazilian TB cases were older, had a lower proportion of females than South-American migrants and were more likely to have TB risk factors such as smoking, drug use, alcohol abuse and to be HIV positive. These trends were more pronounced in the study population.

Table 1: Descriptive analysis of reference and studied population for Brazilians and South-American migrants.

Variables (N)		Brazilians				South-American migrants			
		Reference population (N=1393)		Studied population (N=265)		Reference population (N=335)		Studied population (N=82)	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Age	**0-19**	104	7.5	14	5.3	57	17.1	10	12.2
(1763)	**20-29**	341	24.5	70	26.4	188	56.3	49	59.8
	30-39	312	22.4	70	26.4	60	18.0	17	20.7
	40+	636	45.7	111	41.9	29	8.7	6	7.3
	Mean (sd)	39.5 (16.1)		38.0 (13.6)		26.4 (11.3)		26.9 (8.9)	
Sex	**Male**	945	67.8	196	74.0	212	63.3	53	64.6
(1764)	**Female**	448	32.2	69	26.0	123	36.7	29	35.4
School attendance	**0_3**	92	8.9	17	7.6	22	8.0	3	4.9
(1332)	**4_7**	326	31.4	74	33.2	80	29.7	14	23.0
	8-11	435	41.9	101	45.3	122	45.4	30	49.2
	12+	185	17.8	31	13.9	45	16.7	14	23.0
Case	**New**	1122	81.3	186	72.1	301	91.2	76	93.8
(1746)	**Retreat/relapse**	258	18.7	72	27.9	29	8.8	5	6.2
Sputum smear	**Neg**	330	26.0	50	19.3	93	30.0	22	27.5
(1610)	**Pos**	941	74.0	209	80.7	217	70.0	58	72.5
Drug resistance	**No**	336	88.2	195	87.4	87	86.1	58	87.9
(488)	**Yes**	45	11.8	28	12.6	14	13.9	8	12.1
HIV test	**Neg**	917	77.8	161	67.4	289	97.0	71	97.3
(1502)	**Pos**	261	22.2	78	32.6	9	3.0	2	2.7
Diabetes	**No**	1314	94.3	250	94.3	326	97.3	82	100.0
(1764)	**Yes**	79	5.7	15	5.7	9	2.7	0	0.0
Alcohol abuse	**No**	1174	84.3	218	82.3	324	96.7	79	96.3
(1764)	**Yes**	219	15.7	47	17.7	11	3.3	3	3.7
Drug user	**No**	1198	86.0	209	78.9	327	97.6	80	97.6
(1764)	**Yes**	195	14.0	56	21.1	8	2.4	2	2.4
Tobacco	**No**	1298	93.2	254	95.9	334	99.7	82	100.0
(1764)	**Yes**	95	6.8	11	4.2	1	0.3	0	0.0

Clustering analysis

From the 347 individuals with typed isolates, 176 (50.7%) had unique profiles. Among Brazilian cases, 136/265 (51.3%) Brazilians and 35/82 (42.7%) South-American migrants (OR=0.71, 95%CI=0.43;1.17) were classified as belonging to a cluster (See Table 2, row 1).

Table 2: Number of individuals by origin in clusters and in mixed clusters: Main analysis and sensitivity analysis with clusters restricted to those with identical fingerprints and excluding TB high risk groups.

			Brazilians		South-American migrants		Overall			
Analysis			N	%	N	%	N	%	OR	95%CI
Cluster proportion	Fingerprints within one band difference	Unique profiles	129	48.7	47	57.3	176	50.7	0.71	0.43-1.17
		Clusters	136	51.3	35	42.7	171	49.3		
	Identical fingerprints	Unique profiles	150	56.6	56	68.3	206	59.5	0.61	0.36-1.03
		Clusters	115	43.4	26	31.7	141	40.5		
	Excluding HIV, drug users and alcohol abusers	Unique profiles	81	60.0	48	62.3	129	60.8	0.91	0.51-1.61
		Clusters	54	40.0	29	37.7	83	39.2		
Mixed cluster proportion	Fingerprints within one band difference	Simple clusters	109	80.1	14	40.0	123	71.9	6.06	2.57-14.26
		Mixed clusters	27	19.9	21	60.0	48	28.1		
	Identical fingerprints	Simple clusters	100	87.0	21	80.8	121	85.8	1.58	0.52-4.88
		Mixed clusters	15	13.0	5	19.2	20	14.1		
	Excluding HIV, drug users and alcohol abusers	Simple clusters	38	70.4	11	37.9	49	59.0	3.89	1.42-10.65
		Mixed clusters	16	29.6	18	62.1	34	41.0		

We found 50 clusters, of which 39 were simple and 11 were mixed. In the simple clusters, 33 contained only Brazilians and six only South-American migrants. Forty-eight individuals were grouped in 11 mixed clusters, representing 13.8% of all genotyped cases or 28.1% of clustered cases. Figure 3 illustrates all mixed clusters and their size according to origin. Of the 11 mixed clusters, four had only two individuals; six had more Brazilians than South-American migrants, one had more migrants than Brazilians.

Among Brazilians, 27/136 (19.9%) clustered cases were part of mixed clusters, while 21/35 (60.0%) of South-American migrants were in mixed clusters (OR=6.05, 95%CI=2.57;14.26) (See table 2, row 4). In table 3 we estimate the crude and the adjusted OR of belonging to a mixed clusters in comparison to simple clusters. Among all 171 individuals that were part of a cluster, the main difference between simple and mixed clusters was that those in simple clusters more often belong to risk groups such PLHIV and drug users. Individuals in simple clusters were more likely to be a retreatments or relapse case (OR=0.29; 95%CI=0.11-0.80), to be HIV positive (OR=0.27; 95%CI=0.11-0.69) and drug users (OR=0.35; 95%CI=0.13-0.95). The evidence between become weak after adjusting by the other variables, but the relationship between being south-american migrant and belonging to a mixed cluster remained strong. There were no PLHIV and few cases from other TB risk groups among South-American migrants (neither in simple or mixed clusters).

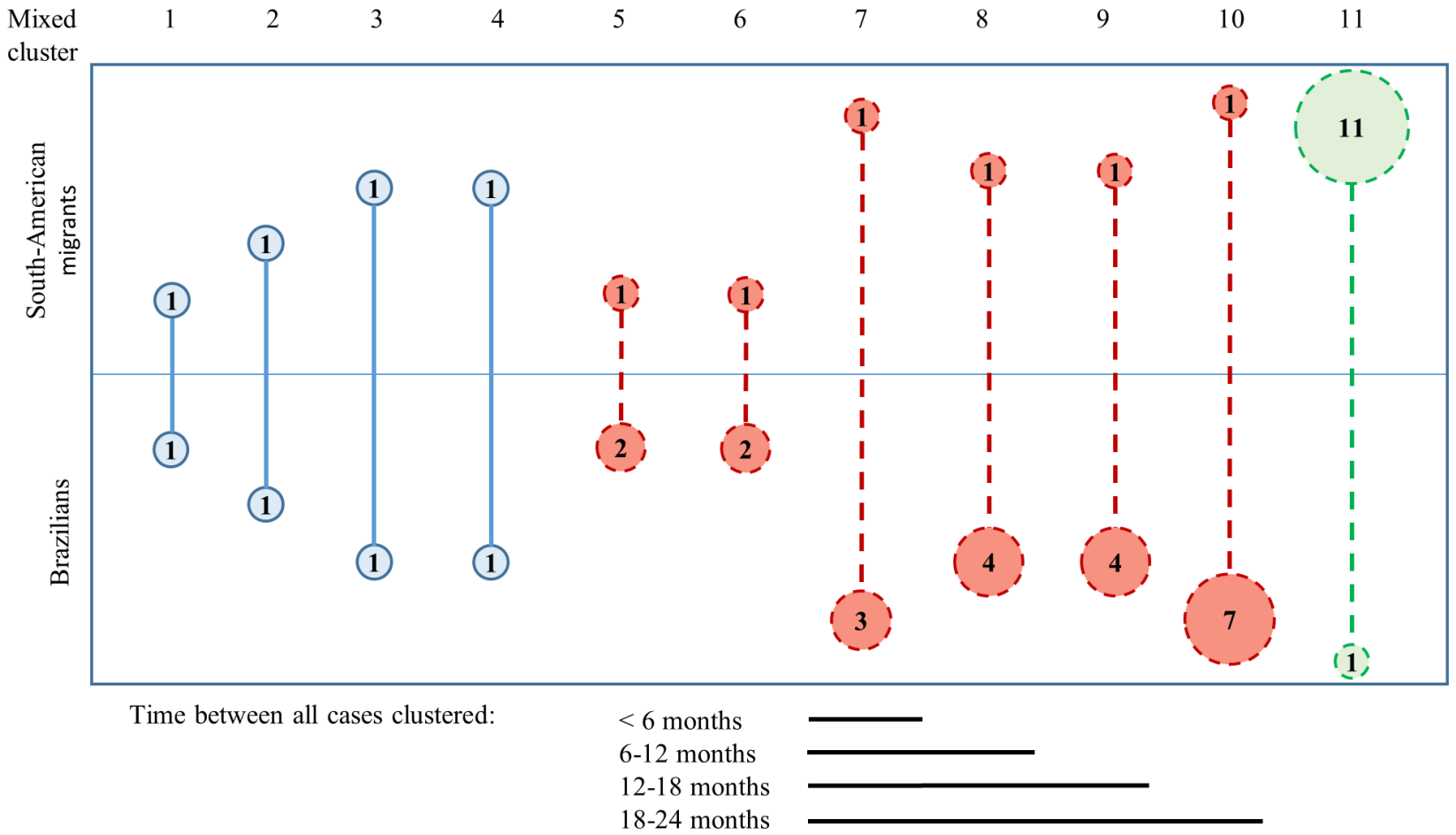


Figure 3: Mixed clusters involving both Brazilian and South-American migrants. The lines represent the time between notification of the first and last patient in the cluster. Ball sizes represent the number of individuals in the cluster. Blue illustrates equal proportion of origin in the cluster; Dashed red a higher proportion of Brazilians and dashed green a higher proportion of South-American migrants.

Table 3: Associate factors for mixed clusters of *Mtb*, obtained through IS6110 typing of selected sample..

		Simple clusters (123)		**Mixed clusters (48)**		**All clusters (171)**		***OR***	***95%CI***	***ORadj****	***95%CI***
Variables (N)	Categories	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**				
Age	**0-19**	10	8.1	4	8.3	14	8.2	1.00		1.00	
(171)	**20-29**	41	33.3	19	39.6	60	35.1	1.16	0.32-4.17	4.32	0.57-32.78
	30-39	36	29.3	10	20.8	46	26.9	0.70	0.18-2.69	2.53	0.30-21.10
	40+	36	29.3	15	31.3	51	29.8	1.04	0.28-3.85	5.82	0.70-48.42
Sex	**Male**	85	69.1	37	77.1	122	71.4	1.00		1.00	
(171)	**Female**	38	30.9	11	22.9	49	28.7	0.67	0.30-1.44	0.68	0.25-1.89
Origin	**Brazilians**	109	88.6	27	56.3	136	79.5	1.00		1.00	
(171)	**South-American migrants**	14	11.4	21	43.7	35	20.5	**6.06**	**2.73-13.43**	**11.82**	**3.25-42.99**
School attendance in years	**0_3**	5	4.7	3	8.1	8	5.6	1.00			
(144)	**4_7**	34	31.8	11	29.7	45	31.3	0.54	011-2.63		
	8-11	55	51.4	16	43.2	71	49.3	0.49	0.10-2.25		
	12+	13	12.2	7	18.9	20	13.9	0.90	0.16-4.92		
Case	**New**	86	70.5	41	89.1	127	75.6	1.00		1.00	
(168)	**Retreat/relapse**	36	29.5	5	10.9	41	24.4	**0.29**	**0.11-0.80**	0.60	0.18-1.95
Sputum smear	**Neg**	31	25.8	8	17.8	39	23.6	1.00			
(165)	**Pos**	89	74.2	37	82.2	126	76.4	1.61	0.68-3.83		
Drug resistance	**No**	90	87.4	36	92.3	126	88.7	1.00		1.00	
(142)	**Yes**	13	12.6	3	7.7	16	11.3	0.58	0.16-2.15	0.66	0.10-4.47
HIV test	**Neg**	72	64.9	41	87.2	113	71.5	1.00		1.00	
(158)	**Pos**	39	35.1	6	12.8	45	28.5	**0.27**	**0.11-0.69**	0.72	0.24-2.16
Diabetes	**No**	120	97.6	47	97.9	167	97.7	1.00			
(171)	**Yes**	3	2.4	1	2.1	4	2.3	0.85	0.09-8.39		
Alcohol abuse	**No**	107	87.0	45	93.8	152	88.9	1.00		1.00	
(171)	**Yes**	16	13.0	3	6.3	19	11.1	0.45	0.12-1.61	0.14	0.01-1.58
Drug user	**No**	92	74.8	43	89.6	135	79.0	1.00		1.00	
(171)	**Yes**	31	25.2	5	10.4	36	21.1	**0.35**	**0.13-0.95**	0.71	0.17-3.01
Tobacco	**No**	118	95.9	47	97.9	165	96.5	1.00			
(171)	**Yes**	5	4.1	1	2.1	6	3.5	0.50	0.06-4.41		

*Adusted for age, sex, origin, case type, drug resistance, HIV test, alcohol abuse and drug use.

Sensitivity analysis

When we considered only identical fingerprints as clustered, we found a similar proportion clustered in both populations, but a smaller OR for belonging to a mixed cluster in South-Americans migrants versus Brazilians (OR=1.58, 95%CI 0.52-4.88). The direction of the association remained consistent with the main analysis (see Table 2, rows 2 and 5).

After removing TB cases from high-risk groups (HIV positive individuals, drug users and alcohol abusers), the number of individuals in simple clusters only decreased among Brazilians, with limited effect on the mixed clusters. The proportion of recent transmission involving mixed clusters between Brazilians and South-American migrants increased from 28.1% to 41.0%, but the point estimate OR remained consistent with the main analysis (OR=3.89, 95%CI 1.42;10.07) (see Table 2, rows 3 and 6).

Discussion

In our study, we found that 11 out of 50 clusters contained both Brazilians and South-American migrants (mixed clusters), accounting for approximately three out of every ten cases involved in transmission. South-American migrants were more likely to be part of a mixed cluster than Brazilians (OR=6.05, 95CI=2.57;14.26); only one of the 11 mixed clusters had more South-American migrants than Brazilians. Migrants were also less likely to belong to a TB risk group or have comorbidities than Brazilians.

There was no evidence that the proportion of cases due to recent infection was higher in Brazilians than in South American migrants. These results were similar to those in Iran with relapse cases,[17] and contrasted with studies from the European Union and China, which found, in general, higher proportions of clustering among the local-born population [4, 16]. The proportion of mixed clusters among the recent transmission cases was similar to findings from high-income countries, around 30%, but the higher likelihood of migrants in Brazil belonging to mixed clusters was not observed in high-income countries or in Iran [4, 17]. This difference between our study and the findings from high-income countries is likely to reflect differences in the stage of TB epidemiology. In middle-income countries such as Brazil, TB incidence is still estimated at 44 (per 100,000 population/year) and the decline is more recent and slower than the decades of reasonably low incidence in most high-income countries.

One of the limitations of the study is the low sampling proportion, which is likely to lead to an underestimation of the clustering in both populations [10, 24]. Another limitation is the likely oversampling of retreatments and relapses or those belonging to TB risk groups such as PLHIV and drug users among Brazilians since the policy in Sao Paulo was to give preference to these groups in sputum culture and consequently genotyping.

Among individuals involved in ongoing transmission, being HIV positive or using drugs increased the likelihood of belonging to a simple cluster amongst Brazilians. Assuming that risk groups are less likely to interact with the general population, our sampling would have led to an overestimation of simple clusters among Brazilians [2, 25]. It is also likely that migrants interact less with Brazilians from the risk groups over-represented in our sample, which would have led to an underestimation of the true proportion of mixed clusters. This was explored in the sensitivity analysis and shows that the effect of removing PLHIV, drug users and alcohol abusers from the sample is restricted to simple clusters in Brazilians and does not influence findings related to cross transmission, as indicated by a smaller OR for being in a mixed cluster after exclusion of TB risk cases from risk groups [10].

External migrants are considered a priority group for receiving culture in the study area, which means our sample is likely to be representative of the migrant reference population. HIV prevalence in countries like Bolivia is low and the healthy migrant effect might explain low levels of co-morbidities in this group [21, 26]. Given these observations, we suspect that our study underestimates clustering, and that both the overall proportion of TB cases involved in recent transmission and the contribution of mixed clusters on ongoing transmission in the study area is higher than found here. Despite the sampling limitations, our study is population-based, which is more likely to represent the overall proportion of cross-transmission infection than the study of specific populations groups.

Another possible limitation of the study is the use of RFLP instead of whole genome sequencing which would have provided more information on the most likely direction of transmission [27]. Nevertheless, the existence of mixed clusters provides strong evidence for cross-transmission, although we cannot be certain about the direction of transmission. Data on contact tracing might help, but is limited in this setting.

In our sample, all mixed clusters included only one individual from a different origin. Four clusters had only two individuals. Of the remaining seven clusters, six included more Brazilians than South-American migrants. Given the short study duration, limited sampling frame and the absence of epidemiological information, we did not consider it appropriate to suggest which case or origin was the likely case source. However, in big clusters, where only one out of nine or more cases is from a different group, transmission was most likely to this individual, rather than the opposite direction. This could suggest that cross-transmission from Brazilians to migrants is more likely than vice-versa, which is in line with other studies where a majority rule was used to designate the origin of the “primary” case in that cluster [11,15].

In conclusion, we showed that migration is a contributing factor to TB transmission in Sao Paulo and mixed clusters between migrants and the local population involved approximately three out of every ten clustered cases, and this is likely to be an underestimate of the real situation. This study also suggests that South-American migrants are more likely to belong to mixed clusters than Brazilians. Although migrants are responsible for a small percentage of total cases in the city, they could play an important role in maintaining disease transmission in city districts where TB incidence is high, as our data is consistent with transmission occurring in both directions.

To reach the End TB Strategy targets, ongoing disease transmission needs to be tackled in middle-income countries such as Brazil. TB care and prevention policies should consider the characteristics of migration and the living conditions in host countries, as has been done in high-income countries [28, 29], and target those groups where recent transmission is more evident. More studies are needed to estimate the most likely direction of TB transmission and to measure the impact of migration in low and middle-income countries.

Acknowledgements

We would like to thank the all the staff of the ‘Coordenacao de Vigilancia em Saude’ of Sao Paulo Municipal Department of Health for allowing us to access their data and for providing inputs about the study.

References

1. Alvarez GG, Gushulak B, Abu Rumman K, et al. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates. *BMC infectious diseases* 2011; **11**: 3.

2. Borgdorff M, Nagelkerke N, van Soolingen D, de Haas P, Veen J, van Embden J. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the Period 1993-1995 using DNA fingerprinting. *American Journal of Epidemiology* 1998; **147**(2): 187-95.

3. Bandera A, Gori A, Catozzi L, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *Journal of clinical microbiology* 2001; **39**(6): 2213-8.

4. Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G, et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review. *Eur Respir J* 2014; **43**(4): 1159-71.

5. Van Rie A, Victor TC, Richardson M, et al. Reinfection and mixed infection cause changing Mycobacterium tuberculosis drug-resistance patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**(5): 636-42.

6. WHO. Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 - Report by the Secretariat. Geneva: World Health Organization. 2014.

7. Yanez del V A. Tuberculosis en inmigrantes: Situación Chile-Perú. *Rev chil enferm respir* 2010; **26**(3): 161-4.

8. Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasilia: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2011.

9. Zhou C, Chu J, Geng H, Wang X, Xu L. Pulmonary tuberculosis among migrants in Shandong, China: factors associated with treatment delay. *BMJ open* 2014; **4**(12): e005805.

10. Murray M, Alland D. Methodological Problems in the Molecular Epidemiology of Tuberculosis. *American Journal of Epidemiology* 2002; **155**(6): 565-71.

11.Kamper-Jorgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, et al. Migrant tuberculosis: the extent of transmission in a low burden country. *BMC infectious diseases* 2012; **12**: 60.

12. Goldblatt D, Rorman E, Chemtob D, et al. Molecular epidemiology and mapping of tuberculosis in Israel: do migrants transmit the disease to locals? *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; **18**(9): 1085-91.

13. Lagarde M, Haines A, Palmer N. Conditional Cash Transfers for Improving Uptake of Health Interventions in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA* 2007; **298**(16): 1900-10.

14. Borrell S, Espanol M, Orcau A, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010; **16** 568-74.

15. Barniol J, Niemann S, Louis VR, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC infectious diseases* 2009; **9**: 197.

16. Liang QF, Pang Y, Chen QY, et al. Genetic profile of tuberculosis among the migrant population in Fujian Province, China. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2013; **17**(5): 655-61.

17. Farnia P, Masjedi MR, Varahram M, et al. The recent-transmission of Mycobacterium tuberculosis strains among Iranian and Afghan relapse cases: a DNA-fingerprinting using RFLP and spoligotyping. *BMC infectious diseases* 2008; **8**: 109.

18. IOM. South America: The regional migration context. 2016. https://www.iom.int/south-america (accessed 01.02.2016).

19. Goldberg A. Contextos de vulnerabilidad social y situaciones de riesgo para la salud: tuberculosis en inmigrantes bolivianos que trabajan y viven en talleres textiles clandestinos de Buenos Aires. *Cuadernos de Antropología Social* 2014; **39**(91-114).

20. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *The Lancet* 2011; **377**(9780): 1877-89.

21. Martinez VN, Komatsu NK, De Figueredo SM, Waldman EA. Equity in health: tuberculosis in the Bolivian immigrant community of Sao Paulo, Brazil. *Tropical medicine & international health: TM & IH* 2012; **17**(11): 1417-24.

22. SES-SP, CCD, CVE, Tuberculose Dd. Boletim TB 2011. Sao Paulo: Secretaria Estadual de Saude de SP. Centro de Controle de Deoncas. Coordenadoria de Vigilancia em Saude. Divisão de Tuberculose. 2011.

23. Embden V. Strain Identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA Fingerprinting: Recommendations for a Standardized Methodology. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; **31**(2): 406-9.

24. Glynn JR, Bauer J, Boer AS, et al. Interpreting DNA fingerprint clusters of Mycobacterium tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against tuberculosis and Lung Disease* 1999; **3**(12): 1055-60.

25. Kamper-Jorgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, et al. Clustered tuberculosis in a low-burden country: nationwide genotyping through 15 years. *Journal of clinical microbiology* 2012; **50**(8): 2660-7.

26. Reitmanova S, Gustafson D. Rethinking immigrant tuberculosis control in Canada: from medical surveillance to tackling social determinants of health. *Journal of immigrant and minority health / Center for Minority Public Health* 2012; **14**(1): 6-13.

27. de Beer JL, van Ingen J, de Vries G, et al. Comparative study of IS6110 restriction fragment length polymorphism and variable-number tandem-repeat typing of Mycobacterium tuberculosis isolates in the Netherlands, based on a 5-year nationwide survey. *Journal of clinical microbiology* 2013; **51**(4): 1193-8.

28. Abarca Tomas B, Pell C, Bueno Cavanillas A, Guillen Solvas J, Pool R, Roura M. Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. *PloS one* 2013; **8**(12): e82440.

29. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC medicine* 2016; **14**(1): 48.

5.3 ARTIGO 3 - MIGRANTES E OUTRAS POPULAÇÕES VULNERÁVEIS EM PAÍSES DE RENDA MÉDIA: INFERÊNCIAS DA EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE EM SÃO PAULO, BRASIL.

Julia Moreira Pescarini[1]*
Vera Simonsen[2]
Lucilaine Ferrazoli[2]
Laura Cunha Rodrigues[3]
Rosangela Siqueira Oliveira[2]
Rein Houben[3,4]
Eliseu Alves Waldman[1]

Filiação:
[1] Faculdade de Saúde Pública. USP. São Paulo, Brasil
[2] Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, Brasil
[3] Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK
[4] TB Modelling Group, TB Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

*Autor de correspondência:
Julia M Pescarini
Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 715 - 01246-904 São Paulo, SP, Brazil
e-mail: jpescarini@yahoo.com.br
55 11 30617109

Contagem de palavras: 2961

Resumo

Introdução

O declínio da tuberculose (TB) em países de renda baixa e média é acompanhado pela simultânea concentração da doença entre populações vulneráveis. Nesse países, há poucos estudos sobre o impacto da transmissão recente da TB entre esses grupos. Investigamos a associação entre algumas situações de vulnerabilidade e grupos de risco para TB e a presença de *clusters* de *M. tuberculosis* em São Paulo (MSP) (Brasil).

Métodos

Estudamos uma área central do MSP com alta concentração de migrantes sul-americanos, ao mesmo tempo que abriga usuários de drogas e pessoas com HIV (PLHIV). Amostramos casos de TB pulmonar confirmados por cultura positiva entre residentes. Os isolados disponíveis foram caracterizados por RFLP-IS6110 e agrupados em *clusters* 100% semelhantes. Informações epidemiológicas e demográficas foram obtidas pelas redes estadual e municipal da saúde e pelo Sistema de Notificação (SINAN-TB). Avaliamos fatores associados a *clusters* utilizando regressão logística para cálculo da OR bruta e ajustada e seus intervalos de confiança (IC95).

Resultados

Estudamos 347 indivíduos, com 41% (141/347) em *clusters*. A proporção de *cluster* entre usuários de drogas foi de 56,9%; entre PLHIV, de 47,5%; entre alcoolistas, de 34%; e entre os migrantes sul-americanos, de 31,7%. Usuários de drogas foram mais prevalentes em *clusters* (OR_{aj}=3,18; IC95=1,41-7,17), enquanto alcoólicos foram mais frequentes fora de *clusters* (OR_{aj}=0,30; IC95=0,12-0,74). Foi encontrada baixa prevalência de comorbidades em migrantes sul-americanos com baixo poder para detectar associação. A transmissão recente entre usuários de drogas foi atribuída a cerca de 15% dos casos de TB em brasileiros.

Discussão

Migrantes compõem um grupo vulnerável tão sujeito à transmissão da TB quanto os brasileiros. O elevado número de indivíduos em *clusters* entre usuários de drogas sugere a importância desse grupo na manutenção da transmissão recente da TB no MSP, especialmente entre brasileiros.

Key-words: Tuberculose, transmissão recente, epidemiologia molecular, vulnerabilidade, renda baixa e média.

Introdução

Após mais de três décadas da Tuberculose (TB) ter sido considerada uma emergência de saúde pública, ela continua concentrada nos segmentos mais pobres e vulneráveis da população mundial.[1] Centros urbanos geralmente são polos de atração de migrantes e apresentam maior concentração de moradores de rua, usuários de drogas e indivíduos HIV-positivos.[2] Estima-se que o maior crescimento populacional das próximas décadas ocorra em centros urbanos de países de renda média e baixa, onde a iniquidade social é evidente.[3] Nesses locais, a acentuada pobreza e a vulnerabilidade social podem contribuir para o aumento ou a manutenção de níveis elevados da transmissão da TB, tornando necessários estudos que fundamentem políticas públicas e estratégias de intervenções para o seu controle.

O uso de ferramentas moleculares e epidemiológicas tem sido largamente utilizado para definir *cluster* de *M. tuberculosis* e estimar populações de risco para transmissão recente.[4–6] Em países de renda alta, o fluxo migratório de indivíduos de países com incidência elevada de TB tem um papel importante na manutenção da alta carga da doença, possivelmente pela reativação endógena após a migração.[7] Maior transmissão recente entre moradores de rua, drogaditos e alcoolistas também ocorre em países de renda alta, porém, foi pouco explorada em países de renda média.[4,8]

Em países de renda baixa e média, a vulnerabilidade da população, independente da nacionalidade, parece desempenhar um papel mais importante na manutenção de altas taxas de transmissão recente. Nesses locais, observa-se uma maior preocupação com fatores como o HIV e a resistência a drogas, o que reflete somente uma parte dos fatores potencialmente associados à transmissão recente em centros urbanos.[9–11] Além disso, muitos dos estudos foram conduzidos em áreas rurais,[12,13] poucos de base-populacional, e [9,14–16] raramente houve dados sobre uso de álcool e drogas.[15,16]

A alta prevalência de múltiplos fatores de risco para TB em populações de centros urbanos sugere a necessidade de quantificar, isoladamente, a importância relativa de cada uma dessas exposições de risco para transmissão recente da TB, o que foi pouco explorado em locais de alta incidência da doença.[6,5] Nesse sentido,

investigamos a ocorrência de associação entre alguns grupos de risco conhecidos para TB que fazem parte de populações de maior vulnerabilidade, e a presença de *clusters* de *M. tuberculosis* em uma metrópole de um país de renda média. Adicionalmente, estimamos o impacto dos grupos de maior importância na transmissão recente da TB.

Métodos

Realizou-se um corte transversal retrospectivo para estudar os casos de tuberculose pulmonar (TBP) notificados entre os anos de 2013 e 2014 em residentes de uma área central do Município de São Paulo (MSP), Brasil.

O MSP possui o maior contingente populacional das Américas, com 11,5 milhões de habitantes e, apesar do crescente desenvolvimento econômico das últimas décadas, a porcentagem de população vulnerável à pobreza[9] é superior a 30%, mesmo em áreas centrais. Nesse locais, a presença de favelas soma-se à ocupação de prédios abandonados (cortiços) por indivíduos sem acesso a moradia, além de um grande número de usuários de drogas, profissionais do sexo e indivíduos vivendo com HIV/AIDS. A incidência de TBP no MSP era de 42/100.000 hab.ano^{-1} (2014), com grande variação distrital [7,0 – 140,6/100.000 hab.ano^{-1}], além da crescente contribuição de usuários de drogas (11%) e alcoolistas (14%) entre os casos novos de TB (Prefeitura de São Paulo, 2014).

Foram estudados 24 distritos da região central do MSP, com 17% dos habitantes do município, compreendendo uma região com aproximadamente 1,8 milhão de habitantes. A região abriga alguns dos distritos de maior incidência de TB no município e os maiores números absolutos de casos em migrantes sul-americanos, com 20% dos casos ocorridos nessa população (período 2013-2014). Mais detalhes estão disponíveis em trabalho anterior[10]. A maioria dos migrantes com TB no município é proveniente da Bolívia e do Peru, onde a incidência de TB é superior a 100/100.00 hab.ano^{-1}.[1]

A recomendação da secretaria de saúde do MSP é que seja realizada cultura de escarro, identificação fenotípica e teste de sensibilidade para as populações

[9] Proporção dos individuos com renda domiciliar per capita igual ou inferior a RS255,00 reais mensais em agosto de 2010.
[10] Pescarini J et al. 2016.

vulneráveis e casos sugestivos de resistência a drogas, sendo opcional para as demais populações. O teste de resistência a drogas e a caracterização molecular dos isolados foram realizados no Instituto Adolfo Lutz-SP, laboratório referência do MSP. Dessa forma, foram incluídos no estudo todos os casos de TBP residentes na área selecionada, confirmados em 2013 e 2014 por cultura, com identificação fenotípica confirmatória para o Complexo *M. tuberculosis*, com ou sem teste de sensibilidade. Foram excluídos casos em migrantes que não sejam da América do Sul por apresentarem contingente pequeno e heterogêneo.

O sistema estadual informatizado de notificação de TB (TBWEB) foi utilizado para obtenção das informações demográficas e clínico-epidemiológicas dos indivíduos estudados, enquanto os dados de resistência antimicrobiana e a caracterização molecular dos isolados foram obtidos diretamente junto ao IAL-SP.

Os isolados dos indivíduos incluídos no estudo foram caracterizados por RFLP-IS6110, utilizando método padronizado por van Embden.[17] O software Bionumerics versão 7.3 foi utilizado para análise dos perfis e o agrupamento dos mesmos por similaridade. Indivíduos cujos isolados possuíam perfis 100% semelhantes foram considerados pertencentes a um mesmo *cluster*, sendo excluídos os com número inferior a cinco bandas.

As demais variáveis individuais estudadas incluíram as sociodemográficas (idade, sexo, anos de estudo, etnia, nacionalidade e tipo de ocupação); informações de diagnóstico (tipo de caso e tipo de descoberta, exame de baciloscopia, resistência a drogas, número de semanas entre o início dos sintomas e início do tratamento – delay no tratamento); comorbidades (HIV, diabetes) e outros fatores de risco (tabagismo, uso de drogas e abuso de álcool).

Análise dos dados

Foi realizada uma análise descritiva dos indivíduos agrupados ou não em *clusters* de *M. tuberculosis*, comparando as demais variáveis sociodemográficas e epidemiológicas para a estimativa da Odds Ratio (OR) e seu intervalo de confiança de 95%.

A análise de regressão logística simples e múltipla foi utilizada para estimar a Odds Ratio bruta (OR) e ajustada (OR_{aj}) para a pertencer a *cluster*. Na análise múltipla, foram avaliadas as variáveis que obtiveram valores de *p* inferior a 0,30 na análise univariada, aquelas que apresentam plausibilidade biológica ou as potenciais

confundidoras. O método *stepwise forward* foi utilizado para análise. O teste de Hosmer-Lemeshow (H-L) foi utilizado para avaliar o ajuste das variáveis no modelo. As análises foram conduzidas no STATA versão 14.1 e no ArcGIS 10.3.

A Fração Atribuível na População (FAP) foi calculada para estimar o impacto de cada uma das exposições de risco isoladamente na ocorrência de *cluster* (OR) ou na ocorrência de perfis únicos (1/OR). Este cálculo foi realizado para as variáveis com evidência de associação ou as com plausibilidade biológica após controle para potenciais confundidores. O cálculo foi baseado em $FAP = p*(1-OR_{aj})/OR_{aj}$, onde p é a proporção da população com determinada exposição.[18]

Resultados

Características dos pacientes

Durante 2013 e 2014, ocorreram 1.746 casos de TBP na área de estudo. Após exclusão de 36 indivíduos migrantes de outras nacionalidades, verificou-se a existência de exame de cultura de escarro disponível para 631/1.728 casos (35,8%). Foram estudados 347 pacientes, o que correspondeu a 19,7% do total de casos ou 54,1% dos indivíduos com cultura positiva. Durante o período analisado, dentre os casos novos de TBP na área estudada, a prevalência de HIV foi de 21,3%, de abuso de álcool, 12,2%, e de usuários de drogas, 12,6%.

Caracterização dos pacientes e fatores associados a *clusters*

A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas e epidemiológicas dos pacientes e os potenciais fatores associados a *clusters*. Aproximadamente 72% dos pacientes eram do sexo masculino, com 50,3% da amostra compostas por indivíduos negros ou pardos, e 5,6% por indígenas. Cerca de um quarto da amostra era proveniente de migrantes de origem sul-americana. Oito anos é o tempo médio de estudos escolares para 72% da população avaliada. Mais de 77% dos indivíduos eram economicamente ativos (trabalhadores). O diagnóstico de TB foi feito de forma ativa para 6,4% dos casos. Cerca de 30% dos indivíduos relataram ter cinco ou mais contatos domiciliares ou no trabalho no momento do diagnóstico. Também 30% tiveram demora de 12 ou mais semanas entre o início dos sintomas e o início do tratamento.

Durante os dois anos de estudo, isolados de 141/347 pacientes (40,6%) foram agrupados em 43 *clusters* contendo entre dois e 11 indivíduos. Entre os migrantes de

origem sul-americana, 31,7% (26/82) foram agrupados em *clusters*. Entre os usuários de drogas, a proporção de indivíduos em *clusters* foi de 56,9% (33/58). A presença de indivíduos coinfectados com HIV/TB em *clusters* foi de 47,5% (38/80), enquanto a de alcoólicos foi de 34,0% (17/50).

Aproximadamente 27% dos indivíduos de origem sul-americana foram encontrados em perfis únicos, enquanto somente 18% estavam agrupados em *clusters* (OR=0,61; 95%IC=0,36-1,02). Cerca de 25% dos indivíduos cujos isolados estavam em *clusters* correspondiam a casos de recidiva ou retratamento por abandono do tratamento anterior, em comparação a 21% dos casos com perfis únicos (OR=1,31; 95%IC= 0,79-2,19). Entre os *clusters*, a prevalência de abuso de drogas foi de 23,4% e a presença de coinfecção por HIV foi de 28,8%. Observou-se que usuários de drogas foram mais frequentemente encontrados em *clusters* (OR=2,21; 95%IC=1,25-3,92), mas não houve evidência de associação entre HIV e o pertencimento ao *cluster* (OR=1,33; 95%IC=0,80-2,21). A prevalência de alcoolismo entre indivíduos com isolados em *clusters* foi 12,1% e de 16% em perfis únicos (OR=0,72; 95%IC=0,38-1,35). Não houve evidência de diferenças na presença de diabetes em indivíduos com isolados em *clusters* (2,1%) ou com perfis únicos (5,8%) (OR=0,35; 95%IC=0,10-1,27).

Na análise de regressão logística múltipla, após ajuste para idade, sexo, nacionalidade, tipo de caso, resistência a drogas, alcoolismo, uso de drogas e coinfeccção HIV, foi encontrada forte evidência de associação entre uso de drogas e pertencimento a *clusters* (OR_{aj}=3,18; 95%IC=1,41-7,17), e ser alcoolista e estar fora de *clusters* (OR_{aj}=0,30; 95%IC=0,12-0,74). Foi observada fraca evidência de associação entre status HIV, status migratório, resistência a drogas, e pertencer a *clusters*. O modelo final se mostrou bem ajustado aos dados (H-L X^2=3,44; p=0,90).

Impacto do uso de drogas e álcool

A FAP para uso de drogas na ocorrência de *clusters* foi de 11,4% e a FAP para o abuso de álcool na ocorrência de perfis únicos foi de 6% na população total.

Discussão e conclusão

Nesse estudo mostramos que em áreas centrais do MSP, a migração estrangeira se soma a outros contingentes de populações vulneráveis nativas. Usuários de drogas, indivíduos coinfectados com HIV/TB, alcoólicos e migrantes sul-

americanos possuem uma grande proporção de casos em *clusters*. A evidência de associação entre *clusters* e uso de drogas sugere maior proporção de casos decorrentes de transmissão recente de TB. A falta de evidência de associação entre ser migrante sul-americano e *clusters*, em conjunto com a baixa proporção de comorbidades entre migrantes, indica que, apesar da maior frequência de comportamentos de risco em determinadas nacionalidades, migrantes e brasileiros vivendo nesses locais possuem semelhantes proporções de transmissão recente. O uso de drogas sozinho pode ter sido responsável por quase 12% do total de casos em *clusters* e, o abuso de álcool, por 6% dos casos com perfis únicos nessa área central do MSP. Esses valores são provavelmente maiores entre brasileiros, que possuem maior proporção dessas comorbidades.

A proporção de *clusters* encontradas nesse estudo é semelhante à encontrada em países de renda alta,[4,7,6] mas inferior ao encontrado em outros países de renda baixa e média com cargas elevadas da doença. [9,14,19] Outros estudos no Brasil encontraram cerca de 34% de transmissão recente, proporção inferior à encontrada neste estudo.[16,20]

Inicialmente, identificaram-se como os principais fatores associados a *clusters* o uso de drogas e ser de origem brasileira. No entanto, após considerar a influência de outras variáveis, houve fraca evidência de associação entre nacionalidade e *clusters*, indicando que o maior número de *clusters* em brasileiros foi parcialmente mediado por variáveis de confusão, como o uso de drogas. Encontrou-se também forte evidência entre ser alcoolista e pertencer a perfis únicos, explicada tanto pelo perfil de exclusão social do indivíduo dependente do álcool quanto pela diminuição da imunidade, com maior reativação endógena da doença.

O baixo número de migrantes, com baixa proporção de comorbidades nesse grupo, impossibilitou uma estratificação do modelo por nacionalidade. O efeito dos migrantes saudáveis é bem descrito na literatura, mas acreditamos que foi exacerbado pela baixa prevalência de HIV entre migrantes sul-americanos em São Paulo.[21] (Pescarini et al., 2016). No entanto, o fato de encontrarmos proporções semelhantes de *clusters* em migrantes e brasileiros, após o ajuste, difere-se do observado em países de renda alta,[4–6] sugerindo que migrantes Sul-Sul podem estar mais sujeitos à transmissão recente no país de residência que migrantes Sul-Norte.

A maioria dos estudos que analisam fatores associados à transmissão recente de TB foram conduzidos em países de alta renda e com baixa incidencia de TB.[4,6,5] A

evidência de associação entre resistência a drogas (DR ou MR-TB) e a proporção de casos em *clusters* parece variar de acordo com local e população estudada, mas a maioria dos estudos em países de renda alta, média e baixa,[13,6,5,22] assim como este estudo, não a encontrou.

Em países de renda baixa e média com alta carga de TB, outros fatores como HIV, abuso de álcool, uso de drogas ou tabagismo também não parecem estar associados com a maior presença de *clusters*.[9,11,12,15,16,22–24] No entanto, somente alguns estudos avaliaram fatores de risco para *clusters* -no caso, apenas HIV e resistência a drogas-, considerando a influência de outras variáveis.[9–11] Por fim, fatores como migração foram ainda pouco explorados.[25,26] Estudos de base não populacional conduzidos no Brasil evidenciaram associação entre transmissão recente e resistência a drogas e coinfecção com HIV.[27–29]

A falta de evidência de associação entre a coinfecção com HIV e os *clusters* indicativos de transmissão recente, nesse estudo, se assemelha ao encontrado em países de média e baixa renda com alta carga de TB.[9,11,12,16,22,23] Tais resultados sugerem que o HIV possa desempenhar um papel mais importante na transmissão recente, em países de alta renda. No MSP, a diminuição gradativa da proporção de casos de HIV entre os casos novos de TBP pode ter contribuído para a menor proporção de *clusters*.[30]

Os estudos conduzidos em países de renda média e baixa avaliando a relação entre principais vulnerabilidades presentes em grandes centros urbanos e *clusters* não discutiram a potencial relação entre esses fatores. Em centros urbanos do Brasil, o uso de drogas como o crack tem atingido grande dimensão nos últimos anos, se tornando uma emergência de saúde pública.[31] Nesse contexto, locais de interação para uso e tráfico de drogas podem contribuir para a transmissão da TB.

A interpretação desses dados deve ser feita com cautela uma vez que a cultura de escarro no MSP e na área estudada não é universal, com amostragem preferencial de casos de HIV, uso de drogas e retratamentos. Este fato pode ter levado a uma super estimativa de *clusters* devido à população de estudo ser formada por indivíduos que, com exceção de PLHIV, podem eliminar o *Mtb* por mais tempo do que a média dos pacientes com TB. De forma inversa, a amostragem por local de residência pode ter excluído parte dos moradores de rua, sobre quem o alcoolismo e o uso de drogas podem desempenhar um papel importante. No entanto, sugere-se que a proporção amostrada tenha grande relevância na estimativa de *clusters*.[32] De forma geral, indica-

se que a baixa proporção amostrada neste trabalho possa ter subestimado o total de *clusters* na amostra (Pescarini, 2016). Outra limitação inclui a falta de poder para evidenciar associação entre todos os potenciais fatores de risco ou situações de vulnerabilidade e os *clusters* após o ajuste, principalmente na análise estratificada devido à baixa prevalência de HIV e usuários de drogas entre migrantes sul-americanos.

Finalmente, a utilização de ferramentas moleculares para agrupamento de isolados em *clusters* e sua utilização como sinônimo de transmissão recente deve ser feita com cautela. A estabilidade genética de alguns isolados de *M. tuberculosis* pode superestimar o tamanho dos *clusters* e,[32] ao mesmo tempo, a confirmação da transmissão por vínculos epidemiológicos nem sempre é bem suscedida.[33,34]

Apesar das limitações levantadas, os dados obtidos são consistentes com a literatura, além deste estudo contribuir para o conhecimento dos fatores associados a *clusters* de *M. tuberculosis* em populações de maior vulnerabilidade em grandes cidades de países de renda média e baixa. Populações migrantes, PLHIV e alcoólicos compõem grupos vulneráveis com altas proporções de casos sugestivos de transmissão recente da TB. O crescente número de usuários de drogas na região central do MSP, em conjunto com a evidência de associação entre *clusters* e uso de drogas, sugere, principalmente entre brasileiros, sua importância na manutenção da transmissão recente. Nesse sentido, o fortalecimento de políticas públicas de controle da TB com incorporação de políticas de combate à vulnerabilidade social, a integração de migrantes às políticas existentes e a maior atenção aos usuários de drogas são imprescindíveis, principalmente em países de renda baixa e média.

Referências

1. World Health Organization (WHO) 2015. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization.

2. UNAIDS. The Cities Report 2014. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2014.

3. UNDP. Human Development Report 2014. Sustaining Human Progress: Reducing Vulnerabilities and Building Resilience. New York: United Nations Development Programme. 2014.

4. Houben RM, Glynn JR. A systematic review and meta-analysis of molecular epidemiological studies of tuberculosis: development of a new tool to aid interpretation.

Trop Med Int Health. 2009; 14(8):892-909.

5. Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(5):480-92.

6. Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B,et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(1):17-26

7. Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G, Huitric E, Migliori GB, Manissero D, et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review. Eur Respir J. 2014;43(4):1159-71.

9. Asiimwe BB, Joloba ML, Ghebremichael S, Koivula T, Kateete DP, Katabazi FA, et al. DNA restriction fragment length polymorphismanalysis of Mycobacterium tuberculosis isolates from HIV-seropositive and HIV-seronegative patients in Kampala, Uganda. BMC Infect Dis. 2009;9:12.

10. Tudó G, González-Martín J, Obama R, Rodríguez JM, Franco JR, Espasa M, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Bata and Malabo districts of Equatorial Guinea. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8(12):1458-63.

11. Easterbrook PJ, Gibson A, Murad S, Lamprecht D, Ives N, Ferguson A, et al.
High rates of clustering of strains causing tuberculosis in Harare, Zimbabwe: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol. 2004;42(10):4536-44. Erratum in: J Clin Microbiol. 2004 Dec;42(12):5965.

12. Wilkinson D, Pillay M, Crump J, Lombard C, Davies GR, Sturm AW. Molecular epidemiology and transmission dynamics of Mycobacterium tuberculosis in rural Africa. Trop Med Int Health. 1997; 2(8):747-53.

13. Narayanan S, Das S, Garg R, Hari L, Rao VB, Frieden TR, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in a rural area of high prevalence in South India: implications for disease control and prevention. J Clin Microbiol. 2002; 40(12):4785-8.

14. Sahebi L, Ansarin K, Hoffner S, Farajnia S, Seyyedi M, Khalili M, et al. Molecular Epidemiology of Mycobacterium Tuberculosis Strains in the North-West and West of Iran. Ann Med Health Sci Res. 2015; 5(5):334-9.

15. Yang C, Shen X, Peng Y, Lan R, Zhao Y, Long B, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis in China: a population-based molecular epidemiologic study. Clin Infect Dis. 2015 Jul 15;61(2):219-27.

16.Oelemann MC, Fontes ANB, Pereira MAS, Bravin Y, Silva G, Degrave W, et al.

Typing of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Community Health Centers of Rio de Janeiro City, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.2007; 102*(4), 455-462.

17. van Embden, J.D.A., Cave, M.D., Crawford, J.T., Dale, J.W., Eisenach, K.D., Gicquel, B., et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J. Clin. Microbiol. 1993; 31:406–409.

18. Rezende LFM e Eluf-Neto J. Population attributable fraction: planning of diseases prevention actions in Brazil. Rev. Saude Publica. 2016; 50: 1–6.

19. Verver S, Warren RM, Munch Z, Vynnycky E, van Helden PD, Richardson M, et al. Transmission of tuberculosis in a high incidence urban community in South Africa. Int J Epidemiol. 2004 Apr;33(2):351-7.

20. Oliveira ATR.. Migrações Internacionais E Políticas Migratórias No Brasil. Cadernos OBMigra - Revista Migrações Internacionais. 2015; 1(3): 252.

21.Martinez VN, Komatsu NK, De Figueredo SM, Waldman EA. Equity in health: tuberculosis in the Bolivian immigrant community of São Paulo, Brazil. Trop Med Int Health. 2012; 17(11):1417-1424.

22. Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, Bruce MC, Mee C, Morris L, et al. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community. Lancet. 2000;356(9235):1066-71.

23. Lockman S, Sheppard JD, Braden CR, Mwasekaga MJ, Woodley CL, Kenyon TA, et al. Molecular and conventional epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Botswana: a population-based prospective study of 301 pulmonary tuberculosis patients. J Clin Microbiol. 2001; 39(3):1042-7.

24. Githui WA, Hawken MP, Juma ES, Godfrey-Faussett P, Swai OB, Kibuga DK, et al. Surveillance of drug-resistant tuberculosis and molecular evaluation of transmission of resistant strains in refugee and non-refugee populations in North-Eastern Kenya. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4(10):947-55.

25. Mathema B, Lewis JJ, Connors J, Chihota VN, Shashkina E, van der Meulen M, et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis among South African gold miners. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jan;12(1):12-20.

26. Parissa-Farnia, Masjedi MR, Varahram M, Mirsaeidi M, Ahmadi M, Khazampour M et al. The Recent-Transmission of Mycobacterium tuberculosis Strains among Iranian and Afghan Relapse Cases: a DNA-fingerprinting using RFLP and spoligotyping. *BMC*

Infectious Diseases. 2008;8:109.

27. Fandinho FC, Kritski AL, Hofer C, Júnior Conde H, Ferreira RM, Saad MH, et al. RFLP patterns and risk factors for recent tuberculosis transmission among hospitalized tuberculosis patients in Rio de Janeiro, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000; 94(3):271-5.

28. Ferrazoli L, Palaci M, Marques LR, Jamal LF, Afiune JB, Chimara E, et al. Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4(1):18-25.

29. Moreira-Oliveira MS, Oliveira HB, Pace F, Stehling EG, Rocha MM, Aily DC,et al. Molecular genotyping and epidemiology of Mycobacterium tuberculosis isolates obtained from inmates of correctional institutions of Campinas, Southeast Brazil. Braz J Infect Dis. 2008;12(6):487-93.

30. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. AIDS. 2007 Jul;21 Suppl 4:S37-45.

31. Bastos FI. Crack in Brazil: a public health emergency. Cad Saúde Pública. 2012; 28(6):1016-7.

32. Glynn JR, Vynnycky E, Fine PE. Influence of sampling on estimates of clustering and recent transmission of Mycobacterium tuberculosis derived from DNA fingerprinting techniques. Am J Epidemiol. 1999;149(4):366-71.

33. Iñigo J, de Viedma DG, Arce A, Palenque E, Herranz M, Rodríguez E, et al. Differential findings regarding molecular epidemiology of tuberculosis between two consecutive periods in the context of steady increase of immigration. Clin Microbiol Infect. 2012; 19(3):292-7.

34. Barniol J, Niemann S, Louis VR, Brodhun B, Dreweck C, Richter E, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. BMC Infect Dis. 2009; 9:197.

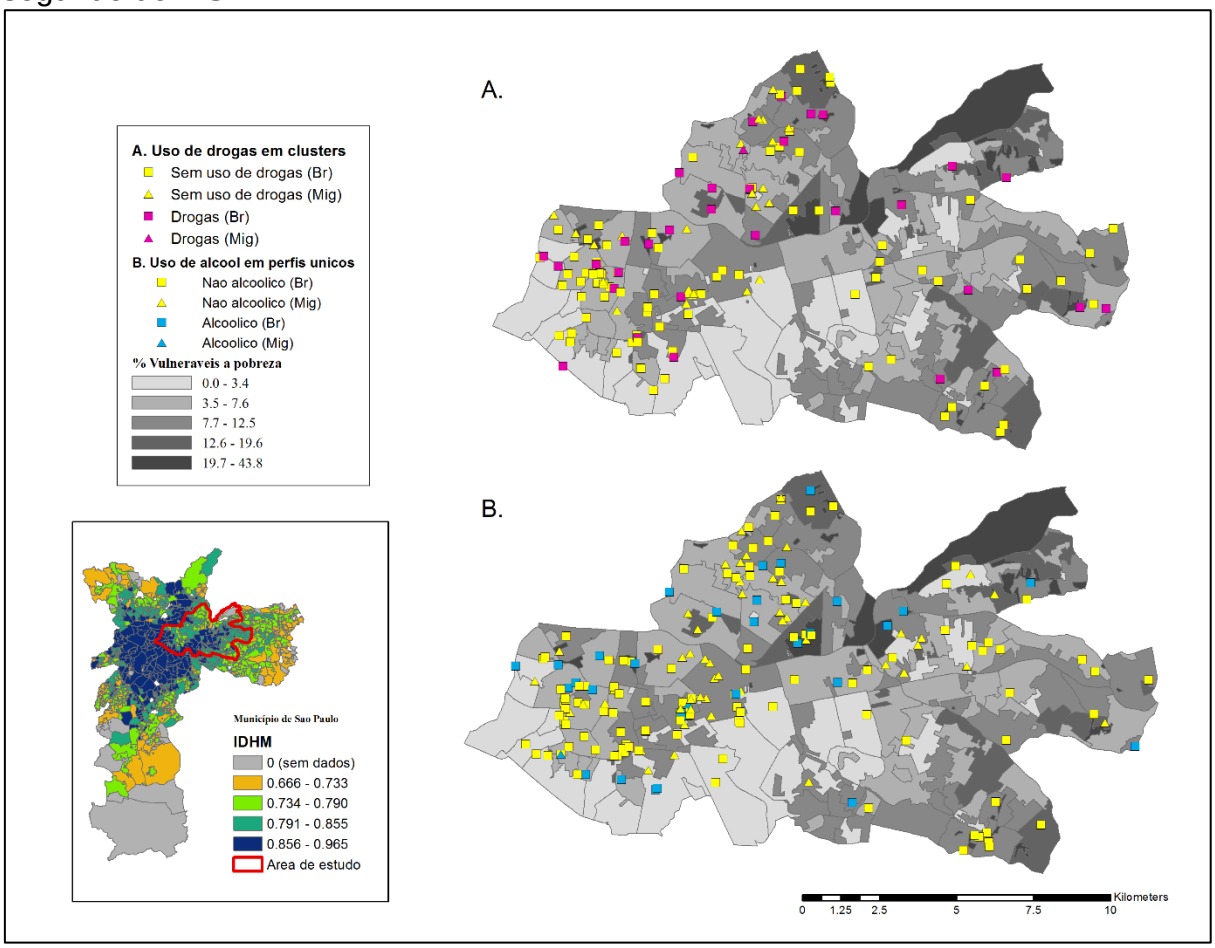
Tabelas e Figuras

Tabela 1. Características sociodemográficas e epidemiológicas da população de estudo e fatores associados a *clusters*. São Paulo (SP), Brasil. 2013-2014.

Variables (N)	Total	Perfis únicos		Clusters			
	N	N	%	N	%	OR (95%IC)	ORaj (95%IC)
Sociodemográficas							
Idade (347)							
0-19	24	15	7,3	9	6,4	1,00	1,00
20-29	119	67	32,5	52	36,9	1,29 (0,52-3,19)	1,09 (0,38-3,09)
30-39	87	50	24,3	37	26,2	1,23 (0,49-3,12)	0,93 (0,32-2,73)
40+	117	74	35,9	43	30,5	0,97 (0,39-2,40)	0,91 (0,31-2,71)
Sexo (347)							
Masculino	249	15	72,8	99	70,2	1,00	1,00
Feminino	98	56	27,2	42	29,8	1,14 (0,71-1,83)	1,14 (0,65-1,97)
Etnicidade (324)							
Caucasiano/Asiático	143	84	43,8	59	44,7	1,00	
Negro ou pardo	163	92	47,9	71	53,8	1,10 (0,70-1,73)	
Indígena	18	16	8,3	2	1,5	0,18 (0,04-0,80)	
Nacionalidade (347)							
Brasil	265	15	72,8	115	81,6	1,00	1,00
Migrantes sul-americano	82	56	27,2	26	18,4	0,61 (0,36-1,02)	0,65 (0,33-1,26)
Escolaridade (anos) (284)							
0-3	20	12	7,2	8	6,8	1,00	
4-7	88	52	31,3	36	30,5	1,04 (0,39-2,80)	
8-11	131	75	45,2	56	47,5	1,12 (0,43-2,92)	
12+	45	27	16,3	18	15,3	1 (0,34-2,93)	
Ocupação (322)							
Trabalhador	249	15	79,0	99	75,0	1,00	
Aposentado/do lar	23	13	6,8	10	7,6	1,16 (0,49-2,76)	
Desempregado	43	24	12,6	19	14,4	1,19 (0,62-2,31)	
Detento	7	3	1,6	4	3,0	2,02 (0,44-9,22)	
Clínicas e diagnóstico							
Tipo de caso (339)							
Novo	262	15	79,3	105	74,5	1,00	1,00
Retratamento/ Recidiva	77	41	20,7	36	25,5	1,31 (0,79-2,19)	1,14 (0,62-2,10)
Baciloscopia de escarro							
Neg	72	45	22,1	27	20,0	1,00	
Pos	267	15	77,9	108	80,0	1,13 (0,66-1,94)	-
Tipo de procura (diagnóstico)							
Passiva	324	19	93,7	132	93,6	1,00	
Ativa	22	13	6,3	9	6,4	1,01 (0,42-2,42)	
Resistência a drogas							
Sensível	282	16	88,3	116	88,6	1,00	1,00
TB-R	29	16	8,5	13	9,9	1,16 (0,54-2,51)	1,18 (0,48-2,90)
TB-MR	8	6	3,2	2	1,5	0,48 (0,09-2,41)	2,99 (0,26-34,15)
Contatos relatados (205)							
0	27	15	12,4	12	14,3	1,00	
1-2	74	43	35,5	31	36,9	0,90 (0,37-2,19)	
3-4	42	29	24,0	13	15,5	0,56 (0,21-1,53)	
5+	62	34	28,1	28	33,3	1,03 (0,42-2,56)	
Delay no tratamento – semanas (135)							
0-2	26	17	22,1	9	15,5	1,00	
3-4	35	17	22,1	18	31,0	2,00 (0,70-5,69)	-
5-11	33	22	28,6	11	19,0	0,94 (0,32-2,79)	-
12 ou mais	41	21	27,3	20	34,5	1,80 (0,65-4,96)	-
Comorbidades							
Fumante (347)							
Não	336	19	96,6	137	97,2	1,00	

Sim	11	7	3,4	4	2,8	0,83 (0,24-2,89)	-
Alcóolico (347)							
Não	297	17	84,0	124	87,9	1,00	
Sim	50	33	16,0	17	12,1	0,72 (0,38-1,35)	0,30 (0,12-0,74)
Uso de drogas ilícitas (347)							
Não	289	18	87,9	108	76,6	1,00	1,00
Sim	58	25	12,1	33	23,4	2,21 (1,25-3,92)	3,18 (1,41-7,17)
Coinfeccao TB/HIV (312)							
Não	232	13	76,7	94	71,2	1,00	1,00
Sim	80	42	23,3	38	28,8	1,33 (0,80-2,21)	1,19 (0,66-2,14)
Diabetes (347)							
Não	332	19	94,2	138	97,9	1,00	
Sim	15	12	5,8	3	2,1	0,35 (0,10-1,27)	-

Figura 1. Distribuição dos *clusters* entre usuários de drogas (A) e de perfis únicos segundo alcoolismo (B), ambos sobrepostos à proporção de vulneráveis à pobreza, segundo do MSP.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos mostram que a crescente migração para grandes centros urbanos de países de renda média adiciona um novo componente aos grupos populacionais de maior vulnerabilidade social já existentes. A partir da bibliografia levantada, sugere-se que este foi o primeiro estudo a avaliar o impacto da migração na transmissão da TB no contexto da América Latina. Constitui, portanto, um estudo exploratório que não só traz dados novos, mas também perguntas para pesquisas futuras.

Neste trabalho, discutiu-se que o impacto da migração proveniente de países de alta carga de TB para países de renda alta e para países de renda média é distinto. Nestes últimos, migrantes provenientes de países com alta carga da doença se fixam em áreas mais pobres e socialmente vulneráveis de grandes centros urbanos, onde a incidência da TB não é muito distinta da de seus países de origem. Nessas condições, temos a acentuação da vulnerabilidade social do migrante que pode criar barreiras ao acesso aos cuidados de saúde, criando dificuldades adicionais ao controle da TB.

Verificou-se que os pacientes com TBP, migrantes sul-americanos e brasileiros, apresentaram características sociodemográficas e clínicas distintas. Migrantes sul-americanos tendem a ser mais jovens e com maior proporção do sexo feminino, com menos comorbidades e com menor proporção de tabagistas, alcoólicos e usuários de drogas ilícitas. Este perfil se ajusta ao esperado para a migração laboral.

Um resultado importante e inédito obtido neste trabalho é a verificação, no contexto de migração Sul-Sul, de transmissão cruzada de cepas sensíveis e resistêntes de *Mtb* entre indivíduos nativos e migrantes. Chama também a atenção o fato de que esta abrangeu parcela expressiva dos casos prováveis de transmissão recente (*clusters* mistos) de TBP na área de estudo, formada por distritos onde vive parcela importante da população pobre do município de São Paulo (MSP) e, uma das maiores concentrações urbanas da América Latina. Outro resultado relevante são os dados indicativos de que essa transmissão tenha ocorrido, principalmente, devido à interação entre indivíduos não pertencentes a grupos de maior risco para TB (HIV, usuários de drogas e alcóolicos) de ambas as populações. Além disso, evidenciamos

uma maior proporção *clusters* mistos entre migrantes de origem sul-americana do que entre brasileiros.

A hipótese de que a transmissão cruzada recente da TB ocorra em ambas as direções se sustenta nas elevadas taxas de incidência de TB nas áreas mais pobres da cidade verificadas muito antes da chegada mais intensa de migrantes latino-americanos. Tais dados sugerem que, nessas circunstâncias, as estratégias de controle da TB não devem ter por foco específico os migrantes, mas todas as populações vulneráveis.

Se analisarmos os dados globais deste trabalho, sem levar em conta a nacionalidade dos pacientes, evidenciamos que em áreas centrais do MSP há uma maior proporção de casos de TBP sugestivos de transmissão recente, se comparados aos outros estudos brasileiros. Deve-se ressaltar a heterogeneidade da área estudada, tanto em relação a indicadores sociodemográficos quanto de incidência de TB. Alguns dos distritos estudados apresentaram incidência de TBP superior a 100/100.000 hab/ano no período.

Além dos aspectos levantados, os dados deste trabalho, provavelmente, subestimam a real proporção de casos de transmissão recente na região central do MSP, principalmente devido à baixa proporção amostrada. Tais dados apontam obstáculos para estudos de dinâmica de transmissão de TB em comunidades onde o diagnóstico da doença por cultura ainda não é universal.

A evidência de associação entre uso de drogas e casos sugestivos de transmissão recente (*clusters)* sugere a importância desse grupo na cadeia de transmissão da TB. A transmissão recente entre usuários de drogas ilícitas pode ser acompanhada de uma maior proporção de casos evoluindo para TB ativa do que em outros grupos, propiciando novos ciclos de transmissão. Por outro lado, a evidência de associação entre abuso de álcool e perfis únicos pode ser sugestivo de maior reativação endógena da doença. No entanto, o contraste desse dado com a literatura de países de renda alta pode ser explicado por potenciais vieses do estudo ou pelo fato de terem sido conduzidos em contextos sociais distintos. De qualquer forma, há a necessidade de outros estudos para sustentação dessas hipóteses.

Finalmente, a falta de evidência de associação, independente de outros fatores, entre o *status* migratório e casos sugestivos de transmissão recente (*clusters*) pode indicar que a migração desempenhe um papel de menor importância na transmissão/reativação da TB em áreas de elevada carga da doença. O fato de

migrantes sul-americanos possuírem menos comorbidades pode ter sido o fator principal deste grupo não se mostrar associado à transmissão recente, especialmente após eliminar a influência de outros fatores (ajuste para potenciais confundidores).

A amostra estudada não foi representativa de todos os grupos migratórios no MSP ou do Brasil. No entanto, por constituírem uma população vulnerável para TB, o estudo da transmissão da doença nos grupos enfatizados é relevante, principalmente para avaliar o seu potencial impacto no comportamento da TB entre brasileiros. Dados relativos às novas correntes migratórias para o MSP e para o Brasil, com diferentes padrões sociais ou culturais, apontam para a necessidade de novos estudos de avaliação do seu impacto na transmissão da TB e de outras doenças infecciosas.

A inexistência de dados sugestivos de associação entre migrantes e infecção recente, em regiões onde vivem populações socialmente vulneráveis, indica a necessidade do fortalecimento de estratégias já conhecidas para controle da TB, como TDO e busca ativa e controle de contatos. É igualmente necessária a avaliação do impacto de estretégias de intervenção ainda não implantadas no Brasil, como o *screening* para TB ativa e latente, tanto em migrantes como em outras populações vulneráveis. Finalmente, indica que tais estratégias de intervenções devem ser direcionadas aos grupos socialmente vulneráveis, dentre eles os migrantes, devendo ser acompanhadas de outras políticas de redução da vulnerabilidade de forma intersetorial.

7. REFERÊNCIAS

1. Abarca Tomás B, Pell C, Bueno Cavanillas A, Guillén Solvas J, Pool R, Roura M. tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. PLoS One. 2013 Dec 5;8(12):e82440.

2. Abel GJ, Sander N. Quantifying global international migration flows. Science. 2014. 343(6178):1520-2.

3. Alvarez GG, Gushulak B, Abu Rumman K, Altpeter E, Chemtob D, Douglas P, et al. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates. BMC Infect Dis. 2011;11:3.

4. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. N Engl J Med. 1994;330(24):1710-6.

5. Antunes JLF, Waldman EA. The impact of AIDS, immigration and housing overcrowding on tuberculosis deaths in São Paulo, Brazil, 1994-1998. *Soc Sc Med* 2001; 52(7): 1071-1080.

6. Argentina. Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Periódico. Situación de la tuberculosis: edición especial - 2009. Buenos Aires. 2011.

7. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SNJ, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2010; 35(6):1336–45.

8. Asgharzadeh M, Shahbabian K, Majidi J, Aghazadeh AM, Amini C, Jahantabi AR, et al. IS6110 restriction fragment length polymorphism typing of Mycobacterium tuberculosis isolates from East Azerbaijan Province of Iran. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101(5):517-21.

9. Asiimwe BB, Joloba ML, Ghebremichael S, Koivula T, Kateete DP, Katabazi FA,Pennhag A, Petersson R, Kallenius G. DNA restriction fragment length polymorphismanalysis of Mycobacterium tuberculosis isolates from HIV-seropositive and HIV-seronegative patients in Kampala, Uganda. BMC Infect Dis. 2009;9:12.

10. Baeninger R. *Migração Internacional V.9*. Campinas: Núcleo de Estudos de População - Nepo/Unicamp, 2013. 256p.

11. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al.

Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. J Clin Microbiol. 2001; 39(6):2213-8.

12. Barniol J, Niemann S, Louis VR, Brodhun B, Dreweck C, Richter E, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. BMC Infect Dis. 2009; 9:197.

13. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: Social and environmental context, policies, interventions, and research needs. Lancet. 2011. 377(9780):1877–89.

14. Bastos FI. Crack in Brazil: a public health emergency. Cad Saude Publica. 2012; 28(6):1016-7.

15. Bauer J, Andersen AB, Kremer K, Miörner H. Usefulness of spoligotyping to discriminate IS6110 low-copy-number Mycobacterium tuberculosis complex strains cultured in Denmark. J Clin Microbiol. 1999; 37(8):2602-6.

16. Baussano I, Mercadante S, Pareek M, Lalvani A, Bugiani M. High rates of Mycobacterium tuberculosis among socially marginalized immigrants in low-incidence area, 1991-2010, Italy. Emerg Infect Dis. 2013;19(9):1437-45.

17. de Beer JL, Kremer K, Ködmön C, Supply P, van Soolingen D. Global Network for the Molecular Surveillance of Tuberculosis 2009. First worldwide proficiency study on variable-number tandem-repeat typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains. J Clin Microbiol. 2012; 50(3):662-9.

18. Boccia D, Hargreaves J, Lonnroth K, Jaramillo E, Weiss J, Uplekar M, et al. Cash transfer and microfinance interventions for tuberculosis control: review of the impact evidence and policy implications. Int J Tuberc Lung Dis. 2011. 15:S37–49.

19. Borgdorff MW, Nagelkerke N, van Soolingen D, de Haas PE, Veen J, van Embden JD. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995 using DNA fingerprinting. Am J Epidemiol. 1998;147(2):187-95.

20. Borrell S, Espanol M, Orcau A,. Tudó G, March F, Cayla JA, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. Clin Microbiol Infect. 2010; 16(6):568-74.

21. Braga JU, Herrero MB, Cuellar CM. Transmissão da tuberculose na tríplice fronteira entre Brasil, Paraguai e Argentina. Cad. Saúde Pública. 2011; 27(7):1271-80.

22. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação geral de doenças endêmicas. Programa nacional de Controle da Tuberculose. Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose: Brasil 2007-2015. Brasília, 2006. 43p.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 436 p.

24. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego (MTE). Como Trabalhar Nos Países Do MERCOSUL : Guia Dirigido Nacionais Dos Estados Partes Do MERCOSUL. Brasilia: Ministério do Trabalho e Emprego, 2010.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.284 p.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Boletim Epidemiológico, v.43. Especial Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Recomendações para o manejo da coinfecção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS / Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Boletim Epidemiológico v. 46(9): Detectar, Tratar E Curar: Desafios E Estratégias Brasileiras Frentes À Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Boletim Epidemiológico 2016 - Perspectivas Brasileiras Para O Fim Da Tuberculose Como Problema de Saúde Pública. 2016. Boletim Epidemiológico, v. 47, 13: 15.

30. Cacciamali MC e Azevedo FAG. Entre o Tráfico Humano e a Opção da Mobilidade Social: os Imigrantes Bolivianos na Cidade de São. Cad PROLAM/USP. 2006; 5(1):129-143.

31. Carbone Ada S, Paião DS, Sgarbi RV, Lemos EF, Cazanti RF, Ota MM, et al. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2015; 15:24.

32. Carneiro Junior N, Jesus CH, Crevelim MA. A Estratégia Saúde da Família para a equidade de acesso dirigida à população em situação de rua em grandes centros urbanos. Saude soc. 2010; 19(3):709-716.

33. Cashwell A, Tantri A, Schmidt A, Simon G, Mistry N. BRICS in the response to neglected tropical diseases. Bull World Heal. Organ. 2014. 92(6):461–462.

34. Cavalcante SC, Durovni B, Barnes GL, Souza FB, Silva RF, Barroso PF et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14(2):203-9.

35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis / TB data & Statistics. c2016 [citado 17 jul. 2016]. Disponivel em: http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm.

36. Chemtob D, Srour SF. Epidemiology of HIV infection among Israeli Arabs. Public Health. 2005. 119(2):138–143.

37. Chiang CY, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2005; 5(10):629-36.

38. Chin DP, DeRiemer K, Small PM, de Leon AP, Steinhart R, Schecter GF, et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S. -born and foreign-born persons. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(6):1797-803.

39. Codeço CT, Coelho FC. Networks: epidemiology of transmissible diseases from a systemic perspective. Cien Saúde Colet. 2008; 13(6):1767-74.

40. Cotinguiba, GC. Imigração Haitiana Para O Brasil - a Relação Entre Trabalho E Processos Migratórios." [dissertacão]. Porto Velho: Universidade Federal de Rondônia; 2014.

41. Coker R, Bell A, Pitman R, Zellweger JP, Heldal E, Hayward A, et al. Tuberculosis screening in migrants in selected European countries shows wide disparities. Eur Respir J. 2006; 27(4):801-7.

42. Cunha EA, Ferrazoli L, Riley LW, Basta PC, Honer MR, Maia R, et al. Incidence and transmission patterns of tuberculosis among indigenous populations in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014; 109(1):108-13.

43. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and Update. *Clinical Infectious Diseases.* 2009; 48(1): 72–82.

44. Dowdy DW, Golub JE, Chaisson RE, Saraceni V. Heterogeneity in tuberculosis transmission and the role of geographic hotspots in propagating epidemics. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012. 109:9557–9562.

45. Easterbrook PJ, Gibson A, Murad S, Lamprecht D, Ives N, Ferguson A, et al. High rates of clustering of strains causing tuberculosis in Harare, Zimbabwe: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol. 2004;42(10):4536-44. Erratum in: J Clin Microbiol. 2004 Dec;42(12):5965.

46. van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J. Clin. Microbiol. 1993; 31:406–9.

47. Fandinho FC, Kritski AL, Hofer C, Júnior Conde H, Ferreira RM, Saad MH, et al. RFLP patterns and risk factors for recent tuberculosis transmission among hospitalized tuberculosis patients in Rio de Janeiro, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000; 94(3):271-5.

48. Ferrazoli L, Palaci M, Marques LR, Jamal LF, Afiune JB, Chimara E, et al. Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4(1):18-25.

49. Ferrazoli L. Epidemiologia Molecular da Tuberculose na Região Metropolitana da Grande São Paulo[tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2001.

50. Ferreira MP, Dini NP, Ferreira SP. Espaços e Dimensões da Pobreza nos Municípios do Estado de São Paulo Índice Paulista de Vulnerabilidade Social – IPVS. São Paulo Perspec. 2006; 20(1): 5-17.

51. Figueroa-Munoz JI, Ramon-Pardo P. Tuberculosis control in vulnerable groups.*Bull WHO*. 2008;86(9):733-35.

52. Flynn M, Brown L, Tesfai A, Lauer T. Post-migration screening for active tuberculosis in Victoria, Australia. Int J Tuberc Lung Dis. 2012; 16(1):50-4

53. Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(5):480-92.

54. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013; 41(1):140-56.

55. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, Kato-Maeda M, de Jong BC, Narayanan S, et al. Variable host-pathogen compatibility in Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U SA. 2006;103(8):2869-73.

56. Garzelli C, Lari N, Cuccu B, Tortoli E and Rindi L. Impact of immigration on tuberculosis in a low-incidence area of Italy: a molecular epidemiological approach. Clin Microbiol Infect. 2010; 16: 1691–7.

57. Githui WA, Hawken MP, Juma ES, Godfrey-Faussett P, Swai OB, Kibuga DK, et al. Surveillance of drug-resistant tuberculosis and molecular evaluation of transmission of resistant strains in refugee and non-refugee populations in North-Eastern Kenya. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4(10):947-55.

58. Glynn JR, Vynnycky E, Fine PE. Influence of sampling on estimates of clustering and recent transmission of Mycobacterium tuberculosis derived from DNA fingerprinting techniques. Am J Epidemiol. 1999;149(4):366-71.

59. Glynn JR, Yates MD, Crampin AC, Ngwira BM, Mwaungulu FD, Black GF, et al. DNA fingerprint changes in tuberculosis: reinfection, evolution, or laboratory error? J Infect Dis. 2004; 190(6):1158-66.

60. Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, Bruce MC, Mee C, Morris L, et al. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community. Lancet. 2000;356(9235):1066-71.

61. Goldberg A. “Contextos de Vulnerabilidad Social Y Situaciones de Riesgo Para La Salud: Tuberculosis En Inmigrantes Bolivianos Que Trabajan Y Viven En Talleres Textiles Clandestinos de Buenos Aires.” *Cuad. antropol. soc..* 2014; 3776(39): 91–114.

62. Gomes MGM, Barreto ML, Glaziou P, Medley GF, Rodrigues LC, Wallinga J, *et al.* End TB strategy: the need to reduce risk inequalities. BMC Infect. Dis. 2016; 16(1):1–4.

63. Gonçalves MJF, Leon ACP, Penna MLF. A multilevel analysis of tuberculosis associated factors. Rev Saúde Publica. 2009; 11(6): 918-30.

64. González Díaz A, Battaglioli T, Díaz Rodríguez R, Goza Valdés R, González Ochoa E, Van der Stuyft P. Molecular epidemiology of tuberculosis in Havana, Cuba, 2009. Trop Med Int Health. 2015; 20(11):1534-42.

65. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. AIDS. 2007 Jul;21 Suppl 4:S37-45.

66. Guerra-Assunção JA, Crampin AC, Houben RM, Mzembe T, Mallard K, Coll F, et al. Large-scale whole genome sequencing of M. tuberculosis provides insights into transmission in a high prevalence area. Elife. 2015; 4.

67. Gupta V, Sugg N, Butners M, Allen-White G, Molnar A. Tuberculosis among the homeless--preventing another outbreak through community action. N Engl J Med. 2015; 372(16):1483-5.

68. Hemminki K. Immigrant health, our health. Eur J Public Heal. 2014. 24(S1): 92–95.

69. Hargreaves S, Carballo M, Friedland JS. Screening migrants for tuberculosis: where next? Lancet Infect Dis. 2009; 9(3):139-40.

70. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. *Am. J. public health*. 2011;101(4):654-62.

71. Hernández Sarmiento JM, Dávila Osorio VL, Martínez Sánchez LM, Restrepo Serna L, Grajales Ospina DC, Toro Montoya AE, et al. Tuberculosis in indigenous communities of Antioquia, Colombia: epidemiology and beliefs. J Immigr Minor Health. 2013; 15(1):10-6.

72. Hollm-Delgado MG. Molecular epidemiology of tuberculosis transmission: Contextualizing the evidence through social network theory. Soc Sci Med. 2009; 69(5):747-53.

73. Houben RM, Glynn JR. A systematic review and meta-analysis of molecular epidemiological studies of tuberculosis: development of a new tool to aid interpretation. Trop Med Int Health. 2009; 14(8):892-909.

74. Illes P, Timóteo GLS, Fiorucci ES. Tráfico de Pessoas para fins de exploração do trabalho na cidade de São Paulo. Cad pagu. 2008; 31:199-217.

75. Iñigo J, de Viedma GD, Arce A, Palenque E, Alonso Rodríguez N, Rodríguez E, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. J Clin Microbiol. 2007; 45(1):63-9.

76. Iñigo J, de Viedma DG, Arce A, Palenque E, Herranz M, Rodríguez E, et al. Differential findings regarding molecular epidemiology of tuberculosis between two consecutive periods in the context of steady increase of immigration. Clin Microbiol Infect. 2012; 19(3):292-7.

77. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010 - Nupcialidade, fecundidade e migração: Resultados da amostra. Censo demogr., Rio de Janeiro, 2010. 349p.

78. International Organization for Migration (IOM). World Migration Report 2008. Managing labour mobility in the evolving global economy. 2008. Switzerland. 562p.

79. International Organization for Migration (IOM). World Migration Report 2010. The future of migration: Buiding capacities for change. 2010. France. 295p.

80. International Organization for Migration (IOM). World Migration Report 2013. Migrant well-being and development. Genava: International Organization for Migration. 2013.

81. International Organization for Migration (IOM). South America: The regional migration context. International Organization of Migraion. Regional Office for South America. 2016. Available at: https://www.iom.int/south-america. (Accessed: 1st February 2016).

82. Johnson JL, Geldenhuys H, Thiel BA, Toefy A, Suliman S, Pienaar B, et al. Effect of isoniazid therapy for latent TB infection on QuantiFERON-TB gold in-tube responses in adults with positive tuberculin skin test results in a high TB incidence area: a controlled study. Chest. 2014;145(3):612-7.

83. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. J Clin Microbiol. 1997; 35(4):907-14.

84. Kamper-Jørgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, Bygbjerg IC, Andersen PH, Thomsen VO, et al. Clustered tuberculosis in a low-burden country: nationwide genotyping through 15 years. J Clin Microbiol. 2012; 50(8):2660-7.

85. Kato-Maeda M, Gagneux S, Flores LL, Kim EY, Small PM, Desmond EP, et al. Strain classification of Mycobacterium tuberculosis: congruence between large sequence polymorphisms and spoligotypes. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15(1):131-3.

86. Kik SV, Franken WP, Arend SM, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, et al. Interferon-gamma release assays in immigrant contacts and effect of remote exposure to Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13(7):820-8.

87. Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. Eur Respir J. 2009; 34(5):1180-9.

88. Klovdahl AS, Graviss EA, Yaganehdoost A, Ross MW, Wanger A, Adams GJ, Musser JM. Networks and tuberculosis: an undetected community outbreak involving public places. Soc Sci Med. 2001;52(5):681-94.

89. Knight GM, Griffiths UK, Sumner T, Laurence YV, Gheorghe A, Vassall A, et al. Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 28;111(43):15520-5.

90. Kulaga S, Behr M, Nguyen D, Brinkman J, Westley J, Menzies D, et al. Diversity of Mycobacterium tuberculosis isolates in an immigrant population: evidence against a founder effect. Am J Epidemiol. 2004; 159(5):507-13.

91. Kusuma YS, Kumari R, Pandav CS, Gupta SK. Migration and Immunization: Determinants of Childhood Immunization Uptake among Socioeconomically Disadvantaged Migrants in Delhi, India. *Trop Med Int Health. 2010;* 15(11): 1326–32.

92. Liang QF, Pang Y, Chen QY, Lin SF, Lin J, Zhao Y, et al. Genetic profile of tuberculosis among the migrant population in Fujian Province, China. Int J Tuberc Lung Dis. 2013; 17(5):655-61.

93. Lienhardt C, Kraigsley AM, Sizemore CF. Driving the Way to Tuberculosis Elimination: The Essential Role of Fundamental Research. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(3):370-5.

94. Lillebaek T, Andersen AB, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, de Haas P, Kok-Jensen A. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. J Clin Microbiol. 2001; 39(3):855-61.

95. Lin HH, Dowdy D, Dye C, Murray M, Cohen T. The impact of new tuberculosis diagnostics on transmission: why context matters. Bull World Health Organ. 2012;90(10):739-747A.

96. Lockman S, Sheppard JD, Braden CR, Mwasekaga MJ, Woodley CL, Kenyon TA, et al. Molecular and conventional epidemiology of Mycobacterium

tuberculosis in Botswana: a population-based prospective study of 301 pulmonary tuberculosis patients. J Clin Microbiol. 2001; 39(3):1042-7.

97. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. BMC Public Health. 2008; 8:289.

98. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. Eur Respir J. 2015 Apr;45(4):928-52.

99. Luke DA, Harris JK. Network analysis in public health: history, methods, and applications. Annu Rev Public Health. 2007; 28:69-93.

100. Lurie M, Stuckler D. The Role of Mining in the Spread of TB in Africa: Policy Implications." Expert Review of Anti-Infective Therapy 2010; 8(11):1205–7.

101. Lurie MN, Williams BG. Migration and Health in Southern Africa: 100 Years and Still Circulating. Health Psychol Behav Med. 2014 Jan 1;2(1):34-40.

102. Mallard K, McNerney R, Crampin AC, Houben R, Ndlovu R, Munthali L, et al. Molecular detection of mixed infections of Mycobacterium tuberculosis strains in sputum samples from patients in Karonga District, Malawi. J Clin Microbiol. 2010; 48(12):4512-8.

103. Martinez VN, Komatsu NK, De Figueredo SM, Waldman EA. Equity in health: tuberculosis in the Bolivian immigrant community of São Paulo, Brazil. Trop Med Int Health. 2012; 17(11):1417-24.

104. Martínez M, García de Viedma D, Alonso M, Andrés S, Bouza E, Cabezas T, Cabeza I, et al. Impact of laboratory cross-contamination on molecular epidemiology studies of tuberculosis. J Clin Microbiol. 2006 Aug;44(8):2967-9.

105. Martínez-Lirola M, Alonso-Rodriguez N, Sánchez ML, Herranz M, Andrés S, Peñafiel T, et al. Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socioepidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. Clin Infect Dis. 2008; 47(1):8-14.

106. Masoud D, Chorgoliani D, Colombani P. Tuberculosis Prevention and Control Care in Prison. *Prison and Health (WHO/EURO).* 2014; *8*: 56–72.

107. Mathema B, Lewis JJ, Connors J, Chihota VN, Shashkina E, van der Meulen M, et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis among South African gold miners. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jan;12(1):12-20.

108. McElroy PD, Rothenberg RB, Varghese R, Woodruff R, Minns GO, Muth SQ, et al. A network-informed approach to investigating a tuberculosis outbreak: implications for enhancing contact investigations. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7(12 supl 3):S486-93.

109. McNabb SJ, Kammerer JS, Hickey AC, Braden CR, Shang N, Rosenblum LS, et al. Added epidemiologic value to tuberculosis prevention and control of the investigation of clustered genotypes of Mycobacterium tuberculosis isolates. Am J Epidemiol. 2004; 160(6):589-97.

110. Melo RA e Campinas LLSL. Multiculturalidade e morbidade referida por imigrantes bolivianos na Estratégia Saúde da Família. Mundo saúde (Impr.). 2010; 34(1): 25-35.

111. Melo TEMP, Resendes APC, Souza-Santos R, Basta PC. Distribuição Espacial e Temporal da Tuberculose em Indígenas e Não Indígenas de Rondônia, Amazônia Ocidental, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012; 28(2): 267–80.

112. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(1):e82235.

113. Morcillo N, Di Giulio B, Chirico C, Kuriger A, Dolmann A, Alito A, et al. First description of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in Argentina. Rev Argent Microbiol. 2005; 37(2):92-5.

114. Moreira-Oliveira MS, Oliveira HB, Pace F, Stehling EG, Rocha MM, Aily DC,et al. Molecular genotyping and epidemiology of Mycobacterium tuberculosis isolates obtained from inmates of correctional institutions of Campinas, Southeast Brazil. Braz J Infect Dis. 2008;12(6):487-93.

115. Murray M, Alland D. Methodological problems in the molecular epidemiology of tuberculosis. Am J Epidemiol. 2002; 155(6):565-71.

116. Narayanan S, Das S, Garg R, Hari L, Rao VB, Frieden TR, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in a rural area of high prevalence in South India: implications for disease control and prevention. J Clin Microbiol. 2002; 40(12):4785-8.

117. Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B,et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(1):17-26.

118. Nery JS, Pereira SM, Rasella D, Penna ML, Aquino R, Rodrigues LC, et al. Effect of the Brazilian conditional cash transfer and primary health care programs on the new case detection rate of leprosy. PLoS Negl Trop Dis. 2014. 8(11):e3357.

119. Odone A, Riccò M, Morandi M, Borrini BM, Pasquarella V, Signorelli C. Epidemiology of tuberculosis in a low-incidence Italian region with high immigration rates: differences between not Italy-born and Italy-born TB cases. BMC Public Health 2011; 11:376.

120. Oelemann MC, Fontes ANB, Pereira MAS, Bravin Y, Silva G, Degrave W, et al. Typing of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Community Health

Centers of Rio de Janeiro City, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102*(4), 455-62.

121. Oliveira ATR, Oliveira LAP. Reflexões sobre os deslocamentos populacionais no Brasil Reflexões Sobre Os Deslocamentos Populacionais No Brasil. Rio de IBGE. 2011.105p.

122. Oliveira ATR.. Migrações Internacionais E Políticas Migratórias No Brasil. Cadernos OBMigra - Rev Migrações Internacionais. 2015; 1(3): 252.

123. Panchal RK, Browne I, Monk P, Woltmann G, Haldar P. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study. Thorax. 2014. 69(4):354–62.

124. PAHO. Cooperação Técnica entre Brasil e Paraguai para a implantação do Programa Saúde da Família no Paraguai. Brasilia: Organização Pan-Americana da Saúde/Pan-American Health Organization. 2013.

125. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. BMC Med. 2016.14(1):1–10.

126. Paulson T. Tuberculosis Epidemiology: A Mortal Foe. *Nature*. 2013; 502(7470): S2–3.

127. Parissa-Farnia P, Mohammadi F, Masjedi MR, Varnerot A, Zarifi AZ, Tabatabee J, et al. Evaluation of tuberculosis transmission in Tehran: using RFLP and spoligotyping methods. J Infect. 2004;49(2):94-101.

128. Parissa-Farnia, Masjedi MR, Varahram M, Mirsaeidi M, Ahmadi M, Khazampour M et al. The Recent-Transmission of Mycobacterium tuberculosis Strains among Iranian and Afghan Relapse Cases: a DNA-fingerprinting using RFLP and spoligotyping. *BMC Infect Dis*. 2008;8:109.

129. Périssé AR, Costa Nery JA. The relevance of social network analysis on the epidemiology and prevention of sexually transmitted diseases. Cad Saúde Publica. 2007;23 Suppl 3:S361-9.

130. Programa das Nacões Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Atlas Do Desenvolvimento Humano No Brasil 2013. c2016 [citado 10 jun. 2016]. Disponível em: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/.

131. Prasad A, Ross A, Rosenberg P, Dye C. A World of Cities and the End of TB. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016 Mar; 110(3): 151–2.

132. Prefeitura de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde/ Vigilância em Saúde. Divisão de Tuberculose. CVE / CCD / SES SP. Boletim TB 2011. 2011

133. Prefeitura de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Instituto Via Pública. Atlas da Saúde da Cidade de São Paulo. Secretaria da Saúde/ Instituto Via Pública/ São Paulo: Instituto Via Pública, 2012. 174p.

134. Prefeitura de São Paulo. Secretaria de Assistência e Desenvolvimento Social. Relatório completo do censo da População em situação de rua na cidade de São Paulo. São Paulo, 2015.

135. Ranzani OT, Carvalho CR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in São Paulo State, Brazil. BMC Med. 2016; 14:41.

136. Rao KD, Petrosyan V, Araujo EC, McIntyre D. Progress towards universal health coverage in BRICS: translating economic growth into better health. Bull World Heal. Organ. 2014. 92(6):429–35.

137. Rasella D, Aquino R, Santos CAT, Paes-Sousa R, Barreto ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: a nationwide analysis of Brazilian municipalities. Lancet. 2013. 382(9886):57–64.

138. Reitmanova S, Gustafson D. Rethinking immigrant tuberculosis control in Canada: from medical surveillance to tackling social determinants of health. J Immigr Minor Health. 2012; 14(1):6-13.

139. Rezende LFM e Eluf-Neto J. Population attributable fraction: planning of diseases prevention actions in Brazil. Rev. Saude Publica. 2016; **50:** 1–6.

140. Ribeiro FK, Pan W, Bertolde A, Vinhas SA, Peres RL, Riley L, et al. Genotypic and Spatial Analysis of Mycobacterium tuberculosis Transmission in a High-Incidence Urban Setting. Clin Infect Dis. 2015; 61(5):758-66.

141. Richner S, Meiring J, Kirby R. DNA profiling of Mycobacterium tuberculosis from the Eastern Cape Province of South Africa and the detection of a high level of genetic diversity. Electrophoresis. 1999; 20(8):1800-6.

142. Riley LW, Ko AI, Unger A, Reis MG. Slum health: diseases of neglected populations. BMC Int Heal. Hum Rights. 2007. 7:2.

143. Ritacco V. The Situation of HIV/Mycobacterium tuberculosis Co-Infection in South America. Open Infect. Dis. J. 2011. 5, 81–8.

144. Ritacco V, Iglesias MJ, Ferrazoli L, Monteserin J, Dalla Costa ER, Cebollada A, et al. Conspicuous multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis cluster strains do not trespass country borders in Latin America and Spain. Infect Genet Evol. 2012.12(4):711-7.

145. Romero-Sandoval NC, Flores-Carrera OF, Sánchez-Pérez HJ, Sánchez-Pérez I, Mateo MM. Pulmonary tuberculosis in an indigenous community in the mountains of Ecuador. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(5):550-5.

146. Sahebi L, Ansarin K, Hoffner S, Farajnia S, Seyyedi M, Khalili M, et al. Molecular Epidemiology of Mycobacterium Tuberculosis Strains in the North-West and West of Iran. Ann Med Health Sci Res. 2015; 5(5):334-9.

147. Sala GA, Carvalho JAM. A presença de imigrantes de países do Cone Sul no Brasil: medidas e reflexões. *Rev. bras. estud. popul.*, 2008; 25(2):287-304.

148. Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G, Huitric E, Migliori GB, Manissero D, et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review. Eur Respir J. 2014;43(4):1159-71.

149. Santos J. Resposta brasileira ao controle da tuberculose. Rev. Saúde Pública.2007. 41 (Suppl 1):89-93.

150. Schürch AC, van Soolingen D. DNA fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis: from phage typing to whole-genome sequencing. Infect Genet Evol. 2012;12(4):602-9.

151. Silveira C, Carneiro Junior N, Ribeiro MC, Barata Rde C. Living conditions and access to health services by Bolivian immigrants in the city of São Paulo, Brazil. Cad Saude Publica. 2013;29(10):2017-27.

152. Sintchenko V, Holmes EC. The role of pathogen genomics in assessing disease transmission. BMJ. 2015; 350:h1314.

153. Souchaud S. A imigração boliviana em São Paulo. Em: Ferreira AP, Vainer C; Póvoa Neto H; Santos MO (Org.). Deslocamentos e reconstruções da experiência migrante. Rio de Janeiro: Garamond, 2010, p. 267-290.

154. Souchaud S. A confecção: nicho étnico ou nicho econômico para a imigração latino-americana em São Paulo? Em: Imigração Boliviana no Brasil / Rosana Baeninger (Org.). – Campinas: Núcleo de Estudos de População-Nepo/Unicamp; Fapesp; CNPq; Unfpa, 2012. 316p.

155. Stagg HR, Jones J, Bickler G, Abubakar I. Poor uptake of primary healthcare registration among recent entrants to the UK: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2012; 2(4).

156. Strand M, Xiaobing W, Xiaoqin D, Lee K, Wang A, Yanqing L, et al. Presence and awareness of infectious disease among Chinese migrant workers. Int. Q. Community Health Educ. 2007. 26(4):379–395.

157. Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rüsch-Gerdes S, Willery E, et al. Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol. 2006; 44(12): 4498–4510.

158. Suwanpimolkul G, Jarlsberg LG, Grinsdale JA, Osmond D, Kawamura LM, Hopewell PC, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in foreign-born

persons living in San Francisco. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187(9):998-1006.

159. Tafuri S, Martinelli D, Melpignano L, de Palma M, Quarto M, Prato R, et al. Tuberculosis screening in migrant reception centers: results of a 2009 Italian survey. Am J Infect Control. 2011; 39(6):495-9.

160. Tamsma N, Berman PC. The Role of the Health Care Sector in Tackling Poverty and Social Exclusion in Europe. EHMA, 2004; 66p.

161. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5(4):321-8.

162. Tuberculosis Vaccine Initiative. “Vaccine Pipelines.” c*2016 [citado em 6 jul. 2016]. Disponivel em:* http://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/.

163. Tudó G, González-Martín J, Obama R, Rodríguez JM, Franco JR, Espasa M, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Bata and Malabo districts of Equatorial Guinea. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8(12):1458-63.

164. United Nations Population Fund (UNFPA). Linking population, poverty and development. Migration: A World on the Move, c2016 [citado 22 jul. 2016]. Disponível em: http://www.unfpa.org/pds/migration.html.

165. UNAIDS. The Cities Report 2014. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2014.

166. UNDP. Human Development Report 2014. Sustaining Human Progress: Reducing Vulnerabilities and Building Resilience. New York: United Nations Development Programme. 2014.

167. UNDP. *Multidimensional Progress: Well-Being beyond Income. Regional Human Development Report for Latin America and the Caribbean*. New York: United Nations Development Programme. 2016.

168. United Nations (UN), Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Urbanization Prospects: The 2014 Revision, Highlights (ST/ESA/SER.A/352). New York: United Nations. 2014.

169. Verver S, Warren RM, Munch Z, Vynnycky E, van Helden PD, Richardson M, et al. Transmission of tuberculosis in a high incidence urban community in South Africa. Int J Epidemiol. 2004 Apr;33(2):351-7.

170. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol Infect. 1997;119(2):183-201.

171. Wang W, Wang J, Zhao Q, Darling ND, Yu M, Zhou B, Xu B. Contribution of rural-to-urban migration in the prevalence of drug resistant tuberculosis in

China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30(4):581-6.

172. Wang W, Hu Y, Mathema B, Jiang W, Kreiswirth B, Xu B. Recent transmission of W-Beijing family Mycobacterium tuberculosis in rural eastern China. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(3):306-11.

173. Wang W, Mathema B, Hu Y, Zhao Q, Jiang W, Xu B. Role of casual contacts in the recent transmission of tuberculosis in settings with high disease burden. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(11):1140-5.

174. Wallinga J, Edmunds WJ, Kretzschmar M. Perspective: human contact patterns and the spread of airborne infectious diseases. Trends Microbiol. 1999; 7(9):372-7.

175. Western B. Lifetimes of Violence in a Sample of Released Prisoners. *J Soc Sciences - Russel Sage Foundation*. 2015;1(1): 1–36.

176. World Health Organization (WHO) 1991. 44th World Health Assembly. Resolutions and Decisions. Resolution WH44.8. Geneva: World Health Organization.

177. World Health Organization (WHO) 2005. 151 WHO Addressing Poverty in TB Control. Geneva: World Health Organization.

178. World Health Organization (WHO), Tuberculosis. c2016 [citado 15 jul. 2016]. Disponível em: http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/.

179. World Health Organization (WHO). 2014a. Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control after 2015. 67th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization.

180. World Health Organization (WHO) 2014b. Xpert MTB / RIF Implementation - Manual. Geneva: World Health Organization.

181. World Health Organization (WHO) 2015a. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization.

182. World Health Organization (WHO) 2015b. Post-2015 End TB Strategy. Geneva: World Health Organization.

183. Wilkinson D, Pillay M, Crump J, Lombard C, Davies GR, Sturm AW. Molecular epidemiology and transmission dynamics of Mycobacterium tuberculosis in rural Africa. Trop Med Int Health. 1997; 2(8):747-53.

184. Xavier IR. A inserção socioterritorial de migrantes bolivianos em São Paulo. Uma leitura a partir da relação entre projetos migratórios, determinantes estruturais e os espaços da cidade. Em: Imigração Boliviana no Brasil /Rosana Baeninger (Org) – Campinas: Núcleo de Estudos de População-Nepo/Unicamp; Fapesp; CNPq; Unfpa, 2012. 316p.

185. Yanez del V A. “Tuberculosis En Inmigrantes: Situación Chile-Perú.” Rev. chil. enferm. respir. 2010; 26(3): 161–4.

186. Yang C, Shen X, Peng Y, Lan R, Zhao Y, Long B, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis in China: a population-based molecular epidemiologic study. Clin Infect Dis. 2015 Jul 15;61(2):219-27.

187. Zwerling A, White RG, Vassall A, Cohen T, Dowdy DW, Houben RMGJ.. Modeling of novel diagnostic strategies for active tuberculosis - A systematic review: Current practices and recommendations. PLoS One. 2014. 9(10): e110558.

8. APÊNDICES

8.1 APÊNDICE A - Número e proporção de casos em sul-americanos nos 24 distritos estudados. Município de São Paulo. Ano 2013 e 2014.

	População	Incidência de TBP por 100.000 hab/ano		% casos novos TBP em migrantes sul-americanos		% de realização de cultura (novos e retratamentos)	
Distrito	**2010**	**2013**	**2014**	**2013**	**2014**	**2013**	**2014**
SUVIS MOOCA/ARICANDUVA							
Água Rasa	84373	15.4	32.0	9%	11%	38%	37%
Aricanduva	88334	37.4	43.0	3%	3%	26%	21%
Belém	**46445**	109.8	81.8	43%	44%	63%	62%
Brás	**30516**	167.1	95.0	49%	24%	74%	67%
Carrão	83965	34.5	26.2	7%	0%	26%	42%
Mooca	77435	11.6	14.2	22%	20%	46%	64%
Pari	17875	106.3	61.5	37%	55%	43%	46%
Tatuapé	93226	19.3	16.1	18%	13%	39%	41%
Vila Formosa	94689	23.2	30.6	0%	0%	37%	25%
SUVIS SÉ							
Bela Vista	70770	33.9	42.4	10%	0%	67%	62%
Bom Retiro	35567	90.0	140.6	55%	62%	63%	42%
Cambuci	38218	31.4	44.5	42%	6%	60%	39%
Consolação	57426	29.6	41.8	12%	0%	55%	63%
Liberdade	70402	45.5	27.0	6%	0%	42%	60%
República	58784	74.9	81.7	14%	18%	66%	61%
Santa Cecília	85500	32.7	32.7	0%	7%	57%	54%
Sé	24654	73.0	40.6	0%	11%	70%	42%
SUVIS PENHA							
Artur Alvim	103676	43.4	41.5	5%	2%	34%	30%
Cangaíba	136961	53.3	37.2	18%	24%	22%	45%
Penha	128397	27.3	36.6	24%	20%	37%	48%
Vila Matilde	105237	26.6	33.3	4%	12%	49%	34%
SUVIS VILA MARIA							
Vila Maria	113519	52.9	55.5	40%	23%	56%	68%
Vila Medeiros	127640	31.3	27.4	23%	29%	39%	73%
Vila Guilherme	55264	57.9	45.2	44%	29%	68%	59%
Sao Paulo	11446275	41.5	42.0	5%	4%	43%	46%

Fonte: SINAN-TB (2013-2014)

8.2 **APÊNDICE B** - Questionario 1

Projeto: "Dinâmica da transmissão da Tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes na cidade de São Paulo".

RESPONSÁVEL PELO PREECHIMENTO:_____ _____

(DT00) = 0 DATA(DT01): ___/___/___ UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE: _____

I – Identificação do paciente		
1	Identificação (número do paciente no projeto): |__|__|__|__|__|	(DT02): |__|__|__|__|__|
2	Identificação no Sistema de Vigilância (SINAN): |__|__|__|__|__|__|__|	(DT03): |__|__|__|__|__|__|__|
3	Nome do paciente: _____	(DT04):
4	Nome da mãe: _____	(DT05):
5	Data de nascimento: __ __ / __ __ / __ __ __ __	(DT06):
6	Nacionalidade: 1 ( ) Brasileira 2 ( ) Boliviana 3 ( ) Outra _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DT09): |___|
7	Se menor de 18 anos, nacionalidade dos pais: 1( ) Somente brasileira 2( ) Somente boliviana 3( ) Mista (Brasil/Bolivia) 4( ) Mista outras _____(especificar) 99( ) Ign	(DT10): |___|
8	Sexo: 0 ( ) Masculino 1 ( ) Feminino 99 ( ) Ignorado	(DT11): |___|
II - Endereço e Informações Sócio-Demográficas		
9	Endereço residencial do paciente: _____ 99 ( ) Ign	(DT12): |___|
10	Bairro: _____ 99 ( ) Ign	(DT13): _____
11	CEP: __ __ __ __ __ -__ __ __ 99 ( ) Ign	(DT14): _____
12	Telefone residencial: __ __ __ __ - __ __ __ __	(DT15): _____
13	Telefone celular: __ __ __ __ __ - __ __ __ __	(DT16): _____
III – Diagnóstico e Condições de saúde		
14	Data aproximada dos primeiros sintomas (mês e ano): __ __ / __ __ __ __	(DT24): _____
15	Data do diagnóstico: __ __ / __ __ / __ __ __ __	(DT25): _____
16	Data de início do tratamento: __ __ / __ __ / __ __ __ __	(DT26): _____

17	Tipo de caso: 0 ( ) Caso novo 1 ( ) Retratamento (após abandono) 2( ) Recidiva 99 ( ) Ign	(DT28): |___|
18	Presença de cicatriz vacinal característica de BCG no braço direito: 0 ( ) Não 1 ( ) Sim 2 ( ) Duvidoso 99 ( ) Ign	(DT29): |___|
19	Altura do paciente: _____ cm	(DT69): _____
20	Peso do paciente: _____ kg	(DT70): _____
VI - Indicadores de qualidade e acesso à saúde		
21	A unidade de saúde está inserida no PSF? 0 ( ) Não 1( ) Sim 99 ( )Ign	(DT64): |___|
22	Foi feita visita domiciliar após o diagnóstico de TB? 0 ( ) Não 1( ) Sim 99 ( )Ign	(DT71): |___|
VII - Histórico de contatos		
23	Número de comunicantes citados: _____ 99 ( ) Ign	(DT72): ____
24	Número de comunicantes com exame solicitado para TB: _____ 99 ( ) Ign	(DT73): ____
25	Número de comunicantes submetidos a exame:_____	(DT67): ____
26	Número de indivíduos positivos para TB (doença):_____	(DT68): ____
	Caso tenha sido realizada a busca dos contatos, relacione o(s) nome(s), nacionalidade e grau de proximidade com essas pessoas nos espaços 27 a 31 e, se precisar, continue em folhas anexas.	
27	Nome do indivíduo: _____	(DTC1a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC1ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC1b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC1c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC1cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC1d): |___|

	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC1e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC1f): _____
28	Nome do indivíduo: _____	(DTC2a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC2ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC2b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC2c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC2cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC2d): |___|
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC2e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC2f): _____
29	Nome do indivíduo: _____	(DTC3a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC3ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC3b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC3c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC3cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC3d): |___|
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC3e): |___|

	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC3f): _____
30	Nome do indivíduo: _____	(DTC4a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC4ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC4b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC4c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC4cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente ( ) Ign	(DTC4d): |___|
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC4e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC4f): _____
31	Nome do indivíduo: _____	(DTC5a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC5ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC5b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC5c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC5cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC5d): |___|
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC5e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC5f): _____

Observações:

Questionario 1 – Folhas extras

Folha de contatos – Extras - Q1

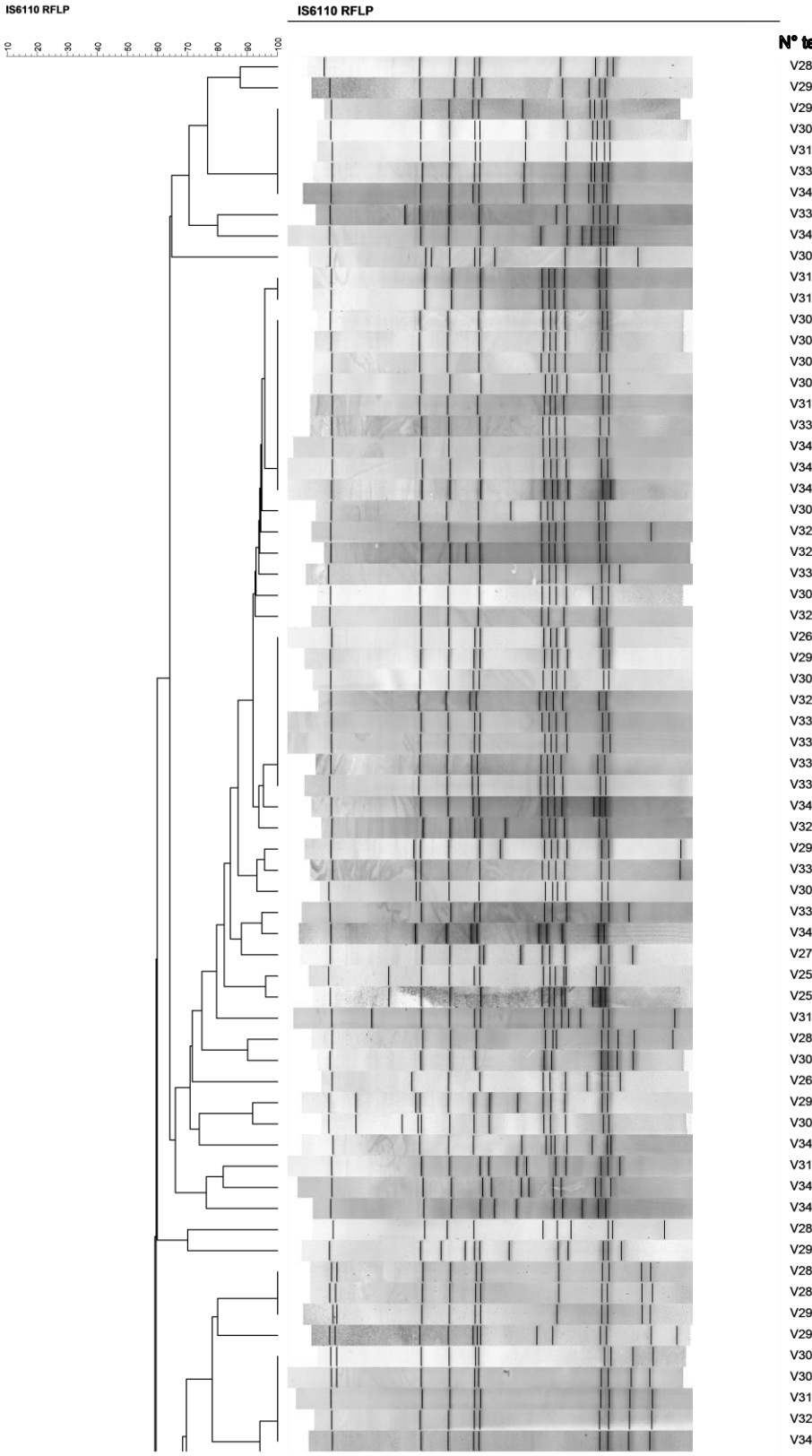
NOME DO PACIENTE:_____

	Caso tenha sido realizada a busca dos contatos, relacione o(s) nome(s), nacionalidade e grau de proximidade com essas pessoas nos espaços 27 a 31 e, se precisar, continue em folhas anexas.	
32	Nome do indivíduo: _____	(DTC6a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC6ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC6b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC6c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC6cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC6d): |___|
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC6e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC6f): _____
33	Nome do indivíduo: _____	(DTC7a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC7ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC7b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC7c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC7cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC7d): |___|

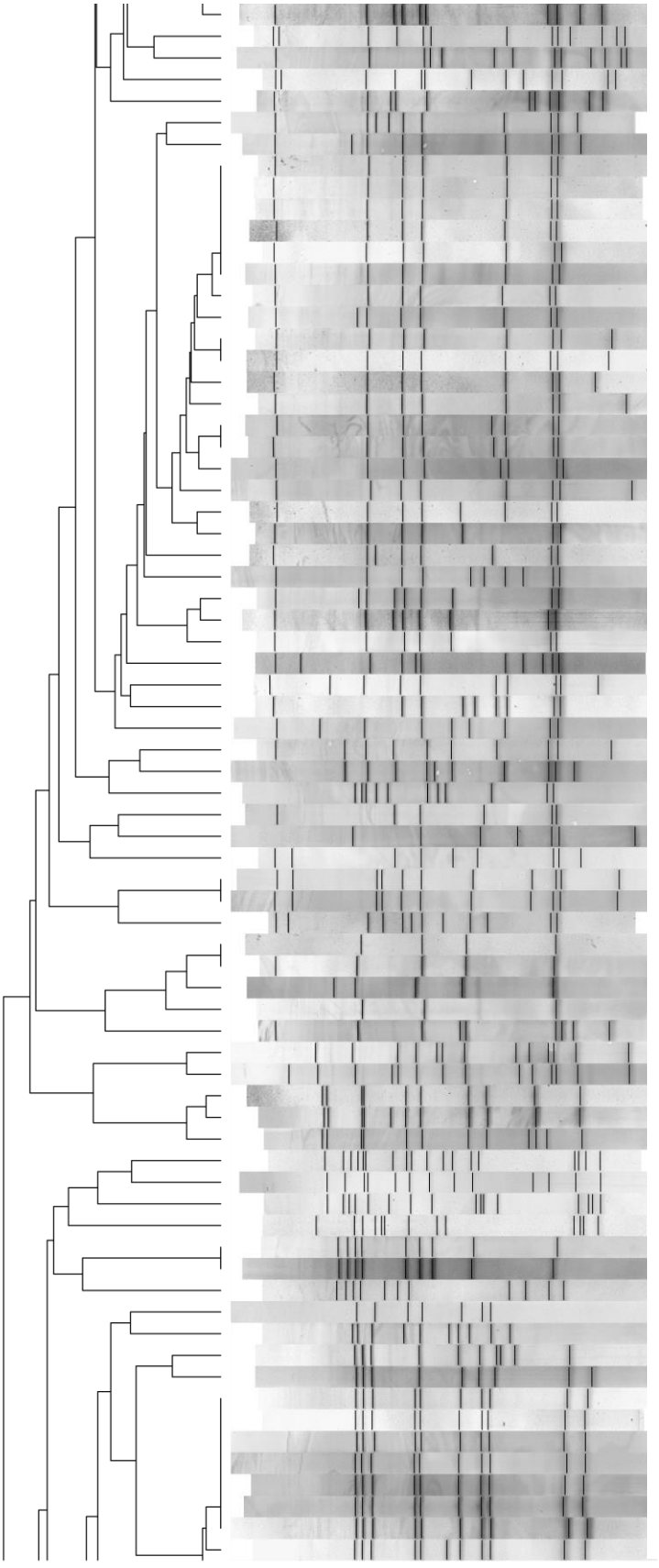
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC7e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC7f): _____
34	Nome do indivíduo: _____	(DTC8a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC8ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC8b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC8c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC8cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC8d): |___|
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC8e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC8f): _____
35	Nome do indivíduo: _____	(DTC9a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC9ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC9b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC9c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC9cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente ( ) Ign	(DTC9d): |___|

	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC9e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC9f): _____
36	Nome do indivíduo: _____	(DTC10a): _____
	Grau de parentesco: 0 ( ) Filho/Filha 1 ( ) Irmã(ão) 2 ( ) Cônjuge 3 ( ) Mãe/Pai 4 ( ) Tio(a) 5 ( )Cunhado(a) 6 ( ) Sobrinho(a) 7 ( ) Sogro(a) 8 ( ) Amigo(a) 99 ( ) Ign	(DTC10ax): |___|
	Data de nascimento ou idade: _____ 99 ( ) Ign	(DTC10b): _____
	Nacionalidade: _____	(DTC10c): _____
	Tipo de exame realizado: 0 ( ) Baciloscopia 1 ( ) Mantoux/Prova tuberculínica 2 ( ) Raio X tórax 3 ( ) Exame clínico 4 ( ) Teste rápido (molecular) 99 ( ) Ign	(DTC10cx): |___|
	Diagnostico de TB: 0 ( ) Negativo/ Não TB 1 ( ) Positivo/ Sim TB 2 ( ) TB latente 99 ( ) Ign	(DTC10d): |___|
	Local do contato? 1( ) Casa 2( ) Trabalho 3( ) Escola 4 ( ) Local de lazer 5 ( ) Outros _____(especificar) 99 ( ) Ign	(DTC10e): |___|
	Telefone (Ignorar caso contato seja domiciliar): _____	(DTC10f): _____

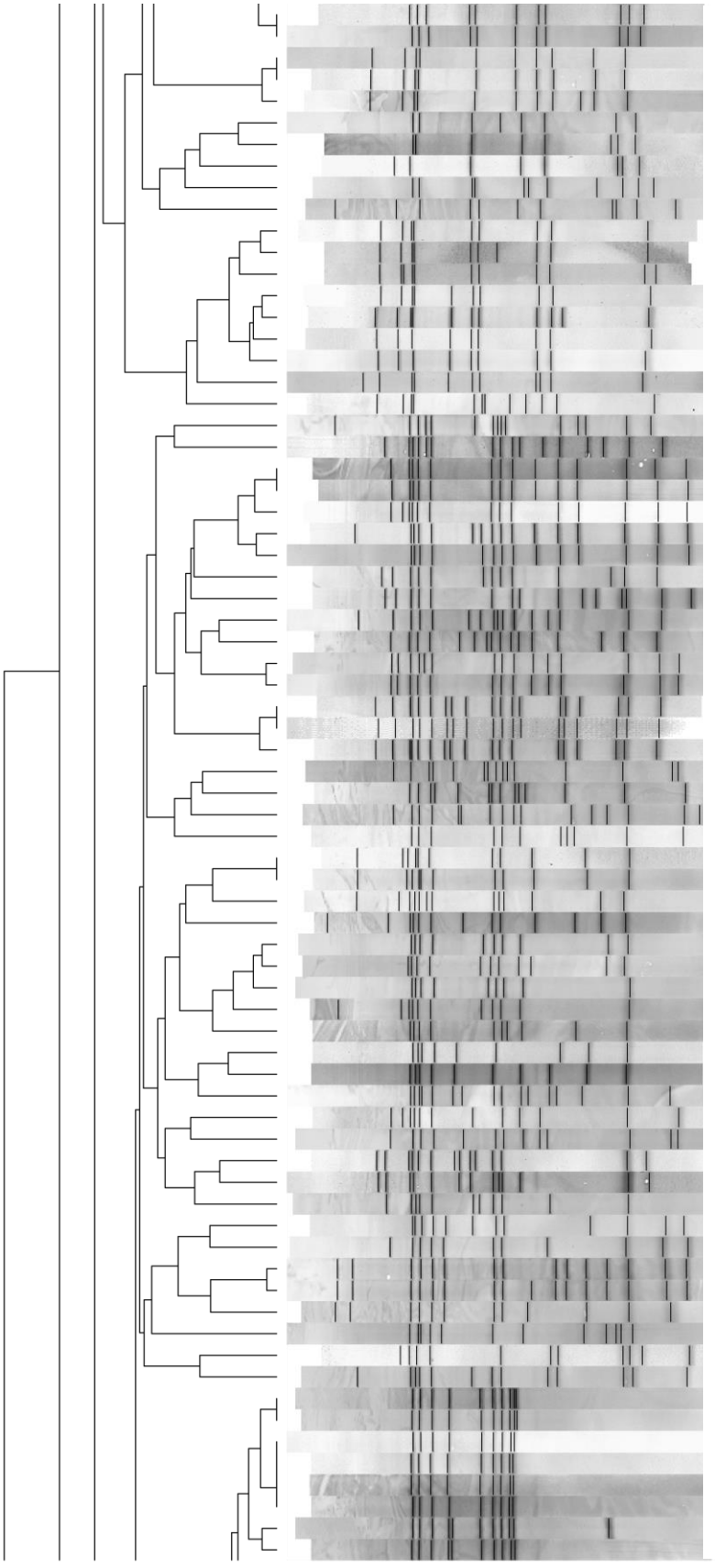
8.3 APÊNDICE C - Dendrograma obtido pelo ensaio RFLP *IS-6110* dos individuos estudados



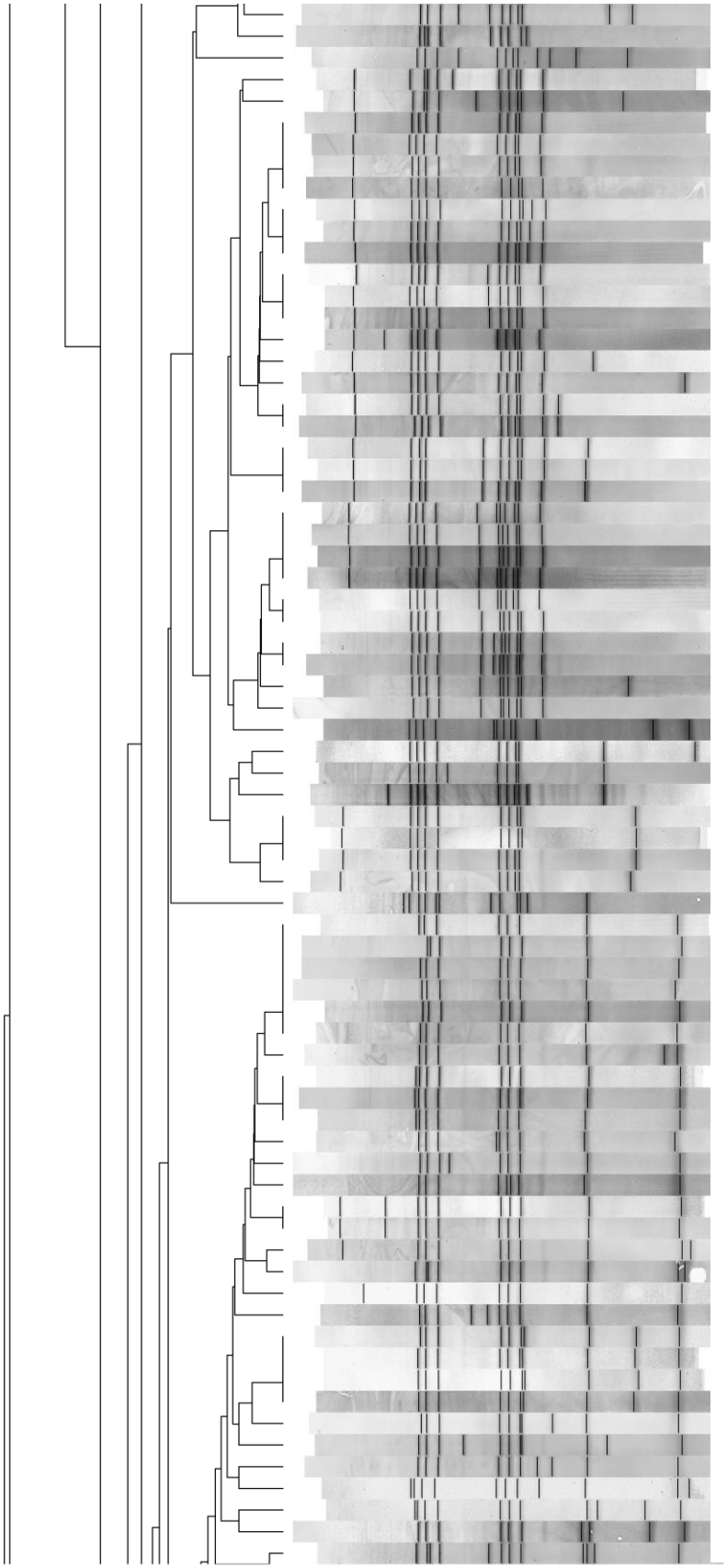
N° teste	Perfil*	TS**
V2870	SP2~	0
V2917	SP2~	0
V2938	SP2p	0
V3033	SP2p	0
V3198	SP2p	NR
V3362	SP2p	0
V3454	SP2p	0
V3357	SP2~	0
V3442	SP2~	0
V3092	SP2~	0
V3184	SP1	NR
V3185	SP1	0
V3010	SP1	0
V3015	SP1	0
V3051	SP1	0
V3068	SP1	0
V3192	SP1	NR
V3377	SP1	14
V3432	SP1	NR
V3438	SP1	0
V3466	SP1	0
V3049	SP1x	0
V3210	SP1s	0
V3211	SP1g* / SP1m*	0
V3336	SP1*	NR
V3028	SP1ma*	0
V3208	SP1k	0
V2696	SP1a	4
V2968	SP1a	0
V3075	SP1a	0
V3220	SP1a	0
V3328	SP1a	0
V3332	SP1a	0
V3384	SP1a	NR
V3391	SP1a	0
V3422	SP1ic	0
V3213	SP1q	0
V2967	SP1~	0
V3376	SP1~	0
V3080	SP1da	0
V3350	SP2d1	0
V3450	SP2y	0
V2759	SP2j	4
V2511	SP1i	1
V2548	SP1i*	12
V3146	SP1~	0
V2886	SP2~	0
V3009	SP2ka	0
V2632	SP2d	4
V2974	SP2ja	0
V3042	SP2ja*	0
V3416	SP2~	0
V3166	SP2ae	0
V3443	SP2~ / SP2ae	0
V3461	SP2~	0
V2865	SP2~	0
V2970	SP2~	NR
V2888	SP2a	0
V2889	SP2a	0
V2902	SP2a	0
V2919	SP2~	0
V3029	SP2gc	0
V3093	SP2gc	0
V3148	SP2g	0
V3200	SP2g	NR
V3427	SP2g	0



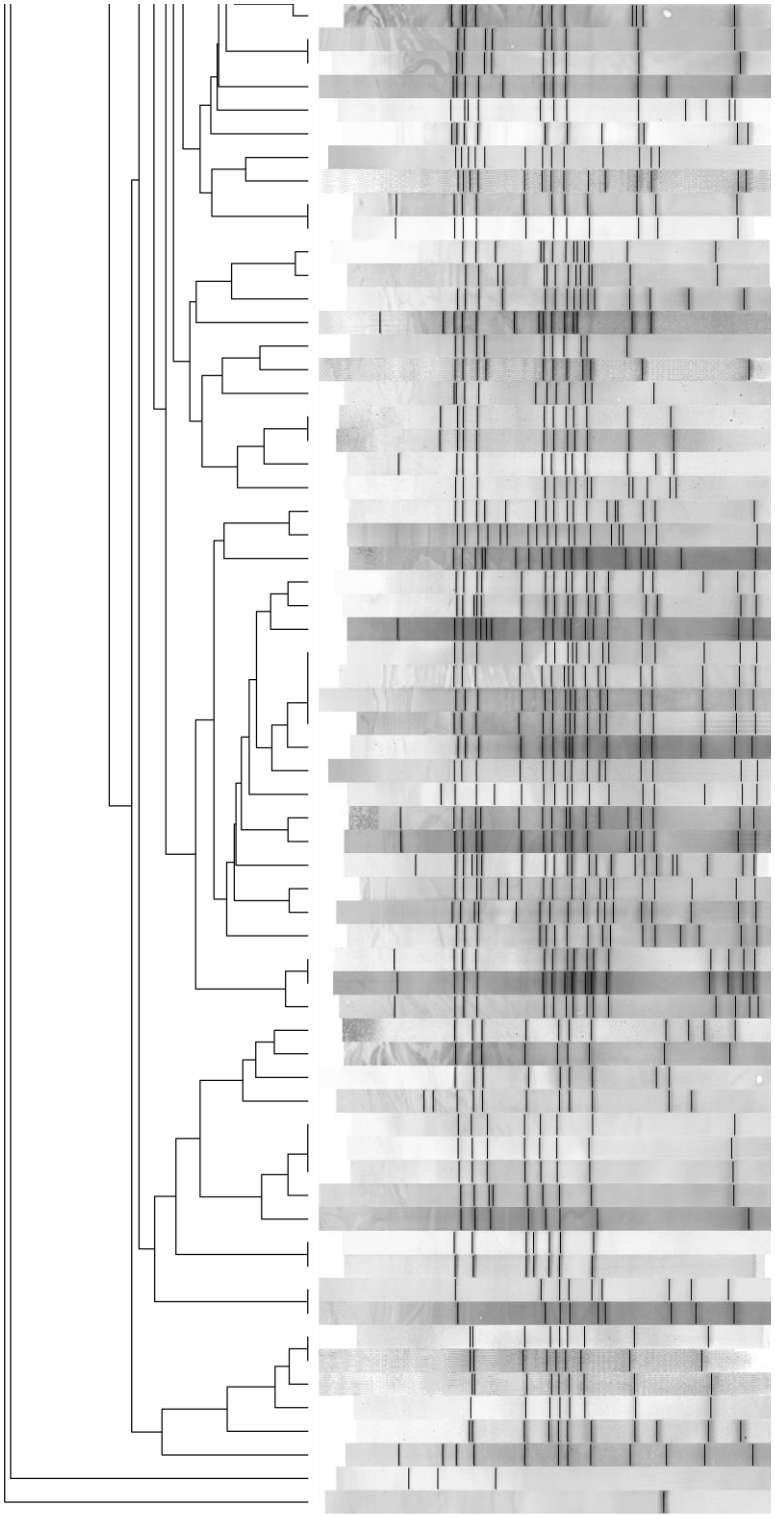
V3444	SP2g*	0
V2892	SP2~	0
V3110	SP2~	0
V2954	SP2a~	0
V3174	SP2q	0
V3094	SP2~ / SP2L~	0
V3251	SP2L~	0
V2883	SP2L	0
V2894	SP2L	0
V2895	SP2L	0
V2897	SP2L	0
V2952	SP2L	0
V3250	SP2L	0
V3091	SP2L	0
V3249	SP2L*	0
V2885	SP2L7	0
V2900	SP2L7	0
V2904	SP2L*	0
V3202	SP2L4	NR
V3349	SP2L8	0
V3351	SP2L8	0
V3448	SP2L8*	NR
V3330	SP2L4	0
V2899	SP2L*	0
V3425	SP2L3*	0
V2905	SP2~	0
V3329	SP2~ / SP2L~	0
V3358	SP2L9*	NR
V3445	SP2L9	0
V3368	SP2~ / SP2L*	NR
V3410	SP2~	NR
V2869	SP2L~	0
V2962	SP2L~	0
V3433	SP2~	0
V3050	SP2aa	0
V3327	SP2ai / SP2~	0
V3102	SP74	0
V3344	SP2~	NR
V3449	SP53	0
V3076	SP2~	0
V2753	SP2ad	2
V3334	SP2ad	0
V2936	SP2ab	0
V2940	4a	0
V3183	5 / 5c	NR
V3455	5a	0
V3361	3a	0
V3096	SP2h	0
V2831	PU	2
V3435	PU	0
V2901	SP11	0
V3177	SP11*	0
V3196	SP11*	0
V2627	SP21b	4
V3460	SP21	0
V2475	SP21a	14
V2643	PU	4
V3098	SP24	0
V3233	SP24	1
V3047	PU	0
V2541	PU	4
V3099	SP60	0
V2993	SP10b	0
V3209	SP10c	0
V2714	SP10	1
V3041	SP10	0
V3150	SP10	0
V3333	SP10	0
V3354	SP10	0
V3457	SP10	0
V3464	SP10	0
V2987	SP10*	0



V3007	SP10*	0
V3439	SP10*	NR
V2544	SP7	1
V2984	SP7	0
V3417	SP7c	NR
V3153	SP75	0
V3389	PU	NR
V3001	PU	0
V3069	PU	0
V3086	PU	0
V2879	SP73~	0
V2939	SP73~	0
V2937	SP73~	0
V2874	SP73~	0
V2907	SP73~	12
V2636	SP73a	14
V2932	SP73a	14
V3317	SP73~	0
V2871	SP73~	0
V3157	PU	0
V3472	PU	0
V3383	SP12q	0
V3387	SP12q	0
V2615	SP12b	4
V1746	SP12J	DA
V2546	SP12	125
V3367	SP12~	0
V3360	SP12~	0
V3165	SP50	0
V3419	SP12i	0
V3111	SP12~	0
V3440	SP12~	NR
V2996	SP18	0
V3474	SP18	0
V2994	SP18*	0
V3087	PU	0
V3420	PU	0
V3339	PU	0
V3424	SP12~	0
V3000	SP19h	0
V3364	SP19h	0
V3409	PU	NR
V3421	PU	NR
V3105	SP19a1*	0
V3346	SP19~	0
V3108	SP19a1	0
V3190	SP19~	0
V3382	SP19~	0
V3062	SP19~	0
V3431	SP19~	
V3159	SP12p	0
V3058	PU	0
V3109	SP17i	0
V2963	SP19~	0
V3469	SP20	0
V3112	SP19~	0
V3071	SP17~	0
V3434	SP17~	0
V3154	SP17k	0
V3155	SP17k*	0
V3340	SP17~	0
V3331	SP29b	0
V2998	PU	0
V3343	SP19k	0
V3135	SP5ec / SP5.	0
V3342	SP5ec / SP5e*	0
V2786	SP5e	2
V2992	SP5e	0
V3381	SP5e	0
V3423	SP5e	12
V3136	SP5j** / SP5~	0
V3426	SP5j*	0



V3107	SP5ea*	0
V3140	SP5q	0
V3248	PU	0
V3020	SP5~	0
V3181	SP5~	0
V3235	SP5	1
V3348	SP5	0
V3407	SP5	0
V3446	SP5	0
V3072	SP5o	0
V3197	SP5o	0
V3236	SP5o	1
V2876	SP5n	0
V3005	SP5n	0
V3218	SP5n	0
V2453	SP5ac/SP5*	1
V2743	SP5x	15
V3132	SP5u	0
V2916	SP5y	0
V3139	SP5y	0
V2969	SP5aa	0
V3203	SP5aa	0
V3459	SP5aa	0
V3385	SP5a	0
V3390	SP5a	0
V3430	SP5a	
V3453	SP5a	0
V3370	SP5b	NR
V668 a	SP5b	0
V2882	SP5ab	0
V3458	SP5ab	0
V3180	SP5b*	0
V3436	SP5af	0
V3418	SP5~	0
V2556	SP5f**/SP5f*	1
V3193	SP5f*	0
V3465	SP5g	0
V2991	SP5m	0
V3045	SP5m	0
V3359	SP5m	0
V3408	SP5m	0
V3470	PU	0
V2995	SP3	0
V3106	SP3*	0
V3149	SP3	0
V3152	SP3	0
V3215	SP3	NR
V3378	SP3	0
V3413	SP3~	0
V3022	SP3L1	0
V3147	SP3L1	0
V3207	SP3L1	0
V3406	SP3~	0
V3437	SP3ah	0
V3352	SP3~	0
V3031	SP3g1	0
V3100	SP3g1	0
V3341	SP3~	0
V3441	SP3d*	0
V3003	SP3~	0
V3169	SP3~	0
V2990	SP3k	0
V3027	SP3k	0
V3032	SP3k	0
V3375	SP3k	0
V2421	SP3c	12
V3335	SP3~	NR
V3103	SP3n / SP3o*	0
V2716	SP3~	4
V2581	SP3b	123
V3468	SP3h	0
V2884	SP3ze*	0



V3380	SP3ze	0
V3325	SP3ad	0
V3414	SP3ad	0
V3318	SP3~	0
V2521	SP3ae	1
V2841	SP3~	1
V3462	SP4~	0
V3476	SP4~	0
V3124	SP52	3
V3188	SP52	0
V2877	SP46	0
V3063	SP46*~	0
V3363	PU	0
V3473	SP57*	0
V3374	SP4~	0
V3471	SP4t	0
V2890	SP5~	0
V2898	SP44	0
V2903	SP44	0
V2645	SP44~	1
V2893	SP44~	0
V2983	SP4w	0
V3067	SP4w / SP4~	0
V3170	SP4~	0
V2875	SP4d	0
V2989	SP4~	0
V3356	SP4~	0
V3073	SP4L	0
V3081	SP4L	0
V3151	SP4L	0
V3388	SP4L	0
V3182	SP4L / SP4~	1
V3463	SP4v / SP4~	0
V3074	PU / SP4~	0
V3171	SP4i*	0
V3355	SP4~	0
V3021	SP4~	0
V3052	SP4bc	0
V3347	SP4bc	0
V3365	SP4~	0
V2973	SP4o	0
V3456	SP4o	0
V3337	SP4o	0
V2896	SP25~	0
V3379	SP25~	0
V3160	SP25~	0
V3338	SP25~	0
V3078	SP6	0
V3369	SP6	0
V3371	SP6	NR
V3326	SP6c	0
V3452	SP6	0
V2988	SP66a	0
V3024	SP66a	0
V2758	SP71	2
V3451	SP71	0
V3043	SP69	0
V3467	SP69	12
V3475	SP69	0
V2953	SP69*	0
V2997	SP69~	0
V3206	SP25~	0
V2881	3	
V3130	1	0

*Nomes dados de acordo com o banco de perfis do Estado de São Paulo – Instituto Adolfo Lutz.
**Teste de resistência à drogas: 1- Isoniazida; 2- Rifampicina; 3- Pirazinamida; 4- Estreptomicina; 5- Etambutol

8.4 APÊNDICE D - Comparação de nacionalidade de acordo com origem étnica do nome definida pelos pesuisadores vs nacionalidade de acordo com SINAN-TB

Variáveis		Completo (1428)		Incompleto (336)		Total (1764)		
		N	%	N	%	N	%	*p-value*
Sociodemográficas								
Idade	**0-19**	146	10.22	16	4.76	162	9.18	**<0.001**
	10-29	464	32.49	73	21.73	537	30.44	
	30-39	305	21.36	75	22.32	380	21.54	
	40+	512	35.85	172	51.19	684	38.78	
	missing	1	0.07	0	0.00	1	0.06	
	média (DP)*	36.14 (15.98)		41.89 (16.74)		37.23(16.28)		**<0.001**
Etnia	**Branco**	615	43.07	104	30.95	719	40.76	**<0.001**
	"Pardo"	458	32.07	74	22.02	532	30.16	
	Preto	135	9.45	31	9.23	166	9.41	
	Indigena	81	5.67	0	0.00	81	4.59	
	Amarelo	27	1.89	0	0.00	27	1.53	
	missing	112	7.84	127	37.80	239	13.55	
sexo	**Homem**	943	66.04	238	70.83	1181	66.95	0.093
	Mulher	485	33.96	98	29.17	583	33.05	
Anos de estudo	**0**	35	2.45	4	1.19	39	2.21	0.593
	1_3	65	4.55	12	3.57	77	4.37	
	4_7	371	25.98	40	11.90	411	23.30	
	8-11	505	35.36	61	18.15	566	32.09	
	12_14	141	9.87	15	4.46	156	8.84	
	15+	71	4.97	12	3.57	83	4.71	
	missing	240	16.81	192	57.14	432	24.49	
Doenca e tratamento								
Tipo de caso	**Novo**	1180	82.63	274	81.55	1454	82.43	0.345
	Retratamento/Recidiva	230	16.11	62	18.45	292	16.55	
	missing	18	1.26	0	0.00	18	1.02	
Desfecho do tratamento	**Cura**	962	67.37	197	58.63	1159	65.70	**<0.001**
	Abandono	275	19.26	60	17.86	335	18.99	
	Falencia	11	0.77	1	0.30	12	0.68	
	Obito TB/NTB	82	5.74	49	14.58	131	7.43	
	missing	98	6.86	29	8.63	7	7.20	
Forma clínica	**Pulmonar**	1332	93.98	320	95.24	1652	93.65	0.511
	Pul+Extrapul	92	6.44	16	4.76	108	6.12	
	Disseminada	2	0.14	0	0.00	2	0.11	
	Extrapulmonar	2	0.14	0	0.00	2	0.11	
Detecção	**Ambulatorial**	777	54.41	155	46.13	932	52.83	**<0.001**
	Urg/Emergência	361	25.28	110	32.74	471	26.70	
	Busca ativa (instituicões)	17	1.19	2	0.60	19	1.08	
	Diagn. internacao	177	12.39	41	12.20	218	12.36	
	Descoberta no obito	13	0.91	14	4.17	27	1.53	
	Busca ativa (comunidade)	25	1.75	9	2.68	34	1.93	
	Busca de contatos	50	3.50	3	0.89	53	3.00	
	missing	8	0.56	2	0.60	10	0.57	
Baciloscopia	**Neg**	357	25.00	80	23.81	437	24.77	0.837
	Pos	953	66.74	220	65.48	1173	66.50	
	missing	118	8.26	36	10.71	154	8.73	
Cultura escarro	**Neg**	177	12.39	32	9.52	209	11.85	0.639
	Pos	534	37.39	107	31.85	641	36.34	
	missing	717	50.21	197	85.63	914	51.81	
Raio X	**Normal**	64	4.48	16	4.76	80	4.54	0.617
	Susp TB	839	58.75	199	59.23	1038	58.84	

	Susp TB cavidade	240	16.81	47	13.99	287	16.27	
	Outras doencas	8	0.56	3	0.89	11	0.62	
	missing	277	19.40	71	21.13	348	19.73	
Resistência a drogas	**Não**	354	24.79	75	22.32	429	24.32	**0.036**
	Sim	55	3.85	4	1.19	59	3.34	
	missing	1019	71.36	257	76.49	1276	72.34	
Tipo de resistencia	**Sensível**	326	22.83	66	19.64	392	22.22	0.063
	TB-R	40	2.80	3	0.89	45	2.44	
	TB-MR	14	0.98	0	0.00	14	0.79	
	missing	1048	73.39	267	79.46	1315	74.55	
Tipo de tratamento	**DOT**	851	59.59	169	50.30	1020	57.82	**0.009**
	nao-DOT	513	35.92	142	42.26	655	37.13	
	missing	64	4.48	25	7.44	89	5.05	
trsupef	**Não**	448	52.64	91	53.85	539	52.84	0.775
	Sim	403	47.36	78	46.15	481	47.16	
Comorbidades								
HIV (teste)	**Neg**	1020	71.43	205	61.01	1225	69.44	**0.006**
	Pos	211	14.78	66	19.64	277	15.70	
	missing	197	13.80	65	19.35	262	14.85	
AIDS	**Não**	1227	85.92	273	81.25	1500	85.03	**0.031**
	Sim	201	14.08	63	18.75	264	14.97	
Diabetes	**Não**	1353	94.75	318	94.64	1671	94.73	0.938
	Sim	75	5.25	18	5.36	93	5.27	
Alcoolico	**Não**	1257	88.03	274	81.55	1531	86.79	**0.002**
	Sim	171	11.97	62	18.45	233	13.21	
Doenca mental	**Não**	1419	99.37	329	97.92	1748	99.09	**0.011**
	Sim	9	0.63	7	2.08	16	0.91	
Drogadito	**Não**	1271	89.01	290	86.31	1561	88.49	0.164
	Sim	157	10.99	46	13.69	203	11.51	
Doencas imunes	**Não**	1404	98.32	333	99.11	1737	98.47	0.290
	Sim	24	1.68	3	0.89	27	1.53	
Tabaco	**Não**	1353	94.75	313	93.15	1666	94.44	0.251
	Sim	75	5.25	23	6.85	98	5.56	

9. ANEXOS

LISTA DE CONTATOS DE TUBERCULOSE

Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. "Alexandre Vranjac"

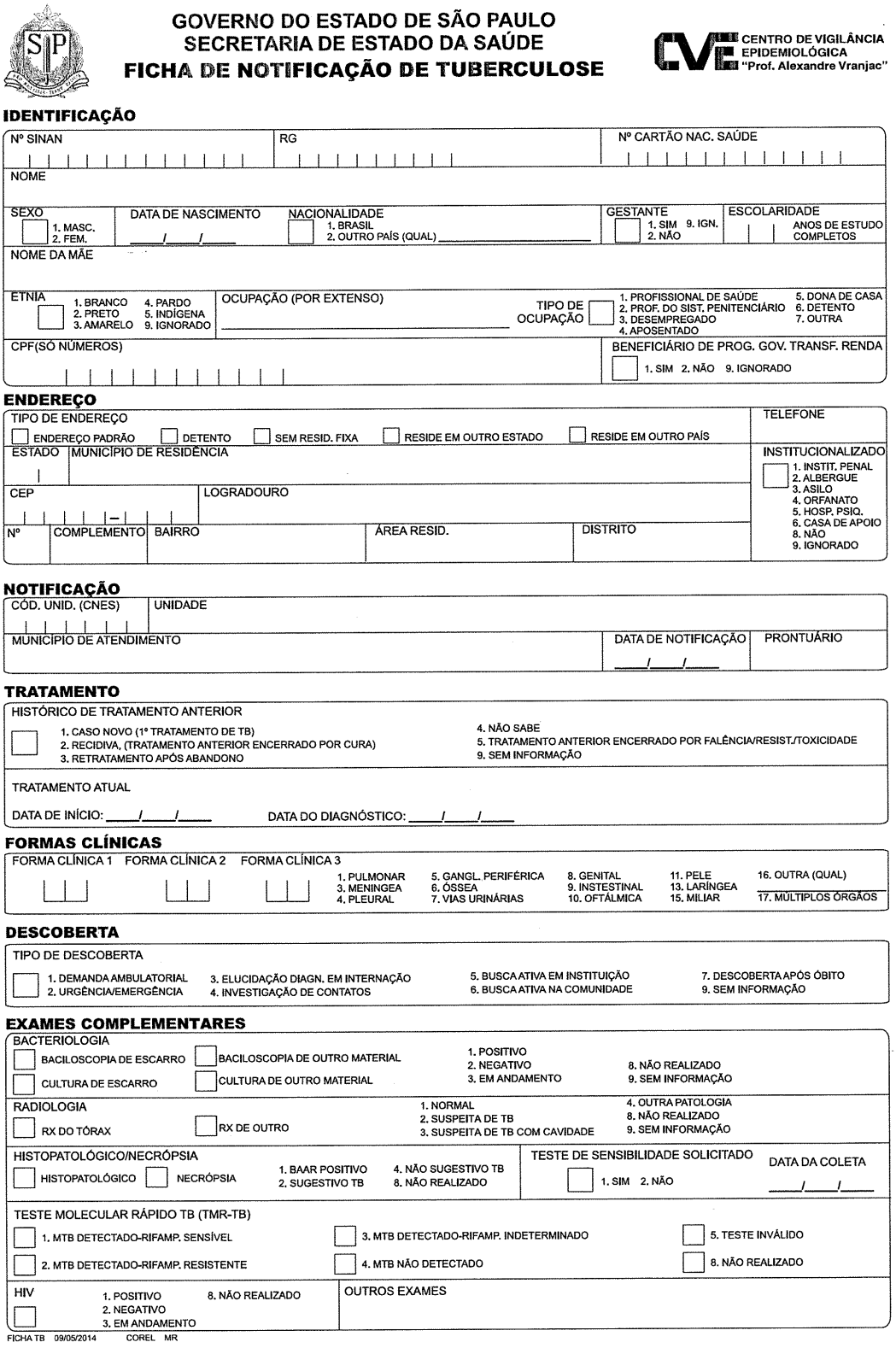
Paciente: [redacted] **Unidade:** [redacted]

Sinan: [redacted] **Dt Início Trat:** [redacted] **Município atend:** SAO PAULO

Nome	Tipo de Contato	Idade (anos)	Data da Consulta	Doente TB (sim/não)	Bac escarro	RX tórax	Teste tub (PPD) mm	Trat. ILTB (quimio profilaxia)		Observação
								Indicada (sim/não)	Dt. Início	

CÓDIGOS						
Tipo de Contato	1 - residência	2 - instituição	3 - trabalho	4 - escola	5 - outra	9 - s/inform
Bac escarro	1 - positiva	2 - negativa	3 - em	8 - não realiz.	9 - s/inform.	
Rx Tórax	1 - normal	2 - suspeito TB	3 - susp.	4 - outra	8 - n/realizado	9 - s/ inform.

9.2 ANEXO B – Ficha SINAN/TB



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

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 3. MENINGEA 4. 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
CULTURA DE ESCARRO | CULTURA DE OUTRO MATERIAL
1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. EM ANDAMENTO 8. NÃO REALIZADO 9. SEM INFORMAÇÃO

RADIOLOGIA
RX DO TÓRAX | RX DE OUTRO
1. NORMAL 2. SUSPEITA DE TB 3. SUSPEITA DE TB COM CAVIDADE 4. OUTRA PATOLOGIA 8. NÃO REALIZADO 9. SEM INFORMAÇÃO

HISTOPATOLÓGICO/NECRÓPSIA
HISTOPATOLÓGICO | NECRÓPSIA
1. BAAR POSITIVO 2. SUGESTIVO TB 4. NÃO SUGESTIVO TB 8. NÃO REALIZADO

TESTE DE SENSIBILIDADE SOLICITADO (1. SIM 2. NÃO) | DATA DA COLETA ___/___/___

TESTE MOLECULAR RÁPIDO TB (TMR-TB)
1. MTB DETECTADO-RIFAMP. SENSÍVEL
2. MTB DETECTADO-RIFAMP. RESISTENTE
3. MTB DETECTADO-RIFAMP. INDETERMINADO
4. MTB NÃO DETECTADO
5. TESTE INVÁLIDO
8. NÃO REALIZADO

HIV (1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. EM ANDAMENTO 8. NÃO REALIZADO) | OUTROS EXAMES

FICHA TB 09/05/2014 COREL MR

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) ☐
1. SIM
2. NÃO
8. NÃO SE APLICA

TIPO DE TRATAMENTO ☐
1. SUPERVISIONADO
2. AUTO-ADMINISTRADO
9. SEM INFORMAÇÃO

INTERNAÇÃO

CNES | | | | | | |

HOSPITAL

DATA DA INTERNAÇÃO ___/___/___

MOTIVO ☐
1. INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA
2. HEMOPTISE
3. MENINGITE
4. TB MILIAR
5. ABSCESSO
6. AIDS
7. DIABETES
8. INTOLERÂNCIA MEDICAMENTOSA
9. CAQUEXIA
10. ELUCIDAÇÃO DIAGNÓSTICA
11. CAUSAS SOCIAIS
12. OUTROS (especificar) _____
13. NÃO ADESÃO AO TRAT.
99. SEM INFORMAÇÃO

DATA DA ALTA HOSPITALAR ___/___/___

TIPO DE SAÍDA HOSPITALAR ☐
1. CURA
2. A PEDIDO
3. DISCIPLINAR
4. MUDANÇA DIAGNÓSTICO
5. ALTA P/TRAT. AMBULATORIAL
6. TRANSF. P/OUTRO HOSPITAL
7. ÓBITO TB
8. ÓBITO POR OUTRA CAUSA
9. SEM INFORMAÇÃO
10. EVADIU-SE

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.

9.3 ANEXO C – Método para extração de DNA e caracterização molecular por RFLP-*IS6110* (Ferrazoli, 2001)

9.3.1 PREPARO DO DNA BACTERIANO

Extração e purificação do DNA

Uma porção da cultura (cerca 40 mg - peso úmido) de cada um dos isolados de *Mtb* e da cepa de referência Mt 14323 foi transferida, com o auxílio de uma alça descartável para um tubo tipo Eppendorf contendo 500 μl de de solução tampão TE (10mM Tris-HCL, 1mM EDTA, pH 8,0)e incubada em banho maria a 80°C por 30 minutos.

Posteriormente, os tubos foram acrescidos de 50 μl de solução de lisozima (10mg/mL) e incubados a 37°C por 18-24 horas. Um volume de 6 μl de solução de proteinase K (10mg/mL) e 70μl de solução de SDS 10% foram adicionados e, incubadas em banho maria a 65°C por dez minutos.

Em seguida, foram adicionados 100 μl de uma solução de NaCl 5 M e 80 μl da solução CTAB-NaCl, previamente aquecida. As preparações foram novamente incubadas em banho maria a 65°C por dez minutos. Posteriormente, foram adicionados 700 μl de uma mistura de clorofórmio/álcool isoamílico na proporção de 24:1, e os tubos foram centrifugadas a 12.000 rpm por 15 minutos. A fase superior de cada preparação foi transferida para tubos do tipo Eppendorf esterilizados e foram adicionados 450 μl de isopropanol. A mistura foi homogeneizada delicadamente e armazenados a -20°C por 18 horas para precipitação do DNA. Os tubos foram submetidos à centrifugação a 12.000 rpm por 20 minutos a 4ºC.

Os sedimentos foram lavados com etanol a 70% (em temperatura de -20°C) e submetidos à centrifugação a 12.000 rpm por 15 minutos a 4ºC. Após secagem à temperatura ambiente, os sedimentos foram suspensos em 30 μl de solução tampão TE, mantidos sob refrigeração por duas horas e, em seguida, armazenados a -20°C.

Quantificação e digestão

Para determinar a concentração de DNA, 2 μl de cada amostra de DNA purificado foi diluídos em 198 μl de solução tampão TE e submetidos à leitura da absorbância em espectrofotômetro específico. Para digestão do DNA, utilizou-se aproximadamente 5 μg de DNA, 5 unidades (U) da enzima de restrição *Pvu* II, 2 μl da

solução tampão específica (NaCl 50 mM, Tris-HCl 10mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1mM, pH 7,9) e um volume de água purificada esterilizada até volume final de 20 μl. Os tubos foram incubados em banho maria a 37°C por quatro horas e armazenados a 8 ºC.

Separação e transferência do DNA digerido para membrana

Foi acrescido 6 μl da solução de arraste a amostra de DNA digerida e esta foi aplicadas nos orifícios de gel de agarose (20x20 cm) a tampão TAE 1%. Em cada gel, foi incluído o DNA da cepa de referência Mt 14323 em ambas as posições laterais. A separação por eletroforese foi realizada a 35 volts durante o período de 18-- horas à temperatura ambiente.

Os procedimentos para despurinação, desnaturação, neutralização e transferência dos fragmentos de DNA separados no gel de agarose para as membranas de náilon foram realizados sob pressão de 50 mbar, utilizando-se o equipamento VacuGene XL Vacuum Blotting System (Pharmacia Biothec). Cada gel foi colocado sobre uma membrana de náilon (GE Healthcare), previamente tratada com solução SSC 20X (NaCl 3M, Na-Citrato 0,3M – pH 7,0) por 20 minutos, e coberto com 20 ml das seguintes soluções: a) solução de despurinação (HCl 0,25 M) por sete minutos; b) solução desnaturante (NaCl 1,5 M, NaOH 0,5 M) por sete minutos; c) solução neutralizante (Tris 1,0 M, NaCl 1,5 M, pH 8,0) por sete minutos; e d) solução SSC 20x por 30 minutos. Em seguida, as membranas foram lavadas rapidamente em solução SSC 1X e mantidas a 37°C por 30 minutos para secagem.

Para a fixação dos fragmentos de DNA, as membranas foram expostas a 120.000 μjoules de radiação ultravioleta (Stratalinker UV crosslinker, modelo 1800, Stratagene, La Jolla, CA, EUA) por aproximadamente 20 segundos.

Hibridação do DNA bacteriano com sonda de DNA marcada

As membranas contendo os fragmentos de DNA foram colocadas em tubos de vidro específicos para hibridação, com a face contendo DNA voltada para cima. Depois de umidificadas por dois minutos com a solução SSC 2X, as membranas foram incubadas com 10 ml da solução de hibridação (Formamida, solução 20x SSC, solução bloqueadora 10%, n-Laurilsarcosina 10% e SDS 10%) a 42°C por uma hora em forno de hibridação. A solução foi retirada, e foram adicionados 10 ml da solução

de hibridação, contendo aproximadamente 15 ηg da sonda de DNA marcada, previamente denaturada a 100°C por dez minutos seguida de resfriamento em banho de gelo por 30 minutos).

Após hibridação a 42°C por um período de 18 a 20 horas, as membranas foram lavadas quatro vezes. As duas primeiras lavagens foram realizadas com 50 ml de solução tampão A (SSC 2X, SDS 0,1%) à temperatura ambiente por cinco minutos e as demais lavagens com 50 ml de solução tampão B (SSC 0,5X, SDS 0,1%) a 68°C por 15 minutos. Após o tratamento com 50 ml da solução tampão 1 (NaCl 150mM, Acido Maleico 100mM - ph 7,5) por três minutos, as membranas foram mantidas em 90 ml da solução tampão 2 (NaCl 150mM, ácido maleico 100mM - ph 7,5, solução bloqueadora 10%) à temperatura ambiente por 30 minutos.

A solução foi substituída por 20 ml da solução tampão 2, contendo 4 μl do anticorpo anti-DIG conjugado a fosfatase alcalina. Após incubação à temperatura ambiente por 30 minutos, as membranas foram submetidas a duas lavagens em 50 ml de solução tampão 1 à temperatura ambiente por 15 minutos, retiradas do tubo de vidro e colocadas em um recipiente de vidro contendo 20 ml de solução tampão 3 (Tris-base 100mM, NaCl 100mM - pH 9,5) por três minutos.

A revelação colorimétrica foi realizada com adição de 10mL de solução de revelação (Tris-base 100mM, NaCl 100mM - pH 9,5, nitrobluetetrazolium e X-fosfatase) e manutenção sem abrigo de luz por cerca de uma hora ou até aparecimento das bandas. A reação foi interrompida com solução TE e as membranas foram mantidas a temperatura ambiente para secagem.

9.3.2 PREPARO DA SONDA GENÉTICA

Amplificação do DNA

O DNA utilizado como sonda consiste em uma seqüência de 245 pb do elemento de inserção IS*6110* e foi preparado pela reação de polimerase em cadeia (PCR) com a utilização dos oligonucleotídeos iniciadores: INS1 (5’ CGT GAG GGC ATC GAG GTG GC) e INS2 (5’ GCG TAG GCG TCG GTG ACA AA) (van Embden *et al*., 1993). O DNA da cepa padrao *Mtb* MT14323 foi amplificada por PCR utilizando os primers INS1 e INS2 e o produto foi comparado com o marcador de DNA “Ladder*”.* O fragmento amplificado foi considerado correto, quando uma banda de 245 pb foi observada.

Purificação e marcação da sonda de DNA

Um volume de 500 μl do material amplificado foi acrescido de 50 μl de uma solução esterilizada de acetato de sódio (3M, pH 5,2) e 1,1 ml de etanol previamente refrigerado a –20ºC e a mistura foi mantida a -20°C por 18 horas. O DNA foi centrifugado a 12.000 rpm por 20 minutos, o sedimento foi lavado com etanol 70% refrigerado, mantido à temperatura ambiente até a completa secagem e suspenso em 500 μl de solução tampão TE.

Aproximadamente 1 μg da sonda de DNA purificado foi marcada com digoxigenina (DIG)11-dUTP (Genius DNA Labelling and Detection Kit, GE), , após desnaturado pela fervura por dez minutos e resfriamento em banho de gelo. Em seguida foram adicionados 2 μl da mistura de hexanucleotídeo, 2 μl da mistura de desoxirribonucleotídeo, 1 μl do reagente contendo o fragmento Klenow da DNA Polimerase I (Genius DNA Labelling and Detection Kit, GE) e água ultrapura esterilizada para completar o volume para 20 μl.

Após incubação do tubo em banho maria a 37°C por 18 horas, foram adicionados 2,5 μl de solução de $LiCl_2$ 4 M e 75 μl de etanol 95% refrigerado e a preparação foi mantida a -20°C por 18 horas. Em seguida, o produto foi centrifugado a 12.000 rpm por 20 minutos e o sedimento lavado com etanol 70% refrigerado. Após secagem do sedimento à temperatura ambiente, o produto foi suspenso em 50 μl de solução tampão TE e armazenado a -20°C.

Quantificação da sonda de DNA marcada

Para a determinação da concentração da sonda de DNA marcada, o produto purificado foi diluído em série (razão 10) em solução tampão específica (Genius DNA Labeling and Detection Kit) e 1 μl de cada diluição foi aplicado em uma membrana de náilon. O DNA foi fixado na membrana e revelado como descrito no item ‘Hibridação do DNA bacteriano com sonda de DNA marcada’. Após secagem da membrana, foi feita a estimativa da concentração de DNA seguindo a escala de cores fornecida pelo fabricante.

9.4 ANEXO D – Anuências e aprovações dos Comites de Ética em Pesquisa

D1 – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do município de São Paulo.

Pesquisador: Júlia Moreira Pescarini

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25774614.1.0000.5421

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 636.079

Data da Relatoria: 21/02/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto está bem elaborado e adequadamente apresentado.

Objetivo da Pesquisa:

Conhecer a ocorrência de tuberculose entre imigrantes bolivianos da cidade de São Paulo.Comparar os sorotipos encontrados nos dois grupos estudados(bolivianos e brasileiros)e conhecer a rede de contatos desses casos para a avaliação de clusters.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos, referentes à questões de cunho pessoal do questionário. Não haverá coleta da exames.

Os benefícios se relacionam ao conhecimento que o estudo poderá gerar em relação à questão de migração como elemento de aumento da incidência da doença. Conhecer a existência de clusters e de redes de transmissão entre imigrantes e população nativa serão resultados úteis para a área da saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é interessante e está bem descrito e planejado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão de acordo com as normas.

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

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Recomendações:

Nota-se que o TCLE menciona risco mas coloca, diretamente, "desconforto mínimo". Talvez fosse o caso de colocar: "pode se sentir um pouco desconfortável pelas perguntas, o que representa um risco mínimo".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Avaliar a sugestão de mudança no TCLE apenas como forma de deixar especificado o termo "risco mínimo" no texto.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O estudo é adequado e correto. No texto existe a menção de risco mínimo, mas no TCLE não.

Assim, sugere-se substituir o que está no TCLE do sujeito da pesquisa - desconforto mínimo - para que fique registrado o termo "risco mínimo" também neste documento. A parte introdutória deste TCLE é desnecessariamente longa.

Um segundo TCLE, dirigido ao contactante, deverá ser incluído. Ambos TCLEs deverão ser apresentados em português e espanhol.

SAO PAULO, 06 de Maio de 2014

Assinador por:
Claudio Leone
(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

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do município de São Paulo.

Pesquisador: Júlia Moreira Pescarini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25774614.1.0000.5421

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 661.291

Data da Relatoria: 27/06/2014

Apresentação do Projeto:

Inalterado

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Fez modificação para "risco mínimo"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Realizou TCLEs em espanhol (adultos e menores) e também para contactantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Atendidas as pendências

Recomendações:

Pela aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

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

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 661.291

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 26 de Maio de 2014

Assinado por:
Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(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

D2- Instituto Adolfo Lutz de São Paulo.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ
CONSELHO TÉCNICO CIENTÍFICO – CTC / IAL

São Paulo, 19 de novembro de 2013.

Projeto: **CTC 66 E/2013**

Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do município de São Paulo.

Coordenadores: **Julia Moreira Pescarini (aluna de doutorado);**
Dr. Eliseu Alves Waldman (orientador/FSP-USP) e Dra. Lucilaine Ferrazoli (IAL)

Prezado Diretor Geral,

Encaminho o projeto citado acima, e o parecer final do CTC para avaliação da Diretoria Geral. De acordo com o fluxograma de avaliação dos projetos de pesquisa solicito que o mesmo seja devolvido ao CTC para os devidos encaminhamentos.

A proposta de tese de doutorado de aluna do programa de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da USP será desenvolvida em parceria com a Dra. Ferrazoli do Núcleo de Tuberculose do Centro de Bacteriologia do IAL tendo por objetivo o conhecimento das características da tuberculose em bolivianos e brasileiros residentes no município de São Paulo.

A Dra. Ferrazoli informa que o projeto será apresentado ao CNPq para financiamento com orçamento estimado em R$ 170.000,00.

O projeto tem parecer favorável dos diretores de Núcleo e do Centro de Parasitologia.

O projeto foi avaliado e aprovado quanto ao Mérito Científico pelo CTC.

Atenciosamente,

MARIA DO CARMO SAMPAIO TAVARES TIMENETSKY
PRESIDENTE DO CTC/IAL

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do município de São Paulo.

Pesquisador: Júlia Moreira Pescarini

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 25774614.1.3001.0059

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.392.695

Apresentação do Projeto:

A Emenda ao protocolo de pesquisa refere-se a inserção do Centro de Referência e Treinamento (CRT) DST/Aids como instituição coparticipante, com a inclusão de 12 participantes. Haverá busca de dados em prontuários de 12 pacientes e entrevistas de 2 desses.

Nesta Emenda descrita no documento PB informações básicas do projeto, versão de 29/9/2015, também foi informado o número de participantes do Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER), instituição coparticipante já incluída no documento PB informações básicas do projeto, versão de 24/8/2015: busca de dados em prontuários de 24 pacientes, e entrevistas de 2 desses.

O objetivo da submissão da emenda ao protocolo de pesquisa é a análise ética e o acompanhamento pelos comitês institucionais.

Objetivo da Pesquisa:

Não houve alteração.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Mínimos.

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-902
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3068-2859 **Fax:** (11)3085-3505 **E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

No entanto há que se considerar o sigilo na busca de dados em prontuários e o desconforto das entrevistas.

Benefícios
Nada a acrescentar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Nada a acrescentar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
TCLE, versão 24/8/2015.
Documento apresentado.
O texto não teve alteração, principalmente não foi considerada a recomendação do CEPIAL, citada no parecer consubstanciado de 7/12/2015, para acrescentar o procedimento de entrevista e seu risco inerente.

Recomendações:
O TCLE deve ser complementado antes de ser aplicado porque não cita a entrevista dos participantes das instituições CRT DST/Aids e IIER.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Aprovado, com recomendações.
Revisar o texto do TCLE.

Tratando-se do envolvimento de pacientes do CRT DST/Aids, dados secundários de prontuários e entrevistas, a análise ética por seu comitê norteará as deliberações e providências para a correta condução da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:
A Emenda ao protocolo de pesquisa foi aprovada pelo colegiado do CEPIAL na reunião ordinária de 21 de janeiro de 2016 do ponto de vista ético à luz da Resolução CNS 466/2012.

Em conformidade com a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, o pesquisador responsável deverá cumprir o item transcrito integralmente a seguir.
XI - Do pesquisador responsável
XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

Continuação do Parecer: 1.392.695

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Os relatórios deverão ser adicionados ao protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil para análise do CEPIAL a cada seis meses a partir do início da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_600390E3.pdf	29/09/2015 16:27:32		Aceito
Outros	emenda_280915.doc	29/09/2015 16:26:24	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	TCLE_pront_ER.doc	24/08/2015 19:51:56	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	decl_confidencialidade_ER.jpg	24/08/2015 19:47:45	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	Adendo_CEP.docx	25/06/2014 11:10:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_alterado_port e esp.doc	22/05/2014 11:23:28		Aceito
Folha de Rosto	001.jpg	30/01/2014 09:38:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_JuliaPescarini_platafbr.doc	29/01/2014 17:20:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_platafbr.docx	28/01/2014 16:17:34		Aceito
Declaração de	Anuencia_SMS.pdf	28/01/2014		Aceito

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-902
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3068-2859 **Fax:** (11)3085-3505 **E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES

Continuação do Parecer: 1.392.695

Instituição e Infraestrutura	Anuencia_SMS.pdf	14:56:01		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Proj_Julia_CTC_3.pdf	28/01/2014 14:55:17		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Proj_Julia_CTC_1.pdf	28/01/2014 14:53:04		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 21 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Luz Marina Trujillo
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-902
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3068-2859 **Fax:** (11)3085-3505 **E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

D3 – Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.

PREFEITURA DE SÃO PAULO
SAÚDE

Prefeitura do Município de São Paulo
Secretaria Municipal da Saúde
Coordenação de Vigilância em Saúde

São Paulo, 24 de Janeiro de 2014

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA e TERMO DE COMPORMISSO

Declaro, estar ciente da realização da pesquisa intitulada "**Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do Município de São Paulo**" pela pesquisadora **Júlia Moreira Pescarini**, nas dependências de unidades de saúde da STS Aricanduva/Mooca (D.A. – Belém, D.A. - Bras, e D.A. - Pari); STS Sé/Santa Cecília (D.A. - Bom Retiro e D.A. - República) da Secretaria da Saúde do Município de São Paulo. Declaro ainda, que autorizo sua execução, desde que aprovado pelo Comitê de Ética da Prefeitura do Município de São Paulo.

Atenciosamente,

Rejane Calixto Gonçalves

Coordenação de Atenção Básica

Coordenação de Vigilância em Saúde - COVISA
Rua Santa Isabel, 181 - 3º Andar
Vila Buarque - São Paulo - SP - CEP 01221-010
Tel: 3397-8308

www.prefeitura.sp.gov.br/covisa

covisa COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

PREFEITURA DE SÃO PAULO SAÚDE

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO - SMS/SP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do município de São Paulo.

Pesquisador: Júlia Moreira Pescarini

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 25774614.1.3002.0086

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.368.470

Apresentação do Projeto:

-

Objetivo da Pesquisa:

-

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

-

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto já aprovado por este CEP.

Trata esta relatoria da avaliação ética da seguinte emenda:

" Justificativa da Emenda:

São Paulo, 28 de setembro de 2015 EMENDA À Comissão de ética em pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e as demais comissões, Venho por meio desta, solicitar a inserção do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IER) e do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP (CRT DST/AIDS) como instituições coparticipantes do projeto de doutorado intitulado "Dinâmica da transmissão da Tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes no município de São Paulo.", a ser realizado sob orientação do Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e, em

colaboração com o Instituto Adolfo Lutz de São Paulo e da Secretaria Municipal de Saúde da mesma cidade. O motivo desta inserção refere-se a necessidade de levantar informações de prontuário e entrevistar alguns pacientes que estiveram sob tratamento para tuberculose
nessas instituições e a presença de comitês de ética em pesquisa específicos em cada um desses locais, os quais não se submetem às aprovações da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Será necessária a obtenção de informações de prontuário de 12 pacientes do CRT DST/AIDS com entrevista de 2 desses pacientes e a obtenção de informações de prontuário de 24 pacientes do IER com entrevista de 2 desses pacientes. Eu, como pesquisadora principal do projeto, solicito peço gentilmente a inserção dessas Instituições de forma a realizar os trâmites necessários para a realização do trabalho de campo previsto neste projeto e dar continuidade ao trabalho. Informo ainda que nenhum documento já aprovado pela comissão foi alterado nesse emenda. Sem mais, agradeço a atenção e compreensão da comissão.
Atenciosamente, Júlia Moreira Pescarini "
Do ponto de vista ético, esta emenda não muda a essência do estudo que continua a mesma, estando de acordo com a Res 644/12 e suas complementares.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

-

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-

Considerações Finais a critério do CEP:

emenda aprovada

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_600390E3.pdf	29/09/2015 16:27:32		Aceito
Outros	emenda_280915.doc	29/09/2015 16:26:24	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	TCLE_pront_ER.doc	24/08/2015 19:51:56	Júlia Moreira Pescarini	Aceito

D4 – Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS.

CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO DST/AIDS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do município de São Paulo.

Pesquisador: Júlia Moreira Pescarini

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25774614.1.3004.5375

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.418.080

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa para estudar o impacto da imigração boliviana em áreas do município de São Paulo (MSP) na dinâmica de transmissão da tuberculose. A Instituição Proponente é a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, e tem como instituições colaboradoras o IIER e o CRT – DST/AIDS.

Metodologia

É um estudo transversal com indivíduos brasileiros e bolivianos, residentes em áreas centrais do MSP, com diagnóstico confirmado de Tuberculose pulmonar por baciloscopia e cultura de escarro. Serão estudados indivíduos com TB residentes no MSP com fatores de risco para MDR-TB ou que se encontram em situação de vulnerabilidade, como imigrantes bolivianos, com indicação de cultura de escarro ou outro material biológico. Os critérios de inclusão são: Casos confirmados de TB por cultura de escarro, identificados como complexo CMT e genotipagem da cepa por RFLP, ambas nacionalidades; os critérios de exclusão são: Casos TB fora MSP, e indivíduos que não falam português ou espanhol.

Os participantes serão selecionados no banco de dados com informações de pacientes com TB do MSP do SINAN/TB Web, no período de 2013 a 2014. Serão selecionados casos de nacionalidade

Endereço: SANTA CRUZ 81 Anexo Pesquisa 1º andar
Bairro: VILA MARIANA **CEP:** 04.121-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5087-9837 **Fax:** (11)5087-9837 **E-mail:** cep@crt.saude.sp.gov.br

boliviana, identificados distritos com maior número de bolivianos e em seguida selecionado o universo de casos de TB entre brasileiros e bolivianos nesses distritos, pertencentes ao banco.
Será aplicado um questionário às unidades responsáveis pelos pacientes para completar dados da ficha de notificação, busca ativa de casos.
O tamanho da Amostra será de 100 brasileiros e 100 bolivianos com TB, no CRT –DST/AIDS serão convidados 12 pacientes para identificação de dados contidos em prontuário e 2 destes pacientes serão convidados para entrevista. Além disso, serão convidados contatos dos participantes, previamente identificados e autorizados pelos mesmos.

Objetivo da Pesquisa:
Primário: Avaliar o potencial impacto da corrente migratória de bolivianos no padrão de transmissão da TB no MSP e no risco de recrudescimento desta doença em brasileiros, em distritos com forte presença dessa comunidade de migrantes no MSP conforme já descrito.
Secundários :
-Analisar o tempo entre o ingresso no Brasil e o início da TB entre migrantes com o objetivo de estimar a proporção de casos possivelmente decorrentes da reativação endógena da infecção;
-Descrever e comparar características sociodemográficas no grupo de brasileiros e bolivianos, como também condições de trabalho, diagnóstico, tratamento, comorbidades e características dos serviços de atendimento;
-Investigar a ocorrência de agrupamentos dos genótipos obtidos de M. tuberculosis, compartilhados por brasileiros e bolivianos, brasileiros somente, e bolivianos;
-Estabelecer uma rede constituída pelos casos confirmados de TB em bolivianos e brasileiros incluídos nesse estudo e pertencentes aos agrupamentos, e por seus contatos primários e secundários com a finalidade de identificar redes que possam propiciar transmissão da TB entre indivíduos de ambas as comunidades.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Aprimoramento dos dados das características da tuberculose em bolivianos e brasileiros, e suas potenciais diferenças clínicas e sociodemográficas, podem ser benefícios deste projeto. Além disso, possibilitará estudar se há e como se dá as possíveis transmissões da doença e discutir o risco da transmissão cruzada entre bolivianos e brasileiros. Os dados da pesquisa poderão explicar motivos para o não declínio da tuberculose no MSP.

O benefício individual do sujeito que participar do estudo, será realizar teste de sensibilidade para os pacientes não MDR.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme já sinalizado o projeto poderá ser útil para melhor entendimento da dinâmica da epidemia de tuberculose no MSP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido apresentados, Termo de Assentimento e respectivas versões em espanhol, foram considerados adequados para a condução do estudo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Encaminhar para este Comitê relatórios parciais e final do projeto, como previsto na Resolução CNS 466/12 XI. - 2d.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_600390E3.pdf	29/09/2015 16:27:32		Aceito
Outros	emenda_280915.doc	29/09/2015 16:26:24	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	TCLE_pront_ER.doc	24/08/2015 19:51:56	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	decl_confidencialidade_ER.jpg	24/08/2015 19:47:45	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	Adendo_CEP.docx	25/06/2014 11:10:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_alterado_port e esp.doc	22/05/2014 11:23:28		Aceito
Folha de Rosto	001.jpg	30/01/2014 09:38:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Proj_JuliaPescarini_platafbr.doc	29/01/2014 17:20:29		Aceito

CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO DST/AIDS

Continuação do Parecer: 1.418.080

Investigador	Proj_JuliaPescarini_platafbr.doc	29/01/2014 17:20:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_platafbr.docx	28/01/2014 16:17:34		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_SMS.pdf	28/01/2014 14:56:01		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Proj_Julia_CTC_3.pdf	28/01/2014 14:55:17		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Proj_Julia_CTC_1.pdf	28/01/2014 14:53:04		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 22 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Eduardo Ronner Lagonegro
(Coordenador)

Endereço: SANTA CRUZ 81 Anexo Pesquisa 1º andar
Bairro: VILA MARIANA **CEP:** 04.121-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5087-9837 **Fax:** (11)5087-9837 **E-mail:** cep@crt.saude.sp.gov.br

D5 – Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA
EMÍLIO RIBAS - IIER

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dinâmica da transmissão da tuberculose em brasileiros e imigrantes bolivianos, residentes em distritos do município de São Paulo.

Pesquisador: Júlia Moreira Pescarini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25774614.1.3003.0061

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.462.570

Apresentação do Projeto:

A emenda apresentada se refere à inclusão de duas instituições participantes: a nossa (Instituto de Infectologia Emílio Ribas) e do Centro de Referência e Treinamnto DST/AIDS- SP (CRT DST/AIDS), não alterando os demias dados do Projeto.

Objetivo da Pesquisa:

Não houve alterações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As considerações sobre os Termos de Apresentação obrigatória já foram apresentadas no Parecer do CEP no. 1.413.683.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP permanece no aguardo de que sejam anexados na Plataforma Brasil o Termo de Anuência

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 **Fax:** (11)3896-1406 **E-mail:** comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

assinado pelo Diretor do IIER e o Parecer da Emenda datada de 25/06/2014.

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_600390E3.pdf	29/09/2015 16:27:32		Aceito
Outros	emenda_280915.doc	29/09/2015 16:26:24	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	TCLE_pront_ER.doc	24/08/2015 19:51:56	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	decl_confidencialidade_ER.jpg	24/08/2015 19:47:45	Júlia Moreira Pescarini	Aceito
Outros	Adendo_CEP.docx	25/06/2014 11:10:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_alterado_port e esp.doc	22/05/2014 11:23:28		Aceito
Folha de Rosto	001.jpg	30/01/2014 09:38:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_JuliaPescarini_platafbr.doc	29/01/2014 17:20:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_platafbr.docx	28/01/2014 16:17:34		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_SMS.pdf	28/01/2014 14:56:01		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Proj_Julia_CTC_3.pdf	28/01/2014 14:55:17		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Proj_Julia_CTC_1.pdf	28/01/2014 14:53:04		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA
EMÍLIO RIBAS - IIER

Continuação do Parecer: 1.462.570

SAO PAULO, 23 de Março de 2016

Assinado por:
Vilma Borba Leandro Ferreira Jardim
(Coordenador)

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César **CEP:** 01.246-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 **Fax:** (11)3896-1406 **E-mail:** comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

10. CURRÍCULO LATTES

Júlia Moreira Pescarini

Bolsista de Doutorado Sanduíche no Exterior do CNPq

- Endereço para acessar este CV: http://lattes.cnpq.br/8769080518383033
- Última atualização do currículo em 05/10/2015

Possui graduação em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), com habilitação em Análises Clinicas e Toxicológicas. Mestre em ciências pelo programa Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP). Doutoranda do Departamento de Epidemiologia na Faculdade de Saúde Publica da Universidade de São Paulo (USP), atua na área de epidemiologia de doenças infecciosas. **(Texto informado pelo autor)**

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2 - CA SN - Saúde Coletiva e Nutrição

- Endereço para acessar este CV: http://lattes.cnpq.br/8924923035849703
- Última atualização do currículo em 13/07/2016

---

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)**