

A comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil, 2012-2018: análise espacial exploratória e modelagem estatística

Vanessa Moreira da Silva Soeiro,¹ Vitor Vieira Vasconcelos² e Arlene de Jesus Mendes Caldas³

Como citar

Soeiro VMS, Vasconcelos VV, Caldas AJM. A comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil, 2012-2018: análise espacial exploratória e modelagem estatística. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e51. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.51>

RESUMO

Objetivo. Descrever a distribuição espacial da comorbidade tuberculose-diabetes e identificar os determinantes sociais da dupla carga no período de 2012 a 2018 no Brasil.

Métodos. Este estudo ecológico utilizou os municípios como unidade de análise. Incluíram-se todos os casos de tuberculose notificados de 2012 a 2018 ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Como determinantes, foram analisadas variáveis socioeconômicas de emprego, renda e desenvolvimento e o indicador de cobertura da atenção básica. O índice de Moran global foi calculado para verificar a existência de autocorrelação espacial da comorbidade. O índice de Moran local foi utilizado para delimitar *clusters* de tuberculose-diabetes: alto/alto (municípios com alta proporção de tuberculose-diabetes cujos vizinhos também apresentaram altas proporções) e baixo/baixo (municípios com proporção abaixo da média, cercados por municípios com baixas proporções).

Resultados. Observou-se elevação na proporção de tuberculose-diabetes na maioria das regiões brasileiras. Constatou-se autocorrelação espacial da comorbidade tuberculose-diabetes e identificou-se um *cluster* alto-alto de tuberculose-diabetes reunindo 88 municípios, pertencentes principalmente às regiões Nordeste, Sudeste e Sul, com média de prevalência da comorbidade de 28,04%. As variáveis “percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório”, “percentual de desemprego de pessoas maiores de 18 anos” e “renda *per capita*” relacionaram-se à ocorrência da comorbidade.

Conclusão. Os resultados mostraram uma distribuição não aleatória da comorbidade tuberculose-diabetes, com áreas de alto risco e variáveis explicativas de sua ocorrência. Esses achados reforçam a necessidade de operacionalizar a colaboração entre programas de tuberculose e diabetes, com vistas ao controle tanto de cada agravo isoladamente quanto da síndrome.

Palavras-chave

Tuberculose; diabetes *mellitus*; comorbidade; análise espacial; Brasil.

A tuberculose e o diabetes *mellitus* figuram entre as principais causas de morte no mundo, sendo a associação entre ambos conhecida há bastante tempo (1). Contudo, nos últimos 15 anos, a bidirecionalidade da interação tem sido mais compreendida. O diabetes aumenta em 3 vezes o risco de tuberculose ativa, estando relacionado a risco 2 vezes maior de

mortalidade e 3 vezes maior de chance de falha do tratamento e recaída. Sabe-se que, na presença de diabetes, a tuberculose pode se apresentar atipicamente com sintomas e sinais mais frequentes e graves; e, por outro lado, devido à indução à hiperglicemia, a tuberculose pode causar diabetes manifesto em pessoas suscetíveis (1, 2).

¹ Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, São Luís (MA), Brasil. ✉ moreira.vanessa@ufma.br

² Universidade Federal do ABC, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, São Bernardo do Campo (SP), Brasil.

³ Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, São Luís (MA), Brasil.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou, para 2020, a ocorrência de 10 milhões de novos casos e 1,3 milhão de mortes por tuberculose no mundo (3). Para o diabetes, em 2021, estimaram-se 537 milhões de casos e 6,7 milhões de óbitos (4). No Brasil, país considerado pela OMS como de alta carga para tuberculose (3), havia, em 2020, 16,8 milhões de indivíduos com diabetes, com 66 819 casos novos notificados (4, 5).

A dupla carga tuberculose-diabetes tornou-se um grande problema de saúde pública global. Há evidências crescentes de sinergia entre essas doenças, com alerta para os países de baixa e média renda, onde ocorrem 95% dos casos de tuberculose e 79% dos casos de diabetes (3, 4, 6). O aumento da prevalência de diabetes é, portanto, uma ameaça potencial ao controle da tuberculose (1), sendo um entrave ao alcance de um dos objetivos da Agenda para o Desenvolvimento Sustentável, de acabar com a epidemia de tuberculose até 2030 (2).

A OMS recomendou uma estrutura colaborativa para a gestão clínica e o controle da tuberculose-diabetes, havendo três estratégias de intervenção recomendadas: mecanismos de colaboração entre os programas de controle de tuberculose e diabetes; detecção e manejo da tuberculose em pacientes com diabetes; e detecção e manejo do diabetes em pacientes com tuberculose (1-3). No entanto, para a formulação de políticas e implementação dessa estratégia, é fundamental compreender a magnitude e os indicadores associados à comorbidade tuberculose-diabetes, particularmente em países de baixa e média renda, como o Brasil.

No cenário brasileiro, são recentes as pesquisas sobre a comorbidade tuberculose-diabetes. Como exemplo, um estudo com dados de 2009 relatou uma prevalência de 5,4% de diabetes em 84 691 casos de tuberculose (7) distribuídos em todo o país. Outro estudo, com dados de 2007 a 2011 do estado de Minas Gerais, relatou prevalência de 6,1% (8). Entretanto, não foram identificados estudos que explorassem a distribuição espacial da comorbidade no país, uma tipologia de pesquisa que pode fornecer subsídios para a compreensão do fenômeno da síndrome e para o monitoramento da tuberculose e do diabetes enquanto problemas de saúde pública. Nessa perspectiva, os objetivos do presente estudo foram descrever a distribuição espacial da comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil no período de 2012 a 2018 e identificar os determinantes sociais da dupla carga.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo ecológico da comorbidade tuberculose-diabetes. O Brasil, situado na América do Sul, é o quinto país do mundo em extensão territorial. Possui população de 190 732 694 habitantes, com 27 unidades federativas e 5 570 municípios distribuídos em cinco macrorregiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) (9). Para o presente estudo, o município foi utilizado como unidade de análise.

Foram incluídos no estudo todos os casos de tuberculose, em todas as formas clínicas (pulmonar e extrapulmonar), notificados de 2012 a 2018 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e excluídos os casos que não apresentavam identificação do município de residência (o que inviabilizaria a espacialização, ou seja, a inserção do dado no mapa, pela ausência de informação da localidade). Os dados foram coletados em junho de 2019. A presença de diabetes

nesses casos de tuberculose foi verificada a partir da informação de agravo associado na ficha de notificação.

As variáveis socioeconômicas foram obtidas do Censo Demográfico de 2010 (9): renda *per capita*; proporção de analfabetismo na população de 18 anos ou mais; índice de Gini; proporção de extremamente pobres; proporção de pobres; proporção de vulneráveis à pobreza; índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM); população residente; produto interno bruto (PIB) municipal; PIB *per capita*; taxa de desocupação (desemprego) da população de 18 anos ou mais; e percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório. Utilizou-se ainda o indicador de cobertura da atenção básica, disponível no portal e-Gestor – Atenção Básica (<https://egestorab.saude.gov.br/>), que informa a cobertura populacional estimada pelas equipes de atenção básica.

A proporção de tuberculose-diabetes foi calculada dividindo-se os casos de comorbidade pelo total de casos de tuberculose notificados em cada município, sendo o resultado multiplicado por 100 (10). Realizou-se análise exploratória espacial da prevalência da comorbidade tuberculose-diabetes nos municípios com o intuito de melhor embasar a modelagem de regressão espacial subsequente. Para verificar a existência de autocorrelação espacial desse indicador (ou seja, a prevalência da comorbidade em um ponto geográfico estaria relacionada à prevalência em seus vizinhos geográficos), calculou-se o índice de Moran global, que varia de -1 a +1; valores positivos denotam correlação direta (ou seja, o município analisado tem valor baixo e seus vizinhos também apresentam valores baixos; ou apresenta valor alto e seus vizinhos também apresentam valores altos), valores negativos indicam correlação inversa e o zero indica ausência de autocorrelação. O índice foi validado por teste de pseudossignificância, com 9 999 permutações (11). Posteriormente, calculou-se o índice local de Moran para delimitação de *clusters* de tuberculose-diabetes. Adotou-se a matriz de vizinhança por contiguidade do tipo *rook* de primeira ordem, pois foi a que apresentou maior valor do índice de Moran global.

Para delimitação dos *clusters*, os municípios foram classificados de acordo com o risco da ocorrência de comorbidade a partir do índice local de Moran. Definiu-se como risco a maior pressão epidemiológica da comorbidade em um município, representada pela alta ocorrência de tuberculose no município (que pode contribuir para a transmissão nos municípios adjacentes) associada à adjacência com municípios que também têm altos índices de diabetes. O *cluster* de alto risco foi formado por municípios com alta proporção de tuberculose-diabetes cujos vizinhos também apresentaram altas proporções (padrão alto-alto). Inversamente, foram considerados como pertencentes ao *cluster* de baixo risco aqueles municípios com proporção de tuberculose-diabetes abaixo da média e cercados por municípios com baixas proporções (padrão baixo-baixo) (12). Os municípios com padrão de autocorrelação baixo-alto e alto-baixo não foram considerados *clusters*, mas zonas de transição.

Constatada a autocorrelação espacial, foi construída a matriz de correlação de Spearman (pois a variável dependente e algumas das variáveis preditivas não apresentavam distribuição normal). As variáveis independentes correlacionadas estatisticamente a 5% com a variável dependente foram elegíveis para compor os modelos de regressão clássica e espacial. Para a seleção de variáveis, utilizaram-se ainda o método *stepwise*

e a observância das variáveis não colineares (*variance inflation factor*, $VIF < 0,7$).

Realizou-se suavização dos casos de tuberculose-diabetes por meio do estimador bayesiano empírico local a fim de corrigir as instabilidades, incluindo o efeito espacial nos cálculos da estimativa local. Para construção da taxa bayesiana, os casos de tuberculose-diabetes foram divididos pela população municipal para evitar flutuações em razão do porte municipal. Posteriormente, aplicou-se a regressão linear multivariada (*ordinary least squares estimation*, OLS), seguida dos modelos espaciais globais, que pressupõem ser possível capturar a estrutura de correlação espacial em um único parâmetro, sendo este adicionado ao modelo de regressão tradicional (13).

Com o intuito de verificar qual modelo melhor se encaixaria nas variáveis estudadas, foram aplicadas duas alternativas. O primeiro modelo utilizado foi o modelo espacial autor-regressivo (*spatial lag*), que atribui à variável dependente Y a autocorrelação espacial ignorada (12). O segundo foi o modelo de erro espacial (*spatial error model*), que considera os efeitos espaciais como um ruído — um fator a ser removido. Esse modelo parte do princípio de que não é possível modelar todas as características de uma unidade geográfica que podem influenciar as regiões vizinhas (12). A matriz de proximidade espacial utilizada para as modelagens espaciais foi a *queen* de primeira ordem.

O melhor modelo foi aquele com os menores valores do critério de informação de Akaike (AIC) e do critério bayesiano Schwarz (SBC) e com o maior valor do log da verossimilhança (13). Os resíduos nos modelos *spatial lag* e *spatial error* foram analisados através do índice global de Moran para verificar quantitativamente se a autocorrelação espacial havia sido eliminada (12). O cálculo dos índices de autocorrelação espacial e a regressão espacial foram realizados no GeoDa 1.14, e a construção dos mapas, no QGIS 3.18.2. A projeção cartográfica correspondeu ao SIRGAS 2000, com malha municipal do IBGE de 2020.

Em virtude da utilização de dados secundários de domínio público, não foi necessária a apreciação deste estudo por comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

De 2012 a 2018, foram notificados 609 837 casos de tuberculose no Brasil, média de 87 119 por ano. Do total, 42 819 eram indivíduos que conviviam concomitantemente com tuberculose e diabetes (prevalência de 7,02% no período). Dos 5 570 municípios, 3 377 (60,63%) notificaram casos de tuberculose-diabetes.

Em relação à distribuição geográfica da proporção de tuberculose-diabetes, o grupo mais representativo entre os municípios com proporções diferentes de zero foi o grupo dos municípios com prevalência acima de 20%. Na análise do consolidado, com a média das proporções do período, as prevalências de 6 a 10% compuseram o grupo com maior representatividade (figura 1).

A prevalência de tuberculose-diabetes em 2012 no Brasil correspondeu a 6,5%, sendo observado aumento do indicador nos anos subsequentes, culminando, no ano de 2018, no maior valor observado no período (7,6%). Observando-se as macrorregiões brasileiras, os municípios com prevalências acima de 6% concentraram-se no Sudeste, Nordeste e Sul. A análise descritiva dos dados permitiu a identificação de municípios com prevalências de 100%, onde todos os casos notificados de tuberculose

apresentavam diabetes. Tais municípios localizaram-se, sobretudo, nas regiões Nordeste e Sudeste.

Observou-se elevação na proporção de tuberculose-diabetes na maioria das regiões brasileiras. No primeiro ano da série histórica, as prevalências das regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul foram, respectivamente, 8,5%, 9,1%, 9,5%, 7,7% e 9,4%. Ao final de 2018, a prevalência foi de 11,8% nas regiões Norte e Nordeste, 8,8% no Centro-Oeste, 12,2% no Sudeste e 13,8% no Sul.

A proporção da comorbidade tuberculose-diabetes distribuiu-se de maneira heterogênea nos municípios brasileiros e não ocorreu de forma aleatória (isto é, os atributos de um município não eram independentes do valor do mesmo atributo nos municípios vizinhos), existindo autocorrelação espacial positiva estatisticamente significativa no consolidado do período (Moran global = 0,193; $P < 0,0001$).

Por meio do Moran local, identificaram-se os aglomerados de alto risco (*cluster* alto-alto) e baixo risco (*cluster* baixo-baixo). O *cluster* alto-alto da proporção de tuberculose-diabetes reuniu 88 municípios, com média de prevalência de 28,04%. A maioria desses municípios se localizava em estados da região Nordeste, Sudeste e Sul. O *cluster* baixo-baixo foi composto por 300 municípios, com média de prevalência de 5,86%. As zonas de transição (baixo-alto e alto-baixo) se distribuíram por todas as regiões do país (figura 2).

No modelo OLS, as variáveis “proporção de analfabetismo da população de acima de 18 anos”, “índice de Gini”, “proporção de extremamente pobres”, “proporção de pobres”, “proporção de vulneráveis à pobreza”, “IDHM”, “população residente” e “PIB” foram eliminadas pelo método *stepwise*, pela presença de multicolinearidade (correlação entre variáveis preditivas) e pela matriz de correlação de Spearman.

Verificou-se que o *spatial lag* ajustou melhor as variáveis, com maior poder explicativo ($R^2 = 0,591$) e menores AIC e SBC (tabela 1). Apenas as variáveis “percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório”, “taxa de desocupação da população > 18 anos” e “renda *per capita*” apresentaram-se estatisticamente significativas, associando-se positivamente ao desfecho. A variável “cobertura da atenção básica” (P -valor = 0,05) foi considerada quase significativa (tabela 2).

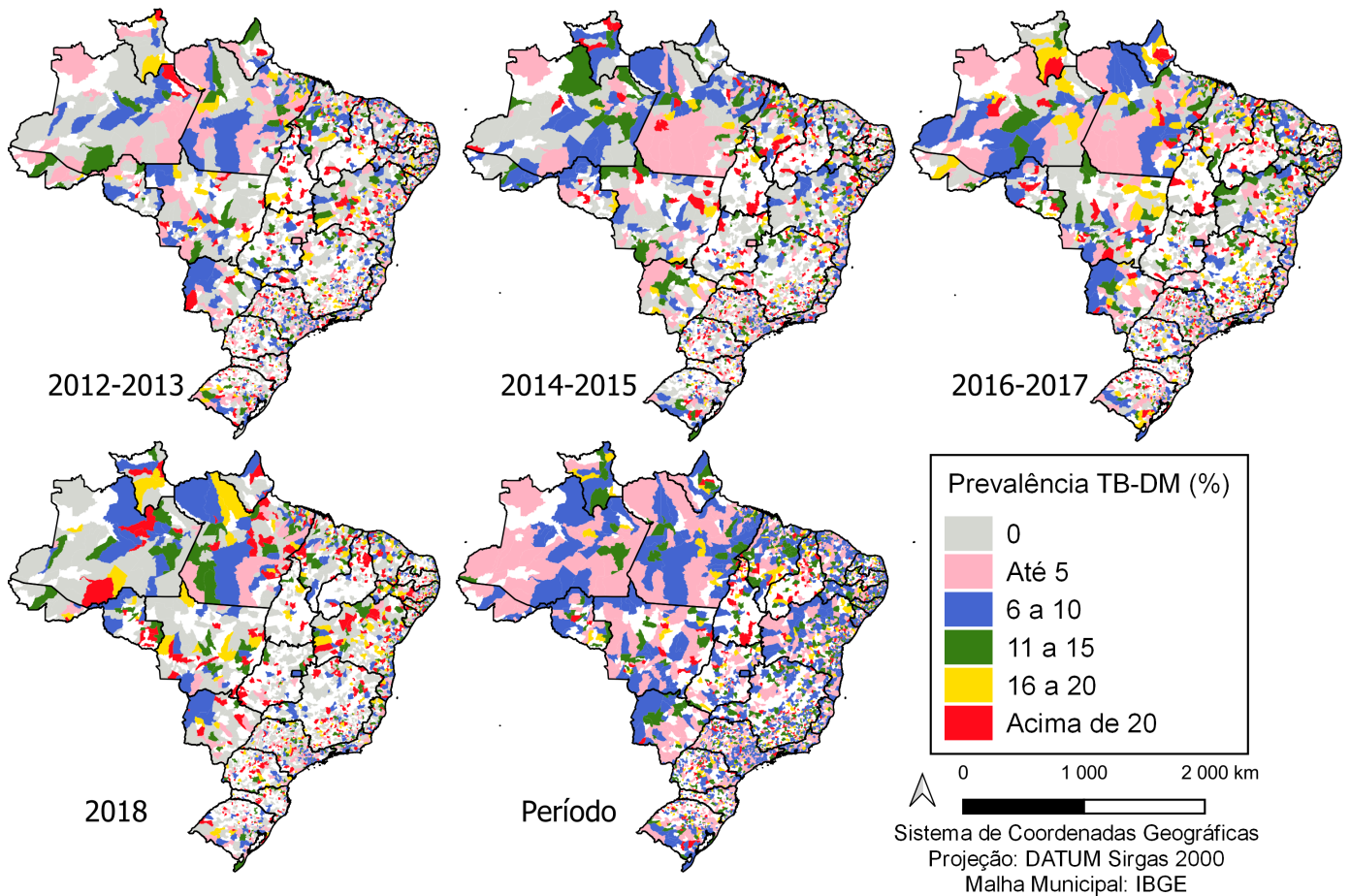
O índice global de Moran dos resíduos do *spatial lag* foi de -0,001 ($P < 0,001$), indicando que a inclusão do componente espacial eliminou a autocorrelação espacial dos resíduos (valor mais próximo de zero), sobretudo em comparação aos resíduos da OLS (tabela 1 e figura 3).

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados mostram um cenário de elevadas prevalências da comorbidade tuberculose-diabetes nos municípios brasileiros. Apontam também uma distribuição não aleatória da comorbidade no território, sendo possível a identificação de áreas de alto risco e variáveis explicativas de sua ocorrência.

O surgimento da tuberculose-diabetes tem ocorrido em diferentes velocidades em cada nação, mas há uma crescente de casos no mundo, atestada por diversas organizações internacionais (2-4). No Brasil, em estudo (14) realizado com dados de 2001 a 2011, verificou-se prevalência de 3,7% da comorbidade. Nossos achados mostram que, nos 7 anos seguintes a essa série

FIGURA 1. Distribuição espacial da prevalência da comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil, 2012-2018*



Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2012 a 2018.

* TB-DM: comorbidade tuberculose-diabetes. Dados de 2015 a 2018 sujeitos a revisão. Espaços em branco nos mapas indicam municípios onde não houve notificação de casos de tuberculose.

histórica, a prevalência praticamente duplicou (7,02%); de 2012 a 2018, cerca de 60% dos municípios brasileiros notificaram casos de tuberculose-diabetes. Tal constatação pode estar relacionada ao aumento da prevalência de diabetes na população brasileira, atrelada à sustentação de incidências elevadas de tuberculose, convergindo para o que a literatura chama de síndrome de tuberculose-diabetes (1-3).

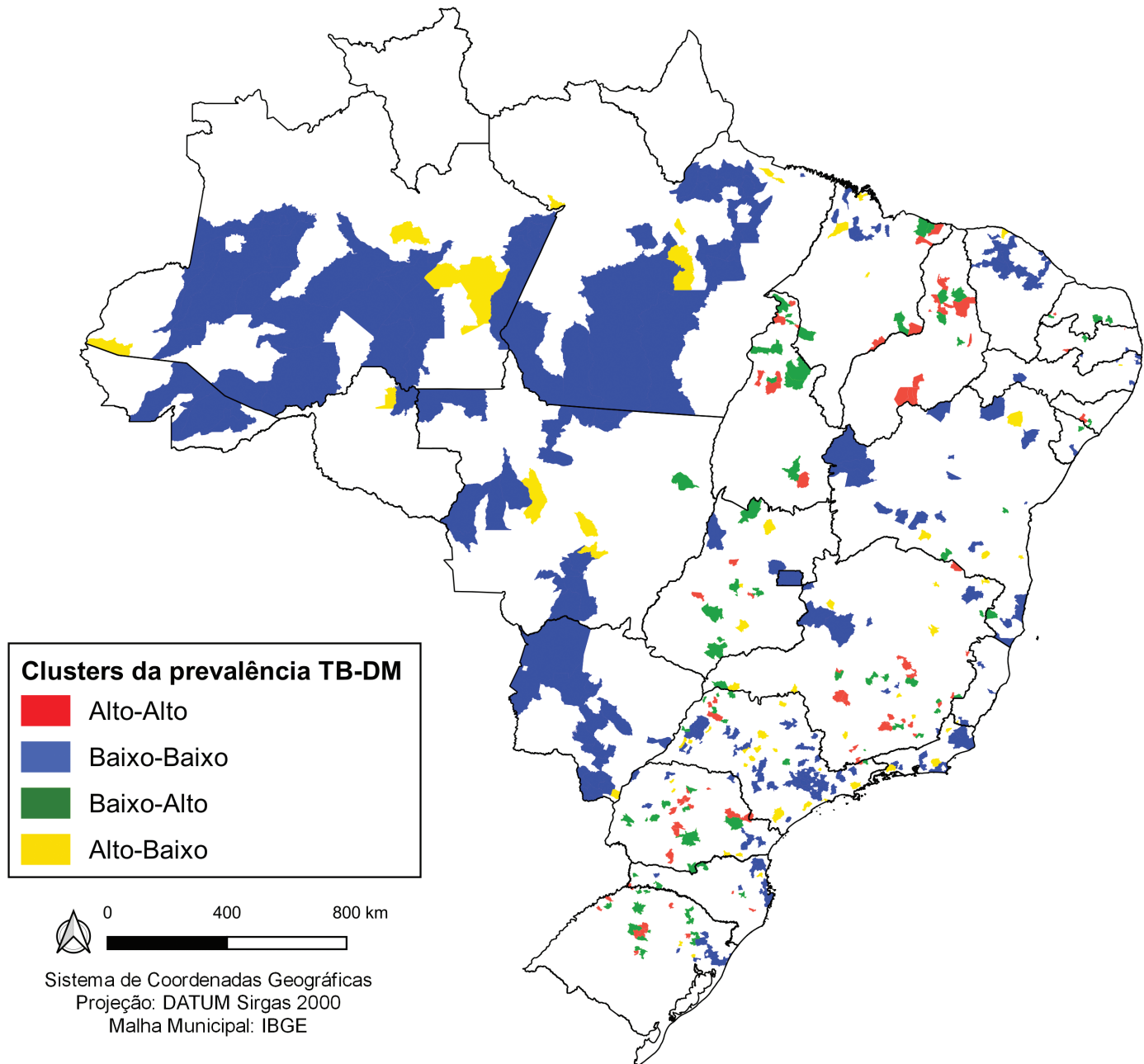
Nosso estudo é o primeiro a descrever a distribuição espacial da tuberculose-diabetes no Brasil, mostrando a variação das prevalências tanto geograficamente quanto em série histórica. O percentual de municípios com prevalências da comorbidade iguais a zero — municípios que notificaram casos de tuberculose, mas onde não houve indicação de que o indivíduo também tivesse diabetes — foi sempre superior ao percentual de municípios com prevalências da comorbidade maior do que zero. Entretanto, ressalta-se que, na ficha do SINAN, o campo “agravo associado à tuberculose” não é de preenchimento obrigatório, havendo importante percentual de fichas com esse campo em branco (5, 7, 14).

Acrescenta-se que o rastreamento do diabetes não é rotina nos serviços de saúde que assistem pacientes com tuberculose. Vale salientar que o cuidado integral e integrado é um dos pilares da Estratégia Pelo Fim da Tuberculose (*End TB*), lançada em 2015

pela OMS, com destaque para a atenção primária como nível de atenção à saúde no qual a assistência ao indivíduo com tuberculose e outras doenças, inclusive o diabetes, deve ser realizada (3).

Apesar de a tuberculose ser de notificação compulsória no país, um importante número de municípios não notificaram casos no período em análise. Para o alcance das metas da estratégia *End TB*, é indispensável ampliar o rastreamento, o diagnóstico e o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, reduzindo, assim, o risco de adoecimento. Detectar somente a tuberculose ativa permite a manutenção da lacuna no monitoramento da tuberculose latente e pode comprometer o alcance das metas globais de redução de incidência e mortalidade (3).

A análise revelou que o grupo de maior representatividade foi o de municípios com proporções de comorbidade acima de 20%, seguido pelo grupo de 6 a 10%. Estimativas ponderam que a prevalência global de diabetes entre pacientes com tuberculose é de 16% (1, 15). As prevalências municipais encontradas assemelham-se às encontradas em países africanos (5,7%), sul-americanos (6,2%) e asiáticos (19,7%) (16-18). As variações ocorridas no Brasil certamente se relacionam ao seu *status* continental, abrigo de estados com características distintas.

FIGURA 2. Mapa de *clusters* da prevalência da comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil, 2012-2018^a

Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2012 a 2018.
^a TB-DM: comorbidade tuberculose-diabetes.

Poucos estudos avaliaram a prevalência da tuberculose-diabetes no Brasil, a exemplo do realizado com dados nacionais de 2009, que encontrou prevalência de 5,4% (7). A constatação de crescimento da proporção de tuberculose-diabetes no país reforça a perspectiva de incremento da transmissibilidade, pois o paciente acometido por tuberculose que convive com o diabetes tende a ter tempo de tratamento prolongado. Ademais, há maior ônus ao sistema de saúde e aumento da morbimortalidade por ambas as doenças (1-3).

A significância estatística do índice de Moran global indica que houve autocorrelação espacial da comorbidade tuberculose-diabetes no período de 2012 a 2018. A localização

dos municípios do *cluster* de alto risco de tuberculose-diabetes diverge geograficamente de locais onde há maiores prevalências de tuberculose. Conforme o Ministério da Saúde (5), os estados da região Norte do país possuem as maiores taxas de incidência e mortalidade de tuberculose, juntamente com o Maranhão, estado da região Nordeste — havendo aí maior percentual de municípios incluídos no rol prioritário para ações de controle da tuberculose. Porém, em nosso estudo, o Norte teve menor representatividade no *cluster* de alto risco para tuberculose-diabetes.

O sistema de saúde brasileiro pouco utiliza protocolos de rastreamento do diabetes como comorbidade associada à

TABELA 1. Comparação dos modelos de regressão a partir do R², log da verossimilhança, critério de informação de Akaike, critério bayesiano Schwarz e índice de Moran global dos resíduos

Parâmetro	OLS ^a	Spatial lag ^b	Spatial error ^c
R ^{2d}	0,109	0,591	0,566
Log da verossimilhança	26 323,8	27 333,3	27 223,5
Critério de informação de Akaike	-52 635,5	-54 652,6	-54 435,1
Critério bayesiano Schwarz	-52 598,8	-54 609,8	-54 398,3
Moran global dos resíduos	0,115	-0,001	0,015

^a OLS: *ordinary least squares estimation*, regressão linear múltipla.

^b *Spatial lag*: modelo espacial autorregressivo que atribui à variável dependente Y a autocorrelação espacial ignorada.

^c *Spatial error*: modelo de erro espacial, que considera os efeitos espaciais como um ruído ou fator a ser removido.

^d R²: poder explicativo (quanto mais próximo de 1, maior o poder explicativo).

tuberculose, como é feito com o HIV; isso ocorre apesar de o diabetes ser a segunda comorbidade mais prevalente entre os pacientes com tuberculose no Brasil (19). Estima-se ainda que 50% dos indivíduos com diabetes não saibam que convivem com a enfermidade (6). Se o indivíduo não conhece previamente sua condição e, no momento do diagnóstico da tuberculose, não há rastreamento para diabetes, é de se esperar que, apesar de viver em localidade com elevada incidência e mortalidade, a proporção de tuberculose-diabetes seja sub-registrada.

Os modelos de efeitos globais que incorporam a estrutura espacial apresentam melhores ajustes quando comparados ao OLS. Desse modo, a constatação de dependência espacial auxiliou na compreensão da ocorrência da comorbidade tuberculose-diabetes no país, comprovada pelo aumento do poder explicativo das variáveis dependentes inseridas no modelo (R²) e dos índices de Moran global e local.

O índice de Moran global dos resíduos não apresentou autocorrelação, demonstrando a eficiência dos modelos de regressão espacial (os modelos capturam a dependência espacial e realizam o ajuste adequado) em comparação ao OLS (20). Em nosso estudo, o modelo *spatial lag* apresentou melhor desempenho, com significância estatística mantida para as variáveis “percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório”, “taxa de desocupação (desemprego) da população de 18 anos ou mais” e “renda *per capita*”.

A renda *per capita* possui estreita relação com o estilo de vida e pode ter importante papel na modulação do risco para o diabetes (21, 22). Há relação direta e inversa dessa variável com a doença. Um estudo constatou que há associação entre maior índice de riqueza e maior ocorrência de diabetes (23). O *status* de renda elevada também esteve associado à ocorrência das duas doenças, sendo a alta renda frequentemente relacionada a estilo de vida sedentário e a melhor acesso aos serviços de saúde. Desse modo, a renda contribui para um aporte aos casos com diabetes, mais suscetíveis à tuberculose, mas também pode impactar na redução dos casos de tuberculose ativa — desde que as desigualdades sociais sejam minimizadas (1, 24).

No Brasil, dados do Programa Nacional de Controle da Tuberculose indicam que, nos municípios com melhores indicadores socioeconômicos, a incidência da tuberculose aumentou em 1,8% entre 2015 e 2018. Nos municípios com piores condições socioeconômicas, o aumento foi de 2,7% (5, 25). A média

TABELA 2. Modelo final da regressão *spatial lag* para o número de casos, após alisamento bayesiano, da comorbidade tuberculose-diabetes nos municípios brasileiros, 2012-2018

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	P-valor
Cobertura da atenção básica	1,47252e-007	7,66163e-008	0,05
% densidade > 2 ^a	6,20035e-007	1,18992e-007	<0,001
% desemprego de pessoas > 18 anos	2,52575e-006	3,62063e-007	<0,001
Produto interno bruto <i>per capita</i>	-8,72549e-011	7,939e-011	0,27
Renda <i>per capita</i>	2,73313e-008	6,9746e-009	<0,001

^a Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório.

de rendimentos dos indivíduos de um município não abarca as facetas das desigualdades que seus habitantes vivenciam, sendo necessário investigar estratos espaciais menores para compreender melhor a interação dessa variável explicativa com a comorbidade tuberculose-diabetes (26, 27).

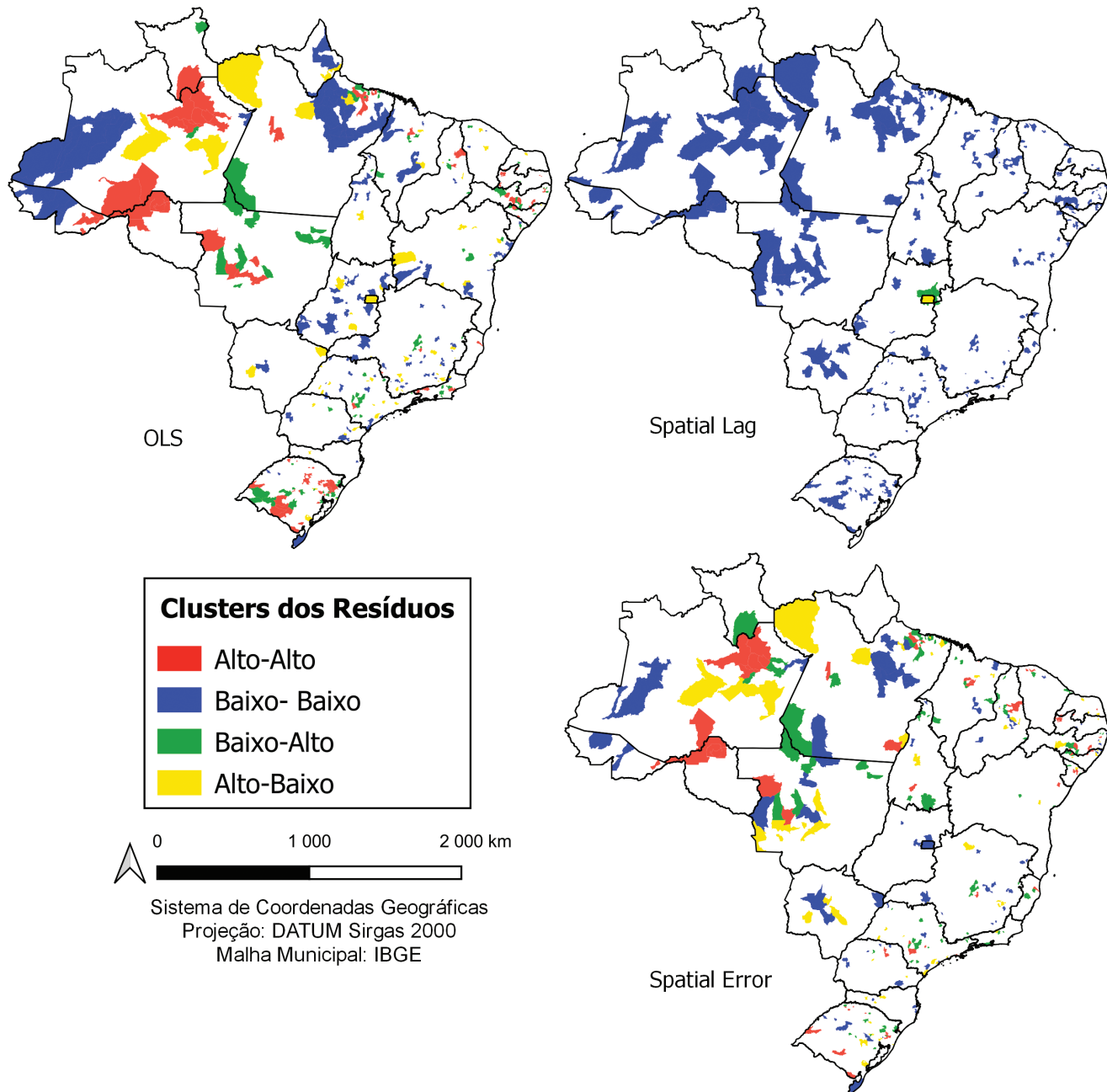
O número médio de pessoas por dormitório e o desemprego são indicadores que auxiliam na compreensão da dinâmica espacial da tuberculose e do diabetes (26, 28). Quanto à taxa de desemprego, nossos resultados assemelham-se a estudos anteriores realizados nos Estados Unidos, no Brasil e na Espanha, que evidenciaram a taxa de desemprego como uma das variáveis mais associadas à incidência da tuberculose (29, 30).

A aglomeração domiciliar também se associou positivamente à ocorrência de casos de tuberculose-diabetes. Sabe-se que populações que residem em condições de aglomeração apresentaram maior risco de tuberculose (28, 31, 32). No contexto nacional, essa variável mostrou-se como importante mediador entre os determinantes socioeconômicos e a ocorrência de tuberculose, visto que se relaciona diretamente à transmissão, ao aumentar o contato entre pessoas infectadas e suscetíveis.

Ademais, apesar de sua quase significância estatística, a cobertura da atenção básica (ou atenção primária) é uma variável importante para a compreensão da tuberculose-diabetes no país. O maior alcance da atenção primária incide sobre o atendimento e o tratamento das pessoas com tuberculose e diabetes, impactando tanto na ocorrência dessas doenças isoladamente quanto na ocorrência da comorbidade (33).

Como limitação do presente estudo, destacamos a utilização de dados secundários, pois são passíveis de inconsistências na coleta e sub-registro nos sistemas de informação (34). Ainda assim, o estudo baseou-se em dados populacionais com abrangência nacional, permitindo compreender a comorbidade. Como pontos fortes, têm-se a utilização da análise espacial para identificação de áreas prioritárias e o uso da regressão espacial para a identificação de variáveis, em nível municipal, que interferem na ocorrência da tuberculose-diabetes.

Os resultados do presente estudo podem subsidiar ações e políticas direcionadas e a focalização e priorização de áreas estratégicas para minimizar a progressão da tuberculose-diabetes. Ratificam, ainda, a necessidade de operacionalizar uma estrutura colaborativa entre programas de tuberculose e diabetes, como recomenda a OMS, com vistas ao controle tanto de cada agravo isoladamente quanto da sindemia.

FIGURA 3. Mapa de clusters dos resíduos dos modelos OLS, *spatial lag* e *spatial error*^a

Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2012 a 2018.

^a OLS: *ordinary least squares estimation*, regressão linear multivariada; *spatial lag*: modelo espacial autorregressivo que atribui à variável dependente Y a autocorrelação espacial ignorada; *spatial error*: modelo de erro espacial, que considera os efeitos espaciais como um ruído ou fator a ser removido; TB-DM: comorbidade tuberculose-diabetes.

Evidenciou-se a distribuição não aleatória no espaço da tuberculose-diabetes, com *cluster* alto-alto formado por 88 municípios pertencentes principalmente às regiões Nordeste, Sudeste e Sul. As variáveis “percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório”, “percentual de desemprego de pessoas maiores de 18 anos” e “renda *per capita*” relacionaram-se à ocorrência de tuberculose-diabetes.

Como sugestão para estudos futuros, recomendamos a análise de estacionariedade nas dimensões temporais e espaciais.

No caso de não estacionariedade espacial, a técnica *geographically weighted regression* pode evidenciar como as variáveis explicativas influenciam de forma diferente cada região do país. Ainda nesse caso, sugere-se a modelagem de trajetórias espaço-temporais. Outra sugestão para estudos futuros, a partir dos achados aqui apresentados, seria ampliar a análise, comparando a rede de serviços existente em cada região/estado ou avaliando os programas implementados e a oferta de serviços, bem como a realização de ações para controle e manejo da tuberculose-diabetes.

Contribuição dos autores. VMSS e AJMC conceberam a ideia original, participaram da coleta e análise dos dados, da interpretação dos resultados e da redação do manuscrito. VVV participou da análise dos dados e contribuiu com ferramentas de análise, bem como com a redação do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final.

Conflitos de interesse. Nada declarado pelos autores.

Agradecimentos. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Declaração. As opiniões expressas no manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPS/PAPJP ou da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

REFERÊNCIAS

- Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175925. doi: 10.1371/journal.pone.0175925
- Lin Y, Harries AD, Kumar AMV, Critchley JA, van Crevel R, Owiti P, et al. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2019. Disponível em: https://theunion.org/sites/default/files/2020-11/TheUnion_DMTB_Guide.pdf Acessado em março de 2022.
- World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021. Genebra: WHO; 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve> Acessado em março de 2022.
- International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas: Tenth edition 2021. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> Acessado em março de 2022.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial, Março 2021: Tuberculose 2021. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03 Acessado em março de 2022.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5730478/mod_resource/content/0/Diretrizes-SBD-2019-2020.pdf Acessado em março de 2022.
- Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, et al. Socio-demographic and clinical differences in subjects with tuberculosis with and without diabetes mellitus in Brazil - a multivariate analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e62604. doi: 10.1371/journal.pone.0062604
- Santos DB. Diabetes mellitus referido e fatores sociodemográficos, clínicos e epidemiológicos em pacientes adultos com tuberculose [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/GCPA-9BAHJ8/1/dinamara_barreto_dos_santos.pdf Acessado em março de 2022.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/resultados.html> Acessado em março de 2022.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
- Anselin L. The Moran scatterplot as an ESDA tool to assess local instability in spatial association. Em: Fisher M, Scholten HJ, Unwin, D, eds. *Spatial analytical perspectives on GIS*. Londres: Taylor & Francis; 1996. Pp. 111-28.
- Câmara G, Carvalho MS, Cruz OG, Correa V. Análise espacial de áreas. Em: Druck S, Carvalho M, Câmara G, Monteiro AVM, eds. *Análise Espacial de Dados Geográficos*. Brasília, DF: EMBRAPA; 2004.
- Anselin L. Exploring spatial data with GeoDaTM: a workbook. Urbana: Centre for Spatially Integrated Social Science; 2005. Disponível em: <https://www.geos.ed.ac.uk/~gisteac/fspat/geo-daworkbook.pdf> Acessado em 1 de abril de 2022.
- Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, de Oliveira ER, Sanchez MN, Horta BL, et al. Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes: a polytomous analysis using Brazilian surveillance system. *PLoS One*. 2014;9(7):e100082. doi: 10.1371/journal.pone.0100082
- Sarker M, Barua M, Guerra F, Saha A, Aftab A, Latif AH, et al. Double trouble: prevalence and factors associated with tuberculosis and diabetes comorbidity in Bangladesh. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165396. doi: 10.1371/journal.pone.0165396
- Olayinka AO, Anthonia O, Yetunde K. Prevalence of diabetes mellitus in persons with tuberculosis in a tertiary health centre in Lagos, Nigeria. *Indian J Endocr Metab*. 2013;17:486-9. doi: 10.4103/2230-8210.111646
- Céspedes C, López L, Aguirre S, Mendoza-Ticona A. Prevalencia de la comorbilidad tuberculosis y diabetes mellitus en Paraguay, 2016 y 2017. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e105. doi: 10.26633/RPSP.2019.105
- Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: the TANDEM study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):780-8. doi: 10.1093/cid/ciz284
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/panorama-da-tuberculose-no-brasil-indicadores-epidemiologicos-e-operacionais> Acessado em 1 de abril de 2022.
- Magalhães MAFM, Medronho RA. Análise espacial da tuberculose no Rio de Janeiro no período de 2005 a 2008 e fatores socioeconômicos associados utilizando microdados e modelos de regressão espaciais globais. *Cienc Saude Coletiva*. 2017;22(3):831-40. doi: 10.1590/1413-81232017223.24132015
- Gassasse Z, Smith D, Finer S, Gallo V. Association between urbanisation and type 2 diabetes: an ecological study. *BMJ Glob Health*. 2017;2(4):e000473. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000473
- Anjana RM, Deepa M, Pradeepa R, Mahanta J, Narain K, Das HK, et al. Prevalence of diabetes and prediabetes in 15 states of India: results from the ICMR-INDIAB population-based cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):585-96. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30174-2
- Thapa B, Paudel R, Thapa P, Shrestha A, Poudyal AK. Prevalence of diabetes among tuberculosis patients and associated risk factors in Kathmandu valley. *SAARC J Tuber Lung Dis HIV/AIDS*. 2015;12(2):20-7. doi: 10.3126/saarctb.v12i2.15951
- Wang Q, Ma A, Han X, Zhao S, Cai J, Ma Y, et al. Prevalence of type 2 diabetes among newly detected pulmonary tuberculosis patients in China: a community based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(12):e82660 doi: 10.1371/journal.pone.0082660
- Moreira ASR, Kritski AL, Carvalho ACC. Determinantes sociais da saúde e custos catastróficos associados ao diagnóstico e tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2020;46(5):e20200015. doi: 10.36416/1806-3756/e20200015
- San Pedro A, Oliveira R. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(4):294-301. doi: 10.1590/S1020-49892013000400009
- Acosta LMW, Bassanesi SL. O paradoxo de Porto Alegre: os determinantes sociais e a incidência da tuberculose. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(Suppl 2):88-101. doi: 10.1590/1809-4503201400060008
- Sulis G, Centis R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Pontali E, Spanevello A, et al. Recent developments in the diagnosis and management

- of tuberculosis. NPJ Prim Care Respir Med. 2016;26:16078. doi: 10.1038/npjpcrm.2016.78
29. Pelissari DM, Diaz-Quijano FA. Household crowding as a potential mediator of socioeconomic determinants of tuberculosis incidence in Brazil. PLoS One. 2017;12(4):e0176116. doi: 10.1371/journal.pone.0176116
 30. Castro DB, Sadahiro M, Pinto RC, de Albuquerque BC, Braga JU. Spatial distribution of tuberculosis in Manaus and its social determinants, 2008-2013. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(2):171-8. doi: 10.5588/ijtld.17.0369
 31. Harling G, Castro MC. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. Health Place. 2014;25:56-67. doi: 10.1016/j.healthplace.2013.10.008
 32. Pelissari DM, Rocha MS, Bartholomay P, Sanchez MN, Duarte EC, Arakaki-Sanchez D, et al. Identifying socioeconomic, epidemiological and operational scenarios for tuberculosis control in Brazil: an ecological study. BMJ Open. 2018;8(6):e018545. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018545
 33. Pelissari DM, Bartholomay P, Jacobs MG, Arakaki-Sanchez D, Anjos DSO, Costa MLS, et al. Oferta de serviços pela atenção básica e detecção da incidência de tuberculose no Brasil. Rev Saude Publica. 2018;52:53. doi: 10.11606/s1518-8787.2018052000131
 34. Rocha MS, Bartholomay P, Cavalcante MV, Medeiros FC, Codenotti SB, Pelissari DM, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. Epidemiol Serviços Saude. 2020;29(1):e2019017. doi: 10.5123/S1679-49742020000100009

Artigo recebido em 16 de setembro de 2021. Aceito em versão revisada em 21 de janeiro de 2022.

Tuberculosis and diabetes comorbidity in Brazil, 2012-2018: exploratory spatial data analysis and statistical modeling

ABSTRACT

Objective. To describe the spatial distribution of tuberculosis-diabetes comorbidity and identify the social determinants of the double burden of disease in the period from 2012 to 2018 in Brazil.

Method. In the present ecological study, municipalities were the unit of analysis. All cases of tuberculosis reported from 2012 to 2018 to the National Notifiable Disease Information System SINAN were included. Socio-economic variables covering employment, income, and development, and the primary care coverage indicator were analyzed as determinants. The global Moran's I statistic was used to verify spatial autocorrelation in the comorbidity rate. The local Moran statistic was used to delimit tuberculosis-diabetes clusters: high/high cluster (municipalities with high rates of tuberculosis-diabetes comorbidity with neighboring municipalities also presenting high comorbidity rates) and low/low cluster (municipalities with tuberculosis-diabetes comorbidity below the mean, surrounded by municipalities with low comorbidity rates).

Results. A high proportion of tuberculosis-diabetes was detected in most Brazilian regions. Spatial autocorrelation was observed for tuberculosis-diabetes comorbidity, as well as a high-high comorbidity cluster encompassing 88 municipalities located mostly in the Northeast, Southeast, and South, with mean tuberculosis-diabetes prevalence of 28.04%. The variables "percent population living in households with more than two people per bedroom," "percent unemployment in the population above 18 years of age" and "per capita income" were associated with the presence of comorbidity.

Conclusion. The results showed a non-random distribution of tuberculosis-diabetes comorbidity, with high-risk areas and associated explanatory variables. The findings underscore the need to operationalize cooperation between tuberculosis and diabetes programs, with the aim of controlling both the individual diseases and the tuberculosis-diabetes syndemic.

Keywords

Tuberculosis; diabetes *mellitus*; comorbidity; spatial analysis; Brazil.

La comorbilidad tuberculosis-diabetes en Brasil, 2012–2018: análisis exploratorio de la distribución espacial y modelización estadística

RESUMEN

Objetivo. Describir la distribución espacial de la comorbilidad tuberculosis-diabetes y determinar los determinantes sociales de la doble carga entre el 2012 y el 2018 en Brasil.

Métodos. En este estudio ecológico se utilizaron los municipios como unidad de análisis. Se incluyeron todos los casos de tuberculosis notificados al Sistema de Información sobre Enfermedades de Notificación Obligatoria desde el 2012 hasta el 2018. Como determinantes, se analizaron variables socioeconómicas de empleo, ingresos y desarrollo y el indicador de cobertura de la atención básica. Se calculó el índice global de Moran para verificar la existencia de autocorrelación espacial de la comorbilidad. Se utilizó el índice local de Moran para delimitar los conglomerados de tuberculosis-diabetes: alto/alto (municipios con una proporción elevada de tuberculosis-diabetes, cuyos vecinos también presentaban una proporción elevada) y bajo/bajo (municipios con una proporción inferior a la media, rodeados por municipios con una proporción baja).

Resultados. Se observó un aumento de la proporción de casos de tuberculosis-diabetes en la mayoría de las regiones brasileñas. Se verificó la existencia de una autocorrelación espacial de la comorbilidad tuberculosis-diabetes y se identificó un conglomerado alto-alto de tuberculosis-diabetes en 88 municipios, pertenecientes principalmente a las regiones Nordeste, Sudeste y Sur, con una prevalencia media de comorbilidad del 28,04%. Las variables “porcentaje de la población residente en viviendas con una densidad de ocupación superior a dos personas por habitación”, “porcentaje de desempleo de las personas mayores de 18 años” e “ingresos per cápita” guardaron relación con la aparición de comorbilidad.

Conclusión. Los resultados mostraron una distribución no aleatoria de la comorbilidad tuberculosis-diabetes, con zonas de alto riesgo y variables explicativas de su ocurrencia. Estos resultados refuerzan la necesidad de operacionalizar la colaboración entre los programas contra la tuberculosis y la diabetes, con miras a controlar tanto cada enfermedad en forma aislada como la sindemia.

Palabras clave

Tuberculosis; diabetes *mellitus*; comorbilidad; análisis espacial; Brasil.
