

**ANÁLISE ESPACIAL DO ABANDONO DO
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E DA DUPLA
CARGA TUBERCULOSE-DIABETES**

**SÃO LUÍS
JANEIRO - 2021**

VANESSA MOREIRA DA SILVA SOEIRO

**ANÁLISE ESPACIAL DO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E
DA DUPLA CARGA TUBERCULOSE-DIABETES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas.

**SÃO LUÍS
JANEIRO - 2021**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Soeiro, Vanessa Moreira da Silva.

ANÁLISE ESPACIAL DO ABANDONO DO TRATAMENTO DA
TUBERCULOSE E DA DUPLA CARGA TUBERCULOSE-DIABETES /
Vanessa Moreira da Silva Soeiro. - 2021.

134 f.

Orientador(a): Arlene de Jesus Mendes Caldas.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde
Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,
2021.

1. Análise espacial. 2. Comorbidade. 3. Estudos de
séries temporais. 4. Regressão Espacial. 5. Tuberculose.
I. Caldas, Arlene de Jesus Mendes. II. Título.

**ANÁLISE ESPACIAL DO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E
DA DUPLA CARGA TUBERCULOSE-DIABETES**

Vanessa Moreira da Silva Soeiro

Tese aprovada em 23 de fevereiro de 2021 pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Arlene de Jesus Mendes Caldas

Orientadora

Doutora em Patologia Humana

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Marli Teresinha Gimeniz Galvão

Examinadora externa

Doutora em Doenças Tropicais

Universidade Federal do Ceará

Prof. Vitor Vieira Vasconcelos

Examinador externo

Doutor em Ciências Naturais

Universidade Federal do ABC

Profa. Alcione Miranda dos Santos

Examinadora interna

Doutora em Engenharia de Produção

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco

Examinadora interna

Doutora em Doenças Tropicais e Saúde Internacional

Universidade Federal do Maranhão

Ao Soberano Deus, pela provisão, graça e proteção constantes.

Aos meus pais e meu irmão, pelo amor, esforço e apoio incessantes.

Ao meu esposo por todo companheirismo, auxílio, amor e compreensão.

Ao meu amado filho, herança do Senhor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por seu amor, graça e infinita misericórdia. Por ser o autor e consumidor da minha fé.

Aos meus pais, Edson Ferreira da Silva e Nilza Moreira da Silva, pelo exemplo de vida, cuidado, amor e por não medir esforços para a minha trajetória educacional. Ao meu irmão, Bruno Moreira da Silva, pela torcida e incentivo.

Ao meu esposo, Ivens de Sousa Soeiro, pelo amor, cuidado diário, compreensão e por, mesmo em meio às dificuldades da construção deste trabalho, não me deixar desanimar. Te amo!

À luz dos meus dias, meu sorriso constante, meu amado filho Benjamin Moreira Soeiro. Meu companheiro frequente durante a produção deste trabalho. Dono dos abraços, beijos e sorrisos que fizeram as tardes e noites mais leves.

Aos meus familiares e amigos pelas orações tão necessárias nos momentos mais difíceis desta jornada. Em especial aos amigos Débora Cristina Pinheiro Melo, Erica Luiza de Abreu Ramos, Lucian da Silva Viana e Thaysa Gois Trinta Abreu por me incentivarem a crescer profissionalmente, por estarem presentes em minha vida, mesmo que de longe, e ajudarem a tornar esta caminhada mais alegre.

À minha orientadora, Professora Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas pelo fundamental direcionamento na construção deste trabalho, pela paciência e compreensão das minhas limitações e dificuldades. Por toda motivação, confiança, ensinamentos e por me fazer acreditar que sempre posso melhorar.

Ao grupo de pesquisa liderado por minha orientadora, pelos debates e considerações acerca do meu trabalho. Em especial à querida Thais Furtado Ferreira, por tamanha paciência em me fazer entender a análise espacial, por compartilhar aulas e por sua prontidão em me socorrer nos momentos de dúvida.

Aos colegas da turma de Doutorado 2018/2022 pela companhia durante todo o curso. Em especial à Yara Nayá Lopes de Andrade Goiabeira - um grande presente desde o mestrado - por ser uma amiga verdadeira, por toda parceria, pelas alegrias e desesperos compartilhados. À Elisa Miranda, por sua doçura e presteza em compartilhar seus conhecimentos. Aos companheiros com quem divido essa jornada desde a graduação em Enfermagem: Leonel Lucas Smith de Mesquita, Luciana Batalha Sena e Alice Bianca Santana de Lima, por serem amigos que se importam e que instigam o crescimento.

Aos docentes e colaboradores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) pela competência, dedicação e pelo conhecimento partilhado e à Universidade Federal do Maranhão por possibilitar a realização deste Programa de Pós-Graduação.

À querida Professora Dra. Liberata Campos Coimbra, minha orientadora durante o mestrado, por seu incentivo para que eu continuasse na jornada acadêmica em busca do doutorado.

Aos professores Dra. Marli Terezinha Gimenez Galvão, Dr. Vitor Vieira Vasconcelos, Dra. Alcione Miranda dos Santos e Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco que gentilmente aceitaram compor a banca de avaliação desta Tese.

À Capes por me permitir ser beneficiária de bolsa para custeio e investimento em minha formação.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a concretude desta pesquisa.

Soli Deo Gloria!

“Confie no Senhor de todo o coração e não se apoie na sua própria inteligência. Lembre-se de Deus em tudo o que fizer; e Ele lhe mostrará o caminho certo.”

(Provérbios 3: 5-6)

*“A primeira condição para modificar a realidade
consiste em conhecê-la.”*

(Eduardo Galeano)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Listas de alta carga para TB, TB/HIV e MDR-TB da OMS para o período 2016-2020 e suas áreas de sobreposição.....	24
Figura 2	Taxas estimadas de incidência da TB em 2019.....	25
Figura 3	Taxas estimadas de mortalidade por TB em pessoas HIV-negativas em 2019.....	26
Figura 4	Coefficiente de incidência de tuberculose geral e por faixa etária (por 100 mil habitantes), Brasil, 2010 a 2019.....	27
Figura 5	Coefficiente de mortalidade da tuberculose (por 100 mil habitantes), Brasil, 2009 a 2018.....	28
Figura 6	Coefficiente de mortalidade por tuberculose no Brasil: valores observados de 2001 a 2014 e preditos para o período 2015 a 2035.....	34
Figura 7	Interação bidirecional TB-DM.....	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Esquema básico para tratamento da tuberculose em pacientes com idade ≥ 10 anos.....	31
Quadro 2	Esquema básico para tratamento da tuberculose em pacientes com idade < 10 anos.....	32
Quadro 3	Classificação etiológica do <i>Diabetes mellitus</i>	35
Quadro 4	Critérios diagnósticos para Diabetes mellitus, adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes.....	36
Quadro 5	Variáveis independentes selecionadas para testagem nos modelos de regressão.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
AIC	Akaike Information Criterion
BAAR	Bacilos Álcool-Ácido Resistentes
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CMTB	Complexo <i>Micobacterium tuberculosis</i>
DATASUS	Departamento de Informática e Informação do Sistema Único de Saúde
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
LISA	Local Indicator of Spatial Association
MS	Ministério da Saúde
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
OMS	Organização Mundial de Saúde
OLS	Ordinary Least Squares Estimation
SBC	Schwarz's Bayesian Criterion
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITETB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
TB	Tuberculose
TB-DM	Tuberculose-Diabetes
TB/HIV	Coinfecção Tuberculose-HIV
TB-MDR	Tuberculose Multidrogarresistente
TB-RR	Tuberculose Resistente a Rifampicina
TDO	Tratamento Diretamente Observado
THE UNION	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
TRM-TB	Teste Rápido Molecular da Tuberculose
WDF	World Diabetes Foundation
WHO	World Health Organization

SOEIRO, Vanessa Moreira da Silva. **Análise espacial do abandono do tratamento da tuberculose e da dupla carga tuberculose-diabetes.** 2021. 130f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021.

RESUMO

O abandono do tratamento da tuberculose (TB) e a comorbidade tuberculose-diabetes mellitus (TB-DM) integram o conjunto de desafios para o controle da TB enquanto problema de saúde pública. Objetivou-se analisar a distribuição espaço-temporal do abandono do tratamento da tuberculose e da dupla carga tuberculose-diabetes no Brasil. Realizou-se um estudo ecológico sobre o abandono do tratamento dos casos novos de TB e dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil, no período de 2012 a 2018, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan, tendo como unidades de análise os municípios. A população de estudo foi constituída por todos os casos novos de TB, de todas as formas clínicas, cujo desfecho tenha sido o abandono do tratamento da TB e, ainda, por todos os casos de tuberculose, em todas as formas clínicas, com a comorbidade Diabetes Mellitus. Para a análise de tendência, utilizou-se o modelo de Prais-Winsten e para a análise espacial os índices Global e Local de Moran. Verificou-se que a média da proporção de abandono do tratamento da TB no país foi de 10,44% (DP:±1,36) com tendência considerada estável. As maiores médias foram observadas no Sudeste (10,80±1,50), Sul (10,67±3,17) e Centro-Oeste (10,12±0,86). Os estados com maiores índices foram Rondônia (13,94±1,65), Rio Grande do Sul (13,73±4,56) e Rio de Janeiro (12,36±1,68). Houve estabilidade na proporção do abandono do tratamento da TB no País, e as regiões Norte e Sul apresentaram tendência decrescente, com taxas de variação de -5,45% e -16,62%, respectivamente. Houve distribuição heterogênea e não aleatória, com existência de áreas de alto risco concentradas, sobretudo, na região Sudeste. Quanto à prevalência da comorbidade TB-DM, no período em estudo este indicador foi de 7,02%. Na distribuição anual e do período, os municípios com prevalências acima de 6% concentram-se nas regiões Sudeste, Nordeste e Sul. A proporção da comorbidade TB-DM distribuiu-se de maneira heterogênea nos municípios brasileiros e não ocorreu de forma aleatória, existindo autocorrelação espacial positiva estatisticamente significativa na análise do agregado do período (Moran I= 0,193; $p < 0,0001$). Constatou-se a autocorrelação espacial por meio dos Índices de Moran, sendo a prevalência nas áreas de alto risco igual a 28,04% e a nas de baixo risco igual a 5,86%. Compuseram o *cluster* de alto risco municípios pertencentes, sobretudo, às regiões Nordeste, Sudeste e Sul. No modelo de regressão multivariado clássico, a cobertura da Atenção Básica, percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório, percentual de desemprego de pessoas maiores de 18 anos, PIB per capita e renda per capita se ajustaram melhor. Foi observada associação negativa entre a variável dependente e as variáveis ‘cobertura da Atenção Básica’ e ‘PIB per capita’, o que expressa em termos numéricos que, a cada incremento destes marcadores, há decréscimo no log do número de casos de TB-DM. As demais variáveis associaram-se positivamente ao desfecho. Essas variáveis foram inseridas nos modelos Spatial Lag e Spatial Error e os resultados comparados, sendo que o último apresentou os melhores parâmetros: $R^2=0,421$, Log da Verossimilhança=-4661,03, AIC=9334,07 e SBC=9371,00. Os resíduos do Spatial Error apresentaram distribuição normal e o índice global de Moran foi de -0,022 ($p < 0,001$), indicando que a inclusão do componente espacial eliminou a autocorrelação espacial dos resíduos (valor mais próximo de zero), sobretudo quando comparado aos resíduos da regressão clássica (OLS). Os achados deste trabalho sugerem que tanto o abandono do tratamento, quanto a dupla carga TB-DM sofrem influência do espaço para a sua ocorrência e que fatores socioeconômicos e de saúde explicaram a ocorrência da comorbidade TB-DM no Brasil. O estudo da análise espacial do

abandono do tratamento da TB e da comorbidade TB-DM permitiu evidenciar a heterogeneidade e o padrão de distribuição geográfica desses dois desafios ao controle da tuberculose enquanto problema de saúde pública no Brasil. Os resultados apresentados reforçam a necessidade de reconhecimento do abandono do tratamento da TB e da comorbidade TB-DM como barreiras ao combate da doença no Brasil. Esse reconhecimento é indispensável à construção e execução de políticas públicas. Espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir para a melhoria das ações de saúde, fornecendo elementos para a elaboração de estratégias com vistas à redução dos casos de abandono do tratamento e para o enfrentamento da sinergia da tuberculose e do DM, por meio do direcionamento de intervenções em áreas de maior risco, apoiando, desse modo, as ações de gestão em saúde pública.

Descritores: Tuberculose; Estudos de séries temporais; Análise espacial; Comorbidade; Diabetes; Regressão Espacial.

SOEIRO, V. M. S. **Spatial analysis of abandonment of tuberculosis treatment and double burden of tuberculosis-diabetes.** 2021. 132f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021.

ABSTRACT

The abandonment of tuberculosis (TB) treatment and the tuberculosis-diabetes mellitus comorbidity (TB-DM) are part of the set of challenges to TB control as a public health problem. We aimed to analyze the spatio-temporal distribution of TB treatment abandonment and the tuberculosis-diabetes double burden in Brazil. An ecological study was conducted on the abandonment of treatment of new cases of TB and cases of tuberculosis-diabetes comorbidity in Brazil, in the period from 2012 to 2018, notified in the Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan, with municipalities as units of analysis. The study population consisted of all new cases of TB, of all clinical forms, whose outcome was the abandonment of TB treatment, and also all cases of tuberculosis, in all clinical forms, with the comorbidity Diabetes Mellitus. The Prais-Winsten model was used for the trend analysis and the Moran's Global and Local indices for the spatial analysis. It was found that the mean proportion of TB treatment abandonment in the country was 10.44% (SD:±1.36) with a trend considered stable. The highest averages were observed in the Southeast (10.80±1.50), South (10.67±3.17), and Midwest (10.12±0.86). The states with the highest rates were Rondônia (13.94±1.65), Rio Grande do Sul (13.73±4.56), and Rio de Janeiro (12.36±1.68). There was stability in the proportion of TB treatment abandonment in the country, and the North and South regions showed a decreasing trend, with variation rates of -5.45% and -16.62%, respectively. There was heterogeneous and non-random distribution, with the existence of high-risk areas concentrated, above all, in the Southeast region. As for the prevalence of TB-DM comorbidity, in the period under study this indicator was 7.02%. In the annual and period distribution, the municipalities with prevalences above 6% are concentrated in the Southeast, Northeast, and South regions. The proportion of comorbidity TB-DM was heterogeneously distributed in Brazilian municipalities and did not occur randomly, with statistically significant positive spatial autocorrelation in the analysis of the period aggregate (Moran I= 0.193; $p < 0.0001$). Spatial autocorrelation was verified by means of the Moran indices, with prevalence in high-risk areas equal to 28.04% and in low-risk areas equal to 5.86%. The high-risk cluster was composed of municipalities belonging mainly to the Northeast, Southeast, and South regions. In the classic multivariate regression model, the coverage of Primary Care, percentage of the population living in households with a density greater than two people per room, percentage of unemployment of people over 18 years of age, per capita GDP, and per capita income fitted better. A negative association was observed between the dependent variable and the variables 'Primary Care coverage' and 'GDP per capita', which expresses in numerical terms that, for each increase in these markers, there is a decrease in the log of the number of MD-TB cases. The other variables were positively associated with the outcome. These variables were entered into the Spatial Lag and Spatial Error models and the results compared, with the latter showing the best parameters: $R^2=0.421$, Log of the Likelihood=-4661.03, AIC=9334.07 and SBC=9371.00. The Spatial Error residuals showed normal distribution and the overall Moran's index was -0.022 ($p < 0.001$), indicating that the inclusion of the spatial component eliminated spatial autocorrelation from the residuals (value closer to zero), especially when compared to the residuals from the classical regression (OLS). The findings of this paper suggest that both treatment abandonment and TB-DM double burden are influenced by space for their occurrence and that socioeconomic and health factors explained the occurrence of TB-DM comorbidity in Brazil. The study of the spatial analysis

of TB treatment abandonment and TB-DM comorbidity allowed us to highlight the heterogeneity and the pattern of geographical distribution of these two challenges to TB control as a public health problem in Brazil. The results presented here reinforce the need to recognize the abandonment of TB treatment and the TB-DM comorbidity as barriers to combating the disease in Brazil. This recognition is indispensable to the construction and implementation of public policies. It is hoped that the results of this study can contribute to the improvement of health actions, providing elements for the development of strategies aimed at reducing cases of treatment abandonment and for confronting the synergy of TB and DM, through the targeting of interventions in areas of greater risk, thus supporting the actions of public health management.

Descriptors: Tuberculosis; Time series studies; Spatial analysis; Comorbidity; Diabetes; Spatial regression.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	OBJETO DE ESTUDO.....	20
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	Geral.....	20
3.2	Específicos.....	20
4	REFERENCIAL TEORICO.....	21
4.1	Tuberculose: breve histórico de uma enfermidade antiga.....	21
4.2	Epidemiologia da tuberculose: no mundo e no Brasil.....	23
4.3	Tuberculose: aspectos gerais, sintomatologia e tratamento.....	29
4.4	O abandono do tratamento da Tuberculose.....	32
4.5	Tuberculose e Diabetes Mellitus.....	35
4.5.1	Aspectos gerais do Diabetes.....	35
4.5.2	A dupla carga TB-DM.....	37
4.6	O monitoramento da tuberculose no Brasil.....	40
4.7	Análise espacial em saúde.....	43
5	ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	46
5.1	Tipo de estudo.....	46
5.2	Local do estudo.....	46
5.3	População do estudo.....	46
5.3.1	Critério de inclusão.....	47
5.3.2	Critérios de exclusão.....	47
5.3.3	Critérios de não inclusão.....	47
5.4	Procedimentos de coleta de dados.....	48
5.5	Variáveis do estudo.....	48
5.6	Análise estatística.....	50
5.7	Aspectos éticos.....	53
6	RESULTADOS.....	55
6.1	Artigo 1 - Abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, 2012-2018: tendência e distribuição espaço-temporal.....	55
6.2	Artigo 2 - Dinâmica espacial da comorbidade tuberculose-diabetes mellitus no Brasil, 2012-2018: análise exploratória e modelagem estatística.....	56

7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
	REFERÊNCIAS.....	85
	APÊNDICE A - ARTIGO 1 (PUBLICADO).....	93
	ANEXO B - NORMAS DA PAN AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH.....	118

1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB), doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, com registros do período antes de Cristo e isolada em 1882, é um mal antigo que perdura como importante problema de saúde pública, apesar de todos os esforços empreendidos para o seu controle (WHO, 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que em 2019, em torno de 10 milhões de pessoas desenvolveram TB em todo o mundo, sendo 5,6 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1,2 milhão de crianças. Registraram-se casos em todos os países e nas diversas faixas etárias, contudo, no geral, 88% eram adultos (com idade igual ou superior a 15 anos) e dois terços estavam em oito países: Índia (26%), Indonésia (8,5%), China (8,4%), Filipinas (6%), Paquistão (5,7%), Nigéria (4,4%), Bangladesh (3,6%) e África do Sul (3,6%) (WHO, 2020).

O Brasil e outros 29 países figuram na lista da OMS dos 30 países com alto índice de TB, representando juntos 87% dos casos do mundo. Embora tenha reduzido os coeficientes de incidência e mortalidade, nosso país ainda está entre os 22 países prioritários para ações de controle da TB, sendo o 20º país em número de casos novos no mundo, com taxa de abandono em torno de 11% (BRASIL, 2019a).

Apesar de ser uma grave doença, a TB é curável em praticamente 100% dos casos, desde que o tratamento seja oportuno e assertivo, sendo indispensável a tomada diária de medicamentos. A adesão ao tratamento é fundamental para o controle da doença, uma vez que oportuniza a descontinuidade da cadeia epidemiológica de transmissão e reduz as chances de resistência dos bacilos. Havendo abandono, há prolongamento do tratamento, uso de múltiplas medicamentos e efeitos desagradáveis (CARNEIRO, 2016; BRASIL, 2017).

Considerado uma das principais barreiras para o controle da TB, o abandono do tratamento tem como consequência direta a persistência da morbidade e o aumento da mortalidade e das taxas de recidiva, o que favorece o desenvolvimento de resistência bacteriana e aumento do ônus do tratamento aos sistemas de saúde (WHO, 2016).

Ademais, além do abandono da terapêutica, integra o rol de desafios para o controle da TB enquanto problema de saúde pública, a ocorrência de comorbidades associadas a esta doença. Sabe-se que indivíduos com enfermidades crônicas possuem risco aumentado em contrair TB, a exemplo daqueles que convivem com doenças mentais, HIV/AIDS, desnutrição, alcoolismo e diabetes (ALENCAR, 2014; SOUZA, 2017).

A associação entre Diabetes *mellitus* (DM) e TB é conhecida há bastante tempo, mas nos últimos 15 anos pesquisas tem evidenciado que o DM aumenta o risco de TB e que pessoas que convivem com a dupla carga de tuberculose-diabetes (TB-DM) apresentam piores resultados no tratamento da TB em comparação àqueles que possuem unicamente TB (LIN et al., 2019).

O diabetes aumenta em três vezes o risco de doença da tuberculose ativa e impacta ainda no atraso da resposta microbiológica, associando-se ao aumento das taxas de mortalidade, falha do tratamento e recaída após a conclusão do tratamento. Atestando a bidirecionalidade da relação TB-DM, sabe-se que a tuberculose pode apresentar-se atipicamente com sintomas e sinais mais frequentes e graves naqueles com doença dupla, em virtude da indução à hiperglicemia, resultando em DM manifesto em pessoas suscetíveis. A rápida epidemia de DM nos países de baixa e média renda ameaça os esforços de controle da tuberculose e pode atrapalhar o alcance de um dos objetivos da Agenda para o Desenvolvimento Sustentável de acabar com a epidemia de TB até 2030 (LIN et al., 2019).

As intervenções para a minimização do abandono do tratamento da TB e do manejo da comorbidade TB-DM perpassam pelo conhecimento dos locais prioritários no espaço geográfico, pois vincular a ocorrência de eventos de saúde ao espaço onde eles ocorrem oportuniza resposta assertiva aos problemas associados. Entendendo que a TB está intrinsecamente relacionada às condições de vida de uma população, podendo impactar de maneira dessemelhante em espaços geográficos diferentes e em virtude do Brasil ser um país heterogêneo devido à sua extensão continental, faz-se necessária a realização de estudos de base nacional para melhor compreender a dinâmica destes dois desafios ao controle da epidemia (o abandono da terapêutica e a comorbidade TB-DM) (CARNEIRO, 2016; FERREIRA; 2019).

Destarte, o presente estudo por meio da análise de tendência e da análise espacial em saúde, utilizando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) propôs-se a responder às seguintes perguntas: Como se distribuem espacialmente o abandono do tratamento da TB e a comorbidade TB-DM no Brasil? Existe autocorrelação espacial da proporção de abandono do tratamento? A dupla carga TB-DM distribui-se heterogeneamente no país? Existem aglomerados de alto ou baixo risco para o abandono do tratamento e para a comorbidade TB-DM? Indicadores socioeconômicos e de saúde explicam a ocorrência da comorbidade TB-DM nos municípios brasileiros?

Como hipóteses tem-se que o abandono do tratamento da TB apresenta tendência decrescente ao longo do tempo e que sua distribuição espacial, bem como da comorbidade

TB-DM, é heterogênea em nosso país. Além disso, acredita-se que os aglomerados de alto risco (tanto para o abandono da terapêutica, quanto para a comorbidade TB-DM) estão concentrados nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste.

2 OBJETO DE ESTUDO

- ✓ Distribuição espaço-temporal dos casos de abandono do tratamento e da comorbidade tuberculose-diabetes

3 OBJETIVOS

3.1 Geral:

- ✓ Analisar a distribuição espaço-temporal do abandono do tratamento da tuberculose e da dupla carga tuberculose-diabetes no Brasil.

3.2 Específicos:

- ✓ Estimar a proporção de abandono do tratamento da TB e a proporção de casos de TB-DM nos municípios brasileiros;
- ✓ Avaliar a tendência da proporção de abandono de tratamento da TB durante o período estudado;
- ✓ Descrever a distribuição espaço-temporal da proporção de abandono de tratamento da TB e a da proporção de casos de TB-DM;
- ✓ Verificar a existência de autocorrelação espacial da proporção do abandono da TB e da proporção de casos de TB-DM;
- ✓ Identificar aglomerados de alto e baixo risco para o abandono do tratamento da TB e para ocorrência de casos de TB-DM.
- ✓ Identificar indicadores socioeconômicos e de saúde que expliquem a ocorrência da comorbidade TB-DM nos municípios brasileiros.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Tuberculose: breve histórico de uma enfermidade antiga

A tuberculose sempre foi considerada um dos maiores perigos para a saúde pública. Por isso, a história do seu impacto e dos esforços para controlá-la é particularmente rica. (MEDCALF et al., 2013 , p.7)

A tuberculose (TB) humana persiste como uma epidemia global. Contudo, não é recente o acometimento das populações por esta enfermidade. Evidências arqueológicas, embasadas por modernas investigações genéticas, indicam que o *Mycobacterium tuberculosis* pode ter coexistido com humanos desde o período neolítico (com início entre os anos 10.000 a.C a 8.000 a.C) (NICKLISCH et al., 2012; HERSHKOVITZ et al., 2015).

Exames morfológicos (macro e micro), investigações moleculares e análises lipídicas mostraram que pessoas (achados ósseos) que viveram no período pré-cerâmico do Neolítico em Israel, na Jordânia, Egito e Europa foram infectadas pelo patógeno causador da TB (CRUBEZY et al., 1998, HAAK et al., 2010; NICKLISCH, 2012; HERSHKOVITZ et al., 2015).

Também chamada de tísica (do grego antigo – *phthisikos* – que significa declínio) ou “peste branca”, foi descrita por Hipócrates, por volta de 460 a.C., como sendo a doença mais disseminada do seu tempo. Nas Américas, múmias peruanas com enfermidade óssea sugestiva de TB, datadas de 1100 a.C a 700 d.C, servem como confirmação da existência da TB na era pré-colombiana no continente americano. Entretanto, a literatura afirma que esta doença alcançou status de epidemia na população indígena, inclusive no Brasil, a partir da colonização europeia (DANIEL, 2000; ICN, 2008; MACIEL et al., 2012; GERSZTEN; ALLISON; MAGUIRE, 2012; DONOGHUE, 2016).

No Brasil, o contato frequente dos acometidos pela “peste branca” com os índios culminou no adoecimento e morte de muitos nativos. Documentos históricos apontam que o Padre Manuel da Nóbrega, que chegou ao Brasil em 1549, foi um dos primeiros indivíduos com TB a aportar em terras brasileiras (MACIEL et al., 2012).

No séc. XVII descrições etiológicas e patológicas da TB começaram a ser relatadas, sobretudo no que concerne à natureza infecciosa da doença na literatura médica italiana. Tais descobertas contribuíram para o progresso no sentido da prevenção, contudo ainda não havia cura. Com o passar dos séculos a doença avançava. De maneira similar ao

ocorrido na Europa, durante a Revolução Industrial, a epidemia da “praga dos pobres” no Brasil alcançou importante quantitativo de cidades (ICN, 2008; MACIEL et al., 2012).

A respeito disso, Medcalf et al. (2013, p.3) afirmam:

Embora esta doença tenha estado sempre presente, uma epidemia latente de tuberculose seguiu-se à urbanização e industrialização em todo o mundo, dizimando indivíduos no apogeu das suas vidas de trabalho e em idade reprodutiva (MEDCALF et al., 2013).

Importante avanço fora descrito em 1865, quando o médico francês Jean-Antoine Villemin provou que a TB podia ser transmitida do homem aos bovinos e dos bovinos aos coelhos. Fundamentado nesta descoberta, o médico postulou que a TB era contagiosa e que a causa da doença era um microrganismo. Mais adiante, no ano de 1882, o bacteriologista alemão e proponente da teoria dos germes Robert Koch (1843–1910) divulgou a sua descoberta do bacilo da tuberculose. Koch revolucionou o modo como a doença era compreendida. Apesar da descoberta do patógeno, a cura ainda não era conhecida. Todavia, outros avanços apontavam no horizonte. Como é o caso da descoberta da radiação por Wilhelm Konrad von Roentgen, em 1895, possibilitando acompanhar a progressão e gravidade da doença nos indivíduos (ICN, 2008; MEDCALF et al., 2013).

Finalmente, após anos de estudos, os bacteriologistas franceses Albert Calmette e Camille Guérin anunciaram a vacina contra a TB: a vacina do Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Em 1921, desenvolveram um bacilo inofensivo para o ser humano, porém com a capacidade de estimular a produção de anticorpos. A partir de 1924, a vacinação de recém-nascidos foi incentivada. Atualmente a vacina BCG ainda é a forma de prevenção contra a TB mais disseminada no mundo. Seu uso no Brasil deu-se a partir de 1925, inicialmente administrada via oral e, a partir de 1973, por via intradérmica (ICN, 2008; SANT’ANNA, 2011; MEDCALF et al., 2013).

Apesar das descobertas, as taxas de mortalidade mantiveram-se elevadas até meados do século XX, quando em virtude do advento da terapia farmacológica, viriam a declinar. Somente em 1943, durante a Segunda Guerra Mundial, o bioquímico ucraniano com cidadania americana, Selman A. Waksman, descobriu um fármaco capaz de matar o *Mycobacterium tuberculosis*: a estreptomicina. Tal feito conferiu a ele o Nobel em Medicina no ano de 1952 (ICN, 2008; MACIEL et al., 2012; MEDCALF et al., 2013).

A partir da descoberta de Waksman, observou-se nos anos seguintes uma rápida sucessão de medicamentos anti-TB. Sobre este fato, o *International Council of Nurses* (ICN, 2008) acrescenta:

Esse facto foi essencial, dado que, com a monoterapia com estreptomicina, começaram a aparecer mutantes resistentes, colocando em risco o sucesso da terapêutica com antibióticos. Após a estreptomicina, introduziram-se a isoniazida (1952), pirazinamida (1954), etambutol (1962) e rifampicina (1963) como agentes anti-TB.

A descoberta de novos fármacos, culminando na evolução dos esquemas terapêuticos promoveu a redução do tempo de duração do tratamento, passando de 24 meses (1944) para seis meses (1979). Entretanto, o sucesso da terapêutica não foi o suficiente para o controle da doença. Contrariando as expectativas, a TB ressurge como uma das principais doenças infecciosas na contemporaneidade, sendo declarada, em 1993, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como um grave problema de saúde global (MACIEL et al., 2012).

Os efeitos da TB na população desde as civilizações mais remotas até os últimos séculos e os avanços mais importantes até a cura foram brevemente apresentados até aqui. A seguir, apresentar-se-á a atual situação epidemiológica global e brasileira.

4.2 Epidemiologia da tuberculose: no mundo e no Brasil

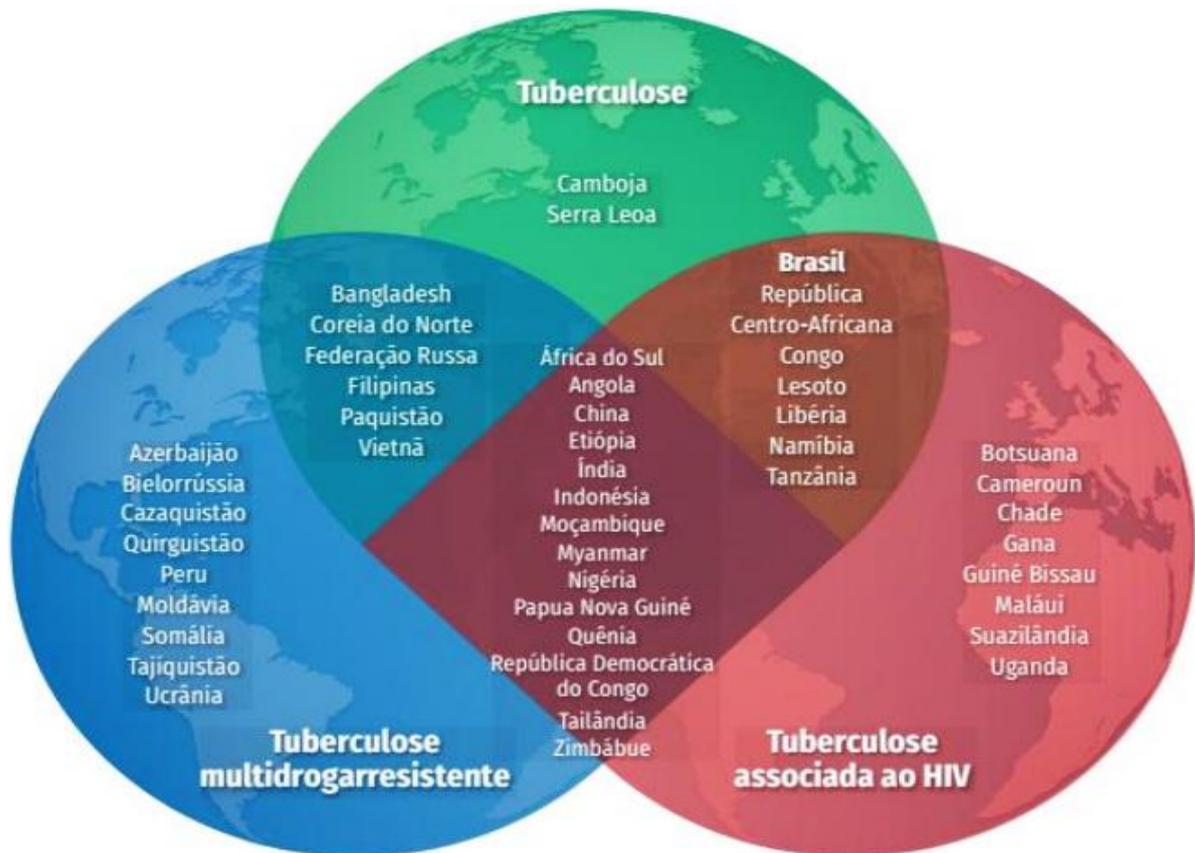
No final do século XIX, os dados de causas de morte dos sistemas nacionais de registro vital mostram que a tuberculose era uma das principais causas de morte em alguns países europeus. A partir da década de 1940, a descoberta, desenvolvimento e uso de fármacos eficazes aceleraram o declínio da incidência e da taxa de mortalidade por TB, com taxas nacionais de casos (por 100.000 habitantes) caindo até 10% ao ano e taxas de mortalidade caindo ainda mais rápido (WHO, 2018).

Em países que sofreram tais reduções no ônus da doença e agora têm 10 ou menos casos novos e menos de 1 óbito por 100.000 habitantes por ano, a TB é frequentemente considerada uma doença do passado. Para muitos países, no entanto, o fim da TB como uma epidemia ainda é realidade distante, apesar do fato de que, com diagnóstico oportuno e tratamento correto, a maioria das pessoas que adoecem pode ser curada. A TB é a décima principal causa de morte no mundo e desde 2011 é a doença infecciosa que mais mata, superando as mortes por HIV/Aids (WHO, 2018).

Em 2015, a OMS definiu três tipos de lista para países com alta carga de TB para o período 2016-2020: uma para a tuberculose, uma para a tuberculose multirresistente e outra para a TB/HIV. Cada lista contém 30 países, sendo os 20 principais países em números absolutos de casos incidentes estimados mais os 10 países adicionais com alta carga de taxas de incidência per capita que ainda não aparecem no top 20 e que atendem a um limiar no

número absoluto de casos incidentes (10.000 por ano para TB e 1.000 por ano para TB/HIV e Tuberculose Multidrogarresistente - MDR-TB). As listas foram definidas usando as estimativas mais recentes de carga de TB disponíveis em outubro de 2015, cada uma delas corresponde a cerca de 90% da carga global (Figura 1) (WHO, 2019).

Figura 1 - Listas de alta carga para TB, TB/HIV e TB-MDR da OMS para o período 2016-2020 e suas áreas de sobreposição.

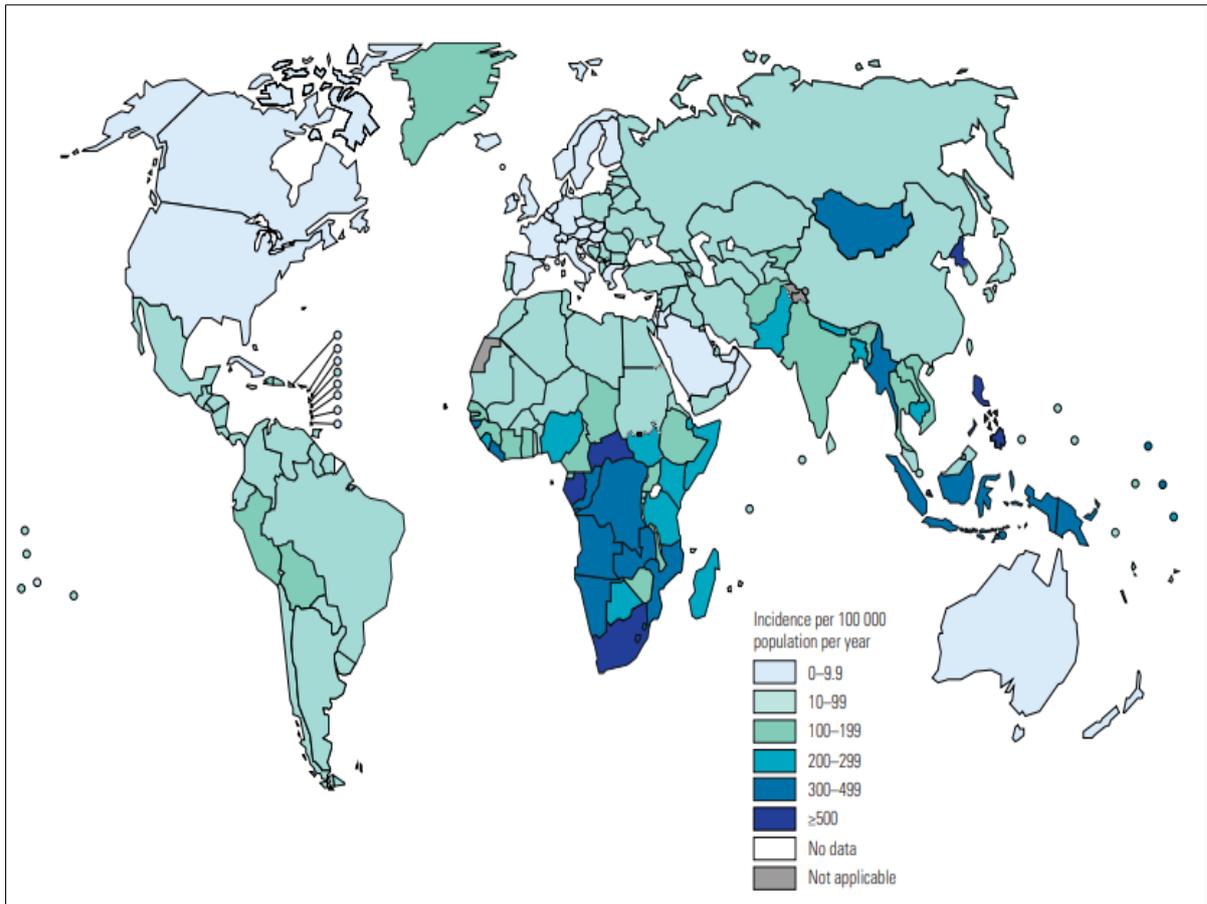


Fonte: WHO (2019).

Segundo dados da OMS, em 2019, houve 10 milhões de casos novos de TB no mundo, 88% eram adultos (com idade ≥ 15 anos), 56% eram homens, 8,2% eram pessoas vivendo com HIV. Estimou-se em meio milhão o número de casos de TB resistentes a rifampicina (TB-RR), dos quais 78% tinham tuberculose multirresistente (WHO, 2020).

O declínio da taxa de incidência da TB por ano no período de 2000 a 2019 foi de 1,7% (WHO, 2020). A Figura 2 apresenta as taxas estimadas de incidência em 2019.

Figura 2 – Taxas estimadas de incidência da TB em 2019.



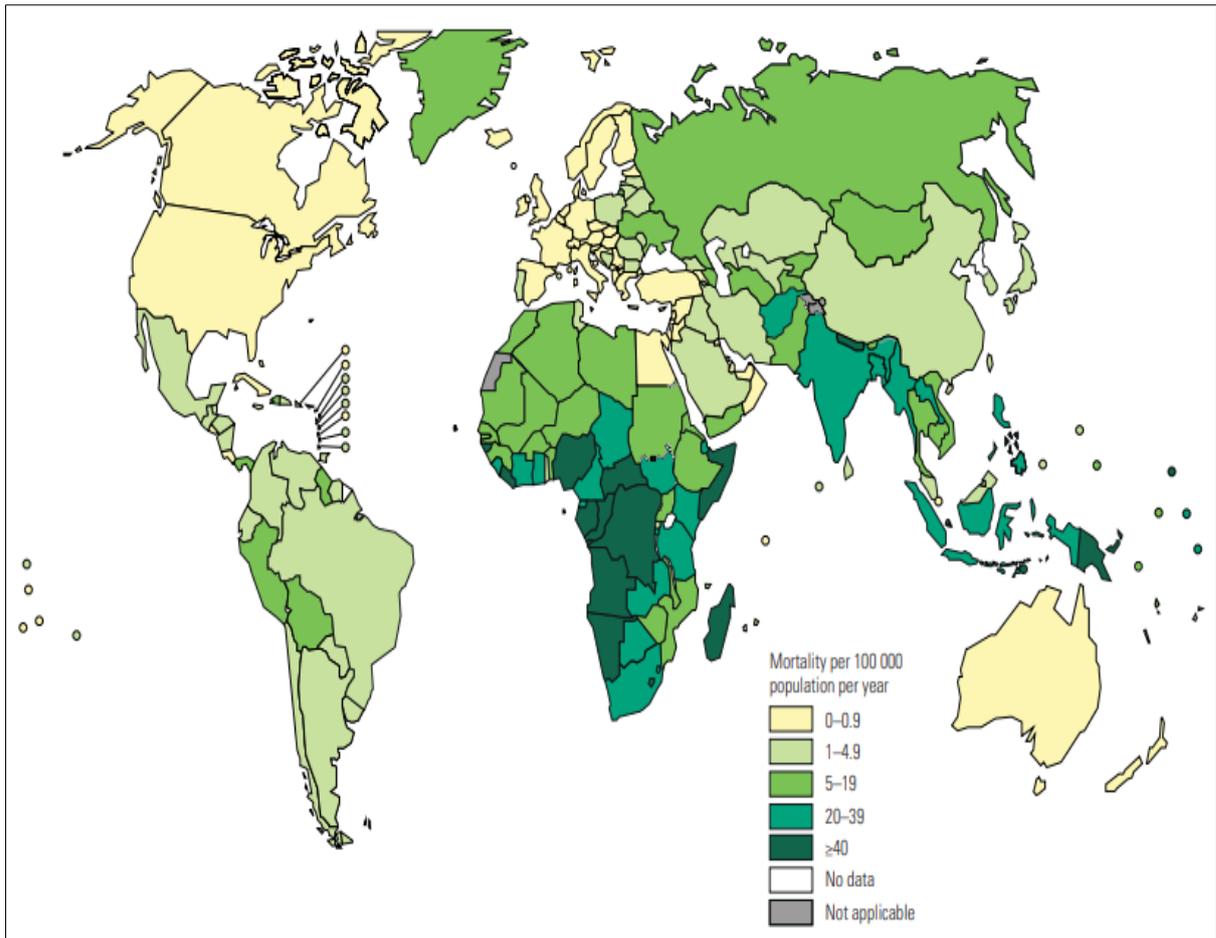
Fonte: WHO (2020)

Quanto à mortalidade, em 2019, a OMS estimou em 1,2 milhão o quantitativo de mortes no mundo decorrentes da TB em indivíduos HIV-negativo e em 208.000 o número de óbitos no grupo dos que conviviam com o HIV (WHO, 2020).

Globalmente, estima-se que o número absoluto de mortes por TB entre pessoas HIV-negativas diminuiu 31% desde 2000, passando de 1,7 milhão em 2000 para 1,2 milhão em 2019. Já o número de mortes por tuberculose entre pessoas HIV-positivas caiu 69% desde 2000, de 678.000 em 2000 para 208.000 em 2019 (WHO, 2020).

A Figura 3 apresenta as taxas estimadas de mortalidade por TB no mundo em 2019.

Figura 3 – Taxas estimadas de mortalidade por TB em pessoas HIV-negativas, 2019.



Fonte: WHO (2020)

Apesar de nos últimos anos a TB ter sido considerada a doença infecciosa que mais mata globalmente, superando os óbitos por HIV/Aids, no ano de 2020 um novo agravamento superou as estatísticas de mortalidade do bacilo de Koch: a doença causada pelo novo coronavírus (Covid-19). Dados da Universidade Johns Hopkins indicam que, no período de 22 de janeiro de 2020 ao dia 31 de dezembro do mesmo ano, a Covid-19 foi responsável por 1,818 milhão de mortes em todo o mundo (WHO, 2020; JHU, 2021).

É provável que a pandemia de Covid-19, em médio prazo, impacte tanto na incidência quanto na mortalidade por TB a cada ano. Modelagens estatísticas têm evidenciado que no transcurso da pandemia pode haver no mínimo um incremento de 20% no excesso de mortes por tuberculose (HOGAN et al., 2020).

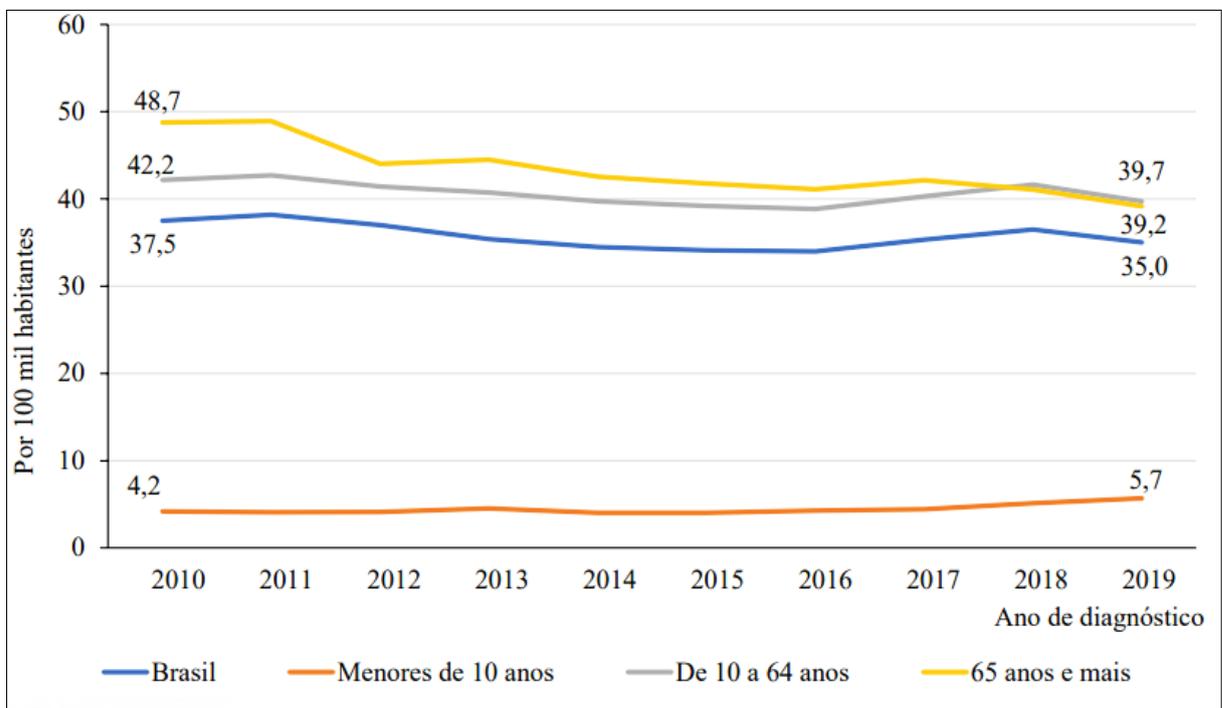
Embora políticas de distanciamento físico possam ajudar a reduzir a transmissão da TB, este efeito pode ser compensado pelo curso mais longo de doença tuberculosa, aumento da exposição familiar e desfechos negativos no tratamento. Na ausência de estratégias eficazes de mitigação (proteção social e assistência de saúde) a recessão econômica e o

abismo das desigualdades tendem a agravar alguns dos fatores que determinam a epidemia de tuberculose. É certo que a pandemia de Covid-19 ameaça reverter o progresso feito no controle da tuberculose enquanto problema de saúde pública (WHO, 2020).

No que tange ao cenário da TB no Brasil, conforme a nova classificação da OMS 2016-2020, o país ocupa a 20ª posição na lista dos 30 países prioritários para a TB e a 19ª posição na lista dos 30 países prioritários para TB/HIV. No país a TB é a 4ª causa de mortes por doenças infecciosas, sendo a primeira causa de morte dentre as doenças infecciosas definidas dos pacientes com HIV (BRASIL, 2019a).

Conforme dados do Ministério da Saúde (MS), no Brasil, em 2019, foram registrados 73.864 casos novos de TB, correspondendo a um coeficiente de incidência de 35 casos/100 mil hab. Apesar de entre os anos de 2010 a 2016 ter sido observada queda média anual de cerca de 1,0%, o coeficiente de incidência aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período anterior. Nesses dois anos, houve queda na incidência entre os indivíduos acima de 65 anos e aumento entre os menores de 10 anos e nos de 10 a 64 anos (Figura 4) (BRASIL, 2019b; BRASIL, 2020).

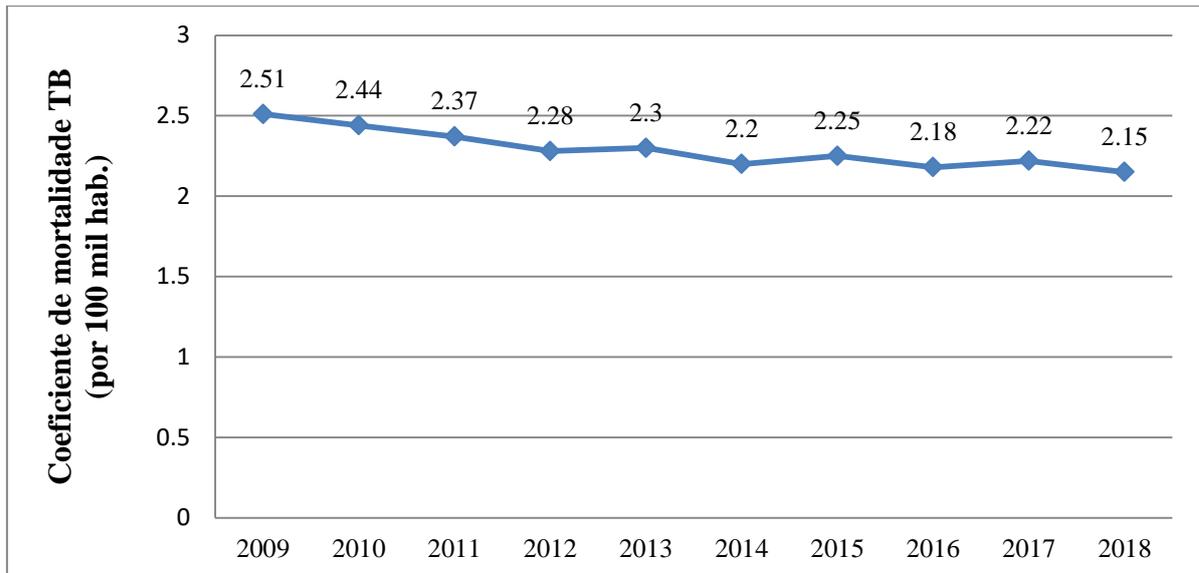
Figura 4 - Coeficiente de incidência de tuberculose geral e por faixa etária (por 100 mil habitantes), Brasil, 2010 a 2019*.



*Dados sujeitos a alteração
Fonte: BRASIL (2020)

Em 2018, foram registrados 4.490 óbitos pela doença, correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil habitantes. De 2009 a 2018, observou-se diminuição do indicador (Figura 5) (BRASIL, 2019b; BRASIL, 2020).

Figura 5 - Coeficiente de mortalidade da tuberculose (por 100 mil habitantes), Brasil, 2009 a 2018*.



*Dados sujeitos a alteração
Fonte: BRASIL (2020)

A distribuição de ambos os indicadores foi heterogênea por regiões, estados e capitais. Em 2019, os estados com maior coeficiente de incidência de TB, todos acima de 51 casos/100 mil habitantes foram: Rio de Janeiro, Amazonas, Pará, Roraima e Acre. Quanto ao coeficiente de mortalidade, nove unidades federativas (UF) apresentaram coeficiente próximo ou superior ao do país (2,15 óbitos/100 mil hab.): Amazonas, Rio de Janeiro, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Pará, Maranhão, Rio Grande do Norte, Ceará e Acre (BRASIL, 2020).

Em 2018, 11,6% dos casos novos pulmonares com confirmação laboratorial apresentaram como desfecho de tratamento o abandono. Entre os estados, Acre (3,7%) e Tocantins (5,0%) apresentaram percentual de abandono inferior ou igual a 5%. A proporção de cura entre os casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial no Brasil, em 2018, foi igual a 71,9%. Esse indicador variou de 56,5% no Distrito Federal a mais de 80% em São Paulo (80,1%), no Amapá (80,7%) e no Acre (89,9%) (BRASIL, 2020).

4.3 Tuberculose: aspectos gerais, sintomatologia e tratamento

O agente etiológico da TB é o *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria identificada em 1882 e conhecida por bacilo de Koch. É uma micobactéria do gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae*, sub-ordem *Corynebacteriaceae*, ordem *Actinomycetales*. O gênero *Mycobacterium* é composto por espécies do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) (a saber: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis – BCG*, *M. caprae* e *M. pinnipedii*), além de outras espécies conhecidas como micobactérias não causadoras da TB. Este gênero engloba bacilos anaeróbios estritos, álcool-ácido resistentes (BAAR), não flagelados e que tendem a agrupar-se (WILDNER et al., 2011; BERTOLOZZI, 2014; BARROSO; MELIÇO-SILVESTRE; TAVEIRA., 2014).

O bacilo *M. tuberculosis* possui parede celular rica em lipídios e ácidos micólicos. Apresenta lenta replicação (cerca de 15 a 20 horas), tal característica, somada à sua persistência em estado de latência no organismo humano, torna a sua eliminação uma tarefa difícil (CONDE, 2016).

A transmissão da TB se dá por via aérea através na inalação de partículas infectantes contendo bacilos que se propagam pelo ar ao serem eliminadas pela tosse, fala ou espirro de um doente. Tais gotículas ao serem inaladas por pessoas saudáveis provocarão a infecção tuberculosa e o risco de adoecimento (CAMPOS et al. 2014).

Cerca de 5 a 10% dos estimados 1,7 bilhão infectados em todo o mundo pelo *M. tuberculosis* desenvolverá TB durante sua vida. Contudo, a probabilidade de desenvolver a doença é muito maior entre os infectados pelo HIV, desnutridos, tabagistas, alcoolistas e diabéticos (WHO,2018).

Sobre o período de transmissibilidade, o Guia de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2017, p.320) afirma que:

A transmissão pode ocorrer enquanto o indivíduo estiver eliminando bacilos no escarro, período identificado pela baciloscopia de escarro positiva.
Com o início do esquema terapêutico adequado, a transmissão tende a diminuir gradativamente e, em geral, após 15 dias de tratamento, chega a níveis insignificantes.

Conforme Bertolozzi et al. (2014), as formas clínicas da TB são:

a) Forma Pulmonar: a mais frequente e contagiosa. Pode ser primária (comum em crianças, desenvolve-se em curto espaço de tempo – até dois anos, apresenta-se com febre baixa, sudorese noturna e inapetência) ou pós-primária (principal característica é a tosse que pode ser seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna, inapetência e emagrecimento);

b) Forma Miliar: quando há comprometimento de, pelo menos, dois órgãos não vizinhos, ao mesmo tempo, sendo mais frequente em menores de 5 anos não vacinados com BCG, em idosos e imunodeprimidos. Em geral, há febre, emagrecimento e astenia;

c) Forma Extrapulmonar: envolve órgãos e sistemas, com gravidade variando conforme o local e a intensidade do acometimento (pleural, ganglionar, ósteo-articular, abdominal, neuro-tuberculose, gênito-urinária, ocular, cutânea e pericárdica).

De acordo com o Guia de Vigilância em Saúde, os principais sintomas da TB pulmonar são: tosse por mais de 3 semanas, apresentando-se seca no início, mas com evolução para tosse produtiva (com pus ou sangue), rouquidão, febre vespertina, sudorese noturna, falta de apetite, palidez, podem ser confundidos com a gripe e a busca por tratamento postergada por meses, ou até anos (BRASIL, 2017).

Para efeitos diagnósticos da TB, os métodos clínico e laboratorial, exames de imagem (radiológico) e prova tuberculínica são fundamentais e se completam. O clínico é feito com base nos sintomas e história epidemiológica e o laboratorial com base em exames microbiológicos: baciloscopia (direta ou por meio do teste rápido molecular) e cultura. Quando realizado corretamente, o exame baciloscópico identifica de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos. O Teste Rápido Molecular da TB (TRM-TB), ou GeneXpert®, é capaz de detectar o bacilo de Koch e a resistência à rifampicina em cerca de 2 horas, com sensibilidade de aproximadamente 90% entre os casos de TB pulmonar em adultos. Deste modo, é recomendado para o diagnóstico oportuno nas populações com maior vulnerabilidade à TB (BRASIL, 2018).

O Raio-X de tórax oportuniza o rastreamento de imagens sugestivas de TB, contudo possui baixa especificidade. O teste tuberculínico evidencia o contato prévio com o bacilo, contudo não denota doença em atividade, sendo considerado um método de triagem. A literatura apresenta como opções complementares os exames histopatológicos e a pesquisa de níveis de adenosina deaminase, broncoscopia, ultrassonografia, tomografia e ressonância nuclear magnética (BERTOLOZZI et al, 2014; RIBEIRO, 2017; BRASIL, 2017;).

Nos casos de TB extrapulmonar, o diagnóstico é feito de acordo com a área do corpo afetada pela doença. Podem ser utilizados, por exemplo, exame de imagem ou exame de cultura em materiais e tecidos, bem como a radiografia do tórax, em busca de lesões residuais da primo-infecção (primeiro contato do bacilo com o pulmão do indivíduo doente). A primo-infecção ocorre nos casos extrapulmonares uma vez que, como mencionado, a TB penetra no organismo pela via aérea (BRASIL, 2018).

Em nosso país, o tratamento da TB é disponibilizado gratuitamente no SUS. Vale frisar que:

A TB é uma doença curável em praticamente todos os casos sensíveis aos medicamentos antituberculose, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa (associação medicamentosa adequada, doses corretas e uso por tempo suficiente) e a correta operacionalização do tratamento (BRASIL, 2017).

Atualmente, concebem-se duas fases para o tratamento no esquema básico (para menores de 10 anos e para maiores de 10 anos): a intensiva (dois meses de duração) e a de manutenção (quatro meses de duração) (BRASIL, 2019c).

A fase intensiva tem o objetivo de reduzir rapidamente a população bacilar e a eliminação dos bacilos com resistência natural a algum medicamento e, conseqüentemente, a contagiosidade. Para tal, são associados medicamentos com alto poder bactericida. A fase de manutenção tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes e a redução da possibilidade de recidiva (BRASIL, 2019c). O esquema de tratamento segue disposto nos Quadros 1 e 2:

Quadro 1 – Esquema básico para tratamento da tuberculose em pacientes com idade ≥ 10 anos.

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

^aRHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (I), pirazinamida (Z) e etambutol (E)

^bRH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (I).

Fonte: BRASIL (2019c)

Quadro 2 – Esquema básico para tratamento da tuberculose em pacientes com idade < 10 anos.

FASES DO TRATAMENTO	FÁRMACOS	PESO DO PACIENTE						
		Até 20Kg	≥21Kg a 25Kg	≥26Kg a 30Kg	≥31Kg a 35Kg	≥36Kg a 39Kg	≥40Kg a 44Kg	≥45Kg
		Mg/Kg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia	Mg/Dia
2RHZ	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1.000	1.000	1.500	1.500	2.000
4RH	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

^aRHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (I) e pirazinamida (Z).

^bRH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (I).

Fonte: BRASIL (2019c)

O tratamento deve ser realizado ambulatorialmente, preferencialmente em regime de tratamento diretamente observado (TDO). A hospitalização somente é recomendada nos casos de TB meningoencefálica, intolerância aos medicamentos anti-TB incontrolável em ambulatório, estado geral que não permita tratamento em ambulatório, intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas relacionadas ou não à TB que necessitem de tratamento e/ou procedimento em unidade hospitalar e situação de vulnerabilidade social como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento, falência ou multirresistência (BRASIL, 2019c).

4.4 O abandono do tratamento da Tuberculose

Ante a duração do tratamento da TB (mínimo de 6 meses), da melhora expressiva no quadro clínico nos primeiros meses de acompanhamento, dos efeitos colaterais das drogas e das inconveniências do deslocamento para a tomada de medicamentos, parte das pessoas com TB abandona o tratamento antes do período apropriado. Tal ocorrência pode levar ao desenvolvimento de formas resistentes da TB, um dos principais desafios no enfrentamento à doença (BRASIL, 2018).

Com vistas à redução do abandono do tratamento, recomenda-se a adoção do Tratamento Diretamente Observado (TDO), que é a tomada de medicamentos acompanhada por profissional treinado, preferencialmente todos os dias. Se essa frequência não for possível, indica-se que o acompanhamento seja feito, pelo menos, três vezes na semana (BRASIL, 2017).

No Brasil, o acompanhamento do paciente com tuberculose é realizado nas unidades de saúde e o desfecho do tratamento classifica-se em: sucesso (cura) e insucesso (abandono, óbito, falência do tratamento, mudança de diagnóstico e transferência) (ALMEIDA, 2015).

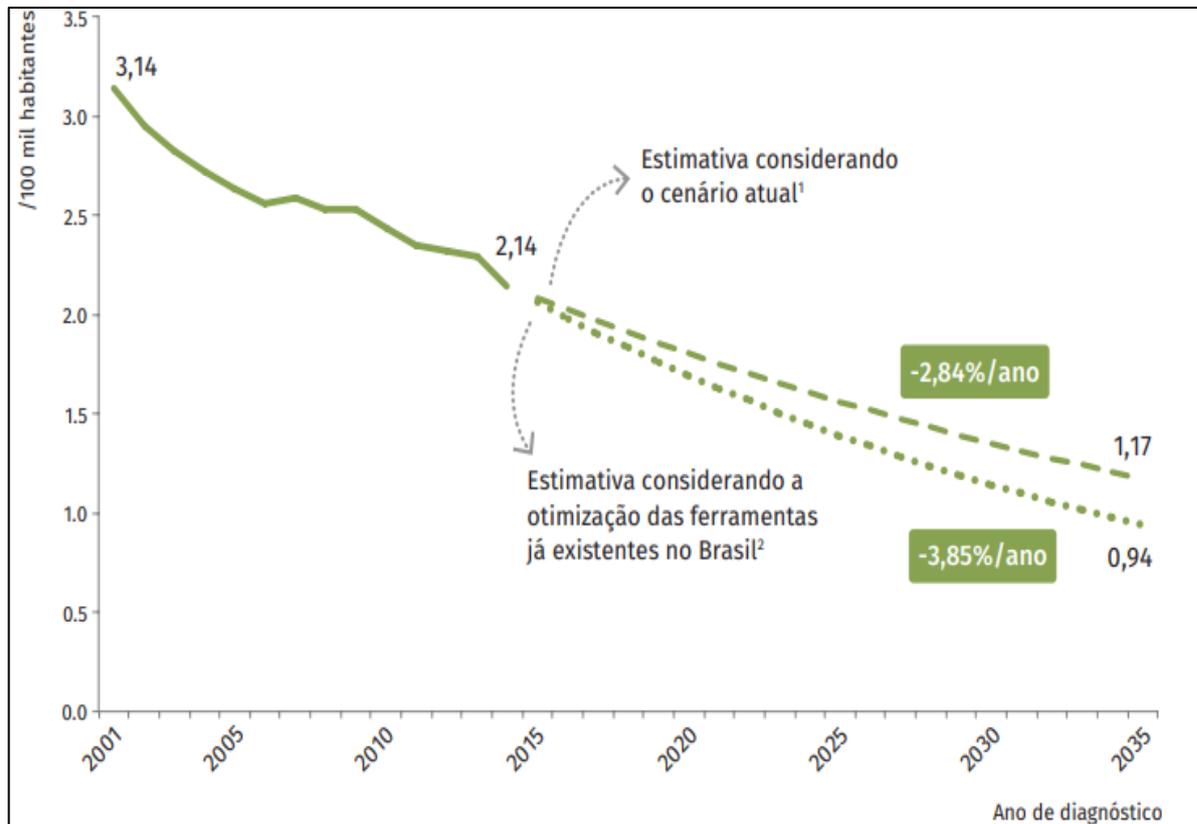
Atualmente, a redução do abandono do tratamento da tuberculose é um grande problema para o controle desta doença, uma vez que não contribui para cessar a cadeia de transmissão, pois as pessoas que não aderem à terapêutica permanecem doentes e continuam como fontes de contágio – sobretudo na forma pulmonar. Não obstante, o abandono do tratamento contribui para a resistência bacteriana aos medicamentos, dificulta o reestabelecimento da saúde do indivíduo e onera o tratamento (FERREIRA; SOUZA; MOTTA, 2019).

O abandono do próprio tratamento, segundo o Ministério da Saúde, é entendido como a ausência do paciente que tratou a doença por mais de trinta dias e interrompeu o mesmo por mais de 30 dias consecutivos (BRASIL, 2017). Sua ocorrência está relacionada a diversos fatores, envolvendo características individuais, sociais, do tratamento e dos serviços de saúde (ALI; PRINS, 2016; SILVA; SILVA, 2016).

No que tange aos fatores relacionados, a literatura aponta como fatores de risco: sexo masculino, idade entre 15 e 45 anos, indivíduos negros, baixo nível socioeconômico, estado civil solteiro, estar em situação de rua ou ter histórico prisional, o uso irregular dos medicamentos, o estigma, existência de coinfeção TB/HIV, maus hábitos de vida, uso de drogas ilícitas e álcool, desconhecimento sobre a TB e seu tratamento e, ainda, a melhora clínica antes da conclusão do tratamento. A inadequada organização do serviço de saúde, dificuldade de acesso às unidades, má qualidade do atendimento ofertado e a precariedade na oferta de medicamentos também foram apresentados na literatura como fatores que contribuem para o abandono (GARRIDO et al., 2012; WIN et al., 2012; COUTO et al., 2014; COSTA; SILVA; MARTINS, 2014; SASAKIL et al., 2015; SIMET; SISSON, 2015; CAMÊLO et al., 2016; ERAM; NAWAB; KHALIQUE, 2016; KULKARNI et al., 2016; ZHANG et al., 2016).

Estima-se que em 2035 caso o percentual de abandono não sofra alteração, o coeficiente de mortalidade por TB será de 1,17/100 mil habitantes (Figura 6).

Figura 6 - Coeficiente de mortalidade por tuberculose no Brasil: valores observados de 2001 a 2014 e preditos para o período 2015 a 2035.



Fonte: BRASIL, 2016.

1 Modelo de Poisson caso os valores observados em 2014 da variável independente permaneçam constantes: percentual de abandono de tratamento dos casos novos pulmonares.

2 Modelo de Poisson com a melhoria progressiva até 2035 da variável independente ajustada por ano: redução progressiva do percentual de abandono de tratamento dos casos novos pulmonares para 5%.

Quanto ao impacto da redução das taxas de abandono de tratamento da TB, o Ministério da Saúde (BRASIL, 2017b) estima que até 2035 evitar-se-iam 7.092 óbitos por TB em virtude da diminuição progressiva do abandono do tratamento. Contudo, o que se tem observado é que a doença permanece com desfechos negativos, com baixa taxa de cura (74,2%) e elevada proporção de abandono (11%), as quais estão abaixo das metas preconizadas pela OMS, de pelo menos 85% e até 5%, respectivamente (BRASIL, 2017b).

Ademais, soma-se ao desafio de controle da TB no Brasil, além do abandono da terapêutica, a multimorbidade relacionada à doença. Não raro os indivíduos acometidos por TB convivem concomitantemente com o HIV, alcoolismo e/ou *Diabetes mellitus*, por exemplo.

Deste modo faz-se necessário também compreender o fenômeno das comorbidades na TB, visto que a existência de enfermidades associadas a TB impacta negativamente na resposta à terapêutica, no prognóstico dos indivíduos doentes e onera os sistemas de saúde.

4.5 Tuberculose e Diabetes Mellitus

4.5.1 Aspectos gerais do Diabetes

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a glicemia elevada é o terceiro fator, em importância, para a ocorrência de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco (SBD, 2019).

O *Diabetes mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina e/ou na sua ação. A persistência de elevados índices glicêmicos relaciona-se intrinsecamente com complicações micro e macro vasculares, impactando significativamente na redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos e na morbimortalidade (SBD, 2019).

Apesar das pesquisas ao longo do último século, ainda não se conhece com exatidão os fatores causais (genéticos, biológicos e ambientais) dos principais tipos de DM. A classificação desta enfermidade dá-se em razão de sua etiologia, conforme Quadro 3:

Quadro 3 – Classificação etiológica do *Diabetes mellitus*.

Tipos de Diabetes
DM tipo 1: - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
DM tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina
DM gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio.
Outros tipos de DM: - Monogênicos (MODY); - Diabetes neonatal; - Secundário a endocrinopatias; - Secundário a doenças do pâncreas exócrino; - Secundário a infecções; - Secundário a medicamentos.

DM: *Diabetes mellitus*; MODY: maturity-onset diabetes of the Young.
Adaptado de ADA (2019).

Os sintomas clássicos do DM são: a) poliúria - necessidade de urinar com frequência; b) polidipsia - aumento da sede e ingestão de líquidos; c) cansaço, e; d) perda inesperada de peso. Outros sintomas-chave incluem visão turva (ou outras alterações visuais), aumento do apetite e lenta cicatrização de feridas. Embora esses sintomas possam ajudar no reconhecimento clínico e diagnóstico do DM, eles frequentemente estão ausentes, sobretudo nos estágios iniciais da progressão do DM (ADA, 2019; LIN et al., 2019).

Para fins diagnósticos, os limiares ou pontos de corte em cada teste são baseados nos níveis em que o risco de dano microvascular (por exemplo, retinopatia) e complicações macro vasculares começam a aumentar. A OMS e a *American Diabetes Association* (ADA) recomendam três testes de diagnóstico para DM: a) teste de tolerância oral à glicose (TTOG); b) glicemia de jejum, e; c) hemoglobina glicosilada (HbA1c). (LIN et al., 2019; SBD, 2019).

No Brasil, os critérios adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019) seguem listados no Quadro 4:

Quadro 4 – Critérios diagnósticos para Diabetes *mellitus*, adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

	Glicose e jejum (mg/dL)	Glicose 2h após sobrecarga com 75g de glicose (mg/dL)	HbA1c (%)
Normoglicemia	< 100	< 140	< 5,7
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	100 a 125	140 a 199	≥ 5,7 a 6,4
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 6,5

Fonte: Adaptado de SBD (2019).

Quanto à prevenção do DM, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) orienta que deve envolver ações de “prevenção do seu início (prevenção primária), prevenção de suas complicações agudas e crônicas (prevenção secundária) e reabilitação e limitação das incapacidades produzidas pelas suas complicações (prevenção terciária)” (SBD, 2019, p.16).

Estima-se que em todo o mundo haja 425 milhões de pessoas com DM, sendo a, exemplo da TB, uma epidemia. Contudo, há marcantes diferenças na prevalência do diabetes entre diversos países. As taxas mais elevadas foram observadas em países como Tokelau (37,5%), Micronésia (35,0%) e Ilhas Marshall (34,9%), todos situados às margens do Oceano Pacífico. No Oriente Médio as prevalências também são elevadas, estando em torno de 20% em países como Arábia Saudita, Kuwait e Qatar. No continente americano, as taxas mais

elevadas encontram-se no México (11,8%), nos Estados Unidos da América (10,9%), Chile (10,4%), Canadá (10,2%), Cuba (9,7%) e Brasil (9,0%) (IDF, 2017; SBD, 2019).

A *International Diabetes Federation* - IDF (2019) estimou, para o ano de 2019, o quantitativo de 16,8 milhões de indivíduos convivendo com o DM no Brasil (IC 95%, 15,0 a 18,7 milhões), na faixa etária de 20 a 79 anos, conferindo ao país a quinta colocação dentre os 10 países com maior número de pessoas com esta doença. O referido órgão projetou ainda que, em 2030, esse número será de 21,5 milhões (IC 95%, 19,3 a 24,0 milhões).

O substancial crescimento da prevalência do DM está associado a múltiplos fatores, como as transições epidemiológica e nutricional, sedentarismo, maior frequência de excesso de peso, rápida urbanização, maior longevidade populacional e, também, à maior sobrevivência das pessoas com diabetes. Além de representar importante ônus para os indivíduos com a enfermidade e seus núcleos familiares, o DM acarreta importante impacto econômico para países e sistemas de saúde, em virtude, sobretudo, da maior demanda por serviços de saúde, da necessidade de cuidados prolongados e da perda de produtividade (SBD, 2019).

Nesse interim, o aumento da prevalência de doenças não transmissíveis e o envelhecimento da população estão aumentando a importância relativa de diferentes fatores de risco para a TB. Embora os fatores de risco e as comorbidades clássicos da tuberculose - como desnutrição e infecção pelo HIV - permaneçam cruciais, as condições crônicas que prejudicam a defesa das pessoas contra a tuberculose, como o diabetes, surgiram como fatores importantes adicionais.

4.5.2 A dupla carga TB-DM

A associação entre TB e diabetes é conhecida há bastante tempo. Acredita-se que o primeiro relato dessa comorbidade tenha sido feito pelo médico indiano Susruta, em 600 d.C. Por volta de 980-1037 d.C, o médico persa Avicenna observou que ter DM aumentava o risco de contrair TB e que esta causava complicações no diabetes (GUPTAN; SHAH, 2000; HILSSON, 2017; SILVA, 2019).

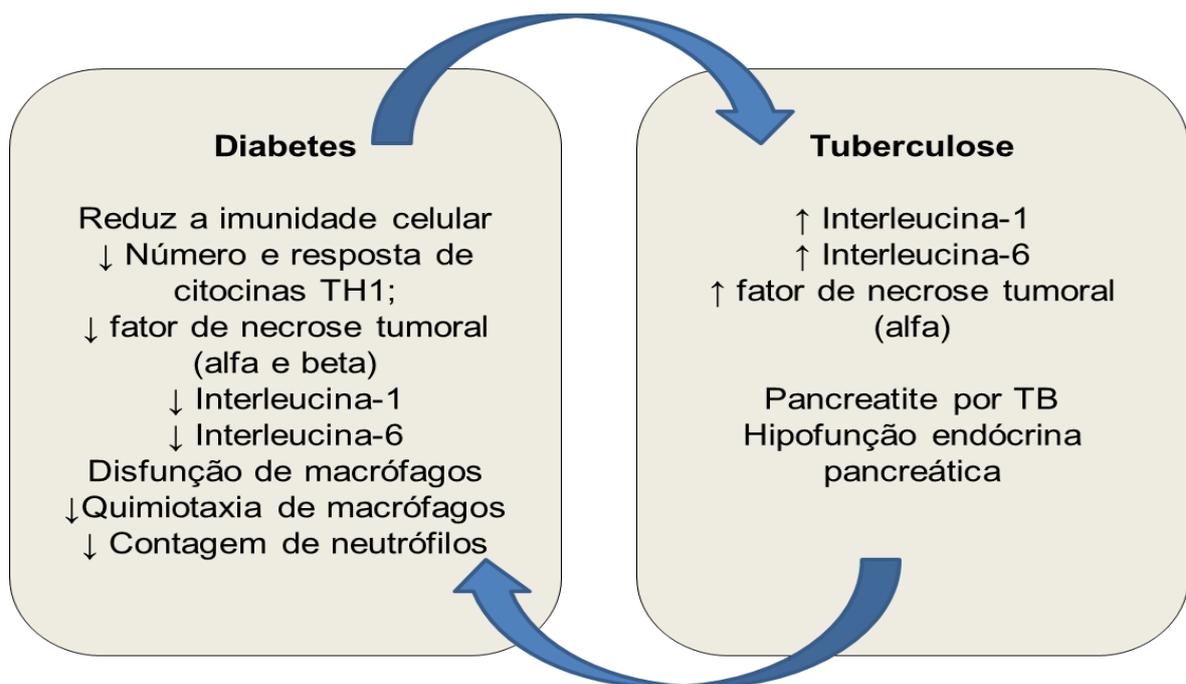
Diabetes é um fator de risco para infecções respiratórias inferiores, incluindo TB. Apesar de a TB estar mais associada a outros estados imunossupressores, como a infecção pelo HIV, devido ao maior número de casos, o diabetes continua sendo um fator mais significativo para infecções por TB no nível populacional (NIAZI; KALRA, 2016; YORKE et al., 2017).

TB e diabetes interagem entre si em vários níveis, com cada doença exacerbando a outra. A literatura evidencia que pacientes com DM são mais suscetíveis à TB,

principalmente devido à inflamação crônica, que é marcada por um aumento nas citocinas pró-inflamatórias e uma diminuição nas citocinas imunomoduladoras. Além disso, sabe-se que o DM é uma causa comum de dislipidemia, principalmente se a glicemia for mal controlada, o que torna suscetíveis à TB os pacientes com DM porque os lipídios do hospedeiro são fontes de energia essenciais usadas pelas micobactérias para persistir em um estado de infecção latente (HENSEL et al., 2016; KUMAR NATHELLA; BABU, 2017; TSAI et al. 2017; YORKE et al., 2017; JI et al., 2020).

O aumento do risco de TB entre pacientes com diabetes é multifatorial (Figura 7). Há diminuição da imunidade celular em virtude da contagem reduzida de linfócitos T, bem como da baixa contagem de neutrófilos. Os diabéticos mostram um nível reduzido de resposta a citocinas (TH 1), fator de necrose tumoral (TNF- α e TNF- β), interleucina-1 e produção de interleucina-6 em comparação com seus pares não diabéticos. A suscetibilidade dos pacientes diabéticos à TB deve-se principalmente ao número e função reduzidos dos linfócitos T. Há disfunção de macrófagos no diabetes e a quimiotaxia de monócitos também é prejudicada em indivíduos diabéticos, um defeito que não melhora com a insulina. A resposta do estresse à infecção também pode implicar em alteração glicêmica, uma situação mediada pelo efeito da interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e TNF- TNF- α . (YORKE et al., 2016; KUMAR NATHELLA; BABU, 2017).

Figura 7 – Interação bidirecional TB-DM.



Adaptado de Yorke et al. (2016).

Por outro lado, a TB pode causar pancreatite, bem como hipofunção endócrina pancreática, que pode levar à tolerância diminuída à glicose, à instalação do DM ou piorar seu controle. A pancreatite por tuberculose pode se manifestar somente depois que a pessoa desenvolve diabetes (YORKE et al., 2016; KUMAR NATHELLA; BABU, 2017).

O indivíduo diabético está três vezes mais propenso a desenvolver TB em virtude no enfraquecimento do seu sistema imunológico. A probabilidade de que uma pessoa com TB morra ou que volte a ter tuberculose depois de ter sido tratada com sucesso também é significativamente maior entre as pessoas com diabetes. A literatura indica ainda que entre as pessoas que estão sendo tratadas para TB, aquelas com diabetes permanecem bacilíferas por mais tempo do que aqueles que não têm DM (LIN et al., 2019).

O mundo enfrenta uma sinergia epidêmica iminente de TB-DM. Projeta-se que até 2030, Índia, China, Indonésia, Paquistão e Brasil juntos devem ter metade das pessoas do mundo vivendo com diabetes. A OMS classifica todos esses países como nações com “alto ônus da TB”, o que significa que, sem esforços conjuntos, este grupo de países enfrentará níveis epidêmicos de TB-DM (LIN et al., 2019).

Para lidar com este problema, em 2009, a OMS, a *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (THE UNION) e a *World Diabetes Foundation* (WDF) uniram esforços para buscar alternativas de enfrentar a TB associada a DM. Em 2011, esse grupo publicou o “*Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*”, que se propunha a ser um guia para o estabelecimento de programas com vistas à detectar e gerenciar o DM em pacientes com TB e detectar e gerenciar TB em pacientes com DM. Deste modo, o objetivo era fornecer subsídios aos diversos atores sociais para o enfrentamento da dupla carga TB-DM (NASCIMENTO, 2015).

A abordagem bem-sucedida da comorbidade TB-DM requer, portanto, uma resposta coordenada a ambas as doenças em todos os níveis do sistema de saúde - desde a elaboração e implementação de políticas públicas, passando pelo gerenciamento de programas de controle, até a prestação de serviços aos indivíduos (LIN et al., 2019).

No Brasil, pesquisas sobre a comorbidade TB-DM são recentes, a exemplo de um estudo nacional desenvolvido em 2009 que encontrou 5,4% de prevalência (95% CI, 5,2-5,5%) de DM entre 84.691 casos de TB (REIS-SANTOS et al., 2013). Em pesquisa desenvolvida no estado de Minas Gerais, com dados de 2007 a 2011, encontrou-se prevalência de 6,1% dentre os 19.434 casos de TB (SANTOS, 2013). Não foram identificados estudos sobre a dinâmica espacial da proporção da comorbidade TB-DM no país. Vale frisar que essa tipologia de pesquisa pode fornecer subsídios para a compreensão da dinâmica do

fenômeno da co-epidemia TB-DM, e conseqüentemente para o monitoramento da TB enquanto problema de saúde pública.

4.6 O monitoramento da Tuberculose no Brasil

A vigilância epidemiológica da TB envolve todo o aparato utilizado para monitoramento de sua magnitude, distribuição e tendência, bem como fatores de risco, assim como intervenções para o controle da doença. Nesse contexto, é indispensável a utilização de sistemas de informação em saúde para coleta, processamento e divulgação dos dados. Analisar tais sistemas fornece informações de indicadores epidemiológicos e operacionais para o conhecimento da magnitude deste agravo e subsidia a tomada de decisão para o controle da doença (BRASIL, 2017).

A TB é uma doença de notificação compulsória no Brasil desde 1976 e figura na Lista Nacional de Agravos de Notificação Compulsória, sendo notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Ministério da Saúde. Os casos com confirmação laboratorial ou clínica são inseridos no Sinan por meio da Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose. Ademais, a evolução do tratamento é registrada por meio do Boletim de Acompanhamento de Casos de Tuberculose. Os casos com tratamentos especiais, devido principalmente à resistência medicamentosa, são também notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB), onde é possível obter detalhes sobre seu acompanhamento e evolução (BRASIL, 2017).

Conforme o MS, a definição de caso confirmado de TB por critério laboratorial é “todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia ou de cultura ou de teste rápido molecular para tuberculose” e por critério clínico-epidemiológico é “todo caso que não atendeu ao critério de confirmação laboratorial mas apresentou resultados de exames de imagem ou histológicos sugestivos para tuberculose” (BRASIL, 2017, p.337).

O preenchimento da ficha de notificação e investigação é feito pela unidade que identificou e confirmou o caso de TB, com informações do paciente e a classificação do tipo de entrada, como caso novo, recidiva, reingresso após abandono, não sabe, transferência e pós-óbito (BRASIL, 2017):

a) Caso novo – é o caso de tuberculose ativa que nunca utilizou medicamento antituberculose ou o utilizou por menos de 30 dias. Deve-se verificar insistentemente, com o paciente e seus familiares, se não houve tratamento prévio para tuberculose por 30 dias ou mais;

- b) Recidiva – é o caso de tuberculose ativa que foi tratado anteriormente e recebeu alta por cura comprovada ou por ter completado o tratamento;
- c) Reingresso após abandono – é o caso de tuberculose ativa, tratado anteriormente por mais de 30 dias, mas que deixou de tomar o medicamento por 30 dias consecutivos ou mais;
- d) Não sabe – refere-se ao caso com tuberculose ativa e com história prévia desconhecida. Deve ser registrado apenas quando esgotadas todas as possibilidades de investigação da história anterior do paciente;
- e) Transferência – refere-se ao paciente que compareceu à unidade de saúde, para dar continuidade ao tratamento iniciado em outra unidade, desde que não tenha havido interrupção do uso do medicamento por 30 dias ou mais. Neste último caso, o tipo de entrada deve ser “reingresso após abandono”. Todo paciente transferido deve ser notificado pela unidade que o recebe;
- f) Pós-óbito – é o caso de tuberculose ativa que nunca foi registrado no Sinan e foi notificado após a morte, em decorrência da realização de investigação epidemiológica.

Na ficha de notificação/investigação existem campos de preenchimento obrigatório, que quando não preenchidos impossibilitam a inclusão no Sinan (ex.: unidade de saúde, data do diagnóstico, nome do paciente, idade, sexo, município de residência, tipo de entrada, baciloscopia de escarro, cultura de escarro, HIV). As informações como ignorado ou em andamento devem ser evitadas e/ou alteradas para preenchimento adequado dos campos (BRASIL, 2017).

O acompanhamento do caso envolve dados dos resultados laboratoriais, exames dos contatos e situação de encerramento do caso. Este boletim de acompanhamento é gerado pelo Sinan, com atualização mensal. É fundamental o preenchimento completo de todos os campos, a fim de se evitar campos em branco ou ignorados (BRASIL, 2016b).

Quanto ao encerramento, o MS (BRASIL, 2017) afirma que este pode ser tipificado de acordo os critérios a seguir:

- a) Cura - acompanhamento e outra ao final do tratamento (5º ou 6º mês). Para os casos com necessidade de ampliar o tempo de tratamento, serão considerados os dois últimos meses. A alta por cura também será dada ao paciente que completou o tratamento sem evidência de falência e teve alta com base em critérios clínicos e radiológicos, por impossibilidade de realização de exames de baciloscopia.
- b) Abandono – paciente que fez uso de medicamento por 30 dias ou mais e interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais.

- c) Abandono primário – paciente que fez uso de medicamento por menos de 30 dias e interrompeu 30 dias consecutivos ou mais, ou quando o paciente diagnosticado não iniciou o tratamento.
- d) Óbito por tuberculose – quando o óbito apresentar a tuberculose como causa básica, a qual deve estar de acordo com as informações contidas no SIM. A tuberculose corresponde aos códigos A15 ao A19 da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID).
- e) Óbito por outras causas – quando a causa básica não foi a tuberculose, mas a tuberculose consta como causa associada. As causas de morte devem estar de acordo com as informações contidas no SIM.
- f) Transferência – quando o doente for transferido para outro serviço de saúde. A transferência deve ser processada por meio de documento que contenha informações sobre o diagnóstico e o tratamento realizado até aquele momento. É de responsabilidade da unidade de origem a confirmação de que o paciente compareceu à unidade para a qual foi transferido.
- g) Mudança de diagnóstico – quando ocorrer alteração no diagnóstico e for elucidado que não se tratava de um caso de tuberculose.
- h) Mudança de esquema – quando o paciente necessitar da adoção de regimes terapêuticos diferentes do esquema básico, seja por intolerância e/ou por toxicidade medicamentosa.
- j) Tuberculose drogarresistente (TBDR) – quando houver confirmação, por meio de teste de sensibilidade ou teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), de resistência a qualquer medicamento antituberculose, independentemente do esquema de tratamento a ser utilizado, exceto casos de monorresistência ao etambutol, pirazinamida ou estreptomicina que mantenham o uso do esquema básico. Os casos com diagnóstico de resistência à rifampicina pelo teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) devem ser encerrados no Sinan como TBDR e notificados no SITE-TB.
- k) Falência – será registrada nas seguintes situações: persistência da baciloscopia de escarro positiva ao final do tratamento; doentes que no início do tratamento apresentavam baciloscopia fortemente positiva (++ ou ++++) e mantiveram essa situação até o 4º mês; baciloscopia positiva inicial seguida de negatificação e de novos resultados positivos por 2 meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento.

Como instrumento de monitoramento de eventos em saúde, a análise espacial vem sendo amplamente utilizada.

4.7 Análise espacial em saúde

A análise da distribuição de agravos e seus determinantes nas populações, levando-se em consideração o espaço e o tempo, é imprescindível para a compreensão das doenças (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2014).

Séries temporais dizem respeito às sequências de dados quantitativos atinentes a momentos específicos e estudados segundo sua distribuição no tempo. Do movimento prolongado de uma série ordenada constrói-se a tendência, que pode ser decrescente, crescente, estacionária ou mista (quando agrega mais de um sentido de movimento) (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

A análise espacial é o estudo quantitativo de eventos referenciados espacialmente, permitindo a compreensão da distribuição dos dados advindos de fenômenos ocorridos em certa região geográfica. Surgiu da necessidade de conhecer e interpretar o arranjo dos eventos no espaço, identificando a associação espacial entre eles por meio de ferramentas de Estatística e tem sido considerada uma ferramenta promissora na identificação de áreas prioritárias para as intervenções em saúde (LACERDA, 2014).

O clássico trabalho de Jonh Snow, que tentou compreender a epidemia de cólera em Londres no ano de 1854, por meio do mapeamento de óbitos e da disposição das bombas públicas de água, é certamente um dos precursores da utilização desta variável de análise (SULLIVAN; UNWIN, 2003).

Conforme Alves (2016, p.18), ao citar Elliott et al. (1992) e Lawson (2001):

Os estudos em epidemiologia espacial podem ser divididos em três campos principais. O primeiro inclui os estudos em que o objetivo consiste em simplesmente descrever a distribuição de doenças em relação ao local de sua ocorrência. Os resultados destes estudos são comumente apresentados em mapas. O segundo inclui estudos ecológicos, ou estudos de correlação geográfica, na qual o objetivo é avaliar associações geográficas entre a distribuição espacial da variável em estudo e medidas ou fatores explicativos. Análises deste tipo normalmente são feitas em nível de unidades espaciais agregadas. Estimativas do risco relativo correspondendo a diferentes níveis de exposição podem ser obtidas a partir de estudos ecológicos, e modelos estatísticos visam fazer a predição espacial ou espaço-temporal desses riscos. O terceiro campo envolve a identificação de conglomerados de doenças, onde se observa a ocorrência de maior número de casos em determinados aglomerados de áreas ou a existência de conjuntos de áreas com características similares. Este campo de estudo envolve também a observação dessas características ao longo do tempo (ELLIOTT et al., 1992; LAWSON, 2001).

Destarte, a análise espacial compreende uma gama de técnicas e abordagens analíticas que podem ser aplicadas aos mais diversos campos do conhecimento. É, portanto, uma metodologia transdisciplinar que possibilita a descrição e visualização das distribuições espaciais globais e locais, descoberta de padrões de associação (clusters), sugere a

instabilidade espacial (não-estacionariedade) e a identificação de *outliers* (situações atípicas) (SANTOS; RAIÁ JUNIOR, 2006).

Nos últimos 50 anos, o setor de saúde tem despertado para a utilização destas técnicas por meio do geoprocessamento (conjunto de técnicas informatizadas necessárias ao manejo de informações espacialmente referidas) de dados georreferenciados, em virtude de esta metodologia permitir uma visão mais abrangente da saúde de determinada coletividade e a possibilidade de correlacioná-la com contextos sociopolíticos, histórico-culturais e ambientais (NARDI *et al.*, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2014).

Quando aplicado ao campo da saúde, este tipo de análise fornece subsídios para o mapeamento de doenças, a avaliação de riscos, o planejamento de ações de saúde e a avaliação de redes de atenção. É uma ferramenta importante na vigilância, prevenção e controle de enfermidades, pois permite, além da visualização, a distribuição espacial de fatores de risco ambientais e associá-los a determinantes sociais de saúde por meio de análise gráfica. (PAVARINI *et al.*, 2008; RIBEIRO *et al.*, 2014).

Ribeiro *et al.* (2014) afirmam que:

a utilização do geoprocessamento no setor saúde oferece grandes possibilidades, dentre elas a aplicação de um método inovador de manejo de informações, tornando-se, assim, uma relevante ferramenta de integração de informações diversas, as quais poderão proporcionar uma visão ampliada da situação de uma determinada doença ou agravamento no espaço, de forma a conceder uma cadeia explicativa dos problemas do território e orientar a tomada de decisões.

Os dados captados com finalidade de geoprocessamento caracterizam-se a partir de três componentes: características não espaciais que qualificam o fenômeno (nome ou tipo de variável); características espaciais (localização por meio de coordenadas), e; características temporais (tempo em que os dados são considerados) (LACERDA, 2014).

Após a captação, os dados são armazenados em Sistemas de Informações Geográficas (SIG) que são constructos formados por *hardware* (parte física de equipamentos), *software* (linguagem aplicada a modelo computacional), *peopleware* (pessoas que gerenciam, executam ações para o funcionamento do sistema e o mantêm) e procedimentos construídos para suportar captura, armazenagem, gerenciamento, análise e apresentação das informações geográficas (RAMALHO; BARCELLOS, 2015).

No âmbito da análise da TB, a utilização de ferramentas espaciais confere possibilidade de compreensão e modelagem da distribuição deste agravamento. Segundo Harling e Castro (2014), por ser um agravamento infeccioso e ter forte correlação com o espaço em que as pessoas vivem, a estatística espacial é um método que deve ser constantemente utilizado na análise da TB.

A análise espacial é de fundamental importância para o controle da TB, uma vez que as técnicas de identificação (mapeamento) e análise de agrupamentos (aglomerados) são potencialmente valiosas para as políticas de enfrentamento à doença, pois oportunizam o direcionamento de recursos humanos e financeiros para áreas de alto risco (SANTOS *et al.*, 2014).

Conforme salienta Ferreira (2019):

Atualmente, os estudos de análise espacial em saúde têm sido utilizados para melhor compreender alguns aspectos relacionados à TB tais como a distribuição dos casos, determinação de áreas de risco (CARVALHO, 2019; RODRIGUES, 2018; SILVA, 2018), mortalidade (ALVES, 2018a; ALVES, 2018b; ARCOVERDE, 2018; BERRA, 2018; SANTOS, 2018; SANTOS NETO *et al.*, 2015; SANTOS NETO *et al.*, 2014), co-infecção TB/HIV (CAVALIN, 2018) e determinantes sociais (PEREIRA *et al.*, 2018; CASTRO, 2018; BELCHIOR, 2018) (FERREIRA, 2019, p.36).

Diante destes conhecimentos, e apesar dos estudos que relacionam o homem ao meio não serem recentes, pode-se afirmar que o emprego das metodologias de análise espacial, no tocante ao monitoramento do abandono do tratamento da TB e da comorbidade TB-DM no Brasil, pode contribuir com a melhoria da qualidade do processo de ação em saúde, quanto à identificação de áreas de maior ocorrência e à possibilidade de suporte à vigilância, permitindo uma gestão baseada na necessidade da população, fundamentada em sólidas evidências (HINO *et al.*, 2011; NARDI *et al.*, 2013).

5 ASPECTOS METODOLÓGICOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico do abandono do tratamento dos casos novos de TB no Brasil e dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan.

5.2 Local do estudo

A República Federativa do Brasil, situada na América do Sul, é o quinto país do mundo em extensão territorial, possuindo 8.514.876 km². Limita-se a Leste com o Oceano Atlântico; a Norte com a Venezuela, Guiana e Suriname; ao Sul com o Uruguai; a Noroeste com a Colômbia, e; a Sudoeste com Bolívia e Peru. Sua população de 190.732.694 habitantes tem como idioma oficial a língua portuguesa (IBGE, 2010).

Em virtude de sua dimensão continental, uma grande diversidade de climas (equatorial, tropical, semiárido, tropical de altitude, tropical atlântico e subtropical) e vegetações (floresta amazônica, mata atlântica, serrado, caatinga, campos sulinos, pantanal, mata de araucária e mangues) apresenta-se ao longo de seus limites (IBGE, 2010).

Quanto à sua organização político-administrativa, possui 26 Unidades Federativas (UF) mais o Distrito Federal. Possui cinco Regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e 5.570 municípios. O presente estudo foi desenvolvido com dados das Regiões, das UF e Distrito Federal e dos municípios brasileiros (IBGE, 2020).

O Brasil é um país com dimensões continentais e desigualdades igualmente extensas. Esta heterogeneidade aplica-se sobre variáveis socioeconômicas, previdenciárias, demográficas e de saúde (MATOS, 2019).

Para a análise de tendência optou-se por apresentar os dados da União, das UF e Regiões, enquanto que para a análise espacial a unidade de análise foi unicamente os municípios.

5.3 População de estudo

No Artigo 1, a população de estudo foi constituída por todos os casos novos de TB, de todas as formas clínicas, cujo desfecho tenha sido o abandono do tratamento. Optou-se

por trabalhar os casos novos em virtude deste conjunto de dados refletirem a dinâmica com que os casos de tuberculose aparecem na população e a força da morbidade (por meio da transmissibilidade) e todas as formas clínicas (pulmonar, extrapulmonar e pulmonar+extrapulmonar) em virtude de o abandono do tratamento da TB, em todas as suas formas, sobrecarregar e onerar o sistema de saúde.

No Artigo 2, a população constituiu-se em todos os casos tuberculose, em todas as formas clínicas, com comorbidade associada ao Diabetes.

5.3.1 Critério de inclusão

Artigo 1: Todos os casos novos de TB, em todas as formas clínicas, com encerramento tipificado como abandono de tratamento, notificados durante o período de 2012 a 2018 no Sinan. Em virtude do atraso de notificação e alimentação do Sinan, o ano de 2018 foi o último ano a ser considerado nesta pesquisa.

Considerou-se caso novo todo caso de tuberculose ativa que nunca utilizou medicamento antituberculose ou o utilizou por menos de 30 dias (BRASIL, 2017).

Artigo 2: Todos os casos de TB, em todas as formas clínicas, com indicação do DM como comorbidade associada, notificados durante o período de 2012 a 2018 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan.

5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos de TB que não apresentavam identificação do município de residência (o que inviabilizaria a espacialização).

5.3.3 Critérios de não inclusão

Artigo 1: Não foram incluídos no estudo os casos novos de TB em que o encerramento do caso fora tipificado como cura, óbito, mudança de diagnóstico, tuberculose drogarresistente (TBDR), mudança de esquema, branco/ignorado e falência. Não foram incluídos os casos de TB cujo tipo de entrada foi por recidiva, reingresso após abandono, não sabe, transferência e pós-óbito.

Artigo 2: Não foram incluídos casos de TB com indicação de outras comorbidades que não o DM.

5.4 Procedimentos de coleta de dados

A fonte de dados utilizada foi o Sistema de Informações de Agravos e Notificação do Ministério da Saúde (Sinan), disponibilizado de maneira *online* e gratuita por intermédio do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) via informações de saúde do programa TABNET. Os dados foram coletados em maio de 2019, e exportados para o Programa Microsoft Excel 2015.

5.5 Variáveis do estudo

Artigo 1:

A variável de interesse foi a Proporção de abandono do tratamento da TB, que expressa a efetividade do tratamento. Sendo calculado por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Número de casos novos de TB encerrados como abandono de tratamento, por ano de diagnóstico}}{\text{Número de casos novos de TB notificados, por ano de diagnóstico}} \times 100$$

Artigo 2:

Para o segundo artigo, elegeu-se como variável de interesse a proporção (prevalência) da comorbidade tuberculose-diabetes (TB-DM), sendo obtida por meio da divisão do número de casos de TB-DM pelo total de casos de TB notificados no município, com resultado multiplicado por 100.

$$\frac{\text{Número de casos de TB – DM, por ano de notificação}}{\text{Número de casos de TB notificados, por ano de notificação}} \times 100$$

Ademais, buscou-se avaliar se variáveis socioeconômicas e de saúde dos municípios explicariam a ocorrência da comorbidade. Tais variáveis independentes seguem elencadas no Quadro 5.

Quadro 5 – Variáveis independentes selecionadas para testagem nos modelos de regressão.

Variável	Definição	Fonte
Renda per capita	Razão entre o somatório da renda de todos os indivíduos residentes em domicílios particulares permanentes e o número total desses indivíduos. Valores em reais de 01/agosto de 2010.	IBGE
Proporção de analfabetismo da população de 18 anos ou mais	Razão entre a população de 18 anos ou mais de idade que não sabe ler nem escrever um bilhete simples e o total de pessoas nesta faixa etária, multiplicada por 100.	IBGE
Índice de Gini	Mede o grau de desigualdade existente na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar per capita. Seu valor é 0 quando não há desigualdade (a renda domiciliar per capita de todos os indivíduos tem o mesmo valor) e tende a 1 à medida que a desigualdade aumenta. O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes.	IBGE
Proporção de pobres	Proporção dos indivíduos com renda domiciliar per capita igual ou inferior a R\$ 140,00 mensais, em reais de agosto de 2010. O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes.	IBGE
Proporção de vulneráveis à pobreza	Proporção dos indivíduos com renda domiciliar per capita igual ou inferior a R\$ 255,00 mensais, em reais de agosto de 2010, equivalente a 1/2 salário mínimo nessa data. O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes.	IBGE
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal. Média geométrica dos índices das dimensões Renda, Educação e Longevidade, com pesos iguais.	IBGE
População residente	População residente total conforme Censo 2010	IBGE
Produto interno bruto municipal (PIB)	Soma de todos os bens e serviços finais produzidos pelo município	IBGE
Produto interno bruto per capita (PIB per capita)	Soma de todos os bens e serviços finais produzidos pelo município dividido pela população.	IBGE
Taxa de desocupação da população de 18 anos ou mais	Percentual da população economicamente ativa nessa faixa etária que estava desocupada, ou seja, que não estava ocupada na semana anterior à data do Censo do IBGE, mas havia procurado trabalho ao longo do mês anterior.	IBGE
Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório	Razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com densidade superior a dois e a população total residente em domicílios particulares permanentes, multiplicada por 100. A densidade do domicílio é dada pela razão entre o total de moradores do domicílio e o número total de cômodos usados como dormitório.	IBGE
Cobertura da Atenção Básica	Número médio mensal de equipes da atenção básica à saúde, para cada 3000 pessoas, em relação à população total residente no município e ano avaliado.	e-Gestor

5.6 Análise estatística

Artigo 1:

Para o estudo da análise temporal, utilizou-se como unidade ecológica de análise o Brasil, suas regiões e unidades federativas e para o estudo de análise espacial, os municípios.

Após a fase de captação dos dados no Sinan, eles foram transferidos para uma planilha *Excel* e, posteriormente, procedeu-se com a análise estatística descritiva utilizando-se o software STATA®, versão 14. Calculou-se a proporção de abandono de tratamento da TB.

Na análise da tendência, utilizou-se um modelo de regressão linear generalizada de Prais-Winsten, visto que o mesmo leva em consideração a autocorrelação serial, ou seja, a dependência de uma medida seriada com seus próprios valores em momentos anteriores e permite avaliar as variações como crescentes, decrescentes ou estáveis, a partir da análise da medida de crescimento e do nível de significância (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

A variação total – do período – foi calculada como a diferença, do valor da proporção de 2012 com a de 2018, considerando-se a existência de tendência quando o valor de p foi $\leq 0,05$. A tendência foi considerada crescente quando o coeficiente de regressão foi positivo, descendente quando o coeficiente foi negativo e estável quando o coeficiente de regressão não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (ANTUNES; CARDOSO, 2015).

Para acompanhamento da evolução espaço-temporal do abandono de tratamento da TB foram confeccionados mapas temáticos da distribuição da proporção de abandono de TB por municípios para cada ano.

Para estimar a variabilidade espacial na análise dos dados foi construída uma Matriz de Proximidade Espacial (Matriz de Vizinhança), sendo definida pelo método da fronteira comum (municípios serem ou não vizinhos), que utiliza o valor 1 (um) para os municípios vizinhos e 0 (zero) quando estes não possuem fronteira próxima (DRUCK et al., 2004).

Neste estudo adotou-se a matriz de vizinhança do tipo Rook, de primeira ordem, pois foi a que capturou o máximo de dependência espacial, ou seja, que gerou mais alto valor do Índice de Moran Global (I) significativo.

A matriz de vizinhança em questão apresentou uma média de 5,76 ($\pm 0,21$) vizinhos por município. Apenas 2 geocódigos não apresentaram vizinhos, sendo eles: Fernando de Noronha (PE) e Ilhabela (SP).

Posteriormente, calculou-se o Índice Global de Moran (autocorrelação espacial),

uma medida geral de associação espacial para um conjunto de dados, que testa, entre áreas conectadas, qual o grau de autocorrelação para os indicadores estudados ($p < 0,05$) (CÂMARA et al., 2004).

O Índice de Moran I intenta responder a um teste cuja hipótese nula é de independência espacial (neste caso, seu valor seria zero). Os valores positivos (entre 0 e +1) indicam correlação direta, e os negativos (entre 0 e -1) correlação inversa. Este índice fornece um único valor de medida da correlação espacial para todo o conjunto de dados (NUNES, 2013). O Moran Global foi validado através do teste de pseudosignificância, com 9.999 permutações.

A estatística espacial permite ainda realizar o cálculo do índice de Moran Local, para delimitação de aglomerados de abandono do tratamento da TB. Para tal, considerou-se ponto de corte a proporção de abandono do tratamento da TB nos 5.570 municípios.

O Índice Local de Associação Espacial (LISA) ou Moran Local (II) foi determinado para detectar regiões com correlação espacial local significativa ($p < 0,05\%$). Os indicadores locais produzem um valor específico para cada área em estudo, correlacionando-se para identificação de clusters. A última etapa da análise permitiu a unificação das áreas com correlação espacial positiva, com espaços estatisticamente significativos acima de 95%, gerando o MoranMap, o que é útil para a identificação de clusters e de áreas prioritárias para abandono do tratamento da TB (DRUCK et al., 2004; CÂMARA et al., 2004)

Foram gerados os seguintes quadrantes espaciais: Q1 (alto/alto) e Q2 (baixo/baixo), que indicam os municípios com valores semelhantes aos de seus vizinhos, com pontos positivos de associação espacial caracterizando agregados espaciais; Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto), indicando pontos negativos de associação espacial onde os municípios têm valores distintos de seus vizinhos, caracterizando observações discrepantes (DRUCK et al., 2004).

Foi considerado como aglomerado de Alto Risco aqueles municípios que apresentaram alta proporção de abandono de tratamento da TB (acima do aceitável pela OMS - 5%) e eram cercados por municípios que também apresentaram altas proporção de abandono do tratamento da TB (padrão de autocorrelação denominado de Alto-Alto). Inversamente, foi considerado como aglomerado de Baixo Risco aqueles municípios que apresentaram proporção de abandono dentro dos 5% preconizados pela OMS como aceitável e eram cercados por municípios que também apresentaram baixas proporção de abandono de tratamento da TB (padrão de autocorrelação denominado de Baixo-Baixo) (CÂMARA et al., 2004).

Os municípios com padrão de autocorrelação denominado de Baixo/Alto e os com padrão de autocorrelação denominado de Alto-Baixo não foram considerados aglomerados e sim, zonas de transição.

O cálculo dos índices de autocorrelação espacial global e local foram realizados no GeoDa, versão 1.10. O georreferenciamento das informações foi feito com base na malha digital do Brasil, a partir da base cartográfica do IBGE e a construção dos mapas temáticos foi feita por meio do software QGis, versão 3.8.1.

A projeção cartográfica correspondeu ao sistema Universal Transversa de Mercator (UTM), que resulta da projeção da superfície da esfera em um cilindro tangente ao meridiano central. O Sistema de Coordenada Geográfica foi o Datum SIRGAS 2000 (modelo matemático teórico de representação da superfície da Terra ao nível do mar no mapa) e malha municipal foi obtida no site do IBGE.

Artigo 2:

Após calculada a proporção de TB-DM, realizou-se análise exploratória da prevalência da comorbidade nos municípios brasileiros com a confecção de mapas de distribuição espacial. Utilizou-se o índice de Moran Global (I) para verificar a autocorrelação espacial do indicador de interesse e o índice de Moran Local (II) para analisar o padrão da distribuição espacial, a partir da matriz de vizinhança *Rook* gerada com os vizinhos de primeira ordem.

Depois de constatada a autocorrelação espacial da proporção de TB-DM, ajustou-se o modelo de regressão linear múltiplo, via *Ordinary Least Squares Estimation* – OLS. Para a seleção de variáveis, construiu-se a matriz de correlação de Spearman e utilizou-se o método Stepwise, bem como a análise da multicolinearidade entre as variáveis ($<0,7$).

Através de um histograma, verificou-se que a distribuição dos dados não era normal e para isso foi empregada transformação do tipo logaritmo neperiano (Ln) na variável dependente “Casos de TB-DM” para aproximá-la de uma distribuição normal.

Aplicou-se a regressão linear multivariada (*Ordinary Least Squares Estimation* - OLS). Com o objetivo de incorporar o efeito do espaço, aplicaram-se os modelos espaciais globais, que supõem que é possível capturar a estrutura de correlação espacial num único parâmetro, sendo este adicionado ao modelo de regressão tradicional (ANSELIN, 2005). Com o intuito de verificar qual melhor modelo se encaixaria nas variáveis estudadas foram aplicadas duas alternativas.

O primeiro modelo utilizado foi o Spatial Lag Model que atribui à variável

dependente Y a autocorrelação espacial ignorada. Dado que se considera a dependência espacial através da adição ao modelo de regressão de um novo termo na forma de uma relação espacial para a variável dependente, sendo o mesmo definido da seguinte forma:

$$Y = X\beta + \rho WY + \varepsilon$$

onde: W é a matriz de proximidade espacial; WY expressa a dependência espacial em Y ; e ρ é o coeficiente espacial auto-regressivo (CÂMARA, et al., 2004).

O outro modelo testado 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. Os efeitos da autocorrelação espacial são associados ao termo de erro ε e o modelo é descrito por:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \varepsilon = \lambda W\varepsilon + \xi$$

onde: $W\varepsilon$ é a componente do erro com efeitos espaciais; λ é o coeficiente auto-regressivo; ξ é a componente do erro com variância constante e não correlacionada (CÂMARA, et al., 2004). A matriz de proximidade espacial utilizada para as modelagens espaciais foi a *Queen* de primeira ordem.

Na seleção do melhor modelo para as variáveis disponíveis, foi escolhido aquele que apresentou menores valores do critério de informação de Akaike (AIC), do critério bayesiano Schwarz (SBC) e maior valor do Log da Verossimilhança (Log Likelihood) (ANSELIN, 2005).

Os resíduos nos modelos Spatial Lag e Spatial Error foram analisados através do índice de Moran I para verificar quantitativamente se a autocorrelação espacial foi eliminada com a aplicação do modelo.

O cálculo dos índices de autocorrelação espacial global e local, bem como a regressão com incorporação de modelos espaciais globais foram realizados no GeoDa, versão 1.14 e a construção dos mapas no software QGis, versão 3.12.0. A projeção cartográfica correspondeu ao Sistema de Coordenadas Geográficas Datum SIRGAS 2000 e malha municipal foi obtida no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, atualização de 2018.

5.7 Aspectos éticos

Em virtude de esta pesquisa utilizar dados secundários de domínio público, disponibilizados pelo Ministério da Saúde, no Sinan, por meio do site TABNET/DataSUS, há

dispensa de apreciação da mesma pelo sistema CEP/CONEP, atendendo aos aspectos éticos das Resoluções 466 de 2012 e 510 de 2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

6 RESULTADOS

6.1 Artigo 1

ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL, 2012-

Publicado na Revista Ciência e Saúde Coletiva (ANEXO A)

Qualis para Saúde Coletiva: B1 – Fator de Impacto: 1.008.

6.2 Artigo 2

**DINÂMICA ESPACIAL DA COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES
MELLITUS NO BRASIL, 2012-2018: análise exploratória e modelagem
estatística**

Será submetido à revista “Pan American Journal of Public Health” (PAJPH)
Qualis para Saúde Coletiva: A2 – Fator de Impacto: 0,539.

Título:

DINÂMICA ESPACIAL DA COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES MELLITUS NO BRASIL, 2012-2018: análise exploratória e modelagem estatística.

Autores:

VANESSA MOREIRA DA SILVA SOEIRO

Enfermeira. Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Maranhão. Brasil.

E-mail: moreira.vanessa@hotmail.com

ARLENE DE JESUS MENDES CALDAS

Enfermeira. Doutora em Patologia Humana. Professora Titular do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Brasil.

**DINÂMICA ESPACIAL DA COMORBIDADE TUBERCULOSE-DIABETES
MELLITUS NO BRASIL, 2012-2018: análise exploratória e modelagem estatística.**

RESUMO

Objetivo: analisar o padrão espacial da dupla-carga tuberculose-diabetes (TB-DM) no período de 2012 a 2018, no Brasil.

Métodos: Estudo ecológico do território brasileiro, utilizando-se os municípios como unidade de análise. Foram calculadas as prevalências anuais e do período, sendo constatada a autocorrelação espacial com Índice de Moran I e II. Usando teste de Spearman, a avaliação da multicolinearidade e o método Stepwise, variáveis explicativas para a ocorrência da comorbidade foram selecionadas.

Resultados: Constatou-se a autocorrelação espacial por meio dos Índices de Moran. No modelo de regressão multivariado clássico a cobertura da Atenção Básica, percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório, percentual de desemprego de pessoas maiores de 18 anos, PIB per capita e renda per capita se ajustaram melhor. Essas variáveis foram inseridas nos modelos Spatial Lag e Spatial Error e os resultados comparados. O último apresentou os melhores parâmetros: $R^2=0,421$, Log da Verossimilhança=-4661,03, AIC=9334,07 e SBC=9371,00.

Conclusão: Os métodos utilizados mostraram-se eficientes na identificação de padrões espaciais e definição de determinantes da comorbidade TB-DM evidenciando a sua heterogeneidade no espaço, podendo servir de subsídio a ações e políticas direcionadas a populações específicas.

Palavras-chave: Tuberculose; Diabetes; Análise espacial; Modelo de regressão espacial global.

INTRODUÇÃO

Tuberculose (TB) e Diabetes mellitus (DM) figuram entre as principais causas de morte em todo o mundo, sendo a associação entre ambas conhecida há bastante tempo. Contudo, nos últimos 15 anos, a bidirecionalidade da interação tem sido mais compreendida. O diabetes aumenta em três vezes o risco de TB ativa e impacta no atraso da resposta microbiológica, estando associado ao aumento da mortalidade, falha do tratamento e recaída após a conclusão do tratamento. Sabe-se que a TB pode apresentar-se atipicamente com sintomas e sinais mais frequentes e graves naqueles com a comorbidade e que, em virtude da indução à hiperglicemia, pode resultar em DM manifesto em pessoas suscetíveis^{1,2}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou, para o ano de 2019, a ocorrência de 10 milhões de novos casos e 1,2 milhão de mortes por TB no mundo³. Para o DM, no mesmo ano, estimou-se haver 463 milhões de casos e 4,2 milhões de óbitos⁴. No Brasil, em 2019, 73.864 casos novos de TB foram registrados e havia 16,8 milhões de indivíduos com DM^{4,5}.

A dupla carga TB-DM tornou-se um grande problema de saúde pública global. Há evidências crescentes de diferentes países sobre a sinergia destas doenças, com especial alerta nos países de baixa e média renda, uma vez que 95% dos casos de TB e 79% dos casos de DM são desses países^{3,4,6}.

O aumento da prevalência de DM é, portanto, uma ameaça potencial ao controle da TB, visto que quando mal controlado, o DM aumenta o risco de TB e leva a resultados desfavoráveis no tratamento^{1,7}. Ameaça ainda o alcance de um dos objetivos da Agenda para o Desenvolvimento Sustentável de acabar com a epidemia de TB até 2030², como problema de saúde pública.

A OMS recomendou uma estrutura colaborativa para a gestão clínica e controle da comorbidade TB-DM, havendo três importantes estratégias de intervenção recomendadas, a

saber: estabelecer mecanismos de colaboração entre os programas de controle de TB e DM, detecção e manejo da TB em pacientes com DM e detecção e manejo do DM em pacientes com TB¹⁻³. No entanto, para a formulação de políticas e implementação dessa estratégia, é fundamental compreender a magnitude e os indicadores associados à comorbidade TB-DM, particularmente em países de baixa e média renda, a exemplo do Brasil.

No cenário nacional, pesquisas sobre a comorbidade TB-DM são recentes, a exemplo de um estudo nacional, com dados de 2009, que encontrou 5,4% de prevalência de DM entre 84.691 casos de TB⁸. Em pesquisa desenvolvida no estado de Minas Gerais, com dados de 2007 a 2011, encontrou-se prevalência de 6,1%⁹. Não foram identificados estudos sobre a dinâmica espacial da comorbidade TB-DM no país. Vale ressaltar que essa tipologia de pesquisa pode fornecer subsídios para a compreensão do fenômeno da co-epidemia e para o monitoramento da TB e do DM enquanto problemas de saúde pública.

Nessa perspectiva, tem-se como objetivo analisar o padrão espacial da dupla-carga tuberculose-diabetes (TB-DM), no período de 2012 a 2018, no Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo ecológico da comorbidade TB-DM no período de 2012 a 2018 no Brasil.

O Brasil encontra-se situado na América do Sul, é o quinto país do mundo em extensão territorial, possuindo 8.514.876 km² e uma população de 190.732.694 habitantes. Quanto à sua organização político-administrativa, possui vinte e seis unidades federativas (UF) e o Distrito Federal, cinco Regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e 5.570 municípios¹⁰. Na análise espacial utilizou-se a metodologia de análise de dados de área. Considerou-se como unidade de análise o município.

Foram incluídos no estudo todos os casos tuberculose, em todas as formas clínicas, notificados durante o período 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). Os dados foram coletados em junho de 2019.

As variáveis socioeconômicas foram retiradas do Censo Demográfico de 2010¹¹: Renda per capita; Proporção de analfabetismo da 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; População residente; Produto interno bruto municipal (PIB); Produto interno bruto per capita (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 2 pessoas por dormitório. Utilizou-se ainda o indicador de Cobertura da Atenção Básica, cujo histórico encontra-se disponível no portal e-Gestor – Atenção Básica (<https://egestorab.saude.gov.br/>).

A proporção de TB-DM foi calculada dividindo-se o número de casos de TB-DM pelo total de casos de TB notificados no município, sendo o resultado multiplicado por 100. Inicialmente foi feita uma análise exploratória da prevalência da comorbidade TB-DM nos municípios brasileiros com a confecção de mapas de distribuição espacial. Para verificar a existência de autocorrelação espacial desse indicador, foi calculado o Índice de Moran Global (I), que varia de -1 a +1, sendo que os valores positivos denotam correlação direta, os negativos indicam correlação inversa e o zero indica ausência de autocorrelação. O índice foi validado através do teste de pseudosignificância, com 9.999 permutações¹². Posteriormente, calculou-se o Índice Local de Moran (II) para delimitação de *clusters* da dupla carga TB-DM. Para tal, considerou-se como ponto de corte a média da proporção da comorbidade TB-DM no período. 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 I.

O Moran II classificou os municípios em função do nível de significância dos valores de seus índices locais em: Alto/alto, Baixo/baixo, Alto/baixo e baixo/alto. O *cluster* de Alto Risco foi formado pelos municípios que apresentaram alta proporção da comorbidade TB-DM e eram cercados por municípios que também apresentaram altas proporções, acima da média (padrão de autocorrelação denominado de Alto-Alto). Inversamente, foram considerados como pertencentes ao *cluster* de Baixo Risco aqueles municípios que apresentaram proporção da dupla carga de TB-DM abaixo da média e eram cercados por municípios que também apresentaram baixas proporções (padrão de autocorrelação denominado de Baixo-Baixo)¹³. Os municípios com padrão de autocorrelação Baixo-Alto e Alto-Baixo não foram considerados *clusters* e sim, zonas de transição.

Constatada a autocorrelação espacial, foi construída a matriz de correlação de Spearman e as variáveis independentes com correlação estatisticamente significativas a 5% com a variável dependente foram elegíveis a compor os modelos de regressão clássica e espacial. Para seleção de variáveis utilizou-se ainda o método Stepwise e a observância das variáveis não colineares ($< 0,7$).

Através de um histograma foi verificado que a distribuição dos dados não era normal e para isso foi empregada transformação do tipo logaritmo neperiano (Ln) na variável dependente “Casos de TB-DM” para aproximá-la de uma distribuição normal.

Aplicou-se a regressão linear multivariada (Ordinary Least Squares Estimation - OLS). Com o objetivo de incorporar o efeito do espaço, aplicaram-se os modelos espaciais globais, que supõem que é possível capturar a estrutura de correlação espacial num único parâmetro, sendo este adicionado ao modelo de regressão tradicional¹⁴. Com o intuito de verificar qual melhor modelo se encaixaria nas variáveis estudadas foram aplicadas duas alternativas.

O primeiro modelo utilizado foi o modelo espacial auto-regressivo (Spatial Autoregressive ou Spatial Lag Model) que atribui à variável dependente Y a autocorrelação espacial ignorada¹³. Dado que se considera a dependência espacial através da adição ao modelo de regressão de um novo termo na forma de uma relação espacial para a variável dependente, sendo o mesmo definido da seguinte forma:

$$Y = X\beta + \rho WY + \varepsilon$$

onde: W é a matriz de proximidade espacial; WY expressa a dependência espacial em Y ; e ρ é o coeficiente espacial auto-regressivo¹³.

O outro modelo testado 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 vizinhas¹³. Os efeitos da autocorrelação espacial são associados ao termo de erro ε e o modelo é descrito por:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \varepsilon = \lambda W\varepsilon + \xi$$

onde: $W\varepsilon$ é a componente do erro com efeitos espaciais; λ é o coeficiente auto-regressivo; ξ é a componente do erro com variância constante e não correlacionada¹³. A matriz de proximidade espacial utilizada para as modelagens espaciais foi a *Queen* de primeira ordem.

Na seleção do melhor modelo para as variáveis disponíveis, foi escolhido aquele que apresentou menores valores do critério de informação de Akaike (AIC), do critério bayesiano Schwarz (SBC) e maior valor do Log da Verossimilhança (Log Likelihood)¹⁴.

Os resíduos nos modelos Spatial Lag e Spatial Error foram analisados através do índice de Moran I para verificar quantitativamente se a autocorrelação espacial foi eliminada com a aplicação do modelo¹³.

O cálculo dos índices de autocorrelação espacial global e local, bem como a regressão com incorporação de modelos espaciais globais foram realizados no GeoDa, versão

1.14 e a construção dos mapas no software QGis, versão 3.12.0. A projeção cartográfica correspondeu ao Sistema de Coordenadas Geográficas Datum SIRGAS 2000 e malha municipal foi obtida no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, atualização de 2018.

Em virtude da utilização de dados secundários de domínio público, não se fez necessária apreciação deste estudo por comitês de ética em pesquisa, conforme o artigo 1º, em seu parágrafo único, da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

No período 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 a tuberculose e o diabetes mellitus, correspondendo a uma prevalência de 7,02% no período. Dos 5.570 municípios brasileiros, 3.377 (60,63%) notificaram casos da dupla carga TB-DM.

Na observância da distribuição geográfica anual, o grupo de maior representatividade, dentre os municípios com proporções diferentes de zero, foram os que agregaram valores acima de 20% (exceto nos anos de 2012 e 2016, em que o grupo de maior expressão foi o de municípios com prevalência de 6 a 10%). Na análise do agregado, com a média das proporções do período, prevalências de 6 a 10% compuseram o grupo com maior representatividade (Figura 1).

Observando-se as grandes regiões brasileiras, na distribuição anual e do período, os municípios com prevalências acima de 6% concentram-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 TB apresentavam DM. Tais municípios localizaram-se, sobretudo, nas regiões Nordeste e Sudeste.

A proporção da comorbidade TB-DM distribuiu-se de maneira heterogênea nos municípios brasileiros e não ocorreu de forma aleatória, existindo autocorrelação espacial positiva estatisticamente significativa na análise do agregado do período (Moran I= 0,193; $p < 0,0001$).

Por meio do Moran II, identificaram-se dois aglomerados estatisticamente significantes, um de Alto Risco (*cluster* alto-alto) e outro de Baixo Risco (*cluster* baixo-baixo) e duas zonas de transição com padrão Baixo-Alto e Alto-Baixo (Figura 2).

O *cluster* Alto-Alto da proporção de TB-DM reuniu 88 municípios, com média de prevalência da comorbidade de 28,04%. O maior quantitativo de municípios pertencia a estados da região Nordeste, Sudeste e Sul. Ademais, 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) distribuíram-se por todas as regiões do país.

No modelo regressão linear múltiplo (OLS), as variáveis proporção de analfabetismo da 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, população residente e PIB foram eliminadas pelo método *Stepwise*, pela observância da multicolinearidade e da matriz de correlação de Spearman.

Verificou-se que o *Spatial Error Model* melhor ajustou as variáveis, com maior valor do Log da verossimilhança, poder explicativo ($R^2=0,421$) e menores valores de AIC e SBC (Tabela 1). Os resultados do referido modelo são apresentados na Tabela 2.

Foi observada associação negativa entre a variável dependente e as variáveis ‘cobertura da Atenção Básica’ e ‘PIB per capita’, o que expressa em termos numéricos que, a cada incremento destes marcadores, há decréscimo de 0,015 e $2,69349e^{-006}$, respectivamente, no log do número de casos de TB-DM. As demais variáveis associaram-se positivamente ao desfecho.

Os resíduos desse modelo apresentaram distribuição normal e o índice global de Moran foi de -0,022 ($p < 0,001$), indicando que a inclusão do componente espacial nesse modelo eliminou a autocorrelação espacial dos resíduos (valor mais próximo de zero), sobretudo quando comparado aos resíduos da regressão clássica (OLS) (Tabela 1 e Figura 3).

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados mostram o cenário de elevadas prevalências da comorbidade TB-DM nos municípios brasileiros, e que estas se distribuem heterogeneamente no território de maneira não aleatória, sendo possível a identificação de áreas de alto risco e variáveis explicativas de sua ocorrência.

A prevalência da comorbidade TB-DM tem se apresentado em diferentes velocidades nas mais variadas nações, mas a constatação que há uma crescente de casos em todo o mundo é atestada por diversas organizações internacionais²⁻⁴. No Brasil, em estudo¹⁵ realizado com dados de 2001 a 2011, verificou-se que a prevalência da comorbidade era de 3,7%. Nossos achados mostram que, nos sete anos seguintes a essa série histórica, houve quase que a duplicação desse indicador (7,02%) e que cerca de 60% dos municípios brasileiros notificou casos de TB-DM no período de 2012 a 2018.

Quanto à distribuição, nosso estudo é o primeiro a divulgar a dinâmica espacial da comorbidade TB-DM no território brasileiro, mostrando a variação das prevalências tanto geograficamente, quanto em série histórica. Na análise anual, o percentual de municípios com prevalências iguais a zero foi sempre superior. Esse grupo refere-se aos municípios que notificaram casos de TB, mas que dentre as notificações não houve indicação de que o indivíduo também tivesse DM. Ressalta-se que, na ficha do Sinan, o campo ‘agravo associado à TB’ não é de preenchimento obrigatório, sendo verificado importante percentual de fichas com esse campo em branco^{16,17}. Acrescenta-se o fato de que o rastreamento da DM não é rotina nos

serviços de saúde que assistem pacientes com TB, sendo o subregistro uma das limitações de nosso estudo.

A análise anual revelou, ainda, que o grupo de maior representatividade foi o de municípios com proporções acima de 20%, seguido pelo grupo de 6 a 10%. Estimativas ponderam que a prevalência global de DM entre pacientes com TB é de 16%^{1,18}. As prevalências municipais assemelham-se às encontradas na Nigéria¹⁹ (5,7%), Peru²⁰ (6,2%), Filipinas²¹ (9,2%) e Indonésia²² (19,7%). As variações ocorridas no Brasil, certamente relacionam-se ao seu status continental, visto que abriga estados com características distintas entre si.

Poucos estudos avaliaram a prevalência da comorbidade no território nacional, a exemplo do realizado com dados nacionais de 2009, que encontrou prevalência de 5,4%⁸. A constatação da crescente comorbidade no país reforça a perspectiva de incremento da transmissibilidade, uma vez que o paciente acometido por TB que convive com a DM tende a ter tempo de tratamento prolongado. Ademais, há maior ônus ao sistema de saúde e aumento da morbimortalidade por ambas as doenças²³.

A significância estatística do índice de Moran I da proporção da TB-DM indica que houve autocorrelação espacial desse indicador no período de 2012 a 2018. A localização dos municípios pertencentes ao cluster de alto risco para a ocorrência de TB-DM diverge geograficamente de locais onde há maiores prevalências de Tuberculose. Conforme o Ministério da Saúde⁵, os estados da região Norte do país possuem as maiores taxas de incidência e mortalidade de TB no Brasil, mas em nosso estudo teve menor representatividade no cluster de alto risco para a comorbidade.

O sistema de saúde brasileiro não utiliza protocolos de rastreamento da DM como comorbidade associada a TB, como é feito com o HIV, apesar de o DM ser a segunda comorbidade mais prevalente entre os pacientes com tuberculose no Brasil²⁴. Estima-se ainda

que 50% dos indivíduos com DM não saiba que convive com a enfermidade⁶. Se o indivíduo não conhece previamente sua condição e no momento do diagnóstico da TB não seja realizado rastreamento para a DM, é de se esperar que, apesar de viver em espaço geográfico com elevada incidência e mortalidade, a proporção de TB-DM seja subregistrada.

Os modelos de efeitos globais que incorporam a estrutura espacial apresentaram melhores ajustes quando comparados ao modelo de regressão múltiplo tradicional (OLS). Deste modo, a observância da dependência espacial auxiliou na compreensão da ocorrência da comorbidade TB-DM no país, comprovada pelo aumento do poder explicativo das variáveis dependentes inseridas no modelo (R^2) e dos índices de Moran I e II.

Os resíduos dos índices de Moran não apresentaram autocorrelação, demonstrando a eficiência dos modelos de regressão espaciais. Isso ocorre quando os modelos capturam a dependência espacial e realizam o ajuste adequado, em comparação ao OLS^{25,26}. Em nosso estudo, o modelo *Spatial Error* apresentou melhor desempenho e permaneceu com as variáveis PIB per capita, renda per capita, taxa de desemprego de maiores de 18 anos, percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório e cobertura da Atenção Básica.

Uma revisão sistemática da literatura identificou que um dos determinantes sociais mais importantes para a TB nos países é o PIB per capita²⁷. Os dados de nossa pesquisa coadunam com estudo realizado em 171 países membros da OMS, que observou associação do incremento do PIB com a redução da incidência de TB²⁹. O PIB dividido pela população local, não implica necessariamente no poder de consumo daquele grupo, visto que o indicador reflete o valor que caberia a cada indivíduo em virtude da produção interna da unidade geográfica em análise. Essa relação paradoxal reflete o que outras pesquisas também demonstraram: que as localidades produtoras de riqueza tendem a ter maior aglomerado urbano e mais desigualdades sociais, o que implica no aumento do potencial de transmissibilidade da

TB³⁰.

Quanto à renda per capita, a literatura sugere que esse indicador, com estreita relação com o estilo de vida, pode ter importante papel na modulação do risco para DM³¹. Estudos sugerem tanto relação direta, quanto inversa dessa variável com a doença. Estudo indiano mostrou que maior índice de riqueza esteve associado a maior ocorrência de diabetes³². O status de renda elevada também esteve associado à ocorrência das duas doenças na China e no Nepal, os autores conjecturaram que a alta renda frequentemente relaciona-se a estilo de vida sedentário e a melhor acesso a serviços diagnósticos de saúde, bem como a instalações médico-hospitalares. Deste modo, a renda contribui para um aporte no número de pessoas com diabetes, que são mais suscetíveis a TB, mas também pode impactar na redução do número de pessoas com TB ativa – desde que as desigualdades entre ricos e pobres sejam minimizadas^{1,33,34}.

Há que se ponderar vários aspectos desse paradoxo: a comparação entre países, regiões de um mesmo país e a comparação entre ricos e pobres de uma mesma unidade geográfica. No Brasil, dados do Programa Nacional de Controle da Tuberculose indicam que, nos municípios com melhores indicadores socioeconômicos, a incidência da TB aumentou em 1,8% entre 2015 e 2018. Nos municípios com piores condições socioeconômicas o aumento foi de 2,7%^{5,35}.

De maneira semelhante ao PIB per capita, a média de rendimentos dos indivíduos de um município, não abarca as facetas das desigualdades socioeconômicas que seus habitantes vivenciam, sendo necessário investigar estratos espaciais menores, para compreender melhor a interação dessa variável explicativa com a comorbidade TB-DM^{27,36}.

Alguns autores elencam ainda como indicadores que auxiliam na compreensão da dinâmica espacial da TB e do DM o número médio de pessoas por dormitório, escolaridade, desemprego e cobertura da atenção básica^{27,28,41}. Nossos achados ratificam a relação

dependente de algumas dessas variáveis com a ocorrência isolada de cada uma das doenças, bem como da comorbidade. Todas estas variáveis podem estar associadas à precariedade da saúde da população³⁵.

Quanto à taxa de desocupação, nossos resultados assemelham-se a estudos anteriores realizados nos Estados Unidos, Brasil e Espanha que evidenciaram a taxa de desemprego com uma das variáveis mais associadas à incidência da TB^{37,38}.

A aglomeração domiciliar também se associou positivamente à ocorrência de casos de TB-DM. Em vários estudos, incluindo alguns desenvolvidos no Peru, Estados Unidos, África e Nova Zelândia, pessoas que residiam em condições de aglomeração apresentaram maior risco de TB^{37,39,40}. No contexto nacional, essa variável mostrou-se como importante mediador entre os determinantes socioeconômicos e a ocorrência de TB, visto que se relaciona diretamente a transmissão, ao aumentar o contato entre pessoas infectadas e suscetíveis.

Por fim, quanto às variáveis que restaram no modelo, observou-se associação negativa entre a ocorrência de TB-DM e a cobertura da Atenção Básica (AB), o que sugere que o maior alcance da AB incide sobre o atendimento e o tratamento das pessoas com TB e DM, impactando tanto na ocorrência dessas doenças isoladamente, quanto da comorbidade⁴¹.

Os mapas dos resíduos do modelo Spatial Error, podem ser utilizados para identificar municípios em que a ocorrência de TB-DM não seja explicada pela estrutura de vizinhança espacial nem pelas variáveis independentes utilizadas neste estudo.

Como limitação deste estudo destaca-se a utilização de dados secundários, pois são passíveis de inconsistências na coleta e registro nos sistemas de informação. Ainda assim, o estudo baseou-se em dados populacionais com abrangência nacional permitindo compreender a dinâmica espacial da dupla carga TB-DM. Como pontos fortes elencam-se a utilização da análise espacial para identificação de áreas prioritárias e o uso da regressão

espacial para a identificação de variáveis socioeconômicas e de saúde, em nível municipal, que interferem na ocorrência da comorbidade.

Ademais, os resultados do presente estudo podem subsidiar ações e políticas direcionadas, por meio da focalização e priorização de áreas estratégicas, com vistas a minimizar a progressão da dupla carga TB-DM. Adicionalmente, as evidências apresentadas reforçam a necessidade de operacionalizar uma estrutura colaborativa entre programas de TB e DM, como recomenda a OMS, com vistas ao controle de cada agravo isoladamente, como da co-epidemia.

CONCLUSÃO

Evidenciou-se a heterogeneidade e distribuição não aleatória no espaço da dupla carga TB-DM. As variáveis cobertura da Atenção Básica, percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório, percentual de desemprego de pessoas maiores de 18 anos, PIB per capita e renda per capita relacionaram-se a ocorrência de TB-DM.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Lin Y, Harries AD, Kumar AMV, Critchley JA, van Crevel R, Owiti P, Dlodlo RA, Dejgaard A. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019.

3. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: WHO. 2020.
4. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas: Ninth edition 2019. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial, Mar. 2020: Tuberculose 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.
7. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Van de Vijver S, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(9):740–753. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70110-X.
8. 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.
9. 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.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Conheça as cidades e estados do Brasil. [citado em 10 Jul. 2020] Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010.
12. Anselin L. The Moran scatterplot as an ESDA tool to assess local instability in spatial association. In: Fisher M, Scholten HJ, Unwin, D, editors. *Spatial analytical perspectives on GIS*. London: Taylor & Francis; 1996.

13. Câmara G, Carvalho MS, Cruz OG, Correa V. Análise espacial de áreas. In: Druck, S.; Carvalho, M.S.; Câmara, G.; Monteiro, A.V.M. (eds). *Análise Espacial de Dados Geográficos*. Brasília, EMBRAPA, 2004.
14. Anselin L. *Exploring Spatial Data with GeoDaTM: A Workbook*. Centre for Spatially Integrated Social Science. 2005. [cited 2020 Jul 12]. Available from: <http://geodacenter.asu.edu/software/downloads>.
15. Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, de Oliveira ER, Sanchez MN, Horta BL, Riley LW, Maciel EL. Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes: a polytomous analysis using Brazilian surveillance system. *PLoS One*. 2014 Jul 8;9(7):e100082. doi: 10.1371/journal.pone.0100082.
16. Abreu RG, Sousa AIA, Oliveira MRF, Sanchez MN. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017 [cited 2020 Aug 02]; 26(2): 359-368. doi: 10.5123/s1679-49742017000200013.
17. Nascimento CV, Soares SM. Manejo integrado de tuberculose e diabetes: uma revisão integrativa. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e21. doi: 10.26633/RPSP.2019.21
18. Sarker M, Barua M, Guerra F, Saha A, Aftab A, Latif AH, Islam S, Islam A. 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.
19. 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.
20. 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.

21. White LV, Edwards T, Lee N, Castro MC, Saludar NR, Calapis RW, Faguer BN, Fuente ND, Mayoga F, Saito N, Ariyoshi K, Garfin AMCG, Solon JA, Cox SE. Patterns and predictors of co-morbidities in Tuberculosis: A cross-sectional study in the Philippines. *Sci Rep.* 2020;10(1):4100. doi: 10.1038/s41598-020-60942-2.
22. Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, Cioboata R, Llontop JC, Kleynhans L, Lopez S, Santoso P, Marius C, Villaizan K, Ruslami R, Walzl G, Panduru NM, Dockrell HM, Hill PC, Mc Allister S, Pearson F, Moore DAJ, Critchley JA, van Crevel R. Diabetes Mellitus Among Pulmonary Tuberculosis Patients From 4 Tuberculosis-endemic Countries: The TANDEM Study. *Clin Infect Dis.* 2020;70(5):780-788. doi: 10.1093/cid/ciz284.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. 2018;49(11).
24. 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: Ministério da Saúde. 2020.
25. Magalhães MAFM, Medronho RA. Análise espacial da Tuberculose no Rio de Janeiro no período de 2005 a 2008 e fatores socioeconômicos associados utilizando microdado e modelos de regressão espaciais globais. *Ciênc. saúde coletiva.* 2017 [cited 2020 Aug 04]; 22(3): 831-840. doi: 10.1590/1413-81232017223.24132015.
26. Domingues J, Govone JS. Avaliação de diferentes técnicas espaciais para análise da ocorrência de dengue em rio claro-sp. *Revista Brasileira de Biometria.* 2019; 37(1):1-16. doi:10.28951/rbb.v37i1.337.
27. 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.
28. 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. Janssens JP, Rieder HL. An ecological analysis of incidence of tuberculosis and per capita gross domestic product. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1415-6. doi: 10.1183/09031936.00078708.
30. Valente BC, Angelo JR, Kawa H, Baltar VT. A tuberculose e seus fatores associados em um município da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Rev. bras. Epidemiol*. 2019; 22: e190027. doi: 10.1590/1980-549720190027.
31. 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.
32. Anjana RM, Deepa M, Pradeepa R, Mahanta J, Narain K, Das HK, et al.; ICMR–INDIAB Collaborative Study Group. 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):585-596. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30174-2.
33. 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):20–27. doi: 10.3126/saarctb.v12i2.15951.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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):171-178. doi: 10.5588/ijtld.17.0369.
39. 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.
40. Pelissari DM, Rocha MS, Bartholomay P, Sanchez MN, Duarte EC, Arakaki-Sanchez D, Dantas CO, Jacobs MG, Andrade KB, Codenotti SB, Andrade ESN, Araújo WN, Costa FD, Ramalho WM, Diaz-Quijano FA. 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.
41. Pelissari DM, Bartholomay P, Jacobs MG, Arakaki-Sanchez D, Anjos DSO, Costa MLS, Cavalcanti PCS, Diaz-Quijano FA. Oferta de serviços pela atenção básica e detecção da incidência de tuberculose no Brasil. *Rev. Saúde Pública [Internet].* 2018;52:53. doi: 10.11606/s1518-8787.2018052000131.

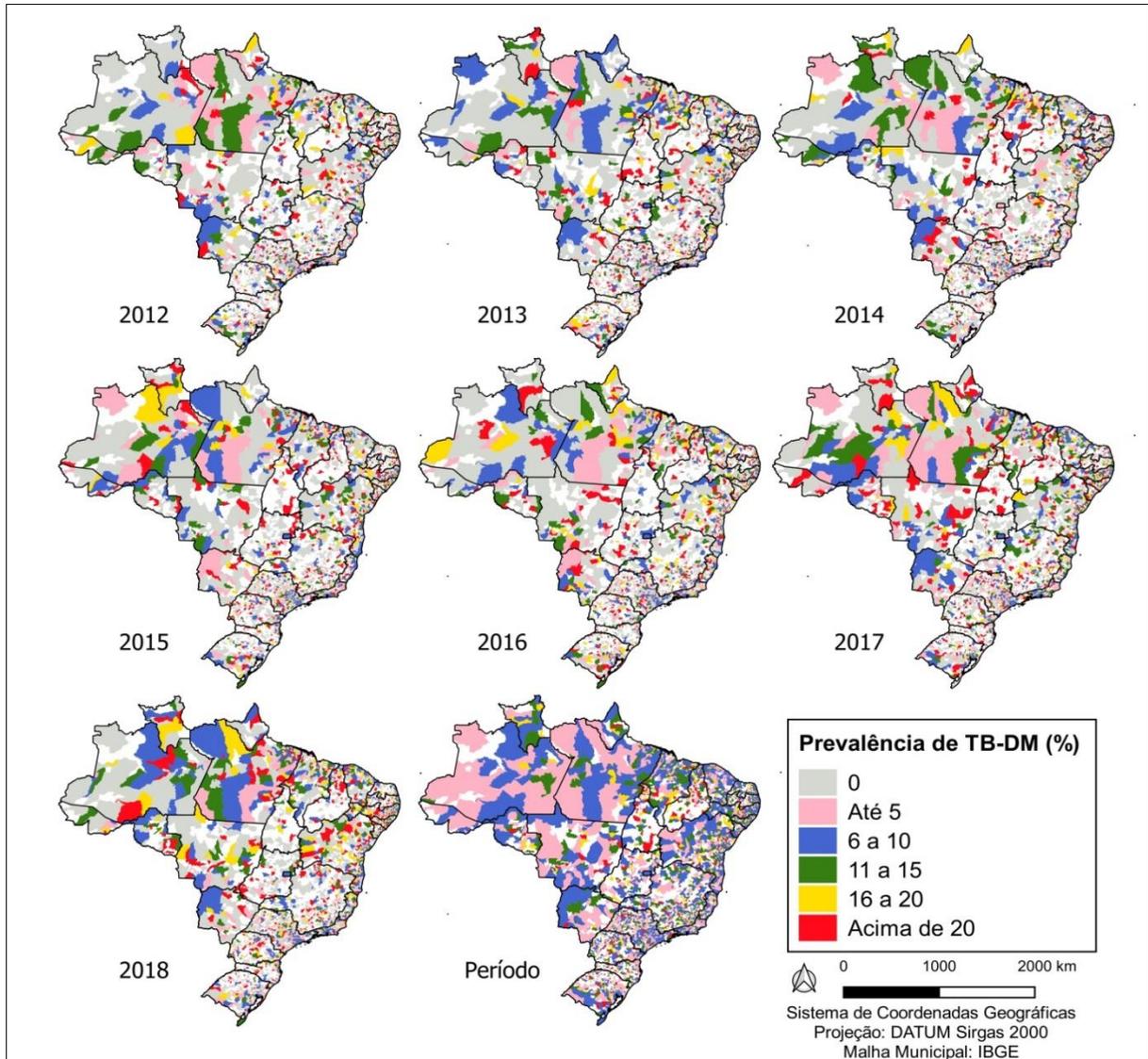
Financiamento.

VMSS foi bolsista de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Conflito de interesses.

Nada declarado pelos autores.

Figura 1 – Distribuição espacial da prevalência da comorbidade tuberculose e diabetes mellitus (TB-DM) no Brasil, 2012-2018*.

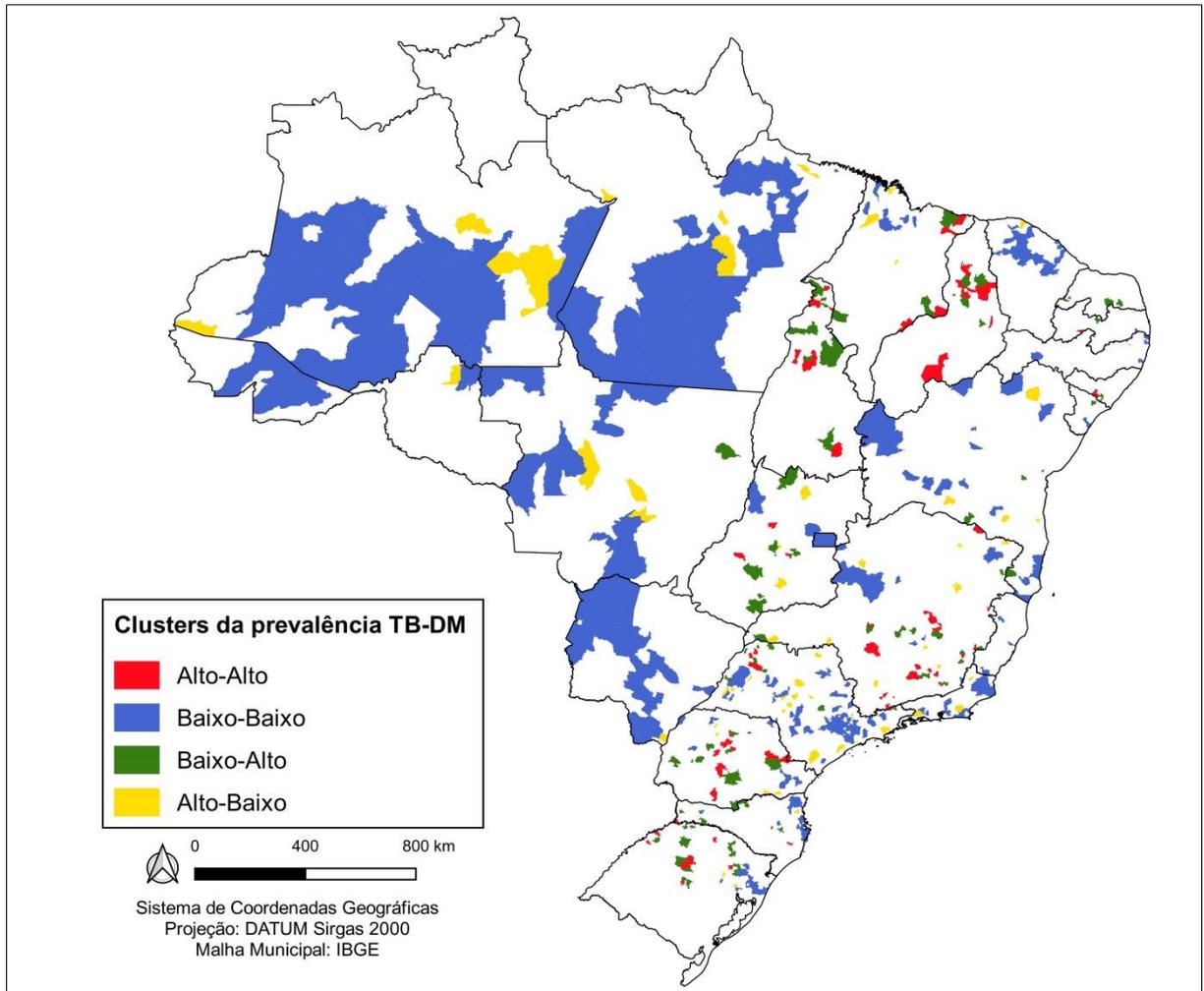


Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do SINAN (2012-2018).

*Dados de 2015 a 2018 sujeitos a revisão.

Obs.: espaços em branco nos mapas referem-se a municípios em que não houve notificação de casos de TB.

Figura 2 – Cluster Map da prevalência da comorbidade TB-DM no Brasil, 2012-2018.



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do SINAN (2012-2018).

Tabela 1 – Comparação dos modelos de regressão a partir do R^2 , log da verossimilhança, critério de informação de Akaike (AIC), critério bayesiano Schwarz (SBC) e índice de Moran I dos resíduos.

Parâmetros	<i>OLS</i>	<i>Spatial Lag</i>	<i>Spatial Error</i>
R^2 *	0,363	0,384	0,421
Log da verossimilhança	-4777,81	-4732,04	-4661,03
AIC**	9567,61	9479,04	9334,07
SBC**	9604,55	9522,13	9371,00
Moran I dos resíduos	0,193	0,075	-0,022

* R^2 : poder explicativo **critério de informação de Akaike ***critério bayesiano Schwarz (SBC)

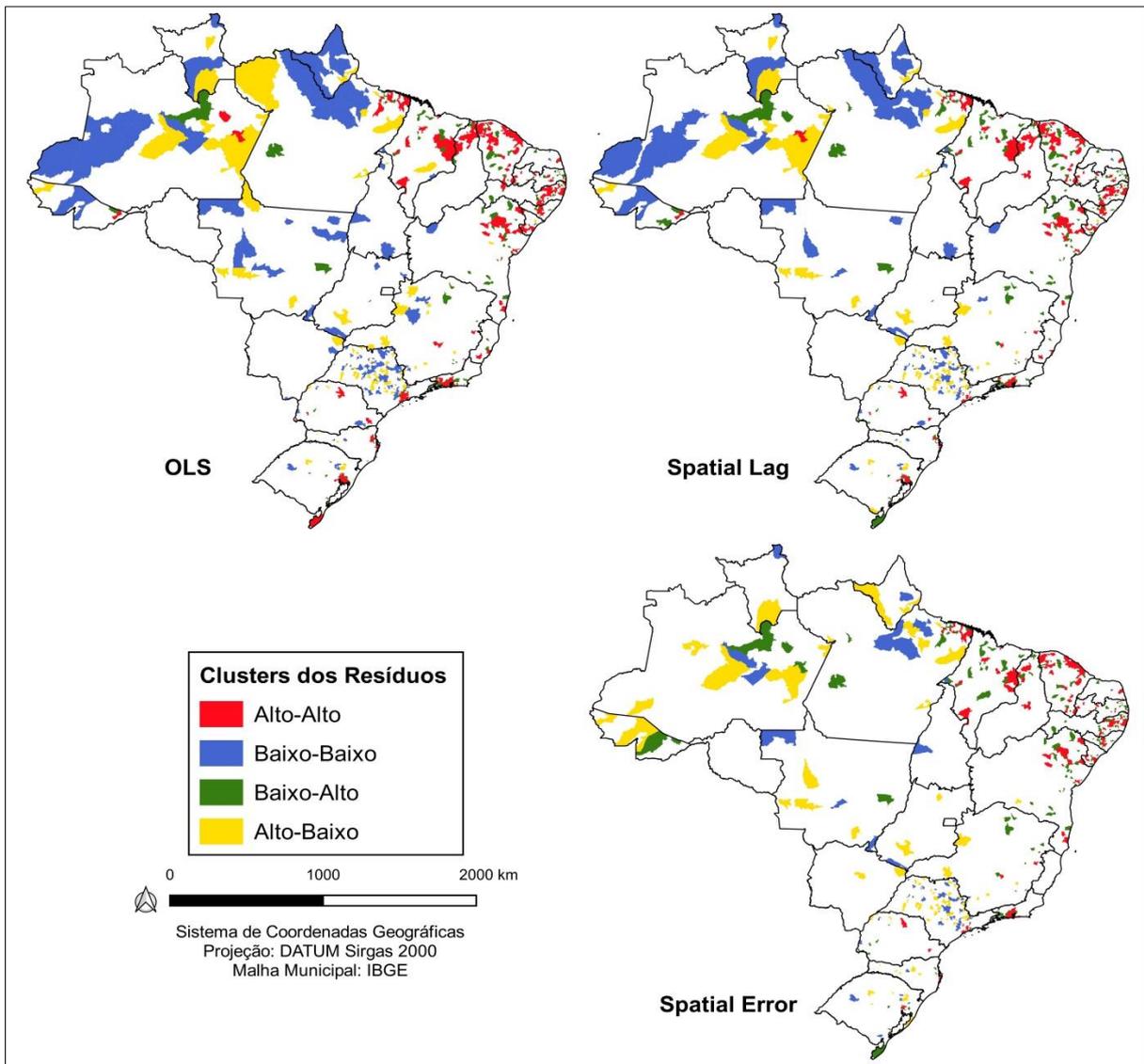
Tabela 2 – Modelo regressão Spatial Error final para o log do número de casos de comorbidade TB-DM nos municípios brasileiros, 2012-2018.

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	p-valor
Cobertura da Atenção Básica	- 0,015	0,001	<0,001
% Densidade > 2*	0,030	0,002	<0,001
% de desemprego de pessoas > 18 anos	0,089	0,005	<0,001
PIB per capita	-2,69349e-006	1,03381e-006	0,009
Renda per capita	0,002	0,0001	<0,001
Lambda*	0,334	0,020	<0,001

*Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório.

**Lambda: coeficiente auto-regressivo.

Figura 3 – Cluster Map dos resíduos dos modelos OLS, Spatial Lag Model e Spatial Error Model.



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do SINAN (2012-2018).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da análise espacial do abandono do tratamento da TB e da comorbidade TB-DM permitiu evidenciar a heterogeneidade e o padrão de distribuição geográfica desses dois desafios ao controle da tuberculose enquanto problema de saúde pública no Brasil. Ratificou-se a necessidade de investigar a ocorrência de agravos à saúde em nível que extrapola o indivíduo (dados agregados), visto que a compreensão da dinâmica espacial oportuniza resposta assertiva.

A partir da compreensão que a TB tem estreita relação com as condições de vida da população, impactando de forma desigual no espaço geográfico, a utilização da metodologia de análise espacial possibilitou a identificação de áreas críticas tanto para o abandono do tratamento, quanto para a ocorrência da dupla-carga TB-DM.

Os resultados apresentados indicam que a proporção de abandono do tratamento da TB no Brasil ainda encontra-se aquém das recomendações da OMS (até 5%), distribui-se heterogeneamente e de maneira não aleatória, com áreas de Alto Risco localizadas, sobretudo, nas regiões Sudeste e Nordeste do país.

Quanto à proporção de TB-DM, o cluster Alto-Alto foi composto, predominantemente, por municípios da região Nordeste, Sudeste e Sul. Ademais, variáveis que influenciaram, em nível municipal, na comorbidade (Cobertura da Atenção Básica, Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório, Percentual de desemprego de pessoas maiores de 18 anos, PIB per capita e Renda per capita relacionaram-se a ocorrência de TB-DM) foram identificadas por meio de regressão espacial.

A comparação desses modelos evidenciou que levar em consideração a dependência espacial pode indicar melhor compreensão do desfecho em relação ao modelo de regressão clássico (não espacial). Nesse estudo, o resultado do modelo final, apresentou melhor ajuste e melhor poder explicativo, demonstrando que o combate à TB exige abordagem dos diversos determinantes sociais de saúde, considerando espaço social em que a população está inserida para que haja controle efetivo da doença.

Elenca-se ainda a necessidade e integração entre os programas da TB e do DM, como já ocorre entre os da TB e do HIV/Aids. Mesmo sendo indicada como a segunda principal comorbidade associada a TB, o DM é subregistrado entre os pacientes com TB – sendo um campo de preenchimento não obrigatório nas fichas de notificação de casos de TB. Deste modo, fundamental que haja um protocolo nacional para rastreamento de DM em pacientes

com TB e que essa informação seja de preenchimento obrigatório no momento da notificação.

A compreensão da dupla-carga desses agravos é fundamental para o planejamento de políticas públicas e definição de estratégias para o controle da TB enquanto problema de saúde pública em território nacional.

Os resultados apresentados reforçam a necessidade de reconhecimento do abandono do tratamento da TB e da comorbidade TB-DM como entraves ao combate da doença no Brasil, onde as desigualdades sociais são mediadoras entre os processos macrossociais e o processo de adoecimento das populações. Esse reconhecimento é imprescindível à construção e execução de políticas públicas integradas ao cotidiano.

Espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir para a melhoria das ações de saúde, fornecendo subsídios para a elaboração de estratégias que visem à redução dos casos de abandono do tratamento e do enfrentamento da sinergia da tuberculose e do DM, por meio do direcionamento de intervenções em áreas de maior risco, apoiando, desse modo, as ações de gestão em saúde pública.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, A. C. L. **Tuberculose e Diabetes Mellitus: abordagens na trajetória espaço-temporal por meio de Revisão Integrativa**. Dissertação (mestrado). São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2014. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7141/tde-15082014-120513/publico/Dissertacao_Anna_Carolina_Alenca_17_02.pdf>. Acesso em: 12 jan 2020.
- ALI, A. O. A.; PRINS, M. H. Patient knowledge and behavioral factors leading to non-adherence to tuberculosis treatment in Khartoum State, Sudam. **Journal of Public Health and Epidemiology**, v. 8, n. p. 316–325, 2016. Disponível em: <<https://academicjournals.org/journal/JPHE/article-full-text-pdf/C6CF7FB61218>>. Acesso em: 24 jan 2020.
- ALMEIDA FILHO; N.; BARRETO, M. L. **Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- ALMEIDA, M. A. **Adesão ao tratamento da tuberculose pulmonar de pacientes atendidos em uma Unidade Básica de Saúde do município da Serra do Espírito Santo**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Saúde da Família). Universidade Aberta do SUS. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/9055>>. Acesso em: 10 jan 2020.
- ALVES, A. T. J. **Análise espacial dos casos de AIDS no Estado do Rio de Janeiro no período 2002-2012**. Tese (Doutorado em Engenharia Biomédica). Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <http://www.peb.ufrj.br/teses/Tese0261_2016_12_20.pdf>. Acesso em: 12 dez 2019.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v.42, suppl.1, p.1-193. 2019. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/D_C_42_S1_2019_UPDATED.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2020.
- ANSELIN, L. **Exploring Spatial Data with GeoDa™: A Workbook**. Centre for Spatially Integrated Social Science. 2005. Disponível em: <<http://www.csiss.org/clearinghouse/GeoDa/geodaworkbook.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2019.
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiol. Serv Saúde**, v.24, n.3, 2015. p. 565-576. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00565.pdf>>. Acesso em 04 mai. 2019.
- BARROSO, H.; MELIÇO-SILVESTRE, A.; TAVEIRA, N. **Microbiologia Médica**. Volume 1. Lidel: Lisboa, 2014.
- BERTOLOZZI, M. R.; TAKAHASHI, R. F.; HINO, P.; LITVOC, M.; FRANÇA, F. O. S. O controle da tuberculose: um desafio para a saúde pública. **Rev Med.**, v.93, n.2, p.83-9. 2014. doi: 10.11606/issn.1679-9836.v93i2p83-89.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Brasília: Ministério da Saúde, v. 47,

n. 13, 2016. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença**. v.50, n.09, 2019b. Disponível em:

<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>>. Acesso em 10 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico – Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas**. v.49. n. 11. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial**, Mar. 2020: Tuberculose 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único**. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília : Ministério da Saúde, 2017b.

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: Ministério da Saúde, 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas. **Dados Epidemiológicos da Tuberculose no Brasil**. 2019a. Disponível em:

<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/APRES-PADRAO-JAN-19-reduzida-novo-padrao.pdf>>. Acesso em 14 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de agravos de notificação – SINAN: funcionamento**. mar. 2016b. Disponível em:

<<http://portalsinan.saude.gov.br/funcionamentos>>. Acesso em: 17 mai. 2019.

CÂMARA, G.; CARVALHO, M. S.; CRUZ, O. G.; CORREA, V. **Análise espacial de áreas**. In: Druck, S.; Carvalho, M.S.; Câmara, G.; Monteiro, A.V.M. (eds). *Análise Espacial de Dados Geográficos*. Brasília, EMBRAPA, 2004.

CAMPOS, R. I.; LUNA NETO, R. T.; LEITE, S. F. P.; SARAIVA, N. B.; LIMA, F. V. F.; FERREIRA, N. B.; BARROSO, M. L. Análise do perfil epidemiológico da tuberculose no município de Iguatu – Ceará. **Caderno de Cultura e Ciência**, v.13, n.1, 2014.

CAMÊLO, E. L.S. et al. Tuberculosis in Brazil: New Cases, Healing and Abandonment in

Relation to Level of Education. **International Archives of Medicine**, v.9, n. 68, p. 1- 9, 2016.

CARNEIRO, G. R. **Análise espacial dos casos de abandono do tratamento da tuberculose**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Recife, 2016.

CONDE, R. D. A. **Uma abordagem metabólica no diagnóstico da tuberculose**. (Dissertação) Mestrado em Ciências Biomédicas. Universidade Nova de Lisboa – Instituto de Higiene e Medicina Tropical: Lisboa, 2016.

COSTA, K. B.; SILVA, C. E. F.; MARTINS, A. F. Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com tuberculose na cidade com a maior incidência da doença no Brasil. **Endocrinology And Metabolism**, v. 34, n. 1, p. 40-46, 2014.

COUTO, D. S. et al. Fatores determinantes para o abandono do tratamento da tuberculose: representações dos usuários de um hospital público. **Saúde em Debate**, v. 38, n. 102, p. 572–581, 2014.

CRUBÉZY, E.; LUDES, B.; POVEDA, J. D.; CLAYTON, J.; CROUAU-ROY, B.; MONTAGNON, D. Identification of Mycobacterium DNA in an Egyptian Pott's disease of 5,400 years old. **C R Acad Sci III**, v.321, n.11, p.941-51. 1998.

DANIEL, T. M. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? **Int J Tuberc Lung Dis**, v.4, n.5, p. 395-400. 2000.

DONOGHUE, H.D. Paleomicrobiology of human tuberculosis. **Micro Spectr.**, v.4, n.4, p.113-30. 2016.

DRUCK, S; CARVALHO, M.S; CÂMARA, G; MONTEIRO, A.M.V. **Análise espacial de dados geográficos**. Embrapa: 2004, pp. 206.

ERAM, U.; NAWAB, T.; KHALIQUE, N. Patients Knowledge and Attitude towards Tuberculosis in a Rural Setting in Aligarh. **International Journal of Pharmaceutical Science Invention**, v. 5, n. 71, p. 31–34, nov. 2016.

FERREIRA, D. P.; SOUZA, F. B. A.; MOTTA, M. C. S. Abandono de tratamento anterior e caso de tuberculose multidroga resistente em uma instituição terciária na cidade do Rio de Janeiro. **Rev Fun Care Online.**, v.11, n.4, p. 962-967. 2019.

FERREIRA, T. F. **Análise espaço-temporal da tuberculose em indígenas no Brasil**. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

GARRIDO, M. S. et al. Factors associated with tuberculosis treatment default in a endemic area of the Brazilian Amazon: a case control-study. **Plos One**, v. 7, n. 6, 2012.

GERSZTEN, E.; ALLISON, M. J.; MAGUIRE, B. Paleopathology in South American mummies: a review and new findings. **Pathobiology**, v.79, p.247–256. 2012.

- GUPTAN, A.; SHAH, A. Tuberculosis and diabetes: an appraisal. **Indian J Tuberc.**, v.47, p.2–8. 2000.
- HAAK, W.; BALANOVSKY, O.; SANCHEZ, J.; KOSHEL, S.; ZAPOROZHCHENKO, V. Ancient DNA from European early Neolithic farmers reveals their near eastern affinities. **PLoS Biol**, v.8, n.11, p.e1000536. 2010.
- HARLING, G.; CASTRO, M. C. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. **Health & Place**, v. 25, p. 56-67, 1/2014 2014.
- HENSEL, R. L.; KEMPKER, R. R.; TAPIA, J.; OLADELE, A.; BLUMBERG, H. M.; MAGEE, M. J. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v.20, n.1, p.71–8, 2016.
- HERSHKOVITZ, I.; DONOGHUE, H. D.; MINNIKIN, D. E.; MAY, H.; LEE, O. Y. C.; FELDMAN, M. et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. **Tuberculosis**, v. 95, sup. 1, p.122-6. 2015.
- HILLSON, R. Tuberculosis and Diabetes. **Pract Diabetes**, v.34, n.5, p.149-50, 2017.
- HINO, P. et al. Distribuição espacial de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto (SP). **Ciênc Saúde Coletiva**, v.16, p.1289-1294, 2011.
- HOGAN, A. B.; JEWELL, B. L.; SHERRARD-SMITH, E.; VESGA, J. F.; WATSON, O. J.; WHITTAKER, C. et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet*, v.8, n.9, p.e1132-e1141. 2020. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30288-6.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo 2010**. 2010.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Conheça as cidades e estados do Brasil**. 2020. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/>>. Acesso em 12 ago 2020.
- INTERNACIONAL COUNCIL OF NURSES (ICN). **Linhas de orientação para enfermeiros no cuidado e controlo da tuberculose e da tuberculose multirresistente**. Genebra: Suíça, 2008.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas**. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas: Ninth edition 2019**. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>>. Acesso em 24 mai. 2020.
- JI, Y.; CAO, H.; LIU, Q.; LI, Z.; SONG, H.; XU, D.; TIAN, D.; QIU, B.; WANG, J. Screening for pulmonary tuberculosis in high-risk groups of diabetic patients. **International Journal of Infectious Diseases**, v.93, p.84-89, 2020.
- JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (JHU). **Covid-19 Dashboard**. 2021. Disponível em:

<<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

KULKARNI, P. et al. Positive impact of knowledge about tuberculosis and its treatment on treatment adherence among new smear-positive tuberculosis patients in ward e of Mumbai, Maharashtra, India. **International Journal of Educational and Psychological Researches**, v.2, n.1, p. 26, 2016.

KUMAR NATHELLA, P.; BABU, S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. **Immunology**, v.152, p.13-24, 2017.

LACERDA, C. J. **Análise de dados georreferenciados para se obter a distribuição estatística espacial das vítimas fatais em acidentes de trânsito em Goiânia** Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção e Sistemas). Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de, 2014. Disponível em: <<http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2456/1/Cleber%20Jean%20Lacerda.pdf>>. Acesso em 25 set. 2018.

LIN, Y.; HARRIES, A. D.; KUMAR, A. M. V.; CRITCHLEY, J. A.; VAN CREVEL, R.; OWITI, P.; DLODLO, R. A.; DEJGAARD, A. **Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice**. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2019.

MACIEL, M. S.; MENDES, P. D.; GOMES, A. P.; SIQUEIRA-BATISTA, R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Rev Soc Bras Clin Med**, v.10, n.3, p. 226-30. 2010.

MATOS, P. Uma Nota sobre o Impacto da Corrupção no Endividamento dos Estados Brasileiros. **Rev. Bras. Econ.**, v. 72, n. 2, p. 186-195, 2019.

MEDCALF, A.; ALTINK, H.; SAAVEDRA, M.; BHATTACHARYA, S. (editors). **Tuberculosis: a short history**. Orient BlackSwan, 2013.

NARDI, S. M. T.; PASCHOAL, J. A. A.; PEDRO, H. S. P.; PASCHOAL, V. D. A. SICHIERI, E. P. Geoprocessamento em Saúde Pública: fundamentos e aplicações. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v.72, n.3, p.185-91, 2013. Disponível em: <<http://revistas.bvs-vet.org.br/rialutz/article/view/22284/23728>>. Acesso em: 12 abr. 2019.

NASCIMENTO, C. V. **O desafio do manejo integrado da tuberculose e diabetes mellitus na perspectiva de gestores de saúde**. Dissertação (Mestrado em Saúde e Enfermagem). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.

NIAZI, A. K.; KALRA, S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycaemic control. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, v.11, n.1, 2012.

NICKLISCH, N.; MAIXNER, F.; GANSLMEIER, R.; FRIEDERICH, S.; DRESELY, N.; MELLER, H.; ZINK, A.; ALT, K. W. Rib lesions in skeletons from early Neolithic sites in central Germany: on the trail of tuberculosis at the onset of agriculture. **Am J Phys Anthropol**, v.149, n.3, p.:391-404. 2012.

NUNES, F. G. Análise exploratória espacial de indicadores de desenvolvimento socioambiental das regiões de planejamento do norte e nordeste goiano. **Ateliê Geográfico**, v. 7, n. 1, 2013.

RAMALHO, W. M.; BARCELLOS, C. Sistemas de Informação Geográfica Aplicada a Análise da Situação de Saúde. In: BRASIL. Ministério da Saúde; Universidade Federal de Goiás. **Asis – Análise da Situação de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. vol. 3, p. 232 a 282.

REIS-SANTOS, B.; LOCATELLI, R.; HORTA, B. L.; FAERSTEIN, E.; SANCHEZ, M. N.; RILEY, L. W.; MACIEL, E. L. Socio-demographic and clinical differences in subjects with tuberculosis with and without diabetes mellitus in Brazil- a multivariate analysis. **PLoS One**, v.8, n.4, p. e62604, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634755/>>. Acesso em 22 fev. 2020.

RIBEIRO, A. C. S. **Fatores associados à tuberculose drogarresistente no estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015**. (Dissertação). Mestrado em Enfermagem – Programa de Pós-graduação em Enfermagem. Universidade Federal do Maranhão: São Luis, 2017. Disponível em: <<https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/2116/2/AndreiaRibeiro.pdf>>. Acesso em 14 mai. 2020.

RIBEIRO, M. A.; ALBUQUERQUE, I. M. N.; PAIVA, G. M.; VASCONCELOS, J. P. C.; ARAUJO, M. A. V. F.; VASCONCELOS, M. I. O. Georreferenciamento: ferramenta de análise do sistema de saúde de Sobral – Ceará. **SANARE**, Sobral, v.13, n.2, p.63-69, 2014. Disponível em: <<https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/583/316>>. Acesso em: 27 mar. 2019.

SANTOS, D. B. **Diabetes mellitus referido e fatores sociodemográficos, clínicos e epidemiológicos em pacientes adultos com tuberculose**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/GCPA-9BAHJ8/1/dinamara_barreto_dos_santos.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2020.

SANTOS, L.; RAIA JUNIOR, A. A. Análise Espacial de Dados Geográficos: A Utilização da Exploratory Spatial Data Analysis – ESDA para Identificação de Áreas Críticas de Acidentes de Trânsito no Município de São Carlos (SP). **Sociedade & Natureza**, v.18, n.35, 2006. p. 97-107. Disponível em: <<http://www.seer.ufu.br/index.php/sociedadennatureza/article/view/9251/5695>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

SANTOS, N. S. G. M.; SANTOS, M. L. S. G.; VENDRAMINI, S. H. F.; VILLA, T. C. S.; RUFFINO-NETO, A.; CHIARAVALLI NETO, F.; LOURENÇÃO, L. G.; WERNECK, A. L. Tuberculose e análise espacial: revisão da literatura. **Cienc. enferm.**, v. 20, n. 2, p. 117-129, 2014. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/cienf/v20n2/art_12.pdf>. Acesso em 17 jun. 2020.

SANT'ANNA, C. C. Vacinação BCG. In: MARCUS, C.; JUSSARA, F.; LIMA, M. (Org.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, v. 1, p. 201-16, 2011.

SASAKIL, N. S. G. M. S. et al. Atrasos na suspeita e no diagnóstico de tuberculose e fatores relacionados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 4, p. 809-823, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18n4/1980-5497-rbepid-18-04-00809.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2020.

SILVA, E. A.; SILVA, G. A. O sentido de vivenciar a tuberculose: estudo sobre representações sociais das pessoas em tratamento. **Physis Rev Saúde Col**, v. 26, n. 4, p. 1233-47, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/physis/v26n4/1809-4481-physis-26-04-01233.pdf>>. Acesso em: 18 jun. 2020.

SILVA, L. L. **A Diabetes em doentes com Tuberculose: Um estudo observacional e retrospectivo em Portugal no período de 2011-2015**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 2019. Disponível em: <<https://run.unl.pt/bitstream/10362/92370/1/RUN%20-%20Disserta%20c3%a7%20de%20Mestrado%20-%20Leandra%20Lopes%20da%20Silva.pdf>>. Acesso em 28 jun. 2020.

SIMET, S. M.; SISSON, J. Alcohol's Effects on Lung Health and Immunity. **Alcohol Rev**, v. 37, n. 2, p. 199–208, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590617/>>. Acesso em: 12 mar. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 14 fev. 2020.

SOUZA, D. C. S. **Análise dos casos de tuberculose com comorbidades em municípios paranaenses no ano de 2013**. (Dissertação) Mestrado em Saúde Pública em Região de Fronteira. Foz do Iguaçu: Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2017. Disponível em: <http://tede.unioeste.br/bitstream/tede/3553/5/D%20c3%a9bora_Christina_Santos_Souza_2017.pdf>. Acesso em 10 fev. 2020.

SULLIVAN, D. O.; UNWIN, D. J. **Geographic Information Analysis**. Hoboken, New Jersey: John Wiley and Sons, 2003.

TSAI, I. F.; KUO, C. P.; LIN, A. B.; CHIEN, M. N.; HO, H. T.; WEI, T. Y. et al. Potential effect of ezetimibe against *Mycobacterium tuberculosis* infection in type II diabetes. **Respirology**, v.22, n.3, p.559-66, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.12948>>. Acesso em: 19 mai. 2020.

WILDNER, L. M.; NOGUEIRA, C. L.; SOUZA, B. S.; SENNA, S. G.; SILVA, R. M.; BAZZO, M. L. Micobactérias: Epidemiologia e diagnóstico. **Rev. Patol. Trop.**, v. 40, n. 3, p. 207-229, jul./set. 2011.

WIN, A. N. et al. Tuberculosis treatment outcomes among retreatment patients registered by private practitioners in Myanmar. **Public Health Action**, v. 2, n. 3, p. 79-81, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463049/>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report**. 2014. Disponível em: <http://www.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf>. Acesso em: 10 jul 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2018**. Geneva: WHO. 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em 22 dez 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report 2019**. Genebra: WHO. 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>>. Acesso em: 18 mai 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report 2020**. Genebra: WHO. 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>>. Acesso em 02 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO report warns global actions and investments to end tuberculosis epidemic are falling far short**. 2016. Disponível em: <<http://who.int/mediacentre/news/releases/2016/tuberculosis-investments-short/en/>>. Acesso em: 18 out 2019.

YORKE, E. et al. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. **Tuberculosis research and treatment**, v. 2017, p. 1702578. 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/trt/2017/1702578/>>. Acesso em: 12 mai. 2020.

ZHANG, S. et al. The experiences of high school students with pulmonary tuberculosis in China: a qualitative study. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2077-y>>. Acesso em: 16 mai. 2020.

APÊNDICE A – ARTIGO 1 (PUBLICADO)

Revista Ciência e Saúde Coletiva

Título:

**ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL, 2012-2018:
tendência e distribuição espaço-temporal**

*ABANDONMENT OF TUBERCULOSIS TREATMENT IN BRAZIL, 2012-2018: trend and
spatiotemporal distribution*

Autores:**VANESSA MOREIRA DA SILVA SOEIRO**

Enfermeira. Doutoranda em Saúde coletiva. Professora Substituta do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Brasil. Orcid: 0000-0002-4299-1637.

E-mail: moreira.vanessa@hotmail.com

ARLENE DE JESUS MENDES CALDAS

Enfermeira. Doutora em Patologia Humana. Professora Titular do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Brasil. Orcid: 0000-0001-7087-8781.

E-mail: ajm.caldas@ufma.br

THAIS FURTADO FERREIRA

Enfermeira. Doutora em Saúde Coletiva. Professora Efetiva do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro – UFMA. Brasil. Orcid: 0000-0003-3841-2919.

E-mail: tatafurtadof@hotmail.com

**ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL, 2012-2018:
tendência e distribuição espaço-temporal**

RESUMO

Estudo ecológico que analisa a tendência e a distribuição espaço-temporal dos casos novos de tuberculose (TB) que abandonaram o tratamento no Brasil, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, no período de 2012 a 2018. Para o estudo da tendência utilizou-se o modelo de regressão linear generalizada de Prais-Winsten e para a análise espacial os índices Global e Local de Moran. A média e a mediana da proporção de abandono do tratamento da TB no Brasil foram de 10,4%. As maiores médias do indicador concentraram-se nas regiões Sudeste ($10,78 \pm 1,38$), Sul ($10,70 \pm 2,94$) e Norte ($10,35 \pm 1,13$), e; nos estados de Rondônia ($14,35 \pm 2,34$), Rio Grande do Sul ($13,60 \pm 4,23$) e Rio de Janeiro ($12,64 \pm 1,73$), apenas Acre e Piauí apresentaram esse indicador abaixo de 5%. No Brasil, houve tendência de estabilidade na proporção do abandono do tratamento da TB, decréscimo nas regiões Norte, Nordeste e Sul e apenas no Distrito Federal houve crescimento. Verificou-se distribuição heterogênea e não aleatória, com cinco capitais compondo o cluster de Alto-Risco. Concluímos que a proporção de abandono do tratamento da TB no Brasil encontra-se acima do aceitável e que a identificação de áreas de alto risco pode contribuir para a elaboração e fortalecimento de ações de controle mais específicas.

Palavras-chave: Tuberculose. Estudos de séries temporais. Análise Espacial.

**ABANDONMENT OF TUBERCULOSIS TREATMENT IN BRAZIL, 2012-2018: trend
and spatiotemporal distribution**

ABSTRACT

Ecological study that analyzes the trend and the spatiotemporal distribution of new cases of tuberculosis (TB) that abandoned treatment in Brazil, notified in the Notifiable Diseases Information System, in the period from 2012 to 2018. For the study of the trend used the Prais-Winsten generalized linear regression model was used and the Moran Global and Local indices for spatial analysis. The mean and median proportion of TB treatment dropout in Brazil was 10.4%. The highest averages of the indicator were concentrated in the Southeast (10.78 ± 1.38), South (10.70 ± 2.94) and North (10.35 ± 1.13), and; in the states of Rondônia (14.35 ± 2.34), Rio Grande do Sul (13.60 ± 4.23) and Rio de Janeiro (12.64 ± 1.73), only Acre and Piauí showed this indicator below 5%. In Brazil, there was a tendency towards stability in the proportion of abandonment of TB treatment, a decrease in the North, Northeast and South regions and only in the Federal District there was growth. There was a heterogeneous and non-random distribution, with five capitals comprising the High-Risk cluster. We conclude that the proportion of TB treatment abandonment in Brazil is above what is acceptable and that the identification of high-risk areas can contribute to the elaboration and strengthening of more specific control actions.

Keywords: Tuberculosis. Time series studies. Spatial Analysis.

INTRODUÇÃO

O abandono do tratamento é um dos entraves ao controle da tuberculose (TB), visto que colabora para a continuidade da cadeia de transmissão, pois os indivíduos que não aderem satisfatoriamente à terapia medicamentosa continuam sendo fonte de contágio. Implica ainda em resistência farmacológica, postergação da cura, onera o tratamento, aumenta a duração e a gravidade da doença, eleva as taxas de mortalidade além de ter importante impacto econômico – tanto para os usuários, quanto para o sistema de saúde¹⁻⁴.

A proporção do abandono do tratamento varia entre países e suas populações⁵. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, a Europa e as Américas apresentaram elevadas taxas de insucesso no seguimento dos casos de TB (16%) em virtude das também elevadas proporções de abandono da terapêutica, esta última região com proporção de abandono do tratamento em torno de 8%⁶⁻⁷. Na estratificação dos países de baixa e alta carga de TB das Américas, o abandono da terapêutica varia de 2,6% naqueles a 9,1% nestes⁸.

No Brasil, embora o tratamento seja assegurado por meio de políticas públicas de saúde e disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em 2010, estimava-se em 9% a proporção de abandono do tratamento da doença no país. Em 2014, houve variação de 2,8 a 15,9% entre os estados brasileiros, sendo o preconizado como aceitável, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que este indicador seja menor ou igual a 5%⁸.

Frente a esta problemática, ao longo das últimas décadas, a comunidade científica concentrou seus estudos na análise dos fatores associados à interrupção da terapêutica anti-TB, com enfoque nas características individuais dos que convivem com a doença e na dinâmica do funcionamento e organização dos serviços de saúde sob a ótica dos riscos individuais. Encontra-se mais frequentemente na literatura estudos que relacionam incidência,

mortalidade e espacialidade⁹⁻¹².

Esse enfoque, impulsionado, sobretudo, pela OMS, forneceu valiosas informações para identificação dos indivíduos com maior risco de não adesão ao tratamento (pessoas em situação de rua, usuários de drogas ilícitas, apenados e indígenas, por exemplo), e permitiu direcionar ações a essas populações. Entretanto, tal abordagem parece não ter sido suficiente para a redução do abandono do tratamento a valores até 5%, como estabelecido pela OMS, especialmente por não observar a heterogeneidade da distribuição deste desfecho desfavorável no contexto espacial¹³.

Nesse interim, as abordagens espaciais e temporais são valiosas para compreensão da dinâmica, da distribuição e do risco de doenças e agravos a elas relacionados, com destaque à tuberculose, bem como suas variações ao longo do tempo¹². Possibilita, ainda, a identificação de áreas e grupos mais vulneráveis ao abandono do tratamento anti-TB e possibilita o planejamento de ações de controle e prevenção nos aglomerados de risco¹⁴.

Em virtude da persistência da TB como problema de saúde pública, das fragilidades enfrentadas em sua prevenção e controle, bem como a magnitude dos impactos decorrentes do abandono do tratamento e a necessidade de sua redução, tornam-se indispensáveis avaliações levando-se em consideração o tempo e o espaço. Isto favoreceria a compreensão da dinâmica do abandono do tratamento, a elaboração e implementação de políticas públicas estratégicas e medidas de controle alinhadas à realidade situacional^{15,16}.

Nessa perspectiva, tem-se como objetivo analisar a tendência e a distribuição espaço-temporal do abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, no período de 2012 a 2018.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se estudo ecológico dos casos novos de TB que abandonaram o tratamento, notificados no período de 2012 a 2018 no Brasil. Utilizou-se como unidade de análise no estudo de tendência o Brasil, suas regiões e Unidades Federativas (UF) e para a distribuição espaço-temporal, os municípios.

O Brasil, situado na América do Sul, é o quinto país do mundo em extensão territorial, possuindo 8.514.876 km². Sua população de 190.732.694 habitantes convive com situação de endemicidade da tuberculose no país. Quanto à sua organização político-administrativa, possui vinte e sete UF, cinco Regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e 5.570 municípios^{17,18}.

Foram incluídos no estudo todos os casos novos de TB, em todas as formas clínicas, notificados durante o período de 2012 a 2018 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Visando reduzir o viés introduzido nas tendências temporais pelo atraso na notificação, o ano de 2018 foi o último ano considerado neste estudo.

Considerou-se caso novo todo “caso de tuberculose ativa que nunca utilizou medicamento antituberculose ou o utilizou por menos de 30 dias” e abandono de tratamento o indivíduo que fez “uso de medicamento por 30 dias ou mais e interrompeu o tratamento por 30 dias consecutivos ou mais”¹⁹. Foram excluídos os casos que não apresentavam identificação do município de residência (o que inviabilizaria a espacialização); aqueles com encerramento do tipo cura, óbito, mudança de diagnóstico, tuberculose drogarresistente (TBDR), mudança de esquema, branco/ignorado e falência; e os casos de TB cujo tipo de entrada foi recidiva, reingresso após abandono, não sabe, transferência e pós-óbito. Os dados foram coletados em maio de 2019 por meio do Sinan, disponibilizado de maneira *online* e gratuita.

A análise fora iniciada com o cálculo da proporção de abandono de tratamento da

TB dividindo-se o número de casos novos de TB encerrados como abandono de tratamento, por ano de diagnóstico, pelo número de casos novos de TB notificados, por ano de diagnóstico, sendo o resultado multiplicado por 100.

No estudo de tendência, utilizou-se o modelo de regressão linear generalizada de Prais-Winsten. A variação total, do período, foi calculada como a diferença, do valor da proporção de 2012 com a de 2018, considerando-se a existência de tendência quando o valor de p foi $\leq 0,05$. A tendência foi considerada crescente quando o coeficiente de regressão foi positivo, decrescente quando o coeficiente foi negativo e estável quando o coeficiente de regressão não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$).

Para a análise espacial, inicialmente criou-se a matriz de vizinhança entre os 5.570 municípios brasileiros com o objetivo de comparar a similaridade dos atributos geográficos em feições vizinhas. Estabeleceu-se como critério de vizinhança a contiguidade. Neste estudo, adotou-se a matriz de vizinhança do tipo Rook, de primeira ordem, pois foi a que capturou o máximo de dependência espacial, ou seja, que gerou mais alto valor do Índice de Moran Global significativo. A matriz de vizinhança em questão apresentou uma média de 5,76 ($\pm 0,21$) vizinhos por município. Apenas dois municípios não apresentaram vizinhos, sendo eles: Fernando de Noronha (PE) e Ilhabela (SP).

Para observar a existência de autocorrelação espacial, calculou-se o Índice de Moran Global (I), que varia de -1 a +1. Os valores positivos indicam correlação direta, os negativos denotam correlação inversa e o zero indica ausência de autocorrelação. O índice foi validado através do teste de pseudosignificância, com 9.999 permutações²⁰.

Em seguida, calculou-se o Índice Local de Moran (Ii) para delimitação de *clusters* de abandono do tratamento da TB. Para tal, considerou-se como ponto de corte a média da proporção de abandono do tratamento da TB nos 5.570 municípios para cada ano e para o período.

O *cluster* de Alto Risco foi formado pelos municípios que apresentaram alta proporção de abandono de tratamento da TB e eram cercados por municípios que também apresentaram altas proporções, acima da média (padrão de autocorrelação denominado de Alto-Alto). Inversamente, foram considerados como pertencentes ao *cluster* de Baixo Risco aqueles municípios que apresentaram proporção de abandono abaixo da média e eram cercados por municípios que também apresentaram baixas proporções de abandono de tratamento da TB (padrão de autocorrelação denominado de Baixo-Baixo)²¹. Os municípios com padrão de autocorrelação Baixo-Alto e Alto-Baixo não foram considerados *clusters* e sim, zonas de transição.

O cálculo dos índices de autocorrelação espacial global e local foi realizado no GeoDa, versão 1.10 e a construção dos mapas temáticos foi feita no software QGis, versão 3.8.1. A projeção cartográfica correspondeu ao Sistema de Coordenadas Geográficas Datum SIRGAS 2000 e malha municipal foi obtida no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, atualização de 2018.

Em virtude da utilização de dados secundários de domínio público, não se fez necessária a apreciação deste estudo por comitês de ética em pesquisa, conforme o artigo 1º, em seu parágrafo único, da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

No período de 2012 a 2018 foram notificados 496.764 casos novos de TB no Brasil. Destes, 52.249 (10,51%) tiveram encerramento tipificado como abandono de tratamento. Por ano, em média, 7.464 casos novos abandonaram o tratamento da TB, sendo a média e a mediana da proporção de abandono do tratamento da tuberculose no período igual a 10,43% e 10,42%, respectivamente. A maior proporção foi observada em 2013 (13,28%) e a menor em 2017 (9,31%) (Tabela 1).

Na análise por regiões, observaram-se maiores médias das proporções nas regiões Sudeste ($10,78 \pm 1,38$), Sul ($10,70 \pm 2,94$) e Norte ($10,35 \pm 1,13$). No que tange as UF, as maiores médias do período foram observadas em Rondônia ($14,35 \pm 2,34$), Rio Grande do Sul ($13,60 \pm 4,23$), Rio de Janeiro ($12,64 \pm 1,73$), Amazonas ($11,93 \pm 1,25$), Ceará ($11,87 \pm 1,31$), Sergipe ($11,84 \pm 2,20$), Goiás ($11,73 \pm 1,71$) e Mato Grosso do Sul ($11,25 \pm 1,94$). Destaca-se o fato de que apenas dois estados apresentaram médias da proporção do abandono abaixo de 5% entre 2012 e 2018: Acre ($2,46 \pm 0,71$) e Piauí ($4,85 \pm 1,07$) (Tabela 1).

Houve estabilidade na proporção do abandono do tratamento da TB no Brasil no período estudado. Na análise das regiões, Norte, Nordeste e Sul apresentaram tendência decrescente, com taxas de variação de -2,69%, -4,36% e -8,86%, respectivamente. As demais Regiões, a exemplo do Brasil, mantiveram tendência estável (Tabela 2).

Das vinte e sete UF, oito apresentaram tendência decrescente no período, observando-se declínio mais acentuado nos estados do Amapá (-12,91%), Minas Gerais (-12,00) e Rio Grande do Sul (-10,60%). No Distrito Federal houve crescimento da proporção do abandono do tratamento (9,39%) e nas demais UF as tendências mantiveram-se estáveis (Tabela 2).

O percentual de municípios com proporção de abandono acima dos 5% variou de 22,3% em 2013 a 16,6% em 2016 e 2017. Convém ressaltar que a maioria dos municípios apresentou proporção de abandono do tratamento $\leq 5\%$. (Figura 1).

Na série histórica analisada, o percentual de municípios que apresentou proporção de abandono do tratamento da TB superior a 50% foi: 1,8 (2012), 2,1% (2013), 1,4% (2014), 1,3% (2015), 1,2% (2016) e 0,9% (2017 e 2018). Dentre estes, requer especial destaque os municípios em que todos os casos novos abandonaram o tratamento (84 em 2012; 94 em 2013; 65 em 2014; 66 em 2015; 58 em 2016; 46 em 2017 e 2018, e; 17 no período). Tais municípios concentraram-se, sobretudo, nas regiões Sudeste e Nordeste.

Os casos de abandono de tratamento da TB se distribuíram de forma heterogênea nos municípios brasileiros e estes não ocorreram de forma aleatória, existindo autocorrelação espacial positiva em todos os anos (índice de Moran Global acima de 0, $p\text{-valor} \leq 0,05$) (Tabela 3).

Na análise espacial, foram identificados dois aglomerados estatisticamente significantes, um de Alto Risco (*cluster* alto-alto) e outro de Baixo Risco (*cluster* baixo-baixo) e duas zonas de transição com padrão Baixo-Alto e Alto-Baixo. Nos anos de 2012, 2013, 2015, 2017 e 2018 não se registrou padrão de Baixo Risco (Tabela 3 e Figura 2).

Na análise anual do *cluster* de Alto Risco para o abandono do tratamento da TB, observou-se variação tanto no número de municípios que o compunha (41 a 60) quanto na média da proporção de abandono do tratamento da TB observada nestes (18,41 a 34,69%). A maioria dos municípios desse *cluster* pertencia a estados da região Sudeste (Minas Gerais e São Paulo) (Tabela 3 e Figura 2).

O *cluster* de Alto Risco do período (2012-2018) foi formado pelo agrupamento de 163 municípios com média da proporção de abandono do tratamento igual a 16,85%, localizados em alguns estados do Nordeste (Rio Grande do Norte, Maranhão e Paraíba), mas principalmente na Região Sudeste (Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo). Na região Norte, os municípios localizados no Tocantins, Pará e Amazonas compuseram este aglomerado e na região Centro-Oeste os municípios dos estados de Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Destaca-se que cinco capitais fizeram parte do *cluster* Alto-Alto do período: Manaus (AM), Palmas (TO), Rio de Janeiro (RJ), Goiânia (GO) e Campo Grande (MS) (Tabela 3 e Figura 2).

O *cluster* anual de Baixo Risco para o abandono do tratamento da TB fora formado somente nos anos de 2014 e 2016, com médias da proporção de abandono da terapêutica igual a 5,62% e 4,02%, respectivamente. Quanto à localização deste *cluster*, em

2014 eram municípios pertencentes aos estados da Bahia e Minas Gerais e, em 2016, Rondônia, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Goiás. Ademais, o *cluster* de Baixo Risco do período foi formado por 289 municípios, com média da proporção de abandono do tratamento de 0,72%, localizados, sobretudo, nas regiões Sul (131 municípios), Nordeste (88 municípios) e Sudeste (51 municípios) (Tabela 3 e Figura 2).

As zonas de transição (Baixo-Alto e Alto-Baixo) distribuíram-se por todas as regiões do país, na análise anual e do período estudado (2012-2018).

DISCUSSÃO

Estudar a tendência e a distribuição espacial do abandono do tratamento da tuberculose no Brasil é um grande desafio em virtude de sua ampla área geográfica. Desta forma, apresentamos nossos dados utilizando variadas unidades de análise (Brasil, suas regiões, as UF e os municípios) o que permitiu uma melhor observação do fenômeno estudado. Os resultados deste estudo mostram a magnitude das elevadas proporções de abandono da terapêutica antituberculosa no país. Denotam ainda que o abandono do tratamento distribuiu-se heterogeneamente e de forma não aleatória, com existência de áreas de Alto Risco concentradas, sobretudo, na região Sudeste do Brasil.

Através do estudo temporal, detectamos que a proporção de abandono do tratamento da TB no Brasil foi de 10,4%, para o período (2012-2018), e na análise de tendência o comportamento deste indicador foi classificado como estável. Todavia, este valor é duas vezes maior que o percentual preconizado como aceitável pela OMS¹⁸ e não se restringe somente ao cenário do país como um todo, visto que regiões e a maioria das UF também apresentaram medianas e médias percentuais em torno dos 10% e estabilidade.

Dados de 2003 apontavam que a taxa média de abandono do tratamento era de 12% no país²². Há dez anos, este indicador correspondia a 9,8%, com diferenças observadas

entre as regiões²³. Chama atenção que mesmo com a implementação de políticas públicas e estratégias de controle, como o tratamento diretamente observado (TDO), a proporção manteve-se constante no país, revelando que as ações desenvolvidas necessitam ser reavaliadas – sobretudo nos grupos e localidades de risco para o abandono. A manutenção de elevadas proporções de abandono no país reforça a perspectiva de incremento da transmissibilidade, do aumento dos custos do tratamento, da morbimortalidade e da resistência à terapêutica.

Quanto às UF, em oito observou-se tendência decrescente do indicador. Atribui-se a redução primeiramente à publicação do Plano Estratégico de Controle da Tuberculose 2007-2015 e posteriormente ao Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil^{24,25}. Este último elencando ações e serviços efetivos que visavam à melhoria dos indicadores epidemiológicos e operacionais relacionados à doença. Todavia, nossos achados indicam cenário de redução sem alcance da meta estabelecida, o que realça a necessidade de implementar novas estratégias. Adversamente, o Distrito Federal (DF) apresentou crescimento do indicador. Achados de um estudo, realizado com dados do período de 2005 a 2016, indicaram que na referida unidade federativa houve queda na proporção de casos encerrados por cura e aumento do abandono do tratamento, impactando sobremaneira na manutenção da cadeia de transmissão. Investigar os motivos para a piora da proporção de abandono do tratamento é fundamental para a mudança de cenário no DF²⁶.

No período, os estados do Acre e Piauí atingiram a meta de até 5% da proporção de abandono. A literatura afirma que o abandono do tratamento possui intrínseca relação com a taxa de mortalidade por TB, sendo um dos principais fatores que interferem negativamente no óbito. Sabe-se ainda que o coeficiente de mortalidade por TB revela, indiretamente, as fragilidades nos serviços assistenciais prestados, bem como falhas na busca ativa de pessoas com a doença e na identificação dos contatos a serem examinados^{27, 28}. Ressalta-se que os

estados do Acre e Piauí também apresentam baixos coeficientes de mortalidade: 1,6/100 mil hab. e 1,7/100 mil hab., respectivamente¹⁸. Desta feita, conjectura-se que os dois estados apresentam aspectos positivos em seus serviços de saúde que contribuem para a manutenção do percentual de abandono dentro do preconizado. O conhecimento destas fortalezas é fundamental para a reorganização das ações em nível nacional.

Os mapas temáticos evidenciaram pouca variabilidade na distribuição da proporção de abandono do tratamento da tuberculose. Comparando-se o mapa de distribuição espacial e temporal com os dados de tendência, visualiza-se a constância do indicador estudado, não havendo modificações tão representativas no País.

Nossos achados evidenciaram que o percentual de municípios com abandono acima de 50% reduziu ao longo da série histórica, com especial destaque para os municípios com 100% de abandono da terapêutica antituberculosa. Contudo, vale lembrar que a doença é transmissível e uma pessoa que abandona o tratamento pode contaminar, em média, 10 a 15 pessoas por ano. Pensando-se no contexto comunitário, isto implica na perpetuação da cadeia de transmissão da doença, na elevação de indicadores de morbidade e mortalidade, além de gerar custos adicionais ao sistema de saúde, impactando negativamente na saúde pública²⁹.

Quanto ao Índice de Moran Global, observou-se significância estatística nos sete anos analisados, indicando que houve autocorrelação espacial do abandono do tratamento. Os clusters de Alto Risco e a distribuição das maiores proporções de abandono do tratamento da TB convergiram geograficamente, tendo maior representatividade em estados das Regiões Sudeste e Nordeste.

Nossos achados assemelham-se a outros estudos que também evidenciaram proporções de abandono superiores a 5% em municípios dessas regiões^{16,27,30-38}. Historicamente, a ocorrência de TB tem sido relacionada às condições de vida da população e à organização espacial das cidades³⁵. Autores afirmam que áreas integradas à economia,

responsáveis pela produção de riqueza e/ou reprodução de desigualdades, onde há concentração de indivíduos com condições de vida e de trabalho ruins, bem como maior exposição a vulnerabilidades sociais, como é o caso de ambas as regiões, tendem a ter maior incidência da doença e conseqüentemente, maior risco de abandono da terapêutica^{27, 38, 39}.

Nossos achados mostram que em Sergipe houve tendência decrescente da proporção de abandono no período de 2012 a 2018, diferindo dos achados de um estudo realizado no referido estado, que demonstrou estabilidade do indicador no período de 2001 a 2016¹². Essa diferença certamente se deve ao recorte temporal utilizado na pesquisa, uma vez que incluir um quantitativo maior de anos a serem analisados na série histórica tende a aumentar a variação da proporção de abandono do tratamento entre o ano inicial e final.

Classificamos como alarmante a presença de cinco capitais no cluster de Alto Risco. Segundo o Ministério da Saúde, o percentual de abandono do tratamento da TB nas capitais é elevado, apenas Macapá (4,8%) e Rio Branco (0,0%) apresentaram proporções abaixo do preconizado em 2018, havendo nas demais sedes administrativas estaduais importante variação do indicador: 6,6%, em Belém a 21,6% em Aracaju¹⁸.

Ademais, nas capitais há, em geral, a maior densidade populacional dos estados e os serviços de saúde apresentam-se em maior número (somando-se os três níveis de atenção). Entretanto, alguns autores afirmam que, em virtude da heterogeneidade territorial, localidades mais populosas têm mais dificuldades na assistência aos indivíduos a elas adscritos, enquanto que menores territórios de saúde, com menor população, tendem a ter maior sucesso na manutenção do relacionamento com a comunidade. Tal adversidade vincula-se, possivelmente, à maior demanda por serviços bem como ao maior potencial de transmissibilidade da TB em ambientes mais populosos. Todavia, reitera-se que os contextos sociais e as condições de vida de cada recorte geográfico devam ser considerados com grande relevância¹⁶.

Elenca-se como limitações deste estudo àquelas atinentes a vigilância, a exemplo das subnotificações e as inconsistências das bases de dados utilizadas. Como ponto positivo, destaca-se o pioneirismo em apresentar dados sobre o abandono do tratamento em todos os municípios brasileiros, no mesmo recorte temporal, ampliando a análise outrora estabelecida por meio dos tradicionais boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde ou das Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde e de pesquisas com análise de municípios ou estados de forma pontual.

Em síntese, a proporção de abandono do tratamento da TB no Brasil ainda encontra-se aquém das recomendações da OMS, apresentando estabilidade no período de 2012 a 2018. Há heterogeneidade e distribuição não aleatória, estando as áreas de Alto Risco localizadas, em maior quantidade, nas regiões Sudeste e Nordeste do país.

Espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir para a melhoria das ações de saúde, fornecendo subsídios para a elaboração de estratégias que visem à redução dos casos de abandono do tratamento, por meio do direcionamento de intervenções em áreas de maior risco, apoiando, desse modo, as ações de gestão em saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Basta PC, Marques M, Oliveira RL, Cunha EAT, Resendes APC, Santos RS. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. *Rev Saúde Pública*. 2013; 47(5):854-64. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047004628
2. Tola HH, Karimi M, Yekaninejad MS. Effects of sociodemographic characteristics and patients' health beliefs on tuberculosis treatment adherence in Ethiopia: a structural equation modelling approach. *Infect Dis Poverty*. 2017; 6:167. doi: 10.1186/s40249-017-0380-5
3. Mekonnen HS, Azagew AW. Non-adherence to anti-tuberculosis treatment, reasons and associated factors among TB patients attending at Gondar town health centers, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):691. doi:10.1186/s13104-018-3789-4.
4. Ferreira DP, Souza FBA, Motta MCS. Abandono de tratamento anterior e caso de

- tuberculose multidroga resistente em uma instituição terciária na cidade do Rio de Janeiro. *Rev Fun Care Online*. 2019;11(4):962-967. doi: 10.9789/2175-5361.2019.v11i4.962-967
5. Lin KS. Loss to Follow-Up (LTFU) during Tuberculosis Treatment. In: Bacha U, Rozman U, Turk SS. *Healthcare Access - Regional Overviews*. IntechOpen: 2019. doi: 10.5772/intechopen.81900.
 6. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: 2020.
 7. Pan American Health Organization. *Tuberculosis in the Americas. 2019 Regional Report*. Washington, D.C.: 2020.
 8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose*. *Boletim Epidemiológico* 2015; 46(9).
 9. Santos NSGM, Santos MLSG, Vendramini SHF, Villa TCS, Ruffino-Neto A, Chiaravalloti Neto F et al. Tuberculose e análise espacial: revisão da literatura. *Cienc. enferm.* 2014; 20(2):117-129. doi: 10.4067/S0717-95532014000200012.
 10. Ceccon RF, Maffaccioli R, Burille A, Meneghel SN, Oliveira DLLC, Gerhardt TE. Mortalidade por tuberculose nas capitais brasileiras, 2008-2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017; 26(2):349-358. doi: 10.5123/s1679-49742017000200012.
 11. Queiroz AAR, Berra TZ, Garcia MCC, Popolin MP, Belchior AS, Yamamura M et al. Padrão espacial e tendência temporal da mortalidade por tuberculose. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2018; 26:e2992. doi: 10.1590/1518-8345.2049.2992.
 12. Lima SVMA, Santos AD, Duque AM, Goes MAO, Peixoto MVS, Araujo DC et al. Spatial and temporal analysis of tuberculosis in an area of social inequality in Northeast Brazil. *BMC Public Health*. 2019;19:873. doi: 10.1186/s12889-019-7224-0.
 13. Maciel EMGS, Amancio JS, Castro DB, Braga JU. Social determinants of pulmonary tuberculosis treatment non-adherence in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190578. doi: 10.1371/journal.pone.0190578
 14. Barbosa IR, Costa ICC. Aspectos epidemiológicos da tuberculose no município de Natal. *Rev Enferm UFPI*. 2013;2(2):14-20. doi: 10.26694/reufpi.v2i2.987.
 15. Almeida Filho N, Barreto ML. *Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. 2014. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
 16. Soares MLM, Amaral NAC, Zacarias ACP, Ribeiro LKN. Aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos do abandono do tratamento de tuberculose em Pernambuco, Brasil, 2001-2014. *Epidemiol. Serv. Saude*. 2017; 26(2):369-378. doi: 10.5123/S1679-49742017000200014.
 17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Censo 2010*.

18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. 2019; 50(9).
19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 2017; 2.
20. Anselin L. The Moran scatterplot as an ESDA tool to assess local instability in spatial association. In: Fisher M, Scholten HJ, Unwin, D, editors. Spatial analytical perspectives on GIS. London: Taylor & Francis; 1996. p. 111-126.
21. Câmara G, Carvalho MS, Cruz OG, Correa V. Análise espacial de áreas. In: Druck, S.; Carvalho, M.S.; Câmara, G.; Monteiro, A.V.M. (eds). Análise Espacial de Dados Geográficos. Brasília, EMBRAPA, 2004.
22. Manaus. Programa Municipal de Controle da Tuberculose, Departamento de Atenção Básica, Secretaria Municipal de Saúde, Prefeitura de Manaus. Plano de ação e programação anual 2009. Manaus: Prefeitura de Manaus; 2009.
23. Silva CCAV, Andrade MS, Cardoso MD. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2013;22(1):77-85. doi: 10.5123/S1679-49742013000100008.
24. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. 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: Ministério da Saúde; 2006.
25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
26. Rodrigues OMM, Tauil PL. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose no Distrito Federal (2006 a 2015). *Rev. bras. epidemiol.* 2019; 22: e190055. doi: 10.1590/1980-549720190055.
27. Pinto ML, Silva TC, Gomes LCF, Bertolozzi MR, Villavicencio LMM, Azevedo KMFA et al . Ocorrência de casos de tuberculose em Crato, Ceará, no período de 2002 a 2011: uma análise espacial de padrões pontuais. *Rev. bras. epidemiol.* 2015; 18(2):313-325. doi: 10.1590/1980-5497201500020003.
28. Pereira AGL, Escosteguy CC, Valencia LIO, Magalhães MAFM, Medronho RA. Análise

- espacial de casos de tuberculose e associação com fatores socioeconômicos: uma experiência no município do Rio de Janeiro. *Cad. saúde colet.* 2018;26(2):203-210. doi: 10.1590/1414-462x201800020013.
29. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. 2018;49(11).
30. Nascimento ACC. Esquema terapêutico de dose fixa combinada (RHZE) e o controle da tuberculose em área de elevada carga da doença: município de Santos (SP). 2017. Tese [Doutorado em Ciências]. Universidade de São Paulo.
31. Fusco APB, Arcêncio RA, Yamamura M, Palha PF, Reis AA, Alecrim TFA, et al. Spatial distribution of tuberculosis in a municipality in the interior of São Paulo, 2008-2013. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2017;25:e2888. doi: 10.1590/1518-8345.1064.2888.
32. Borges RM, Silva ABM, Correa CSL, Leite ICG. Perfil epidemiológico da tuberculose nas macrorregiões de saúde do estado de Minas Gerais no período de 2006 a 2016. *HU Revista.* 2018;44(3):333-341. doi: 10.34019/1982-8047.2018.v44.14034
33. Silva MA, Oliveira CDL, Teixeira Neto RG, Camargos PA. Spatial distribution of tuberculosis from 2002 to 2012 in a midsize city in Brazil. *BMC Public Health.* 2016;16:912. doi: 10.1186/s12889-016-3575-y.
34. Rego RT, Assis ASF, Costa RR. Perfil epidemiológico da tuberculose em Juiz de Fora, município prioritário no estado de Minas Gerais. *HU Revista.* 2019;44(3):343-350. doi: 10.34019/1982-8047.2018.v44.14128.
35. Maciel EMGS, Amancio JS, Castro DB, Braga JU. Social determinants of pulmonary tuberculosis treatment non-adherence in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190578. doi: 10.1371/journal.pone.0190578.
36. Silva APSC, Souza WV, Albuquerque MFPM. Duas décadas de tuberculose em uma cidade do Nordeste do Brasil: avanços e desafios no tempo e no espaço. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2016; 49(2):211-221. doi: 10.1590/0037-8682-0065-2016.
37. Silva PF, Moura GS, Caldas AJM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. *Cad. Saúde Pública.* 2014; 30(8): 1745-1754. doi: 10.1590/0102-311X00124513.
38. Santos FGB, Paiva JPS, Araujo EMCF, Leal TC, Souza CDF, Duailibe FT. Tuberculosis in the state of Alagoas: spatial and temporal analysis between 2010 and 2015. *O Mundo da Saúde.* 2019;43(1):129-150. doi: 10.15343/0104-7809.20194301129150.
39. Valente BC, Angelo JR, Kawa H, Baltar VT. A tuberculose e seus fatores associados em

um município da região metropolitana do Rio de Janeiro. Rev. bras. epidemiol. 2019; 22:e190027. doi: 10.1590/1980-549720190027.

Financiamento.

VMSS e TFF foram bolsistas de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Conflito de interesses.

Nada declarado pelos autores.

Tabela 1 – Proporção de abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, regiões e Unidades Federativas, 2012 – 2018*.

Variáveis	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Brasil	10.43	10.42	1.36	13.28	9.31
Região Norte	10.35	10.09	1.13	11.85	8.58
Rondônia	14.35	14.50	2.34	18.22	11.83
Acre	2.46	2.76	0.71	3.28	1.44
Amazonas	11.93	11.73	1.25	13.74	10.01
Roraima	7.56	6.57	2.76	10.91	4.35
Pará	9.68	9.72	1.43	11.53	7.07
Amapá	9.23	9.60	2.92	12.94	3.63
Tocantins	5.98	5.96	1.76	7.84	3.66
Região Nordeste	9.76	9.29	1.15	12.11	8.79
Maranhão	10.00	10.66	1.17	11.10	8.55
Piauí	4.85	4.68	1.07	6.60	3.68
Ceará	11.87	11.50	1.31	13.88	10.35
Rio Grande do Norte	8.56	9.05	1.51	10.64	6.47
Paraíba	10.75	9.48	3.90	18.21	7.19
Pernambuco	10.21	9.26	2.00	13.57	7.88
Alagoas	10.07	9.77	1.94	12.53	6.74
Sergipe	11.84	10.94	2.20	16.49	10.19
Bahia	8.00	7.71	0.82	9.37	7.23
Região Centro-Oeste	10.15	9.57	0.94	11.19	9.16
Mato Grosso do Sul	11.25	11.00	1.94	14.72	9.08
Mato Grosso	9.06	9.12	1.06	10.44	7.74
Goiás	11.73	11.60	1.71	14.36	9.31
Distrito Federal	6.45	6.54	1.53	8.72	4.68
Região Sudeste	10.78	10.39	1.38	13.65	9.61
Minas Gerais	10.42	8.71	3.28	15.63	7.20
Espírito Santo	8.45	7.92	1.26	10.77	6.98
Rio de Janeiro	12.64	12.05	1.73	15.61	11.09
São Paulo	9.80	9.80	1.16	12.10	8.65
Região Sul	10.70	9.92	2.94	16.42	7.79
Paraná	6.31	6.20	1.60	9.14	4.75
Santa Catarina	8.28	8.18	1.21	9.95	6.24
Rio Grande do Sul	13.60	12.03	4.23	21.71	9.16

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do SINAN (2012-2018).

*Dados de 2015 a 2018 sujeitos a revisão.

Tabela 2 - Tendência da proporção de abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, regiões e Unidades Federativas, no período de 2012-2018*.

Variáveis	Coefficiente	p-valor	Tendência	Taxa de variação (%)
Brasil	-0.015875	0.090	Estável	---
Região Norte	-0.0118535	0.045	Decrescente	-2.69
Rondônia	0.0018933	0.704	Estável	---
Acre	0.0112494	0.570	Estável	---
Amazonas	0.0010486	0.931	Estável	---
Roraima	0.0453663	0.065	Estável	---
Pará	-0.0184068	0.014	Decrescente	-4.15
Amapá	-0.0600466	0.006	Decrescente	-12.91
Tocantins	-0.0158757	0.568	Estável	--
Região Nordeste	-0.0193883	0.008	Decrescente	-4.36
Maranhão	-0.0144336	0.087	Estável	---
Piauí	-0.0268416	0.144	Estável	---
Ceará	-0.0058939	0.503	Estável	---
Rio Grande do Norte	0.0013531	0.879	Estável	---
Paraíba	-0.0414533	0.149	Estável	---
Pernambuco	-0.0293478	0.043	Decrescente	-6.53
Alagoas	-0.0293123	0.009	Decrescente	-6.52
Sergipe	-0.0255105	0.039	Decrescente	-5.70
Bahia	-0.0104823	0.083	Estável	---
Região Centro-Oeste	-0.0106052	0.288	Estável	---
Mato Grosso do Sul	0.0064304	0.619	Estável	---
Mato Grosso	-0.0206915	0.005	Decrescente	-4.65
Goiás	0.0051588	0.543	Estável	---
Distrito Federal	0.0389835	0.011	Crescente	9.39
Região Sudeste	-0.0106052	0.288	Estável	---
Minas Gerais	-0.0556737	0.005	Decrescente	-12.00
Espírito Santo	-0.008517	0.506	Estável	---
Rio de Janeiro	-0.0075349	0.432	Estável	---
São Paulo	-0.0057635	0.513	Estável	---
Região Sul	-0.0402964	0.035	Decrescente	-8.86
Paraná	-0.0328906	0.095	Estável	---
Santa Catarina	-0.0056642	0.714	Estável	---
Rio Grande do Sul	-0.0486904	0.021	Decrescente	-10.60

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do SINAN (2012-2018).

*Dados de 2015 a 2018 sujeitos a revisão.

Tabela 3 – Características dos clusters da proporção de abandono do tratamento da tuberculose no Brasil no período de 2012-2018.

	Moran	Alto-Alto		Baixo-Baixo		Baixo-Alto		Alto-Baixo	
	Global*	N**	Média***	N**	Média***	N**	Média***	N**	Média***
2012	0,034	43	26,97	0	---	106	0,18	133	42,68
2013	0,043	58	34,69	0	---	100	0,12	78	43,59
2014	0,056	60	27,29	2	5,62	108	0,08	130	32,09
2015	0,029	55	21,36	0	----	91	0,21	144	36,50
2016	0,024	41	18,41	6	4,02	124	0,06	165	36,06
2017	0,059	51	25,47	0	----	130	0,11	52	33,60
2018	0,051	47	20,97	0	----	96	0,19	135	29,28
Período	0,059	163	16,85	289	0,72	167	0,86	79	17,84

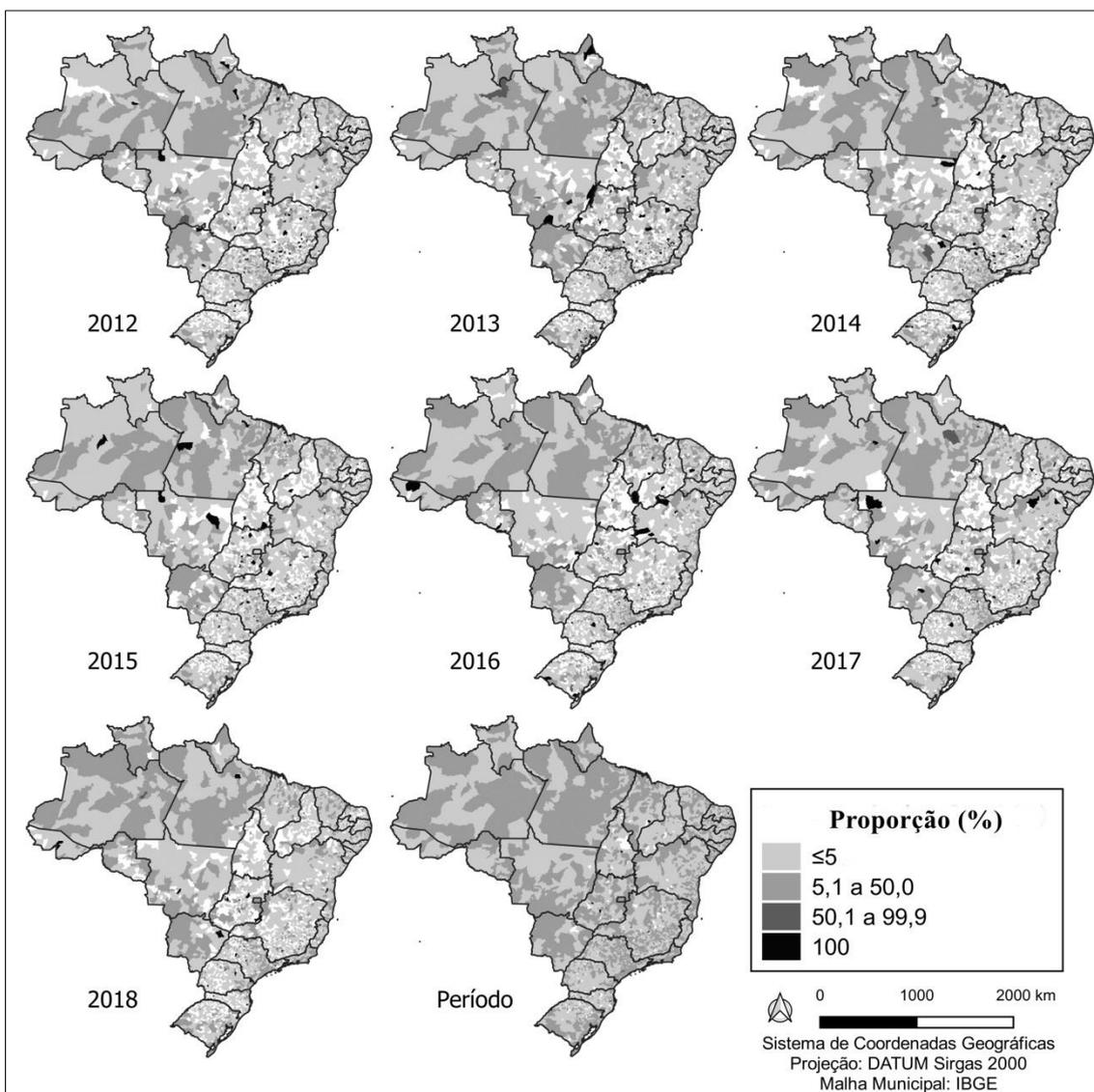
*validado pelo teste de pseudosignificância com 9999 permutações, sendo o p-valor \leq 0,05.

**N = número de municípios no cluster.

***Média = Média da proporção de abandono do tratamento da TB no cluster.

Obs.: dados de 2015 a 2018 sujeitos a revisão.

Figura 1 – Distribuição espacial e temporal da proporção de abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, 2012-2018*.

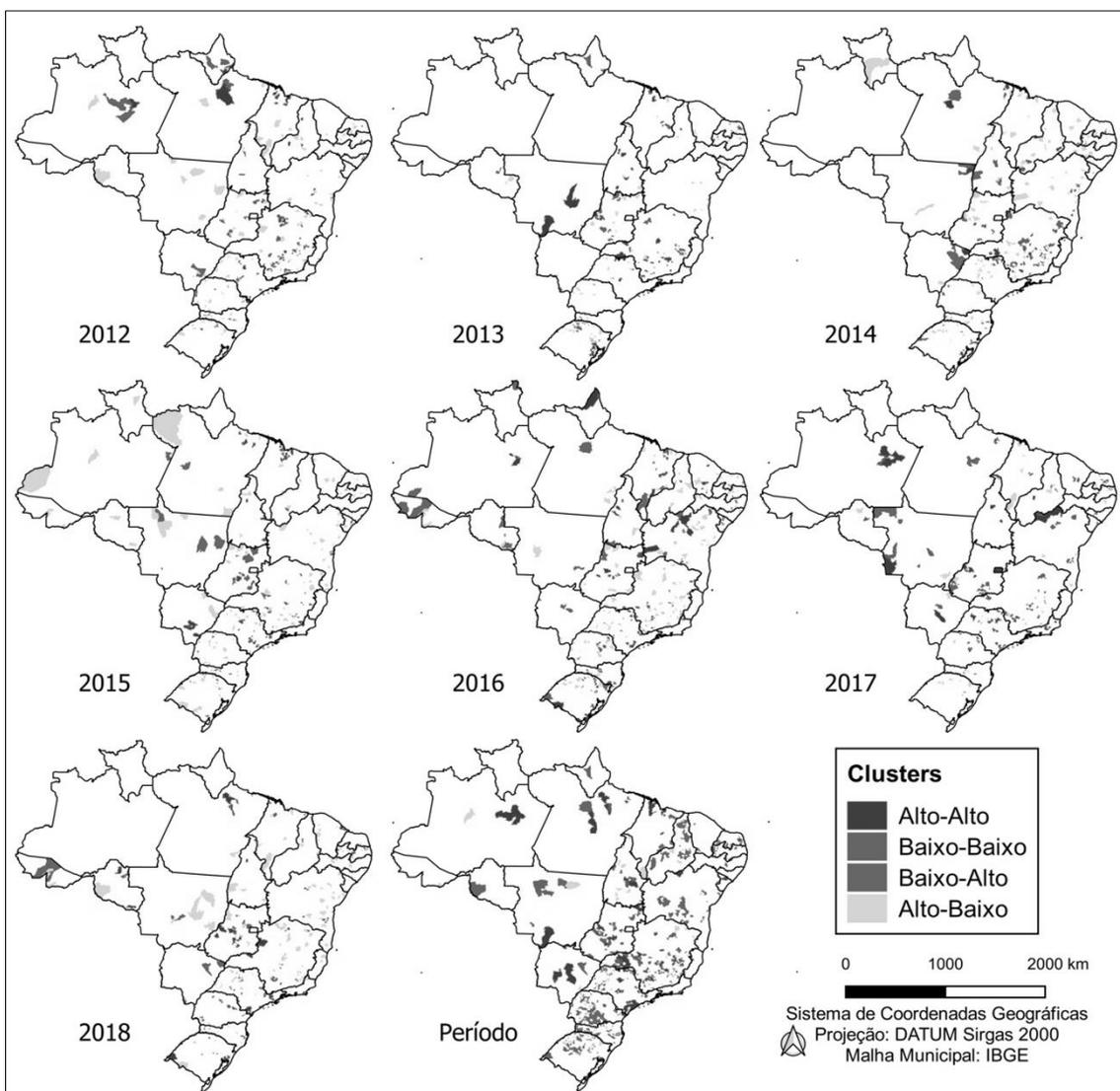


Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do SINAN (2012-2018).

*Dados de 2015 a 2018 sujeitos a revisão.

Obs.: espaços em branco nos mapas referem-se a municípios em que não houve notificação de casos novos de TB, o que inviabilizou o cálculo da proporção de abandono do tratamento.

Figura 2 – Clusters da proporção de abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, anuais e do período 2012-2018*.



Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do SINAN (2012-2018).

*Dados de 2015 a 2018 sujeitos a revisão.

ANEXO B - NORMAS DO PAN AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Instructions for authors

1.1 Objectives and readership

1.2 Contents

1.2.1 Original Research Articles

1.2.2 Reviews

1.2.3 Special Reports

1.2.4 Opinion & Analysis

1.2.5 Brief communications

1.2.6 Current topics

1.2.7 Letters to the editor

1.3 Language

1.4 Guidelines & research protocols

1.5 Ethics

1.6 Conflicts of interest

1.7 Copyright

1.8 Peer review process

1.9 Dissemination

2. GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

2.1 General criteria for manuscript acceptance

2.2 Manuscript specifications

2.3 Formatting requirements

2.4 Title

2.5 Authorship

2.6 Abstract & keywords page

2.7 Body of the article

2.8 Tables & figures

2.9 Submitting the manuscript

2.10 Editing the manuscript

1. GENERAL INFORMATION

1.1 Objectives and readership

The *Revista Panamericana de Salud Pública*/Pan American Journal of Public Health (*RPSP/PAJPH*) is a free, open access, peer-reviewed, published as the flagship scientific and technical publication of the Pan American Health Organization (PAHO), headquartered in Washington, D.C., United States of America.

Its mission is to serve as an important vehicle for disseminating scientific public health information of international significance, mainly in areas related to PAHO's essential mission to strengthen national and local health systems and improve the health of the peoples of the Americas.

To this end, the *RPSP/PAJPH* publishes materials that reflect PAHO's main strategic objectives and programmatic areas: health and human development, health promotion and protection, prevention and control of communicable and chronic diseases, maternal and child health, gender and women's health, mental health, violence, nutrition, environmental health, disaster management, development of health systems and services, social determinants of health, and health equity.

The *RPSP/PAJPH* aims to bridge the gap between policy-makers, researchers, health professionals, and practitioners.

1.2 Contents

The *RPSP/PAJPH* will accept the following contributions for the journal: articles based on original research, reviews, special reports, opinion and analysis, brief communications, current topics, and letters. A brief description of the specific features for each type of contribution is outlined below, and formatting specifications for each type of manuscript are outlined in section 2.

In general, the following contributions will not be accepted for publication: clinical case reports, anecdotal accounts of specific interventions, reports on individual studies intended for publication as a series, noncritical and descriptive literature reviews, manuscripts with substantial overlap or with only minor differences from previous research results, and reprints or translations of articles already published—whether in print or electronically. Exceptions to this general rule will be judged and a determination made on a case-by-case basis.

1.2.1 Original research articles

Original research reports focus on substantive studies conducted on public health topics of interest to the Region of the Americas. Experimental or observational research must follow the IMRAD format (Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion).

1.2.2 Reviews

Systematic reviews of relevant public health priorities and interventions will also be considered.

1.2.3 Special reports

These are reports on research, studies, or projects relevant to the Region of the Americas..

1.2.4 Opinion & analyses

Authoritative opinion papers, reflections, and analyses may be submitted on topics of interest to the public health field.

1.2.5 Brief communications

Brief communications describe innovative—or promising—techniques or methodologies, or detail preliminary research results on topics of special interest to the public health field.

1.2.6 Current topics

These include analysis of current national and regional health initiatives, interventions, and/or epidemiological trends related to diseases and major health problems in the Americas.

1.2.7 Letters to the editor

Clarifications, discussion points, or other comments on content presented in the *RPSP/PAJPH* are welcomed. Letters commenting on specific public health topics may also be accepted.

1.3 Language

Manuscripts are accepted in English, Portuguese or Spanish. **Authors are strongly urged to write in their native language.** An inadequate command of a second language can obscure the meaning of the text and is frequently at odds with the scientific precision that high-quality research articles require.

Formal names of institutions, either in texts or in the author affiliation data, should not be translated unless an officially accepted translation exists. Also, titles in references should be left in their original language.

1.4. Guidelines & research protocols

The *RPSP/PAJPH* follows the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, which was developed and is maintained by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), and it is listed among the journals that follow these requirements. These guidelines include ethical considerations, authorship and contributorship, peer review, conflicts of interest, privacy and confidentiality, protection of human subjects and animals, as well as editorial and publishing issues such as advertising, overlapping publications, references, and registering clinical trials.

RPSP/PAJPH expects authors to follow the best research protocols available. Research protocols are described in the EQUATOR Network Resource Centre. A complete list of the major biomedical research reporting guidelines is maintained and published by the U.S. National Library of Medicine, and additional guidelines and best practices for research and scientific writing are outlined in *RPSP/PAJPH*'s Author Resources Section.

Following WHO and ICMJE recommendations, the *RPSP/PAJPH* requires registration of clinical trials in a public trials registry as a condition of consideration for publication. The clinical trial registration number must be published at the end of the abstract with a link to the corresponding registry. The *RPSP/PAJPH* does not advocate one particular registry, but recommends that authors register clinical trials in one of the registries certified by WHO and the ICMJE that are available at the International Clinical Trials Registry Platform.

1.5 Ethics

The *RPSP/PAJPH* is committed to the highest ethical standards for the conduct of research, as stipulated by the Declaration of Helsinki and CIOMS' International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Manuscripts reporting research involving humans must include the information about the ethics review committee(s) that approved the study prior to its initiation. Studies should obtain ethics approval in the country where they were conducted. If a study was deemed exempt from ethics review, authors must provide the documentation for such exemption.

1.6 Conflict of interests

Authors must fully disclose information about any grant or subsidy to cover research costs received from a commercial or private entity, national or international organization, or research support agency. These disclosures help the reader to better understand the relationship between the authors and various commercial entities that may have an interest in the information reported in the published article.

The *RPSP/PAJPH* adheres to the ICMJE recommendations for disclosure of competing interests. The ICMJE asks authors to disclose four types of information:

1. Associations with commercial entities that provided support for the work reported in the submitted manuscript,
2. Associations with commercial entities that could have an interest in the submitted manuscript,
3. Financial associations involving family
4. Any other relevant non-financial associations.

Authors hold sole responsibility for the views expressed in their texts, which may not necessarily reflect the opinion or policy of the *RPSP/PAJPH*. The mention of specific companies or certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended in preference to other ones of a similar nature. Generic names for drugs or products should be used whenever possible.

1.7 Copyright

As a condition for publication, the *RPSP/PAJPH* requires authors to provide information indicating that the text, or a similar one, has not been previously published in print or electronic format and that the manuscript will not be submitted to any other journal until the *RPSP/PAJPH* reaches a decision regarding its publication. Any instance of possible prior publication in any form must be disclosed at the time the manuscript is submitted and a copy or link to the publication must be provided.

Authors are solely responsible for obtaining permission to reproduce any copyrighted material contained in the manuscript as submitted. The manuscript must be accompanied by an original letter explicitly granting such permission in each case. The letter(s) should specify the exact table(s), figure(s), or text being cited and how it/they is/are being used, together with a complete bibliographic reference to the original source.

In the case of papers containing translations of quoted material, a link or copy of that text in the original language must be clearly identified and included as part of the manuscript's submission.

The Journal articles are open access and are distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 IGO License](#), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. No modifications or commercial use of the articles are permitted. In any reproduction of the article there should not be any suggestion that PAHO or the article endorse any specific organization or products. The use of the PAHO logo is not permitted.

1.8 Peer review process

Manuscripts undergo selection through a formal peer review process. Initially, a manuscript that meets the general requirements for submission and complies with the subject scope of the *RPSP/PAJPH* will be reviewed by the journal's Associate Editors to determine if it has scientific merit and relevance for the journal's readership. If so, it will be sent for double blind peer review to at least three different reviewers. Upon receipt of all requested reviews, the Associate Editors will prepare a recommendation to the Editor-in-Chief to: (a) reject the manuscript; (b) conditionally accept the manuscript (with either minor or major revisions); or (c) accept the manuscript

In the case of a conditional acceptance, authors will be required to revise the manuscript to address the concerns and recommendations emanating from the peer review process, or alternatively, to provide a detailed justification of the reasons for disagreeing with the observations made. The manuscript is again revised by the Associate Editors, as well as by peer reviewers in some cases. Be advised that the text may undergo as many reviews as needed to ensure that authors have adequately addressed all issues raised.

The Editor-in-Chief makes the final decision on the acceptance of manuscripts. All decisions are communicated in writing to the corresponding author. The time needed to process a manuscript varies depending on the complexity of the subject matter and the availability of appropriate peer reviewers.

Accepted papers are subject to editorial revision. See section [2.10](#), "Editing the manuscript" for additional information.

1.9 Dissemination

The *RPSP/PAJPH* is published in electronic format only on the [journal's website](#).

The *RPSP/PAJPH* also deposits a permanent, full-text version of accepted manuscripts in electronic format in PAHO Institutional Repository for Information Sharing, PubMed Central and SciELO Public Health. Bibliographic searches can be carried out in the mentioned scientific databases or through others, including PubMed/MEDLINE, DOAJ and Google Scholar. Readers may register on the [journal's website](#) to periodically receive recently published papers, call for papers and news.

Journal manuscripts are also disseminated through a [mailing list](#) and the journal's [Twitter account](#).

2 GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

2.1 General criteria for manuscript acceptance

The selection of material for publication in the *RPSP/PAJPH* is based on the following criteria:

- Suitability for the journal's subject scope;
- Scientific soundness, originality, currency, and timeliness of the information;
- Applicability beyond its place of origin and across the Region of the Americas;
- Compliance with the standards of medical ethics governing experimentation with human and animal subjects;
- Compliance with specific research reporting protocols;
- Coherence of the research design and methodology;
- The need to strike a balance in topical and geographical coverage.

Manuscripts must comply with the specifications outlined in these Instructions and Guidelines in order to be accepted. Authors should carefully read all sections before submitting papers through the online system to ensure the paper will meet the conditions for publication.

Manuscripts not following the standard format of *RPSP/PAJPH* will immediately be returned to authors. The journal may also refuse to publish any manuscript whose authors fail to answer editorial queries satisfactorily.

Final acceptance or rejection of a manuscript is decided by the Editor-in-Chief, based on recommendations resulting from the peer review process described in section [1.8](#).

2.2 Manuscript specifications

Manuscripts must be prepared using Microsoft Word or similar Open Office software, in double-space, single column, using 12-pt. characters in Times New Roman or Arial script.

For figures and tables, .xls (Excel), .ppt (PowerPoint) or .eps formats must be used. Figures may be in color or black and white.

Once articles are accepted for publication, authors may be asked to send figures and tables in a more clear and readable format.

2.3 Formatting requirements

The general formatting for the *RPSP/PAJPH*'s various sections is presented as follows:

Article type	Words ¹	References	Tables, Figures ²
Original research	3500	Up to 35	Up to 5
Review	3 500	Up to 50	Up to 5
Special report	3 500	Up to 35	Up to 5
Brief communication	2 500	Up to 10	Up to 2
Opinion & analysis	2 500	Up to 20	Up to 2
Current topic	2 000	Up to 20	Up to 2
Letter to the editor	800	5, if needed	None

¹Excluding abstract, tables, figures, and references.

²Global max. word count for 5 figures/tables is **1 000**; for 1-2 figures is **400**.

2.4 Title

The manuscript's title should be clear, precise, and concise and include all the necessary information to identify the scope of the article. A good title is the first entry point to the article's content and facilitates its retrieval in databases and search engines.

If possible, titles should not exceed 15 words. Ambiguous words, jargon, and abbreviations should be avoided. Titles separated by periods or divided into parts should also be avoided.

2.5 Authorship

RPSP/PAJPH defines authorship in agreement with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which recommend that authorship be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved." Authors must declare in the cover letter the contribution of every author.

Inclusion of other persons as authors, out of friendship, acknowledgment, or other nonscientific motivation, is a breach of research ethics.

When a large, multicenter group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript. Names of institutions should not be translated unless an official translation exists.

Although the submission system includes fields for 8 authors only, the *RPSP/PAJPH* accepts more than 8 authors for a given manuscript. All authors should be mentioned in the cover letter.

Contributorship refers to the general supervision of a research group or general administrative support; and writing assistance, technical editing, language editing, and proofreading.

2.6 Abstract and keywords page

The abstract is the second point of entry for an article and must enable readers to determine the article's relevance and decide whether or not they are interested in reading the entire text. Abstract words are normally included in text word indexes and can facilitate retrieval in databases and search engines.

Original research articles or **systematic reviews** must be accompanied by a structured abstract of up to 250 words, divided into the following sections: (a) Objectives; (b) Methods; (c) Results; and (d) Conclusions

Other types of contributions must be accompanied by an informative abstract of up to 250 words.

The abstract should not include any information or conclusions that do not appear in the main text. It should be written in the third person and should not contain footnotes, unknown abbreviations, or bibliographic citations.

Keywords, extracted from the DeCS (Health Sciences Descriptors) vocabulary managed by BIREME/PAHO/WHO, provided by U.S. National Library of Medicine's MeSH (Medical Subject Headings) and including Portuguese and Spanish translations, are available for the authors to select when submitting the manuscript through the online manuscript management system

2.7 Body of the article

Original research articles and **systematic reviews** are usually organized according to the IMRAD (Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion) format.

While subheadings may be needed throughout the body, typically the paragraph that begins the body does not need to be titled "Introduction" as this is usually eliminated during the editing process. However, the article's objective should be clearly stated at the end of the introductory section.

The "Results and Discussion" sections may require subheadings. And "Conclusions", which must be included at the end of the "Discussion" session, may also be identified by a subheading.

Review articles are usually structured similarly to original research articles but must include a section describing the methods used for selecting, extracting, and synthesizing data.

Brief communications follow the same sequence of original articles, but usually omit subdivision headings.

Other types of contributions have no predefined structure and may use other subdivisions, depending on their content.

When using **abbreviations**, give the full term the first time an abbreviation or acronym is mentioned in the text followed by the abbreviation or acronym in parentheses. As much as possible, abbreviations should be avoided. In general, abbreviations should reflect the

expanded form in the same language as that of the manuscript. Exceptions to this rule include abbreviations known internationally in another language.

Footnotes are clarifications or marginal explanations that would interrupt the natural flow of the text; therefore, their use should be kept to a minimum. Footnotes are numbered consecutively and appear at the bottom of the page on which they are cited. Links or references to cited documents must be included in the references list.

Citations are essential to the manuscript and must be relevant and current. Citations serve to identify the original sources of the referred-to concepts, methods, and techniques resulting from earlier research, studies, and experiences. They also support facts and opinions stated by the author and provide the reader with the bibliographic information needed to consult the primary sources.

The *RPSP/PAJPH* follows the ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals style for references (known as "Vancouver Style"), which is based largely on an American National Standards Institute style adapted by the U.S. National Library of Medicine for its databases. Recommended formats for a variety of document types and examples are available in Citing Medicine, 2nd Ed and here.

Example:

Rabadán-Diehl C, Safdie M, Rodin R. Trilateral Working Group on Childhood Obesity. Canada-United States-Mexico Trilateral Cooperation on Childhood Obesity Initiative. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(2):80–4.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, and identified by Arabic numerals in parentheses in text, tables, and legends.

Examples:

"It has been observed (3, 4) that..."

"Several studies (1-5) have shown that ..."

References cited only in table or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the running text of the particular table or figure.

The referenced journal titles should be abbreviated according to the style used in the Journals Database created and maintained by the U.S. National Library of Medicine.

The list of references must be numbered consecutively and should begin on a separate sheet placed at the end of the manuscript. All electronic references should include the access date.

Original research articles and systematic reviews are usually organized according to the IMRAD (Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion) format. The Results and Discussion sections may require subheadings. Conclusions must be included at the end of the Discussion session and may be identified as a subheading.

Other types of contributions have no predefined structure and may use other subdivisions, depending on their content.

Short communications follow the same sequence of original articles, but usually omit subdivision headings.

2.8 Tables & Figures

Tables present information—usually numerical—in an ordered, systematic arrangement of values in rows and columns. The presentation should be easy for the reader to grasp, supplementing, without duplicating, the information in the text. Too much statistical information may also be hard to interpret. Tables should be uploaded separately from text files and left in an editable format (preferably an Excel file) and not as objects extracted from other files or embedded in Word documents. Each table should have a brief, but complete title, including place, date, and source of the information. The column headers should also be as brief as possible and indicate the unit of measure or the relative base (percentage, rate, index).

Missing information should be indicated by an ellipsis (...). If the data do not apply, the cell should be marked "NA" (not applicable). If either or both of these devices are used, their meaning should be indicated with a footnote to the table.

Vertical rules (lines) should not be used in tables. There should only be three full horizontal rules: one under the title, a second under the column heads, and a third at the end of the table, above any footnotes.

Footnotes to a table should be indicated with superscript lowercase letters, in alphabetical

order, in this way: a, b, c, etc. The superscript letters in the body of the table should be in sequence from top to bottom and left to right.

Authors must be sure to include “**call-outs**”—points of reference in the text that correspond to the data—for all of the tables in the text.

Tables or data from another published or unpublished source must be acknowledged and authors must obtain prior permission to include them in the manuscript. See "Copyright" section 1.8 for further details.

Figures include graphs, diagrams, line drawings, maps, and photographs. They should be used to highlight trends and to illustrate comparisons clearly and exactly. Figures should be easy to understand and should add information, not repeat what has been previously stated in the text or the tables. Legends should be as brief as possible, but complete, and include place, date, and source of the information.

Figures should be sent in a separate file, in their original editable, high-resolution format, following standards of the most common software programs (Excel, Power Point, Open Office, .eps).

The legend of a graph or map should be included as part of the figure itself if there is sufficient space. If not, it should be included in the figure's title. Maps and diagrams should have a scale in SI units (see below).

If the figure or table is taken from another publication, the source must be identified and permission to reproduce it must be obtained in writing from the copyright holder of the original publication. See "Copyright" section 1.7 for more information.

When including units of measure, authors must use the International System of Units (SI), based on the metric system and organized by the International Committee for Weights and Measures (Bureau International des Poids et Mesures).

Abbreviations of units are not pluralized (for example, use 5 km, not 5 kms), nor are they followed by a period (write 10 mL, not 10mL.), except at the end of a sentence. Numbers should be grouped in sets of three to the left and to the right of the decimal point in English

manuscripts (decimal comma in Spanish and Portuguese manuscripts), with each set separated by a blank space.

Correct style:

12 500 350

1 900,05 (Spanish and Portuguese articles)

1 900.05 (English articles)

Incorrect style:

12,500,350 / 1.900,05

A calculator may be used to convert units, degrees and other measurements into the International System.

2.9 Submitting the manuscript

Manuscripts should be submitted only through the journal online manuscript management system.

Authors will be notified by e-mail that their manuscript has been received. Authors can view the status of their manuscripts at any time by entering their "Author Center" at any time throughout the process.

All manuscripts must be accompanied by a cover letter which should include:

- Information about all previous reports and submissions
- Possible conflicts of interest
- Permission to reproduce previously published material
- Confirmation that the manuscript has been read and approved by all the authors, and the contribution of each author is listed

Additional information that may be helpful to the Associate Editors and the Editor-in-Chief

The cover letter should be uploaded as a separate file from the rest of the manuscript. Author names and affiliations should not be included anywhere on the main text document (submitted as a Word document; please don't upload PDFs) at the time of submission.

Please review the files and aspects mentioned in these instructions prior to submittal to ensure your manuscript will comply with all of the Conditions for Publication should it be accepted.

2.10 Editing the manuscript

Manuscripts are accepted with the understanding that the publisher reserves the right to make revisions necessary for consistency, clarity, and conformity with the style of the *RPSP/PAJPH*.

Manuscripts accepted for publication will be edited and then sent to the corresponding author to respond to the editor's queries and to approve any revisions. If during this stage the author does not satisfactorily respond to the editor's queries, the journal reserves the right not to publish the manuscript. To avoid delay in the publication of the corresponding issue, authors are urged to return the edited manuscript, with their approval, by the date indicated in the accompanying message.

The final PDF version will be sent to the corresponding author for approval before publishing online. Articles will be published in HTML and PDF formats.