



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIANA DO ROSÁRIO SOUZA

**INDICADORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA
TUBERCULOSE NO BRASIL, 2001 - 2020: DINÂMICA ESPACIAL,
TENDÊNCIA TEMPORAL E IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19**

**ARACAJU
2024**

	MARIANA DO ROSÁRIO SOUZA INDICADORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE NO 2024 BRASIL, 2001 - 2020: DINÂMICA ESPACIAL, TENDÊNCIA TEMPORAL E IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19
--	--

MARIANA DO ROSÁRIO SOUZA

**INDICADORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE NO
BRASIL, 2001 - 2020: DINÂMICA ESPACIAL, TENDÊNCIA TEMPORAL E
IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19**

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

Orientador: Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos

Coorientadora: Prof. Dra. Shirley Verônica Melo
Almeida Lima

**ARACAJU
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S729i Souza, Mariana do Rosário
Indicadores clínicos e epidemiológicos da tuberculose no Brasil, 2001 - 2020: dinâmica espacial, tendência temporal e impacto da pandemia de Covid-19 / Mariana do Rosário Souza ; orientador Márcio Bezerra Santos ; coorientadora Shirley Verônica Melo Almeida Lima. – Aracaju, 2024.
94 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Ciências da saúde. 2. Tuberculose. 3. Epidemiologia. 4. Covid-19. 5. Brasil - Tuberculose. I. Santos, Márcio Bezerra, orient. II. Lima, Shirley Verônica Melo Almeida, coorient. III. Título.

CDU 616.24-002.5:616-036.22(81)

MARIANA DO ROSÁRIO SOUZA

**INDICADORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA
TUBERCULOSE NO BRASIL, 2001 - 2020: DINÂMICA ESPACIAL,
TENDÊNCIA TEMPORAL E IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19**

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

Aprovada em: ____/____/____

Prof. Dr. Márcio Bezerra Santos
Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Prof.^a Dr.^a Karine Conceição G Machado de Araújo
Universidade Federal de Sergipe - UFS

Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos
Universidade Federal de Sergipe - UFS

Prof. Dr. Marco Aurélio de Oliveira Goes
Universidade Federal de Sergipe - UFS

Prof. Dr. Carlos Dornels Freira de Souza
Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave e de evolução crônica, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Anualmente, cerca de 10,6 milhões de pessoas adoecem com TB no mundo e, apesar de ser uma doença curável, 1,6 milhão de pessoas morrem por complicações clínicas da doença a cada ano. No Brasil, as disparidades regionais podem influenciar na prevalência e mortalidade por TB e regiões mais pobres, como o Nordeste, podem ser mais afetadas pela doença. Destarte, este estudo objetivou avaliar a dinâmica espacial e temporal dos indicadores clínicos e epidemiológicos da tuberculose e o impacto da pandemia de COVID-19 nos diagnósticos da doença no Brasil. Para tanto, foi conduzido um estudo ecológico e de série temporal com dados obtidos nas plataformas públicas do governo brasileiro, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e com os indicadores de tuberculose pulmonar (TBP) dos nove estados da região Nordeste. Para avaliar o impacto da pandemia nos casos de TB, foi calculado o P-score, considerando o número de casos esperados de acordo com a média dos casos novos registrados mensalmente nos cinco anos anteriores à pandemia. Para análise espacial, foram aplicados índices de Moran globais e locais e estatísticas de varredura espaço-temporal foram utilizadas para detecção de clusters de alto risco. As tendências temporais foram avaliadas por meio de um modelo de regressão linear segmentado. Após a irrupção da pandemia de COVID-19, em 2020, houve reduções nos diagnósticos de TB (-8,3%) e TBP (-8,1%) no Brasil e as análises de séries temporais interrompidas corroboraram esse declínio a partir de março de 2020. Concernente aos indicadores da doença na região Nordeste, foram notificados 426.110 casos de TBP, entre 2001 e 2020, com predomínio de casos na faixa etária de 20-39 anos (43.04%), entre não brancos (54.65%) e homens (66.04%). Ademais, o coeficiente de incidência e de mortalidade na região foi de 35,94 e 1,15/100 mil habitantes, respectivamente. Os maiores coeficientes de incidência e mortalidade foram observados no estado de Pernambuco (55.66 e 2,03/100 mil habitantes, respectivamente). Contraditoriamente, Sergipe apresenta a maior proporção de cura (72,05%) e abandono (12.77%). Além disso, observou-se tendência temporal estável no coeficiente de detecção de casos na região. Por outro lado, o coeficiente de mortalidade apresentou tendência crescente neste período (APC = 17,4% ao ano) e essa tendência crescente foi observada em todos os estados. Impressionantemente, houve estabilidade na proporção de abandono e tendência decrescente na proporção de curados. A TBP tem distribuição heterogênea na região Nordeste, mas com aglomerados espaço-temporais de alto risco, principalmente na Bahia, Ceará, Maranhão e litoral de Alagoas e Pernambuco. Tomados em conjunto, esses dados reportam um cenário insidioso e preocupante acerca da TB no Brasil. Outrossim, nossas análises demonstraram impacto severo da pandemia de COVID-19, com redução nos diagnósticos de TB e TBP no Brasil e em suas regiões. A estabilidade na taxa de incidência, associada ao aumento na taxa de mortalidade e a queda na proporção de curados escancaram as deficiências para o controle da TB e põe em risco a meta do Brasil para o “*End TB strategy*” pactuado com a WHO.

Descritores: Tuberculose; COVID-19; Serviços de saúde; Epidemiologia; Brasil.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a severe and chronic infectious disease, caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*. Around 10.6 million people fall ill with TB around the world annually and, despite it being a curable disease, 1.6 million people die each year due to clinical complications of this disease. In Brazil, regional disparities can influence TB prevalence and mortality and poorer regions, such as the Northeast, may be more affected by the disease. Considering this, we aimed herein to assess the spatial and temporal dynamics of clinical and epidemiological indicators of tuberculosis and the impact of the COVID-19 pandemic on diagnoses of the disease in Brazil. To this end, an ecological and time series study was conducted with data obtained from the Brazilian government's public platforms, the Notifiable Diseases Information System (SINAN) and the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and with pulmonary tuberculosis (PTB) indicators from the nine states of the Northeast region. To assess the impact of the pandemic on TB cases, the P-score was calculated, considering the number of expected cases and according to the average of new cases registered monthly in the five years prior to the pandemic. For spatial analysis, global and local Moran indices were applied, and spatiotemporal scanning statistics were used to detect high-risk clusters. Temporal trends were assessed using a segmented linear regression model. After the outbreak of the COVID-19 pandemic in 2020, there were reductions in TB (-8.3%) and PTB (-8.1%) diagnoses in Brazil and interrupted time series analyses corroborated this decline from March 2020. Concerning the disease indicators in the Northeast region, 426,110 cases of PTB were reported between 2001 and 2020, with a predominance of cases in the age group of 20-39 years (43.04%), among non-whites (54.65%) and men (66.04%). Furthermore, the incidence and mortality coefficient in the region was 35.94 and 1.15/100 thousand inhabitants, respectively. The highest incidence and mortality rates were observed in the state of Pernambuco (55.66 and 2.03/100 thousand inhabitants, respectively). Contradictorily, Sergipe has the highest proportion of cures (72.05%) and abandonment (12.77%). Additionally, a stable temporal trend was observed in the case detection coefficient in the region. Conversely, the mortality rate showed an increasing trend in this period (APC = 17.4% per year) and this increasing trend was observed in all states. Impressively, there was stability in the proportion of abandonment and a decreasing trend in the proportion of cured patients. PTB has a heterogeneous distribution in the Northeast region, but with high-risk spatiotemporal clusters, mainly in Bahia, Ceará, Maranhão and the coast of Alagoas and Pernambuco. Taken together, these data report an insidious and worrying scenario regarding TB in Brazil. In addition, our analyses demonstrated the severe impact of the COVID-19 pandemic, with a reduction in TB and PTB diagnoses in Brazil and its regions. The stability in the incidence rate, associated with the increase in the mortality rate and the drop in the proportion of cured people, highlights the deficiencies in TB control and puts Brazil's goal for the "End TB strategy" agreed with the WHO at risk.

Descriptors: Tuberculosis; COVID-19; Health services; Epidemiology; Brazil.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tendências temporais do coeficiente de detecção de tuberculose (por 100 mil habitantes) no Brasil e suas regiões entre 2015 e 2020.....	36
Tabela 2. Características clínico-epidemiológicas dos casos de tuberculose pulmonar da região Nordeste, entre os anos de 2001 a 2020.....	56
Tabela 3. Coeficiente de incidência, coeficiente de mortalidade, proporção de cura e proporção de abandono dos casos de tuberculose pulmonar da região nordeste, por estado, entre os anos de 2001 a 2020.....	58
Tabela 4. Tendência temporal da morbimortalidade de tuberculose pulmonar da região nordeste, entre os anos de 2001 a 2020.....	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Alteração percentual na incidência estimada de TB (novos casos por 100.000 habitantes), 2022 em comparação com 2015.....	16
Figura 2 Esquema básico para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade.....	18
Figura 3. Mapa do Brasil dividido em cinco regiões/estados geopolíticos.....	27
Figura 4. Percentual de variação dos casos de tuberculose, segundo dados do Brasil, regiões e estados brasileiros. A) % de variação nos novos casos de TB; B) % de variação nos novos casos de TBP; C) % de alteração nas baciloscopias positivas (BAAR+)	31
Figura 5. Evolução temporal mensal da variação percentual de novos casos de tuberculose e COVID-19, no Brasil e suas regiões, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Norte; B) Nordeste; C) Sudeste; D) Sul; E) Centro-Oeste.....	32
Figura 6. Evolução temporal mensal da variação percentual de casos novos de tuberculose pulmonar (TBP) e COVID-19, no Brasil e suas regiões, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Norte; B) Nordeste; C) Sudeste; D) Sul; E) Centro-Oeste.....	33
Figura 7. Evolução temporal mensal da variação percentual baciloscopias positivas (BAAR+) e COVID-19, no Brasil e suas regiões, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Norte; B) Nordeste; C) Sudeste; D) Sul; E) Centro-Oeste.....	34
Figura 8. Análise de série temporal interrompida de casos de tuberculose no Brasil: A) Casos novos de tuberculose (TB); B) Novos casos de tuberculose pulmonar (TBP); C) Baciloscopias positivas (BAAR+). A linha que corta cada série temporal indica a intervenção na série, neste caso, o início da pandemia de COVID-19 no Brasil em março de 2020.....	37
Figura 9. Distribuição espacial da variação percentual mensal dos casos de TB no Brasil, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Casos novos de tuberculose (TB); B) Novos casos de tuberculose pulmonar (TBP); C) Baciloscopias positivas (BAAR+)	39
Figura 10. Mapa do Brasil dividido em cinco regiões/estados geopolíticos	52
Figura 11. Mapa de distribuição espacial do coeficiente de incidência de TBP e do coeficiente de mortalidade na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2020. 11A. Bayesiano Empírico Local do coeficiente de incidência. 11B. MoranMap do coeficiente de incidência. 11C. Bayesiano Empírico Local do coeficiente de mortalidade. 11D. MoranMap do coeficiente de mortalidade.....	62
Figura 12. Mapa da varredura espaço-temporal. 12A Mapa da varredura espaço-temporal do coeficiente de incidência de TBP na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2020. 12B Mapa da varredura espaço-temporal do coeficiente de mortalidade por TBP na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2020.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC – Alteração Percentual Média Anual, do Inglês *Average Annual Percentage Change*
AL – Alagoas
AMPC – Variação Percentual Média Mensal, do Inglês *Average Monthly Percentage Change*
BA – Bahia
BAAR – Bacilos Álcool-Ácido Resistentes
BAAR+ – Bacilos Álcool-Ácido Resistentes Positivo
BK – Bacilo de Koch
BP – Baciloscopia Positiva
CE – Ceará
DATASUS – Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
E – Etambutol
EF – Ensino Fundamental
ESF – Equipe de Saúde da Família
H – Isoniazida
H0 – Hipótese nula
HA – Hipótese alternativa
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
LLR – Teste de razão logarítmica de verossimilhança
MA – Maranhão
MPC – Variação Percentual Mensal
MS – Ministério da Saúde
NE – Nordeste
ODS – Objetivo de Desenvolvimento Sustentável
WHO – World Health Organization
PB -Paraíba
PE – Pernambuco
PI – Piauí
PIB – Produto Interno Bruto
R – Rifampicina
RH – Rifampicina/Isoniazida
RHZE – Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida/Etambutol
RN – Rio Grande do Norte
RR – Risco Relativo
RRA - Risco Relativo de Adoecimento
RRM - Risco Relativo de Mortalidade
SE – Sergipe
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SR – Sintomático Respiratório
SVS/MS – Serviço de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
SUS - Sistema Único de Saúde
TB – Tuberculose
TB-DT – Tuberculose droga-resistente
TB-MR – Tuberculose Multirresistente
TBP – Tuberculose pulmonar
TDO – Tratamento Diretamente Observado

UF – Unidade Federativa

Z – Pirazinamida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	Tuberculose.....	15
2.2.1	Características gerais.....	15
2.2.2	Características epidemiológicas.....	16
2.2.3	Diagnóstico.....	17
2.2.4	Tratamento.....	18
2.2	Geoprocessamento.....	19
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral.....	21
3.2	Objetivos Específicos.....	21
4	CAPÍTULO I - Artigo 1	22
5	CAPÍTULO II - Artigo 2.....	48
6	DISCUSSÃO.....	73
7	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
	REFERÊNCIAS	82
	ANEXO 1	86
	ANEXO 2	90
	ANEXO 3	91
	ANEXO 4	92
	ANEXO 5	93
	ANEXO 6	94

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave e de evolução crônica, causada por bacilos intracelulares, pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A forma pulmonar (tuberculose pulmonar - TBP) é a mais comum e os sinais e sintomas mais comuns são tosse prolongada, dor no peito, fadiga, perda de peso, febre e suores noturnos. De acordo com a World Health Organization (WHO), anualmente 10,6 milhões de pessoas adoecem com TB no mundo e apesar de ser uma doença potencialmente evitável e, geralmente, curável, 1,6 milhão de pessoas morrem por essa enfermidade a cada ano, tornando-se a 13ª principal causa de morte e a segunda principal causa de morte infecciosa depois da COVID-19 (Brasil, 2022; WHO, 2023).

Em 30 de janeiro de 2020, a WHO decretou a COVID-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Apesar de todas as medidas recomendadas, o Brasil falhou na maioria delas e no mesmo ano ocupou o terceiro lugar em número de casos (cerca de 22 milhões) e o segundo em mortes relacionadas à COVID-19 (cerca de 620 mil – atrás apenas dos Estados Unidos). Além disso, a pandemia causou graves impactos sociais, econômicos e nos serviços de saúde, o que afetou fortemente as medidas de controle de outras doenças. (DATASUS, 2020; WHO, 2021)

As medidas extraordinárias (ações de distanciamento social, redução da mobilidade urbana e acesso limitado aos serviços de saúde) durante a pandemia afetaram gravemente o diagnóstico, o tratamento, o acompanhamento e o controle da TB. Adicionalmente, a WHO recomenda o diagnóstico oportuno e precoce da TBP, com o estabelecimento imediato do tratamento, a fim de reduzir o risco de evolução com complicações clínicas e transmissão do bacilo (Kura *et al*, 2021; WHO, 2020).

No Brasil, medidas e estratégias distintas são adotadas para a prevenção e controle da TBP, ainda assim os coeficientes de incidência são expressivos, em 2020, a taxa foi de 36,3/100.000 hab. (78.057 casos). Refletindo assim a necessidade de maiores e novos esforços para o controle da endemia. (Brasil, 2018; Brasil, 2023 WHO, 2022).

A TB afeta com mais gravidades aqueles que vivem em maior estado de vulnerabilidade socioeconômica. Em um país com dimensões continentais como o Brasil e com diferenças econômicas entre as regiões, espera-se que as regiões mais pobres sejam as mais afetadas pela doença. Neste contexto, o Nordeste brasileiro é uma região que

ainda apresenta importantes disparidades socioeconômicas e sanitárias (Ribeiro, 2020). Segundo Brito e colaboradores (2020), o Nordeste apresenta evidências consistentes sobre a manutenção da cadeia de transmissão da TB.

Dessa forma, este estudo buscou avaliar a dinâmica espacial e temporal dos indicadores clínicos e epidemiológicos da tuberculose e o impacto da pandemia de COVID-19 nos diagnósticos da doença no Brasil. Considerando isso, há contribuições para estratégias de planejamento, investimentos e melhorias nos programas de diagnóstico, controle e prevenção da doença bacteriana. Fomentando dados para os compromissos realizados pelo governo brasileiro, no âmbito mundial, como parte dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) para erradicação da TB até 2030.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Biológicos e Clínicos da Tuberculose

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK), que afeta prioritariamente os pulmões (Brasil, 2019; Brasil, 2022).

O *M. tuberculosis* é fino, ligeiramente curvo e mede de 0,5 a 3 µm. É um bacilo álcool-ácido Resistente (BAAR), aeróbico, com parede celular rica em lipídios, o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos. Sendo o ser humano o principal reservatório (Rossman; Macgregor, 1995).

O BK é transmitido por via aérea, dessa forma quando uma pessoa com TBP ativa tosse, fala ou espirra, elimina gotículas que rapidamente se tornam secas e transformam-se em partículas menores (núcleos de *Wells*), aerossóis, contendo de 1 a 2 bacilos. A probabilidade de uma pessoa ser infectada depende de fatores exógenos. Entre eles, pode-se citar a infectividade do caso-fonte, a duração do contato e o tipo de ambiente compartilhado (Brasil, 2019; Brasil, 2021; WHO, 2023).

O risco de adoecimento, isto é, a progressão para a TBP ativa após infecção, depende de fatores endógenos, em especial da integridade do sistema imune. No Brasil, do ponto de vista sanitário, pessoas vivendo em situação de rua, com o HIV, privadas de liberdade e indígenas estão mais vulneráveis, ou seja, possuem alto risco de adoecer. Estima-se que 10% das pessoas que foram infectadas pelo *M. tuberculosis* adoeçam (Brasil, 2019; Brasil, 2021; WHO, 2023).

A TBP ativa é a principal responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença, seu principal sintoma é a tosse. A pessoa que apresenta tosse com duração de três semanas ou mais, acompanhada ou não de outros sinais e sintomas como febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e cansaço deve ser considerada sintomática respiratória (SR), em grupos de alto risco esse período deve ser reduzido (Brasil, 2019; Brasil, 2022; WHO, 2023).

Adicionalmente, a TB é considerada uma doença oportunista e fortemente relacionada às iniquidades sociais. No Brasil, ocorre uma associação positiva entre a taxa

de incidência e a distribuição da desigualdade de renda. Assim como, uma associação inversa desta doença com a renda familiar média per capita, o que contribui para manutenção do quadro de desigualdade e exclusão social (Brasil, 2019a; Pelissari; Diaz-Quijano, 2017).

2.1.2 Características Epidemiológicas da Tuberculose

A TB é um grave problema de saúde pública. No mundo, em 2022, 7,5 milhões de pessoas foram diagnosticados com a doença, o que representa o maior número já registrado desde o início do monitoramento global pela WHO em 1995. No mesmo ano, ocorreram 1,3 milhão de mortes por TB (WHO, 2023). Segundo a WHO (2023), existem 39 países, dentre eles o Brasil, onde a incidência em 2022 foi estimada ser 5% superior a incidência de 2015 (**Figura 1**).

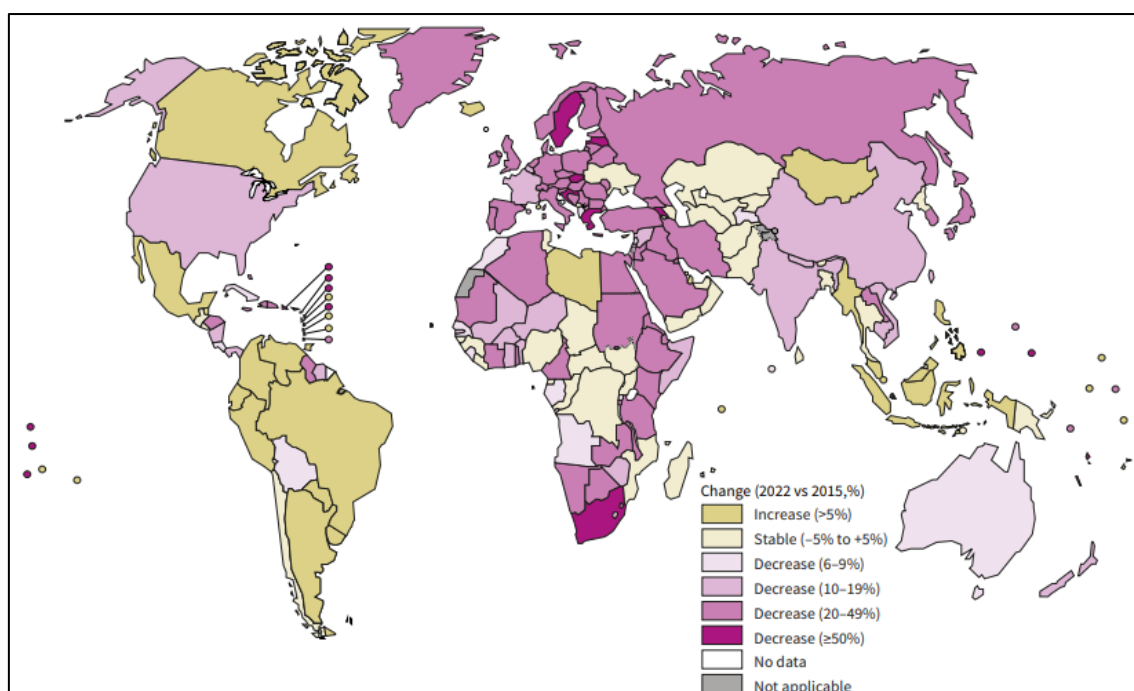


Figura 1. Alteração (%) na incidência estimada de TB (novos casos por 100.000 habitantes), 2022 em comparação com 2015

Fonte: WHO, 2023.

A crise sanitária e social agravada pela pandemia de COVID-19 teve um impacto negativo no acesso ao diagnóstico e ao tratamento da doença. Os progressos alcançados ao longo dos anos anteriores à pandemia estagnaram ou se reverteram, e a retomada das ações ainda tem estado aquém do necessário (Brasil, 2023; WHO, 2022).

Ainda no Brasil, os diagnósticos sofreram redução após o ano de 2020, entre 2021 e 2022 a doença passou de 34,9 casos por 100 mil hab. para 36,3 casos por 100 mil hab., respectivamente, porém não atingiram os níveis observados em 2019. Em 2021 foram registrados 5.072 óbitos, a última vez que o país registrou número de óbitos por TB superior a 5 mil foi em 2002. (Brasil, 2023).

Em 2022, um total de 13 Unidades Federativas (UF) registraram coeficiente de incidência superior ao nacional (36,3 casos por 100 mil hab.). O Nordeste (NE) brasileiro apresenta 4 UF acima da média nacional e é responsável por 26,34% das notificações e 27,67% dos óbitos, ocupando 2º lugar dentre as regiões do país (Brasil, 2023; DATASUS, 2024)

Vale ressaltar que o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, revisado em 2021, prevê a redução do coeficiente de incidência de tuberculose para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e menos de 230 óbitos até o ano de 2035. Essa meta pode marcar uma nova etapa no cenário do controle da doença e até a sua eliminação, caracterizada por menos de um caso por um milhão de habitantes (Brasil, 2021c).

2.1.3 Métodos de Diagnóstico da Tuberculose

Todo indivíduo com tosse igual ou superior a 3 semanas, deve ser considerado SR e submetido a algum método diagnóstico. A baciloscopia direta do escarro é a técnica mais utilizada, por ser um método simples e seguro. Além disso, a baciloscopia deve ser utilizada para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial (Brasil, 2019; Brasil, 2021)

É necessário garantir a realização dos exames com qualidade e idealmente entregar os resultados à pessoa com suspeita de TB em até 48 horas do recebimento da amostra. A biologia molecular reduziu significativamente atrasos, principalmente graças à implantação do teste Xpert® MTB/RIF (TRM-TB), que detecta o complexo *M. tuberculosis* e a resistência à rifampicina em 2 horas. (Brasil, 2022; WHO, 2023)

A cultura para micobactéria com identificação de espécie é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB, porém o resultado em meio sólido varia de 14 a 30 dias, podendo se estender por até 60 dias, e em meio líquido varia de 5 a 12 dias, podendo se estender por até 42 dias. Associado à cultura pode ser solicitado o teste de sensibilidade que é o exame laboratorial efetuado para detectar a resistência dos

isolados do *M. tuberculosis* aos medicamentos utilizados no tratamento desta patologia (Brasil, 2019; Brasil, 2022; WHO, 2023).

2.1.4 Formas de Tratamento da Tuberculose

A TB é uma doença curável em praticamente todos os casos, observando os princípios básicos da terapia medicamentosa. Esta terapia possui duração de 6 meses e é composta pelos fármacos: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E), sendo quatro medicamentos na fase intensiva e dois na de manutenção (Figura 2) (Brasil, 2021; Brasil, 2022; WHO 2023).

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXA DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (MESES)
Intensiva (2RHZE ^a)	RHZE ^a 150/75/400/275 mg Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		51 kg a 70 kg	4 comprimidos	
		>7 kg	5 comprimidos	
Manutenção (4RH ^b)	RH ^b 300/150 mg ^c ou 150/75 mg Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg ou 2 comprimidos de 150/75 mg	4
		36 kg a 50 kg	1 comprimido de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 3 comprimidos de 150/75 mg	
		51 kg a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg ou 4 comprimidos de 150/75 mg	
		>70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg	
			ou	
			5 comprimidos de 150/75 mg	

Figura 2: Esquema básico para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes a partir de 10 anos de idade.

Fonte: Brasil, 2019

^aRHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) em dose fixa combinada.

^bRH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H) em dose fixa combinada.

^cA apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível

As medicações devem atender três grandes objetivos: ter atividade bactericida precoce; ter atividade esterilizante; e ser capaz de prevenir a emergência de bacilos

resistentes. A resistência adquirida ou secundária, que é a mais frequente, resulta do inadequado ou incompleto regime de tratamento para bacilo sensível, com a seleção de bacilos mutantes resistentes (Brasil, 2019)

A WHO (2023) utiliza cinco categorias para classificar os casos resistentes a medicamentos: TB resistente a Rifampicina; TB resistente à isoniazida; TB extensivamente resistente a medicamentos; TB resistente à rifampicina e qualquer fluoroquinolona (uma classe de medicamento anti-TB de segunda linha); e TB resistente a rifampicina, mais qualquer fluoroquinolona, mais pelo menos um de bedaquilina ou linezolida. O tratamento da tuberculose drogarresistente (TB DR) é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo (Brasil, 2019).

Além disso, para o sucesso do tratamento da tuberculose é fundamental que o profissional acolha o usuário no serviço de saúde, desde o diagnóstico até a alta. A TB sensível (seja casos novos ou retratamento) deve ser tratada em regime ambulatorial na APS, também é recomendado a realização do tratamento diretamente observado (TDO) (Brasil, 2021; Brasil, 2022)

2.2 Geoprocessamento em Saúde

Compreender geoprocessamento requer a definição de território e espaço geográfico. Segundo Santos (2006), o território é um espaço de relações, um sistema de objetos e de ações em permanente interação. Mas, sobretudo, são nesses espaços delimitados de poder onde os diferentes atores sociais que fazem uso do território buscam viabilizar seus projetos e desejos para levar a vida. E o espaço geográfico não é um espaço abstrato, sinônimo de superfície ou área da geometria, nem o espaço natural. O espaço é formado por um conjunto indissociável, solidário e também contraditório, de sistemas de objetos e sistemas de ações, não considerados isoladamente, mas como o quadro único no qual a história se dá (Brasil, 2006; Santos, 2006).

No nível coletivo, populacional, a saúde insere-se na noção mais ampla de condições de vida. A exposição às situações que afetam a saúde, em geral, não são escolhas de indivíduos nem de famílias, mas o resultado da falta de opções para evitar ou eliminar as situações de vulnerabilidade. A Epidemiologia tem como preocupação compreender e explicar o processo saúde-doença nos indivíduos e em populações (Brasil, 2006; Brasil, 2007).

Nesse contexto está inserido a geografia da saúde que por sua vez, procura identificar na estrutura espacial e nas relações sociais que ela encerra, associações plausíveis com os processos de adoecimento e morte nas coletividades. Os estudos que objetivam analisar as relações entre saúde e espaço devem utilizar escalas ecológicas para abordar fatores que possam estar envolvidos nestas relações. Esta totalidade engloba os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) que têm a capacidade de atualização, compartilhamento, divulgação e especialmente de armazenamento e gerenciamento de dados geográficos, também chamados gráficos, e não-gráficos (Brasil, 2006; Brasil, 2007; Santos, 2006).

Por fim, é importante lembrar que “Sistemas de Informações Geográficas” e “geoprocessamento” não são sinônimos. O geoprocessamento é um termo amplo que engloba diversas tecnologias de tratamento e manipulação de dados geográficos, por meio de programas computacionais. Dentre essas tecnologias se destacam: o sensoriamento remoto, a digitalização de dados, a automação de tarefas cartográficas, a utilização de Sistemas de Posicionamento Global (GPS) e os Sistemas de Informações Geográficas (Brasil, 2006; Brasil, 2007)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a dinâmica espacial e temporal dos indicadores clínicos e epidemiológicos da tuberculose e o impacto da pandemia de COVID-19 nos diagnósticos da doença no Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Analisar as tendências temporais dos diagnósticos de tuberculose antes e durante a pandemia da COVID-19 no Brasil.

3.2.2 Mapear a distribuição espacial das notificações de casos de tuberculose antes e durante a pandemia da COVID-19 no Brasil.

3.2.3 Avaliar os indicadores clínicos e epidemiológicos da tuberculose no Nordeste do Brasil.

3.2.4 Avaliar as tendências temporais dos indicadores clínicos e epidemiológicos de tuberculose no Nordeste brasileiro.

3.2.5 Analisar aglomerados espaciais e espaço-temporais de alto risco relacionados às taxas de incidência e mortalidade por tuberculose na região Nordeste do Brasil.

4 CAPÍTULO I

Artigo publicado na revista *Frontiers in Pharmacology*, fator de impacto 5,6 e Qualis A1.



Frontiers in Pharmacology

ORIGINAL RESEARCH
published: 29 June 2022
doi: 10.3389/fphar.2022.891711



Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB Strategy at Risk?

Mariana do Rosário Souza^{1,2}, Wandklebson Silva da Paz^{2,3},
Vinícius Barbosa dos Santos Sales⁴, Gleidson Felipe Hilário de Jesus⁴,
Débora dos Santos Tavares⁵, Shirley V. M. Almeida Lima⁶, Álvaro Francisco Lopes Sousa^{7*},
Enaldo Vieira de Melo⁴, Rodrigo Feliciano do Carmo⁸, Carlos Doméls Freire de Souza⁹ and
Márcio Bezerra-Santos^{1,2,10,11}

OPEN ACCESS

Edited by:
Elham Rehma,
McGill University, Canada

Reviewed by:
Mahul Haque,
National Defence University of
Malaysia, Malaysia
Juliana Aleres-Teodoro,
Federal University of Minas Gerais,
Brazil
Andrew Loftis Gray,
University of KwaZulu-Natal, South
Africa

***Correspondence:**
Álvaro Francisco Lopes Sousa
sousa.alvaromd@gmail.com

Specialty section:
This article was submitted to
Drugs: Outcomes Research and
Policies,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 08 March 2022
Accepted: 06 June 2022
Published: 29 June 2022

Citation:
Souza MdR, Paz WSc, Sales VBS,
Jesus GFHd, Tavares DS,
Lima SVM, Sousa ÁFL, Melo EVd,
Carmo RFd, Souza CDFd and
Bezerra-Santos MB (2022) Impact of the
COVID-19 Pandemic on the Diagnosis
of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO
End TB Strategy at Risk?
Front. Pharmacol. 13:891711.
doi: 10.3389/fphar.2022.891711

Background: In 2014, the World Health Organization (WHO) launched the “post-2015 End TB strategy”, that aims to end the global tuberculosis (TB) epidemic by 2030. However, the COVID-19 pandemic has severely impacted global public health and the strict measures to control the coronavirus spread can affect the management of other diseases, such as TB. Herein, we aimed to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of TB in Brazil, during 2020.

Methods: We carried out an ecological and population-based study, using spatial analysis techniques. The variables used were the new cases of TB, pulmonary tuberculosis (PTB), and also bacilloscopy-positive (BP) cases in Brazil between 2015 and 2020. The percentage of changes (% change) was calculated to verify if there was an increase or decrease of TB cases in 2020, along with time trend analyses given by Joinpoint regression model. Also, interrupted time series analyses were used to assess the trend of TB diagnosis before and after the onset of the COVID-19 in Brazil. Spatial distribution maps were elaborated, considering the % change of each Brazilian state.

Findings: Data analyses showed a reduction in the diagnosis of TB (–8.3%) and PTB (–8.1%) in Brazil after the irruption of the COVID-19 pandemic. Likewise, 22 states depicted a reduction in TB diagnosis. An expressive reduction of BP cases (–17.1%) was also observed. Interestingly, interrupted time series analysis showed decline in TB and PTB diagnoses from March 2020. Spatial analyses revealed that all states had a progressive reduction of TB, PTB and BP cases, from March on, with the highest percentages of reduction in December (–100% to –75%).

Frontiers in Pharmacology | www.frontiersin.org

1

June 2022 | Volume 13 | Article 891711

Impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico da tuberculose no Brasil: a Estratégia da WHO para acabar com a TB está em risco?

Resumo

Em 2014, a World Health Organization (WHO) lançou a "*post-2015 End TB strategy*", que visa acabar com a epidemia global de tuberculose (TB) até 2030. No entanto, a pandemia de COVID-19 teve um impacto severo na saúde pública global e as medidas para controlar a propagação do coronavírus afetaram outras doenças infecciosas, como a tuberculose. Neste trabalho, o objetivo foi avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de TB no Brasil, durante o ano de 2020. Foi realizado um estudo ecológico e de base populacional, utilizando técnicas de análise temporal e espacial. As variáveis utilizadas foram os casos novos de TB, tuberculose pulmonar (TBP) e também casos positivos na baciloscopia (BP) no Brasil entre 2015 e 2020. O percentual de mudança (P-score) foi calculado para verificar se houve aumento ou diminuição dos casos de TB em 2020, juntamente com análises de tendências temporais realizadas pelo modelo de regressão Joinpoint. Além disso, análises de séries temporais interrompida foram utilizadas para avaliar a tendência do diagnóstico de TB antes e depois do início da COVID-19 no Brasil. Por fim, foram elaborados mapas de distribuição espacial, considerando a variação percentual de cada estado brasileiro. Após a irrupção da pandemia de COVID-19, em 2020, ocorreu reduções nos diagnósticos de TB (-8,3%) e TBP (-8,1%) no Brasil e a análise de séries temporais interrompidas mostrou declínio no diagnóstico da TB e da TBP. Similarmente, 22 estados descreveram uma redução no diagnóstico de TB. Também foi observada redução expressiva de casos de BP (-17,1%). Ademais, as análises espaciais revelaram que todos os estados tiveram uma redução progressiva dos casos de TB, PTB e BP, a partir de março/2020, com os maiores percentuais de redução em dezembro (-100 % a -75%). Em conjunto, as análises do estudo demonstraram uma redução nos diagnósticos de TB com a pandemia de COVID-19 no Brasil e suas regiões, sinalizando um sério impacto no plano global "*End TB strategy*" da WHO.

Palavras-chave: Tuberculose; Pandemia; COVID-19; Epidemiologia; Brasil.

1 Introdução

Recentemente, o mundo enfrentou grandes desafios de saúde pública devido à pandemia causada pelo novo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) (WHO, 2020b; WHO, 2021). Os primeiros casos foram notificados em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China (Wang *et al.*, 2020). Em março de 2020, a World Health Organization (WHO) declarou a situação da COVID-19 como pandemia e levou à implementação de ações extraordinárias de saúde pública para reduzir a propagação do vírus em todo o mundo (WHO, 2020b). Apesar de todas as medidas recomendadas pela WHO, o Brasil não obteve sucesso e, até maio de 2022, era o terceiro no ranking mundial de casos de COVID-19 (cerca de 30 milhões) e o segundo em mortes relacionadas à COVID-19 (cerca de 660 mil) (DATASUS, 2020). Além disso, a pandemia tem causado graves impactos sociais, econômicos e nos serviços de saúde, o que pode afetar fortemente as medidas de controle de outras doenças, especialmente as negligenciadas, como a tuberculose (TB).

A TB é uma doença infecciosa grave, de curso clínico crônico e causada pelo bacilo intracelular *Mycobacterium tuberculosis* (WHO, 2019). Semelhante ao SARS-CoV-2, a doença também é transmitida pelo ar e, embora possa se manifestar em diferentes órgãos ou tecidos, o bacilo afeta mais frequentemente os pulmões, causando a tuberculose pulmonar (TBP) (Matteelli *et al.*, 2018). É importante ressaltar que a TB é a principal causa de morte entre as pessoas que vivem com o HIV e também um dos principais contribuintes para a resistência antimicrobiana (WHO, 2017). Apesar de ter uma distribuição mundial, a TB afeta principalmente os mais pobres, os mais vulneráveis, os socialmente marginalizados, os imunossuprimidos e aqueles que vivem em áreas com serviços públicos precários, especialmente em países de baixo e médio rendimento (WHO, 2017; Matteelli *et al.*, 2018; WHO, 2019).

Notavelmente, a TB é uma ameaça constante à saúde pública e, de acordo com estimativas da WHO, são notificados anualmente cerca de 10 milhões de novos casos de TB em todo o mundo (WHO, 2019). Apesar de ser uma doença evitável e curável, cerca de 1,5 milhões de pessoas ainda morrem de TB todos os anos e, antes da COVID-19, era a principal causa infecciosa de morte no mundo. Diante disso, a WHO recomenda a detecção precoce da TB e seu tratamento oportuno, a fim de reduzir o risco de complicações clínicas, mortes relacionadas e a transmissão do bacilo (WHO, 2019). Mais importante ainda, em 2014, a WHO, juntamente com a Assembleia Mundial da Saúde, lançou a “*post-2015 End TB strategy*”, uma proposta ousada para uma mudança na forma de lidar com esta doença, que visa acabar com a epidemia global de TB até 2030. Essa

estratégia serve como um modelo de plano para os países reduzirem a incidência da TB em 80%, as mortes relacionadas com a TB em 90% e eliminarem os elevados custos para os agregados familiares afetados pela TB (WHO, 2017). Além disso, esta estratégia baseia-se em quatro princípios fundamentais sustentados em: i) administração e responsabilização do governo, com monitorização e avaliação; ii) coligação forte com organizações e comunidades da sociedade civil; iii) proteção e promoção dos direitos humanos, ética e equidade; e iv) adaptação da estratégia e das metas a nível nacional, com colaboração global (WHO, 2017).

O Brasil está entre os 22 países com alta carga de TB (Cortez *et al.*, 2021). Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil divulgou o Plano Nacional para acabar com a TB como problema de saúde pública. Este plano visava uma taxa de incidência de TB inferior a 10 casos e 1 morte por 100.000 habitantes até 2035 (Brasil, 2017). No entanto, as taxas de detecção de novos casos continuam alarmantes; em 2019, a taxa de incidência foi de 36,6/100 mil habitantes (DATASUS, 2020; Cortez *et al.*, 2021).

A pandemia da COVID-19 levou quase todos os países a implementar medidas de saúde pública sem precedentes (WHO, 2020b). Como resultado, o distanciamento social reduziu a mobilidade urbana e, portanto, limitaram o acesso aos serviços de saúde durante a pandemia, o que provavelmente afetou o diagnóstico, o tratamento, o acompanhamento e o controle de muitas doenças, especialmente as negligenciadas (Kura *et al.*, 2021; WHO, 2020), como hanseníase (Silva da Paz *et al.*, 2022) e hepatite C (Do Carmo *et al.*, 2021), conforme reportado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa. Outrossim, estudos recentes já demonstraram redução no atendimento aos pacientes com TB, associada principalmente ao medo da exposição ao SARS-CoV-2 (Migliori *et al.*, 2020; Visca *et al.*, 2021). Diante disso, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) reforçou a necessidade de manter os serviços de TB, mesmo em situações extraordinárias, como pandemias (OPAS, 2021). Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no diagnóstico de TB no Brasil durante 2020.

2 Materiais e Métodos

2.1 Tipo e desenho do estudo

Foi realizado um estudo ecológico e de base populacional, utilizando técnicas de análise temporal e espacial, utilizando os seguintes dados: casos novos de TB e

tuberculose pulmonar (TBP) e baciloscopias positivas (BP), representando Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR), no Brasil, entre 2015 e 2020. O período de 2015 a 2019 foi utilizado para obter os valores esperados dos eventos analisados, e o ano de 2020 foi utilizado para fins de comparação. O número de casos esperado para 2020 foi avaliado através do cálculo da média de casos de TB durante os últimos cinco anos anteriores à pandemia (2015 a 2019) e comparado com os detectados em 2020. Com isso, foi possível avaliar a influência da pandemia de COVID-19 na notificação de TB no Brasil durante 2020.

2.2 Fonte de dados

Os dados referentes aos casos positivos de TB, TBP e baciloscopia foram coletados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), plataforma de dados de acesso aberto do Ministério da Saúde do Brasil. O SINAN utiliza formulários padronizados e seu uso sistemático pelo governo brasileiro fornece informações sobre doenças de notificação compulsória como a TB. É importante ressaltar que todos os casos de TB são registrados no referido sistema e os dados sobre dispensação de medicamentos anti-TB são feitos exclusivamente por profissionais dos serviços de saúde vinculados ao governo federal brasileiro (Brasil, 2019). Da mesma forma, os dados sobre a COVID-19 foram extraídos do site do Ministério da Saúde, eles são informados para compartilhar os indicadores da COVID-19 do país com a população em geral (Brasil, 2021a). Além disso, a malha cartográfica digital do Brasil (dividida por regiões e unidades federativas ou estados) foi extraída do Sistema de Projeção Geográfica, do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em formato *shapefile* (Sistema de Referência Geodésico, SIRGAS /2000).

2.3 Área de estudo e população

O Brasil (Figura 3) está localizado na América do Sul e possui extensão territorial com cerca de 8.516.000 Km². As unidades de análise foram as 26 Unidades Federativas (UF) e um Distrito Federal, abrangendo 5.570 municípios. Além disso, os estados estão agrupados em cinco regiões geográficas (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste). A população estimada foi de 211.755.692 habitantes para o ano de 2020 (IBGE, 2021). Notavelmente, o Brasil é a 12^a maior economia do mundo, com um produto interno bruto

(PIB) estimado em US\$ 1,434 trilhão para 2021. Não obstante, o país apresenta graves desigualdades sociais, como pessoas que vivem em extrema pobreza, analfabetismo, aglomerados familiares e áreas sem acesso a água potável e rede de esgoto, principalmente em favelas (IBGE, 2021).



Figura 3. Mapa do Brasil, dividido em suas cinco regiões e 26 unidades federativas e um distrito federal.

2.4 Cálculo de porcentagem de mudança e análise de dados

Para avaliar o impacto da pandemia nos casos de TB notificados no Brasil durante 2020, o percentual de variação (% de variação, também chamado de P-score) foi calculado com base nas seguintes variáveis: i) novos casos de TB; ii) novos casos de PTB; iii) baciloscopias positivas

A variação percentual foi concebida principalmente para avaliar as disparidades na taxa de mortalidade de diferentes problemas de saúde (Giattino *et al*, 2021). Contudo, também tem sido utilizado para analisar taxas de morbidade (Silva da Paz *et al*, 2022; Do Carmo, 2021). Considerando o valor esperado e o observado, é possível calcular o aumento ou redução da ocorrência do fenômeno no tempo e no espaço (Giattino *et al*, 2021). Portanto, foi aplicada uma adaptação da abordagem % de variação, conforme segue:

$$\text{Variação \%} = \frac{\text{Número de casos de TB registrados em 2020} - \text{número de casos esperados em 2020}}{\text{Número de casos esperados em 2020}} \times 100$$

em que o número de casos registrados em 2020 corresponde aos dados oficiais notificados mensalmente pelo Ministério da Saúde do Brasil; e o número de casos esperados para 2020 corresponde à média de casos registrados mensalmente nos cinco anos anteriores ao ano pandêmico (2015 a 2019), conforme recomendado (Giattino *et al*, 2021)

Os resultados são expressos em porcentagens: i) valores positivos indicam aumento; ii) e valores negativos indicam diminuição do número de casos em relação aos valores esperados. A variação percentual foi avaliada por regiões, estados e todo o país. Os resultados foram apresentados como gráficos de barra e cronogramas mostrando os valores observados e esperados para os indicadores mensais de TB e COVID-19 em 2020. O software Microsoft Office Excel® 2017 (©Microsoft) foi utilizado para análises de % de variação e elaboração de gráficos.

2.5 Análises de tendências temporais

Uma regressão log-linear segmentada, utilizando o modelo de regressão joinpoint, foi utilizada para avaliar a tendência temporal da tuberculose de acordo com as seguintes variáveis: i) casos novos de TB; ii) novos casos de TBP; e iii) baciloscopias positivas no

Brasil e regiões, entre 2015 e 2020. O teste de permutação de Monte Carlo foi aplicado para selecionar o melhor modelo para pontos de inflexão (aplicando 999 permutações), considerando o maior coeficiente de determinação de resíduos (R^2). Primeiramente, foi elaborada uma tendência temporal de todas as variáveis entre 2015 e 2019, para verificar o comportamento da TB no Brasil e suas regiões antes da pandemia da COVID-19. Posteriormente, foram acrescentados os dados do ano de 2020 e feita uma nova análise de tendência temporal para identificar o impacto da pandemia no diagnóstico da TB. Além disso, para descrever as tendências temporais, calculamos a variação percentual mensal (MPC) e seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%). Uma vez detectada mais de uma inflexão significativa no período estudado, também foi calculada a variação percentual média mensal (AMPC). As tendências temporais foram consideradas estatisticamente significativas quando MPC ou AMPC tiveram valor de $p < 0,05$ e seu IC 95% não incluiu zero. É importante ressaltar que valores positivos e significativos de MPC ou AMPC indicam uma tendência crescente; alternativamente, um MPC ou AMPC negativo e significativo indica uma tendência decrescente; e tendências não significativas são descritas como estáveis, independentemente dos valores de MPC ou AMPC (Institute, 2013).

2.6 Análises de séries temporais interrompidas

Foi realizada uma análise de série temporal interrompida para avaliar se o diagnóstico de TB em 2020 no Brasil, após a irrupção da COVID-19, difere da tendência entre 2015-2019. As variáveis avaliadas foram detecção mensal de TB, TBP e baciloscopia positiva. O modelo de intervenção foi o início da pandemia de COVID-19 no Brasil em março de 2020. Primeiramente foram utilizados os gráficos de resíduo e amostra e função de autocorrelação parcial (ACF e ACF parcial) para identificar autocorrelação no resíduo e propriedades de estacionalidade e normalidade, para selecionar os modelos mais adequados e estatisticamente parcimoniosos (Oliveira *et al*, 2019). A partir daí, foram determinados os modelos ARIMA de dependência serial. O modelo pré-intervenção selecionado foi um ARIMA 2,1,0. Por fim, foi aplicado o teste Ljung-Box (Q) para verificar se os resíduos eram ruídos brancos (com distribuição aproximadamente normal em torno de zero) (Aditya; Darmawan; Hanafiah, 2020). É importante ressaltar que o teste Ljung-Box indicou que os modelos são aplicáveis para

descrever a dependência linear entre repetições sucessivas. Essas análises foram realizadas no software IBM SPSS Statistics versão 22.

2.7 Análise espacial de dados e elaboração de mapas coropléticos

Foram elaborados mapas coropléticos mostrando a distribuição espacial dos valores de % de variação por estado, durante os meses de 2020. Foi utilizada a base cartográfica do Brasil, dividida por regiões e estados, disponibilizada pelo IBGE no endereço <https://portaldemapas.ibge.gov.br/portal.php#homepage>.

Os seguintes parâmetros foram utilizados para criar os mapas: i) a variação percentual relacionada a novos casos de TB por mês; ii) variação percentual no número de casos de TBP por mês; iii) e variação percentual no número de baciloscopias positivas por mês. Além disso, os mapas coropléticos foram estratificados em nove categorias de intervalos iguais, de acordo com os percentuais do P-score (positivo ou negativo): -100 a -75%; -75 a 50%; -50 a -25%; -25 a -0,1%; 0%; 0,1 a 25%; 25 a 50%; 50 a 75%; >75%. O software QGis versão 3.18.3 (QGIS Development Team; Open-Source Geospatial Foundation Project) foi utilizado para preparar os mapas.

3 Resultados

No Brasil, foram notificados 83.678 casos de TB em 2020. Apesar disso, de acordo com a média de casos dos últimos cinco anos (2015-2019), eram esperados aproximadamente 91.225 casos em 2020, representando uma redução de 7.547 casos (variação %: -8,3%) (Figura 4A). Da mesma forma, todas as regiões brasileiras apresentaram variação percentual negativa nos casos de TB. Após análise de todos os estados brasileiros, 22 apresentaram redução no diagnóstico de TB em 2020; os maiores percentuais negativos foram observados em Santa Catarina (-32,4%), Alagoas (-25,6%) e Rondônia (-21,2%). Por outro lado, cinco estados apresentaram aumento no número de diagnósticos, com destaque para Roraima (26,8%) e Espírito Santo (25,1%).

Quanto à tuberculose pulmonar, foram notificados 70.855 casos em 2020, em contraste com os 77.090 casos estimados para este período (redução de 6.235 casos de TBP; -8,1%) (Figura 4B). Da mesma forma, todas as regiões apresentaram variação % negativa, com destaque para a região Centro-Oeste (-14,1%). Após análise da variação

percentual estadual, constatou-se redução dos casos de TBP em 22 estados, apresentando valores semelhantes aos observados para os casos de TB.

Curiosamente, observou-se uma redução acentuada no número de baciloscopias positivas (BAAR+) no Brasil durante 2020. Considerando a média dos últimos cinco anos (2015-2019), estimou-se 45.898 casos BAAR +. Entretanto, foram notificados 38.027 BAAR + no SINAN, representando uma redução de 7.871 casos de BAAR + (-17,1%) (Figura 4C). Da mesma forma, houve redução em todas as regiões brasileiras, especialmente nas regiões Centro-Oeste (-26,5%), Nordeste (-19,6%) e Sudeste (-17,6%). Notavelmente, 15 estados apresentaram reduções percentuais superiores à média nacional, com destaque para Alagoas (-40,5%), Acre (-33,6%), Rondônia (-33,4%) e Santa Catarina (-30,8%).

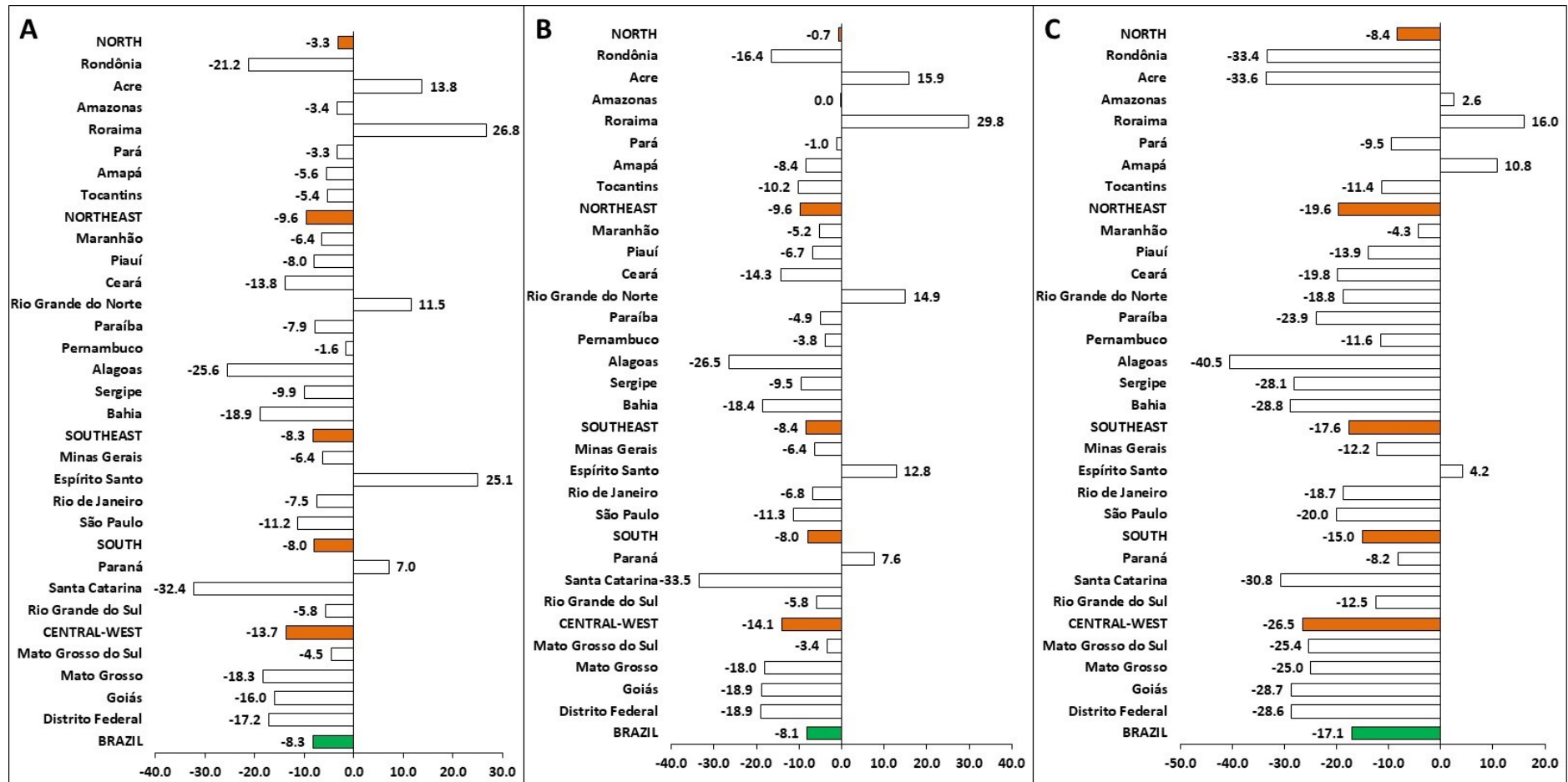


Figura 4. Percentual de variação dos casos de tuberculose, segundo dados do Brasil, regiões e estados brasileiros. A) % de variação nos novos casos de TB; B) % de variação nos novos casos de TBP; C) % de alteração nas baciloscopias positivas (BAAR+)

De março a dezembro de 2020, a curva de variação % mostrou redução progressiva nas notificações mensais de novos casos de TB em todas as regiões brasileiras após o início da pandemia no país (Figura 5A-E). As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram a maior variação percentual negativa em dezembro (-49,4%, -35,8% e -21,8%, respectivamente). Como esperado, essa redução também foi observada nos casos de TBP (Figura 6A-E). A maior variação percentual negativa ocorreu em dezembro, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (-48,1%, -35,5% e -73,7%, respectivamente).

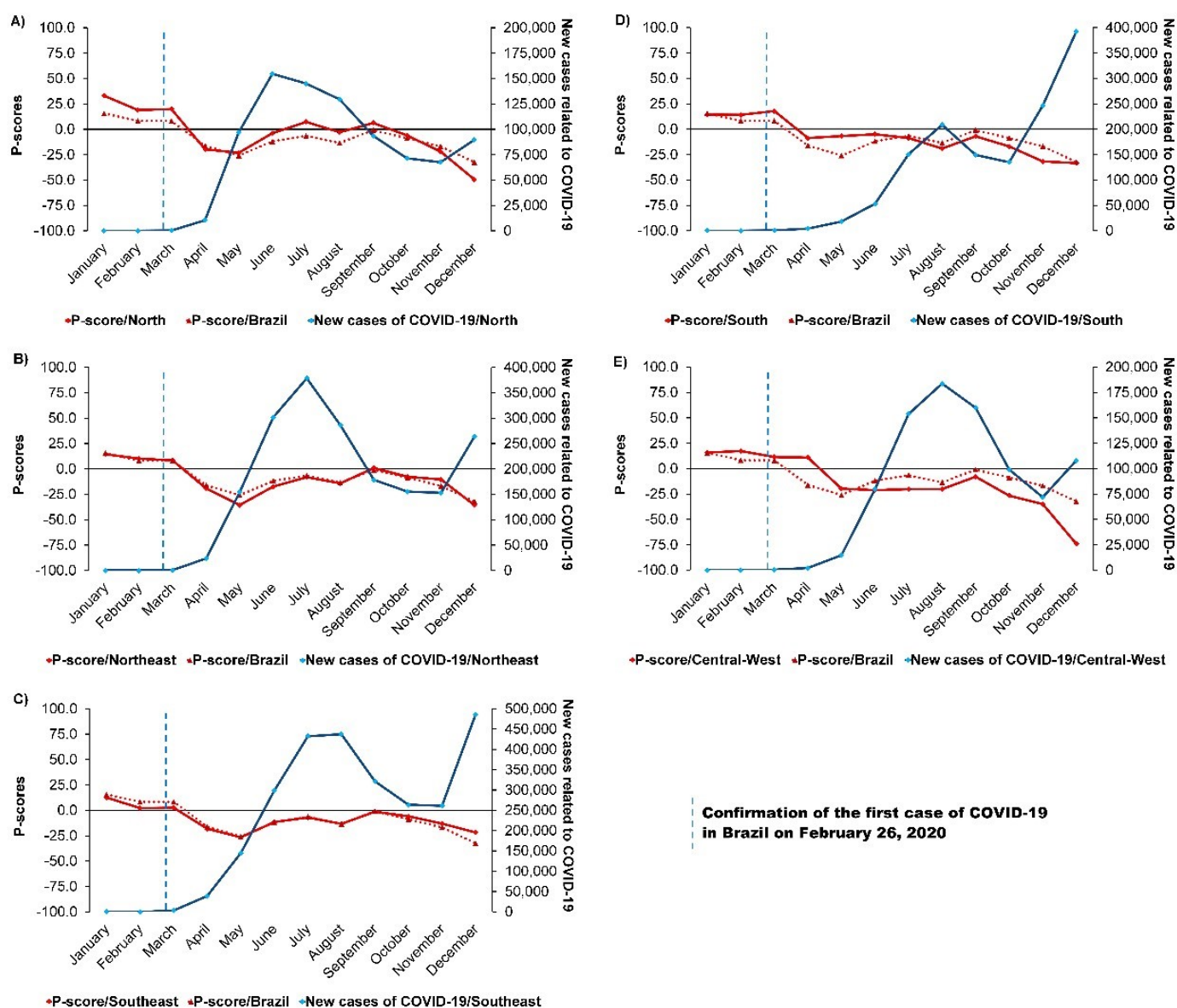


Figura 5. Evolução temporal mensal da variação percentual de novos casos de tuberculose e COVID-19, no Brasil e suas regiões, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Norte; B) Nordeste; C) Sudeste; D) Sul; E) Centro-Oeste.

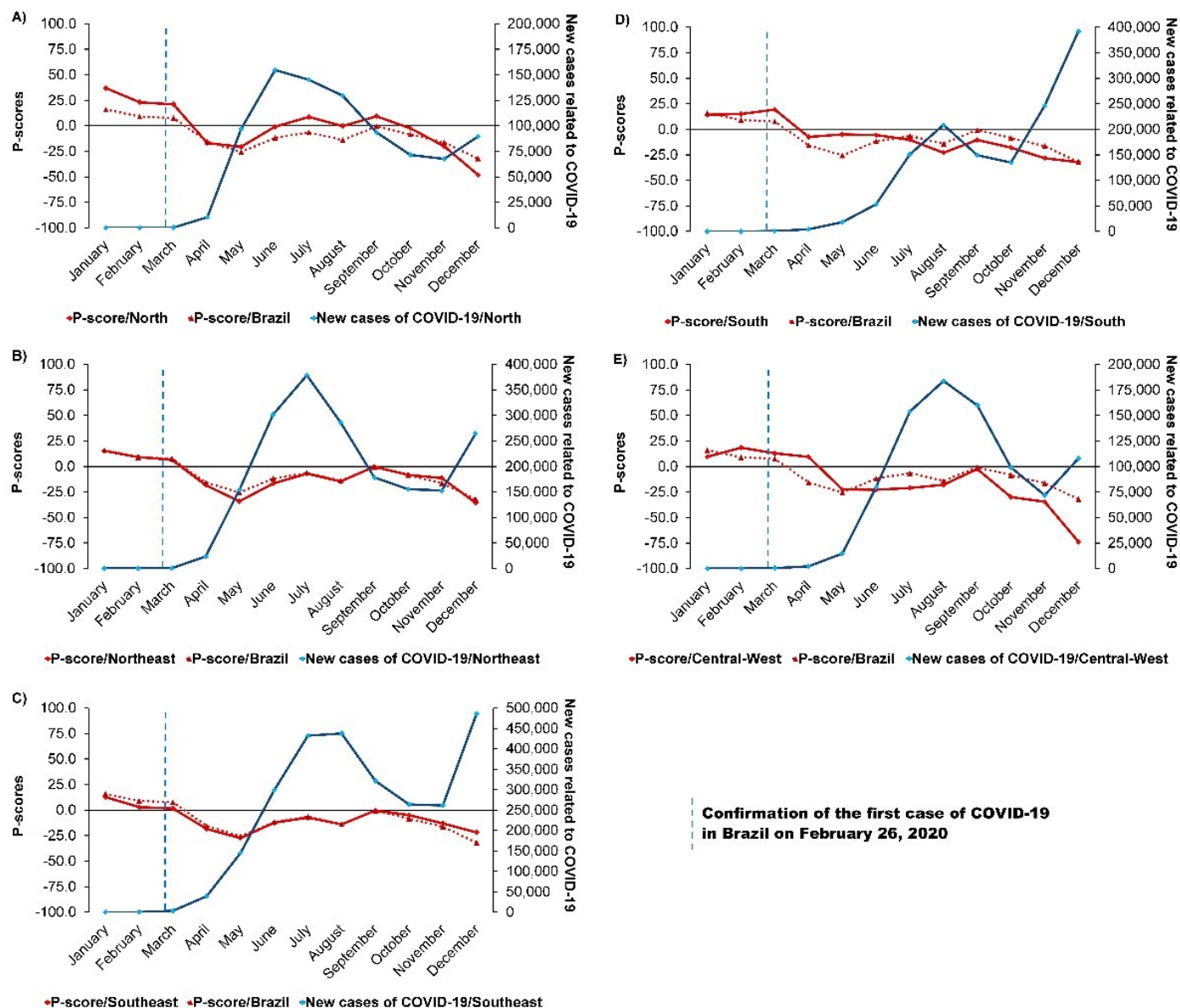


Figura 6. Evolução temporal mensal da variação percentual de casos novos de tuberculose pulmonar (TBP) e COVID-19, no Brasil e suas regiões, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Norte; B) Nordeste; C) Sudeste; D) Sul; E) Centro-Oeste

Da mesma forma, houve redução no número de baciloscopias positivas em todas as regiões brasileiras (Figura 7A-E). A partir de março, após o primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil, a diminuição de casos positivos foi mais pronunciada, tanto nacional quanto regionalmente, com as maiores reduções observadas em dezembro, especialmente nas regiões Norte e Centro-Oeste (-52,5% e -69,8%, respectivamente).

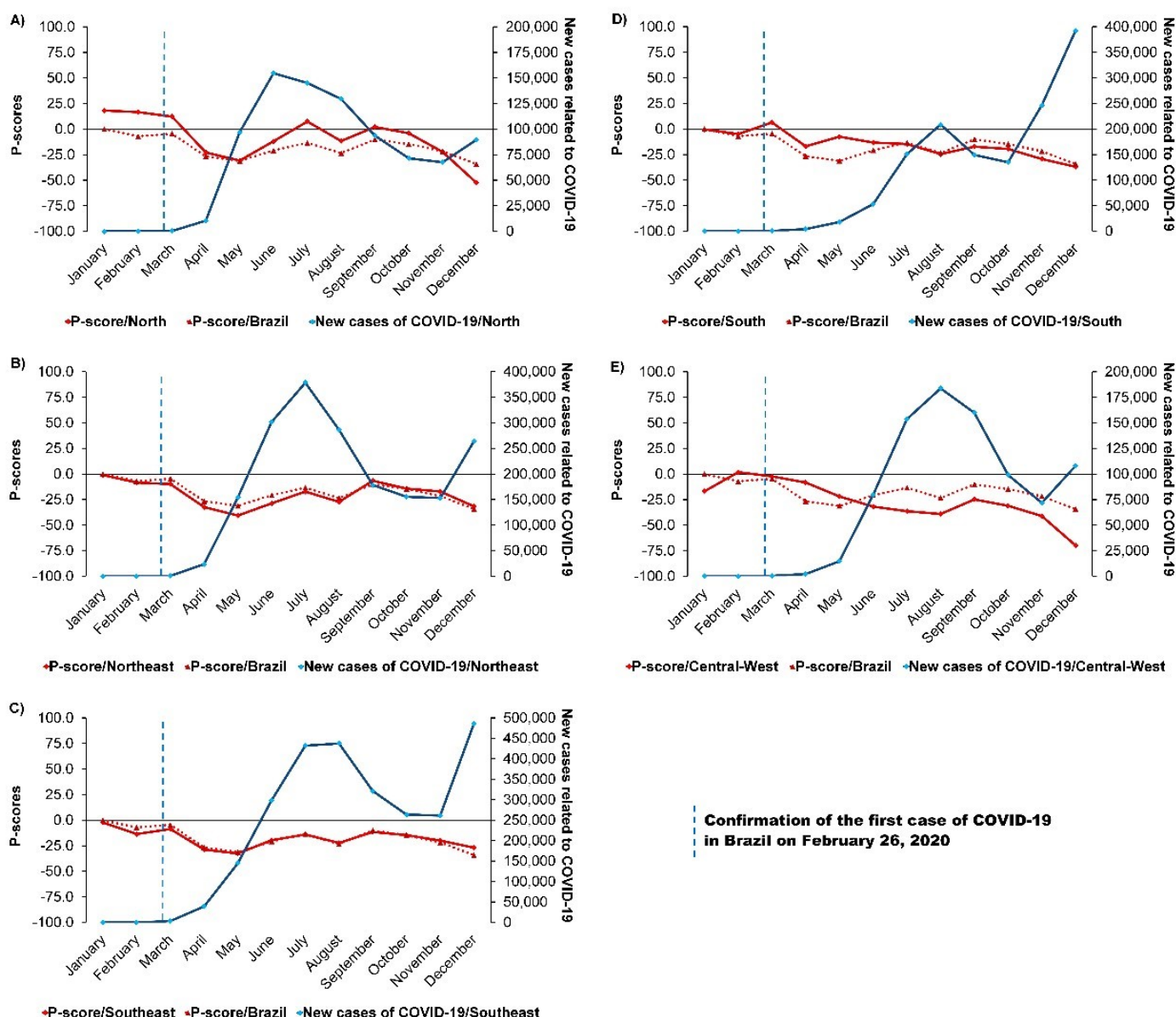


Figura 7. Evolução temporal mensal da variação percentual de baciloscopias positivas (BAAR+) e COVID-19, no Brasil e suas regiões, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Norte; B) Nordeste; C) Sudeste; D) Sul; E) Centro-Oeste

O coeficiente de detecção de TB e TBP (por 100 mil habitantes) aumentou de 2015 a 2019 no Brasil e em todas as regiões. Impressionantemente, todos os coeficientes em 2020 foram inferiores aos reportados em 2015 (Tabela 1). Além disso, análises de tendências temporais nos anos anteriores à pandemia de COVID-19 (2015 a 2019) confirmaram tendências crescentes no diagnóstico de TB e TBP no Brasil (MPC: 3,8% e 3,7%, respectivamente) e em todas as regiões. As regiões Norte, Nordeste e Sul

apresentaram os maiores MPC. Em relação as baciloscopias positivas, houve tendência de estabilidade no Brasil, mas tendência crescente nas regiões Norte e Centro-Oeste. Porém, após adicionar os dados do ano de 2020 nas análises, observou-se mudança no padrão temporal para quase todas as variáveis avaliadas. As tendências temporais tornaram-se estáveis para TB e TBP no Brasil e suas regiões. Posteriormente, aplicou-se a análise de série temporal interrompida para verificar se a irrupção da COVID-19 afetou o diagnóstico de TB no Brasil em 2020. Corroborando as análises joinpoint, observamos uma tendência não estacionária e decrescente no diagnóstico de TB no Brasil (R^2 estacionário = 0,578; BIC normalizado = -2,19; significância = 0,019; estimativa ARIMA = -0,081; valor p = 0,06; Figura 8A), após o estabelecimento da pandemia em março de 2020. Da mesma forma, houve uma situação não estacionária e tendência decrescente no diagnóstico de TBP (R^2 estacionário = 0,573; BIC normalizado = -2,436; significância = 0,014; estimativa ARIMA = -0,073; valor de p = 0,066; Figura 8B) e nas baciloscopias positivas (R^2 estacionário = 0,388; BIC normalizado = -3,357; significância = 0,008; estimativa ARIMA = -0,043; valor p = 0,14; Figura 8C).

Tabela 1. Tendências temporais do coeficiente de detecção de tuberculose (por 100 mil habitantes) no Brasil e suas regiões entre 2015 e 2020.

Variables/areas	2015	2019	MPC	CI 95%	Trend	2020	MPC	CI95%	Trend
Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis (TB)									
Brazil	41.80	46.46	3.8*	2.3;5.2	Increasing	39.52	0.9	-3.6;5.6	Stable
North	51.58	63.66	6.6*	3.9;9.3	Increasing	52.52	3.3	-2.0;8.8	Stable
Northeast	39.25	45.11	4.8*	2.1;6.7	Increasing	37.97	1.0	-4.2;6.6	Stable
Southeast	45.71	48.39	2.6*	1.1;4.0	Increasing	42.40	0.2	-3.5;4.1	Stable
South	37.72	42.67	4.3*	0.8;7.9	Increasing	35.27	1.2	-3.8;6.5	Stable
Central-West	26.02	28.19	3.9*	1.3;6.5	Increasing	22.38	0.1	-5.8;6.4	Stable
Pulmonary tuberculosis (PTB)									
Brazil	35.37	39.17	3.7*	2.2;5.2	Increasing	33.46	0.9	-3.5;5.5	Stable
North	44.08	54.76	6.7*	3.8;9.6	Increasing	46.32	3.7	-1.1;8.8	Stable
Northeast	33.93	38.39	4.0*	1.5;6.6	Increasing	32.52	0.8	-4.3;6.2	Stable
Southeast	38.51	40.62	2.5*	1.0;4.0	Increasing	35.60	0.2	-3.6;4.0	Stable
South	30.57	34.98	4.6*	1.8;8.0	Increasing	28.82	1.4	-3.8;6.9	Stable
Central-West	22.43	24.15	3.6*	1.3;5.9	Increasing	19.14	-0.1	-6.0;6.0	Stable
Bacilloscopy-positive (BAAR+)									
Brazil	22.36	22.04	0.5	-0.4;1.4	Stable	17.96	-2.4	2.3; -1.4	Stable
North	27.09	31.65	4.6*	1.7;7.6	Increasing	26.01	1.4	-3.9;6.9	Stable
Northeast	21.82	21.66	0.7	-1.8;3.3	Stable	17.38	-2.7	-8.0;3.0	Stable
Southeast	24.39	22.14	-1.6*	-2.1; -1.0	Decreasing	18.71	-3.6*	-6.8; -0.3	Decreasing
South	19.95	21.20	2.8	-0.3;6.0	Stable	16.85	-0.7	-6.4;5.3	Stable
Central-West	12.25	13.45	3.8*	0.5;7.2	Increasing	8.82	-2.2	-11.3;7.8	Stable

MPC: Variação percentual mensal; IC: Intervalo de Confiança; BAAR+: Baciloscopias positivas.

**p*-valor <0,05

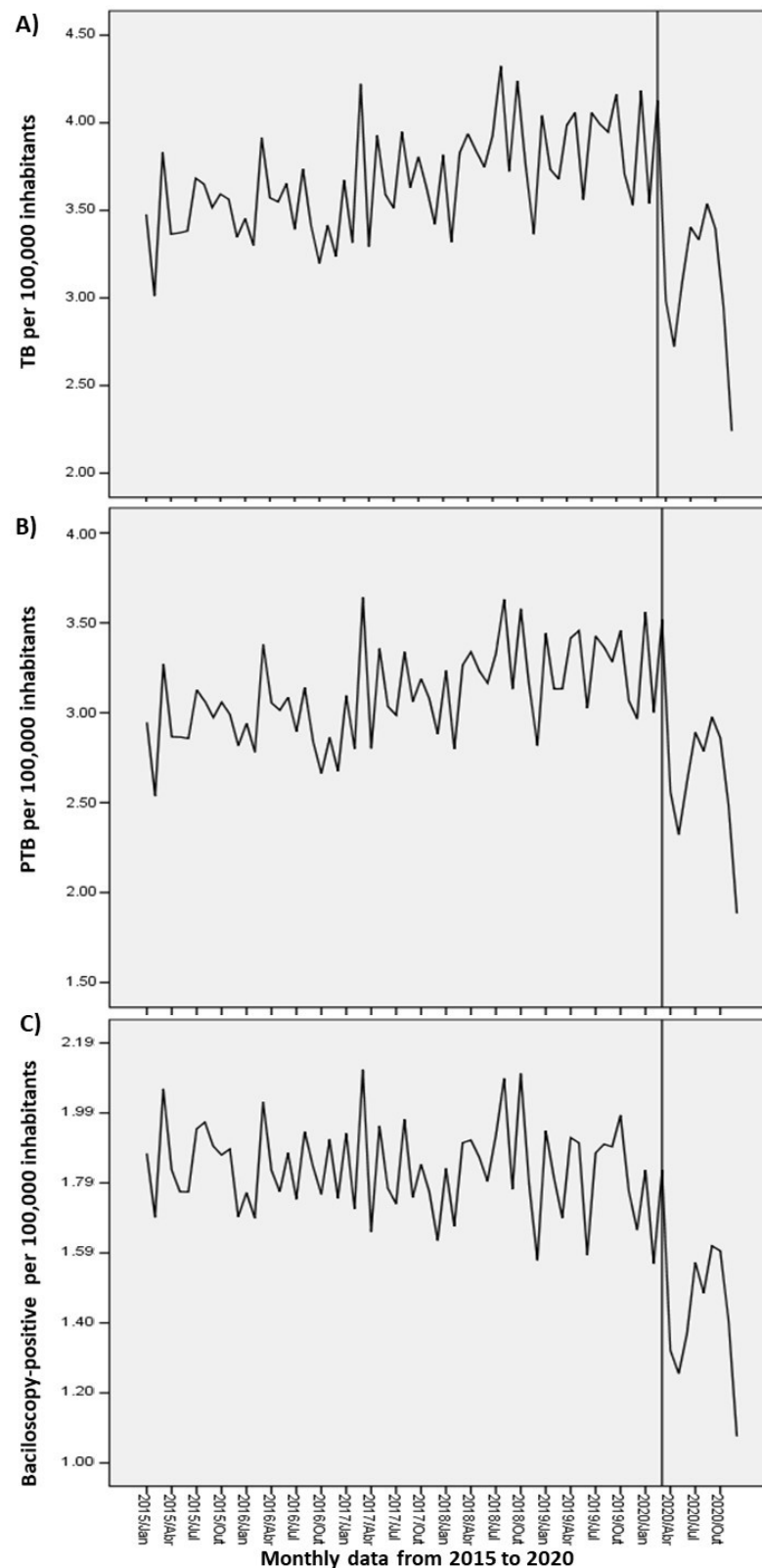


Figura 8. Análise de série temporal interrompida de casos de tuberculose no Brasil: A) Casos novos de tuberculose (TB); B) Novos casos de tuberculose pulmonar (TBP); C) baciloscopias positivas (BAAR+). A linha que corta cada série temporal indica a intervenção na série, neste caso, o início da pandemia de COVID-19 no Brasil em março de 2020.

Quanto à distribuição espacial dos novos casos de TB (Figura 9A), a partir de março todos os estados tiveram redução progressiva no número de casos. Mais importante ainda, nove estados tiveram os maiores percentuais de redução em dezembro (-100% a -75%, em vermelho). Padrões semelhantes foram observados para TBP (Figura 9B), pois a maioria dos estados apresentou redução nos casos de TBP após março. Além disso, oito estados tiveram a maior redução em dezembro (-100% a -75%, em vermelho). Por fim, quanto à distribuição espacial dos casos de BAAR+, observou-se padrão semelhante ao longo do ano de 2020 (Figura 9C). A maioria dos estados ($n = 23$) apresentou variações % negativas em dezembro, e as maiores reduções (-100% a -75%, em vermelho) foram localizadas em cinco estados.

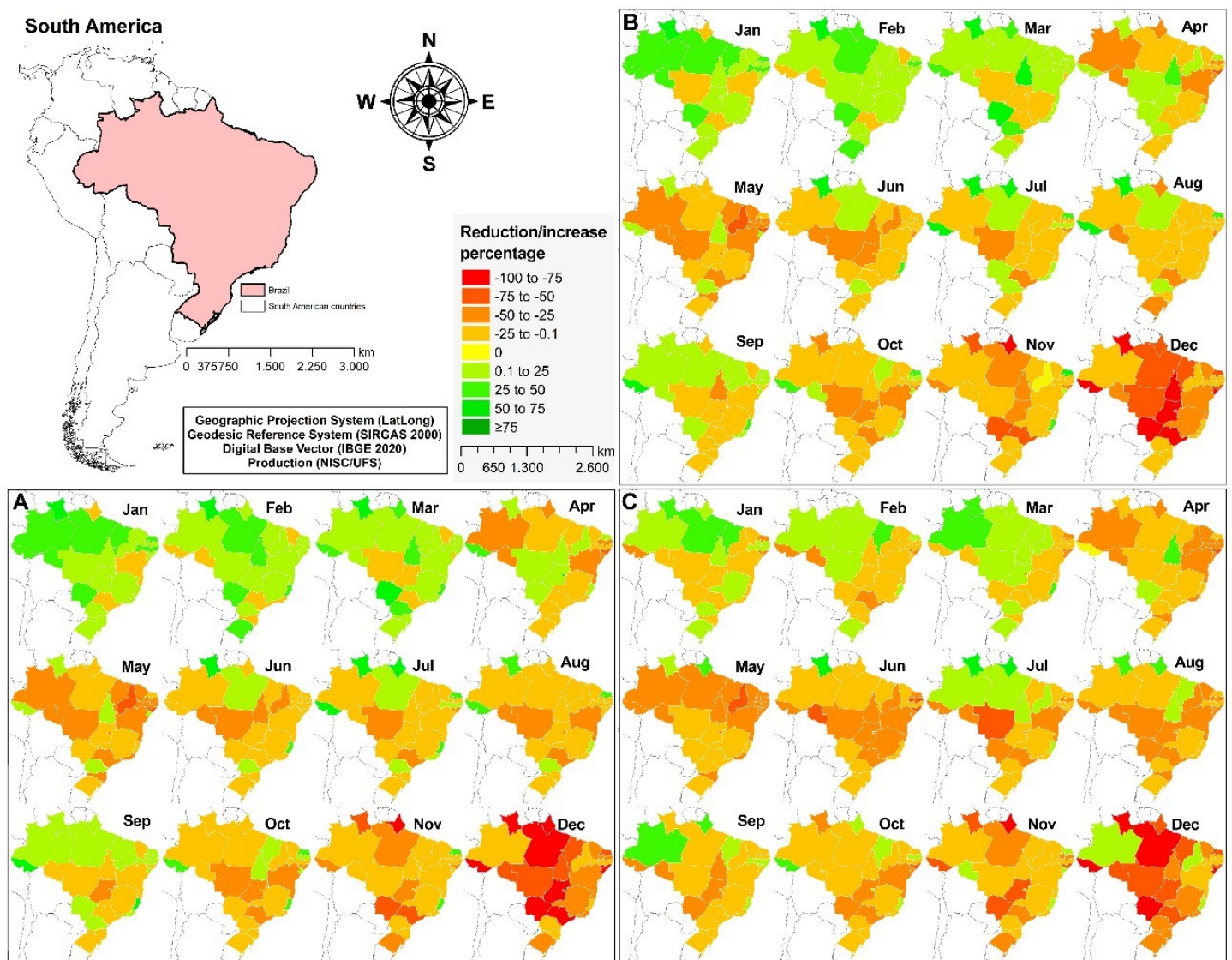


Figura 9. Distribuição espacial da variação percentual mensal dos casos de TB no Brasil, entre janeiro e dezembro de 2020: A) Casos novos de tuberculose (TB); B) Novos casos de tuberculose pulmonar (TBP); C) Baciloscopia positivas (BAAR+)

4 Discussão

Este é o primeiro estudo a avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no número de casos de TB no Brasil. As análises realizadas mostraram redução nas notificações de casos de TB (-8,3%), TBP (-8,1%) e baciloscopias positivas (-17,1%) no Brasil após o início da pandemia de COVID-19. Da mesma forma, essa redução foi observada em todas as regiões e na maioria dos estados brasileiros. É importante ressaltar que as análises de tendências temporais mostraram um número crescente progressivo de novos casos de TB e TBP nos anos anteriores à pandemia, tornando-se estável em 2020. Tomados em conjunto, os dados compilados demonstram o efeito negativo que a pandemia pode causar na “*End TB strategy*” da WHO. Programa em um país considerado prioritário para o controle da doença no mundo, apontando um cenário alarmante e insidioso quanto à evolução e disseminação da tuberculose nos próximos anos.

Sabe-se que a TB afeta principalmente as populações pobres e mais vulneráveis em todo o mundo, agravando as atuais desigualdades (WHO, 2020a). Apesar de ser uma doença evitável e curável, antes da pandemia da COVID-19 a TB era a principal causa de morte em todo o mundo entre as doenças infecciosas, ficando ao lado do HIV/AIDS. Considerando o grande impacto e o fardo da TB para a saúde pública em todo o mundo, a WHO lançou uma nova estratégia global (“*End TB strategy*”) visando um mundo livre de TB até 2035. No entanto, independentemente da redução de 47% e 42% da mortalidade e da taxa de prevalência da TB desde 1990, ainda é considerada uma doença grave e também negligenciada, afetando principalmente países de baixa e média renda, como o Brasil. Além disso, houve uma redução de 32% nas mortes relacionadas com o HIV e a TB na última década (WHO, 2019). Não obstante, análises de tendência temporal mostraram tendências crescentes no diagnóstico de TB e TBP no Brasil e suas regiões entre 2015 e 2019. Esses achados indicam falhas nos programas de controle da TB e que o cenário epidemiológico desta doença no Brasil vinha piorando antes mesmo do início da crise pandêmica. Mais importante ainda, após a adição dos dados do ano de 2020, essas tendências crescentes tornaram-se estáveis, e as análises de séries temporais interrompidas corroboram com as tendências decrescentes no diagnóstico de TB no Brasil a partir de março de 2020, destacando o impacto da pandemia da COVID-19 no diagnóstico e controle da tuberculose.

Notavelmente, a irrupção da pandemia da COVID-19 causou vários problemas de saúde em todo o mundo, mas impactos maiores são observados em países específicos que

tiveram pior enfrentamento da doença, como o Brasil (Martins-Filho *et al*, 2020). Considerando os efeitos da pandemia na saúde pública, juntamente com o impacto negativo na economia, refletido pelo aumento do número de pessoas que vivem em agregados familiares de baixos rendimentos em áreas de vulnerabilidade social, colocamos a seguinte questão: Será que a “End TB strategy” da WHO está em risco no Brasil? As descobertas deste estudo sugerem que sim. A redução dos casos de TB durante o primeiro ano da pandemia não expressa a realidade. Pelo contrário, é possível que números mais elevados de casos de TB sejam ocultados por números críticos da COVID-19. Este cenário alarmante deve ser considerado pelos gestores de saúde, uma vez que o risco de contaminação e transmissão da TB em todo o mundo já é comprovadamente elevado. Além disso, a situação brasileira identificada neste estudo provavelmente reflete um padrão global.

A curva de variação % demonstrou uma redução progressiva nas notificações mensais de novos casos de TB e TBP e também de baciloscopias positivas em todas as regiões do país após a notificação do primeiro caso de COVID-19 no Brasil (de março a dezembro de 2020). A TB não é uma doença sazonal e pode afetar diferentes faixas etárias, por isso são esperados novos casos durante todo o ano e em todos os estados do Brasil. Apesar de ser uma doença de notificação obrigatória no Brasil, a obrigação de notificação imediata provavelmente está sendo comprometida pela COVID-19. Como esperado, os efeitos negativos da pandemia no diagnóstico de outras doenças estão a ser notificados a nível mundial (Matos *et al*, 2021).

Além disso, devido à pandemia da COVID-19, o sistema de saúde brasileiro direcionou seus esforços para enfrentar a propagação do vírus por todo o país, por meio da construção de hospitais temporários e da ampliação do número de unidades de terapia intensiva (Do Carmo; De Souza, 2021). Também, os gestores de saúde estabeleceram diversas medidas não farmacológicas, como a redução da mobilidade urbana e a limitação de horários e número de consultas diárias nas unidades de saúde. Em conjunto, essas estratégias, embora necessárias, podem ter afetado o diagnóstico e o tratamento oportuno de outras doenças infecciosas endêmicas, como já observado em investigações envolvendo hanseníase (Silva da Paz *et al*, 2022) e hepatite C (Do Carmo; De Souza, 2021) no Brasil e hanseníase (Matos *et al*, 2021) e tuberculose (De Souza *et al*, 2020) no estado da Bahia.

Nesse sentido, análises de tendência temporal demonstram que o diagnóstico de TB no Brasil estava aumentando até o ano anterior à pandemia. Provavelmente, mudanças

na rotina dos serviços de saúde, como o remanejamento dos profissionais de saúde para o enfrentamento da COVID-19 e a redução do atendimento aos pacientes com outras doenças (WHO, 2020), também houve uma redução no diagnóstico de TB, refletida pelas tendências de estabilidade observadas após a adição dos dados do ano 2020.

Com isto, esses dados preveem uma catástrofe para a saúde pública. A redução no diagnóstico de casos aumenta o risco de subnotificação e, consequentemente, de diagnóstico tardio que pode levar ao agravamento da doença (De Souza *et al*, 2020) juntamente com complicações clínicas. Portanto, o paciente pode permanecer por muito tempo com carga bacilar elevada, aumentando o risco de transmissão do *M. tuberculosis* para contatos próximos (WHO, 2019; WHO, 2020a)

Impressionantemente, o tratamento da tuberculose multirresistente (TB-MDR) aumentou juntamente com o número de casos notificados em 2014 (WHO, 2019). Tornando a TB-MR um grave problema de saúde. As medidas de distanciamento social, o fechamento temporário de ambulatorios e o medo da exposição ao SARS-CoV-2 podem comprometer não apenas o cuidado e o diagnóstico da TB, mas também o acesso e a adesão ao tratamento (De Souza *et al*, 2020). É importante ressaltar que o abandono do tratamento aparece como o principal fator de risco para TB-MR. Assim, é extremamente necessário que os profissionais de saúde forneçam informações claras e suporte aos pacientes durante o tratamento para reduzir o risco de abandono. Se o tratamento não for concluído adequadamente, a doença pode tornar-se resistente aos medicamentos e as bactérias resistentes podem espalhar-se facilmente (WHO, 2019; WHO, 2020a).

A TB e a COVID-19 são doenças infecciosas transmitidas pelo ar que atacam principalmente os pulmões. Eles apresentam sintomas semelhantes, como tosse, febre e dispneia. Assim, o diagnóstico diferencial entre COVID-19 e TB deve ser realizado com cautela, observando todas as características clínicas, mas mesmo assim os exames laboratoriais são essenciais para detectar casos de coinfeção e tratar prontamente para evitar sintomas graves e até morte (Comella-del-Barrio *et al*, 2021)

A WHO realizou uma pesquisa entre funcionários que trabalharam em diferentes Ministérios da Saúde, localizados em um total de 165 países, e relatou que após os primeiros três meses da pandemia de COVID-19, 42% dos países relataram interrupções parciais na detecção e tratamento de casos de TB (Comella-del-Barrio *et al*, 2021). Da mesma forma, outra pesquisa realizada em 33 centros de 16 países nos cinco continentes relatou que durante o confinamento 82% dos centros apresentaram reduções nas altas hospitalares associadas à TB, 84% dos centros relataram uma diminuição nos casos ativos

de TB recentemente diagnosticados, 95% mostraram uma diminuição em consultas ambulatoriais de infecção recentemente latente por TB (ILTB), e 75% e 81% dos centros mostraram reduções nas consultas ambulatoriais de TB e ILTB, respectivamente (Migliori *et al*, 2020). Visca e colaboradores (2021), relataram que 15 países também tiveram os seus serviços essenciais para a TB gravemente prejudicados devido à pandemia da COVID-19.

As estimativas do impacto da pandemia de COVID-19 nos cuidados de TB sugerem que um confinamento de 3 meses e uma recuperação prolongada de 10 meses poderiam resultar em 6,3 milhões de casos adicionais de TB entre 2020 e 2025. Mais importante ainda, pode causar aproximadamente 1,4 milhão de óbitos adicionais por tuberculose durante o período. Infelizmente, estes dados podem implicar uma regressão de pelo menos 5 a 8 anos na luta contra a TB, e também colocar em risco o plano “*End TB strategy*” da WHO (WHO, 2020a). Além disso, Comella-del-Barrio e colegas (2021) atestaram que se prevê que uma redução de 25% na detecção global de TB ao longo de três meses levará a um aumento de 13% nas mortes por TB, trazendo as taxas de mortalidade por TB de volta aos números relatados em 2015.

É importante ressaltar que o uso intensivo de máscaras faciais e o confinamento domiciliar também podem ter reduzido a transmissão da TB durante a pandemia (Comella-del-Barrio *et al*, 2021). Por outro lado, as aglomerações domiciliares impostas para reduzir a propagação do SARS-CoV-2 provavelmente aumentaram o risco de transmissão entre contatos próximos. Portanto, seria necessário incluir estas variáveis em análises preditivas para avaliar o efeito a longo prazo que estas medidas poderiam ter no controle da TB.

Este estudo apresenta algumas limitações que merecem ser mencionadas. Primeiramente foi realizado um estudo ecológico utilizando dados secundários, portanto há risco de viés, principalmente no que diz respeito à qualidade da informação. Além disso, o diagnóstico de TB pode ser subnotificado em alguns estados ou até mesmo atraso no registro no SINAN. Além disso, os dados sobre a COVID-19 podem não ser notificados com precisão, por exemplo, pode haver atrasos no registro, alterando a data do diagnóstico. No entanto, essas limitações não afetam as análises aqui realizadas e também a relevância dos nossos achados para a saúde pública brasileira e global.

Em conjunto, as análises demonstraram que o surgimento da COVID-19 impactou negativamente o diagnóstico de TB no Brasil. As análises de tendência temporal mostraram uma tendência crescente no diagnóstico de doenças entre 2015 e 2019. No

entanto, as tendências tornaram-se estáveis após a adição dos dados de 2020, ano da pandemia de COVID-19. Assim, o progresso alcançado ao longo de décadas de esforços para combater a TB, por meio do Plano Nacional para o Fim da Tuberculose, doença considerada um problema de saúde pública no Brasil, pode ser comprometido, colocando em risco o objetivo global da “*End TB strategy*”. Portanto, as autoridades de saúde pública e os legisladores devem implementar ações de emergência para controlar a TB.

É fundamental capacitar e preparar os profissionais de saúde, principalmente da atenção primária, para a detecção precisa dos casos, início rápido e adesão ao tratamento e busca de casos ativos, mesmo em tempos adversos como a pandemia. Deve ser dada prioridade às populações mais pobres e aos grupos de risco (pessoas vivendo em situação de rua, com o HIV, privadas de liberdade e indígenas), que são geralmente mais afetados pela doença. Nomeadamente, a pandemia já está a demonstrar um impacto maior em áreas de maior vulnerabilidade social, e as consequências podem ser desastrosas para doenças negligenciadas como a tuberculose. Neste contexto, deve ser prestado apoio global para permitir que os países e comunidades mais afetadas pela TB respondam à pandemia, garantindo que os serviços de TB sejam mantidos ininterruptamente.

Referências

Aditya, Christophorus Beneditto Satrio; Darmawan, William; Nadia, Bellatasya Unrica; Hanafiah Novita. Time series analysis and forecasting of coronavirus disease in Indonesia using ARIMA model and PROPHET. **Procedia Comput Sci** [Internet]. 2021;179(2020):524–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.01.036>

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** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. 2. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. v. 50. n. 9. Brasília, março, 2019a

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico**. Número especial. Brasília, março, 2020

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19)**. Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde (IVIS). Brasília, 2021a

Comella-del-Barrio, Patricia; De Souza-Galvão, Maria Luiza; Prat-Aymerich, Cristina; Domínguez, José. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. **Arch Bronconeumol**. v. 57, n. S2, p. 5-6, 2021.

Cortez, Andreza Oliveira; De Melo, Angelita Cristine; Neves, Leonardo de Oliveira; Resende, Karina Aparecida; Camargos Paulo. Tuberculosis in Brazil: One country, multiple realities. **J Bras Pneumol**. 2021;47(2):1–11.

De Souza, Carlos Dornels Freire; Coutinho, HS; Costa, MM; Magalhães, MAFM; Carmo, Rodrigo Feliciano. Impact of COVID-19 on TB diagnosis in Northeastern Brazil. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v.24, n. 11, p. 1220-2, 2020

Do Carmo, Rodrigo Feliciano; De Souza, Carlos Dornels Freire. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis C diagnosis in Brazil: Is the global hepatitis C elimination strategy at risk? **J Hepatol** [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.005>

Giattino, Charlie; Ritchie, Hannah; Ortiz-Ospina, Esteban; Hasell, Joe; Rodés-Guirao, Lucas; Roser, Max. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19). **Our World in Data**. 2021

Institute NC. **Joinpoint Regression Program**. Version 4.5.0.1. Bethesda, MD: Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. 2013.

Kura, Klodeta; Diepreye, Ayabina; Jaspreet, Toor; Hollingsworth, Deirdre; Anderson, Roy M. Disruptions to schistosomiasis programmes due to COVID-19: an analysis of potential impact and mitigation strategies. **Trans R Soc Trop Med Hyg** [Internet]. 2021 Mar 6;115(03):236–44. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article/115/3/236/6123945>

Lima, Shirley Verônica Melo Almeida; Dos Santos, Allan Dantas; Duque, Andrezza Marques; Goes, Marco Aurélio de Oliveira; Peixoto, Marcus Valerius da Silva; Araújo, Damião da Conceição; Ribeiro, Caíque Jordan Nunes; Santos, Márcio Bezerra; De Araújo, Karina Conceição Gomes Machado; Dos Santos, Marco Antônio Prado Nunes. Análise espacial e temporal da tuberculose em uma área de desigualdade social no Nordeste do Brasil. **BMC Saúde Pública** v 19, n 873, 2019

Matteelli, Alberto; Rendon, Adrian; Tiberi, Simon; Al-Abri, Seif; Voniatis, Constantia; Carvalho, Anna Cristina C.; Centis, Rosella; D'Ambrosio, Lia; Visca, Dina; Spanevello, Antonio; Migliori, Giovanni Battista. Tuberculosis elimination: where are we now? **Eur Respir Rev** [Internet]. 2018 Jun 30;27(148):180035. Disponível em: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0035-2018>

Martins-Filho, Paulo Ricardo; Araújo, Adriano Antunes de Souza; Quintans-Júnior, Lucindo José; Santos, Victor Santana Santos. COVID-19 fatality rates related to social inequality in Northeast Brazil: a neighbourhood-level analysis. **J Travel Med**. v. 27, n. 7, p. 1-3, novembro de 2020.

Matos, Thais Silva; Do Nascimento, Vanessa Almeida; Do Carmo, Rodrigo Feliciano; Moreno de Oliveira Fernandes, Tânia Rita; De Souza, Carlos Dornels Freire; Da Silva, Tarcísio Fulgêncio Alves. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of new leprosy cases in Northeastern Brazil, 2020. **Int J Dermatol**. v.60, n. 8, p. 1003-6, agosto de 2021

Migliori, Giovanna Battista; Thong, Pei Min; Akkerman, Onn; Alffenaar, Jan-Willen; Álvarez-Navascués, Fernando; Assao-Neino, Mourtala Mohamed, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services. **Emerg Infect Dis**. v. 26, n. 11, p. 2709-12, 2020

Oliveira, Cátia C Martins; Novaes, Hillegonda Maria Dutih; Alencar, Airplane Pereira; Santos, Itamar S.; Damasceno, Maria Cecília T; De Souza, Heraldo Possolo. Effectiveness of the mobile emergency medical services (SAMU): Use of interrupted time series. **Rev Saude Publica**. v. 53, p. 1–11, 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Nota Informativa da World Health Organization**. COVID-19: Considerações sobre cuidados com a tuberculose (TB). Maio, 2021.

Ribeiro, Caíque Jordan N. **Análise Espacial E Temporal Da Morbimortalidade Por Leishmaniose Visceral No Nordeste Brasileiro**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2020

Silva da Paz, Wandklebson; Souza, Mariana do Rosário; Tavares, Débora dos Santos; De Jesus, Amélia Ribeiro; Dos Santos, Allan Dantas; Do Carmo, Rodrigo Feliciano; De Souza, Carlos Dornels Freire; Bezerra-Santos, Márcio. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: An ecological and population-based study. **Lancet Reg Heal**, n 9(100181), p 1–10, 2022.

Souza, Carlos Dornels Freire; De Paiva, João Paulo Silva; Da Silva, Leonardo Feitosa; Leal, Thiago Cavalcanti; Magalhães, Mônica de Avelar Figueiredo Mafra. Trends in tuberculosis mortality in Brazil (1990-2015): joinpoint analysis. **J Bras Pneumol**. v. 45, n. 2, 2019

Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. **Pulmonology**. v. 27, n. 2, p. 151-65, março de 2021

Wang, Wenling; Xu, Yanli; Gao, Ruqin; Lu, Roujian; Han, Kai; Wu, Guizhen; Tan, Wenjie. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **J Am Med Assoc Am Med Assoc**. 2020;3–4.

WHO. World Health Organization. WHO. **The End Strategi TB. End. TB Strateg**. 2017

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report**. Geneva: World Health Organization, 2019.

WHO. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. Genebra; 2020.

WHO. World Health Organization. **Tuberculosis and COVID-19: Considerations for tuberculosis care**. World Heal Organ [Internet]. p. 1-11, maio de 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf>

WHO. World Health Organization. **COVID-19: WHO issues interim guidance for implementation of NTD programmes**. https://www.who.int/neglected_diseases/news/COVID19-WHO-interimguidance-implementation-NTD-programmes/en/. 2020b.

WHO. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data**. World Health Organization. 2021

5 CAPÍTULO II

Artigo submetido na BMC *Public Health*, fator de impacto 4,5 e Qualis A1.

BMC Public Health - Receipt of Manuscript 'Space-Time Scan of...' Externa

BMC Public Health <joann.guinto@springernature.com>
para mim ▾

sáb., 16 de mar., 11:19 ☆ ↩ ⋮

Traduza para o português X

Ref: Submission ID 2440e9a8-8077-4cc1-a03f-22458d479e87

Dear Dr Bezerra-Santos,

Please note that you are listed as a co-author on the manuscript "Space-Time Scan of Tuberculosis Indicators in Northeast Brazil: An Ecological and Time-Series Study Over 20 Year (2001-2020)", which was submitted to BMC Public Health on 16 March 2024 UTC.

If you have any queries related to this manuscript please contact the corresponding author, who is solely responsible for communicating with the journal.

Kind regards,

Editorial Assistant
BMC Public Health

Varredura Espaço-Temporal dos Indicadores de Tuberculose no Nordeste do Brasil: estudo ecológico e de série temporal de 20 anos

Resumo

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e crônica, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar de ser uma doença prevenível e curável, a TB ainda representa um dos mais graves problemas de saúde pública mundial e afeta severamente populações vulneráveis. No Brasil, as disparidades regionais podem influenciar na prevalência e mortalidade por TB nas diferentes regiões. Considerando isso, este estudo objetivou avaliar os indicadores clínicos e epidemiológicos, as tendências temporais e a distribuição espacial da tuberculose pulmonar (TBP) na região Nordeste do Brasil. Foi conduzido um estudo ecológico e de série temporal de 20 anos (2001-2020) com os indicadores de TBP dos nove estados da região Nordeste. As tendências temporais foram avaliadas por meio de um modelo de regressão linear segmentado. Para análise espacial, foram aplicados índices de Moran globais e locais, e estatísticas de varredura espaço-temporal foram utilizadas para detecção de clusters de risco. Durante os anos de 2001 a 2020 foram notificados 426.110 casos de TBP no Nordeste brasileiro. Houve predomínio de casos na faixa etária de 20-39 anos (43.04%), entre não brancos (54.65%) e homens (66.04%). O coeficiente de incidência e de mortalidade na região foi de 35,94 e 1,15/100 mil habitantes, respectivamente. Os maiores coeficientes de incidência e mortalidade foram observados no estado de Pernambuco, 55.66 e 2,03/100 mil habitantes, respectivamente. Sergipe apresenta a maior proporção de cura (72,05%) e abandono (12.77%). Adicionalmente, observou-se tendência temporal estável no coeficiente de detecção no Nordeste. Contudo, o coeficiente de mortalidade apresentou tendência crescente neste período (APC = 17,4% ao ano). Essa tendência crescente foi observada em todos os estados. Impressionantemente, houve estabilidade na proporção de abandono e tendência decrescente na proporção de curados. A TBP tem distribuição heterogênea na região Nordeste, mas com aglomerados espaço-temporais de alto risco, principalmente na Bahia, Ceará, Maranhão e litoral de Alagoas e Pernambuco. Tomados em conjunto, esses dados reportam um cenário insidioso e preocupante acerca da TB no Brasil. A estabilidade na taxa de incidência, associada ao aumento na taxa de mortalidade e a queda na proporção de curados, escancaram as deficiências dessa região para o controle da TB e põe em risco da meta do Brasil para o “*End TB strategy*” pactuado com a WHO.

Palavras-chave: Tuberculose; indicadores epidemiológicos e clínicos; Análises espaciais; Serviços de saúde; Nordeste; Brasil.

1 Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave e de evolução crônica, causada por bacilos intracelulares, pertencentes à espécie *Mycobacterium tuberculosis*. A forma pulmonar (tuberculose pulmonar - TBP) é a mais comum, apresentando sinais e sintomas clássicos como tosse prolongada, dor no peito, fadiga, perda de peso, febre e suores noturnos. De acordo com a World Health Organization (WHO), anualmente 10,6 milhões de pessoas adoecem com TB no mundo. Apesar de ser uma doença evitável e curável, 1,6 milhão de pessoas morrem por essa enfermidade a cada ano, tornando-se a 13ª principal causa de morte e a segunda principal causa de morte infecciosa depois da COVID-19 (Brasil, 2019; WHO, 2023).

Outrossim, a WHO recomenda o diagnóstico oportuno e precoce da TBP, com o estabelecimento imediato do tratamento, a fim de reduzir o risco de evolução com complicações clínicas e transmissão do bacilo. No Brasil, diferentes medidas e estratégias são implementadas para a prevenção e controle da tuberculose. No entanto, os coeficientes de incidência continuam expressivos. Em 2020, a taxa foi de 36,3/100.000 hab. (78.057 casos), o que evidencia a urgência de intensificar e desenvolver novas estratégias para o controle dessa endemia (Brasil, 2019; Brasil, 2022b; WHO, 2023). Adicionalmente, a pandemia da COVID-19 impactou negativamente os diagnósticos da TB no Brasil. Um estudo prévio conduzido por nosso grupo demonstrou que houve uma redução de 8.3% nos diagnósticos de TB no Brasil durante 2020. Esses achados implicam novos desafios para o país alcançar a meta de eliminação da TB até 2030 (Souza *et al*, 2022).

A prevalência da TB está diretamente relacionada às condições e qualidade de vida das populações. Notavelmente, a doença afeta com mais gravidade aqueles que vivem em maior estado de vulnerabilidade socioeconômica (Brasil, 2019). Neste contexto, o Nordeste brasileiro é uma região que ainda apresenta importantes disparidades socioeconômicas e sanitárias, além de municípios com alto índice de vulnerabilidade social (IVS) (Ribeiro, 2020). Segundo Brito e colaboradores (2020), o Nordeste apresenta evidências consistentes sobre a manutenção da cadeia de transmissão da TB.

Em função disso, a compreensão do panorama e da dinâmica espaço-temporal de morbimortalidade pela TB nesta região, poderá contribuir sobremaneira com os serviços de saúde para estratégias de planejamento, investimentos e melhorias nos programas de diagnóstico, controle e prevenção da doença. Dessa forma, este estudo objetivou analisar

o perfil clínico-epidemiológico e distribuição espacial e espaço-temporal dos casos de tuberculose pulmonar na região Nordeste do Brasil, no período de 2001 a 2020.

2 Materiais e Métodos

2.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo ecológico e série temporal (2001-2020), com o uso de técnicas de análise espacial, baseado em casos de tuberculose pulmonar, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O acesso ao sistema é público e realizado por sites oficiais do Ministério da Saúde do Brasil, sem identificação dos sujeitos.

2.2 Área de estudo

O Nordeste é uma das cinco regiões geopolíticas do Brasil, possui 1.554.257 km² de extensão territorial (latitude: 01°02'30" N/18°20'07" S; longitude: 34°47'30"/48°45'24"O), corresponde a 18,2% da área total do país, e é dividido em nove unidades da federação (UF): Alagoas (AL), Bahia (BA), Ceará (CE), Maranhão (MA), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Piauí (PI), Rio Grande do Norte (RN) e Sergipe (SE). Possui população estimada em 55.389.382 habitantes (2022), Índice de Gini: 0,6277 (2010) e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH): 0,659 (Figura 10).



Figura 10. Mapa do Brasil (área do estudo), dividido em regiões e estados.

2.3 Variáveis e indicadores

Foram extraídas as seguintes características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas para descrever o perfil epidemiológico dos casos de TBP do nordeste brasileiro:

- Grupo etário (0-4 anos; 5-9 anos; 10-19 anos; 20-39 anos; 40-59 anos; 60 anos ou mais);
- Raça/cor (branca, preta, parda, amarela, indígena, ignorada/em branco);
- Sexo (ignorado/branco, masculino, feminino);
- Zona de residência (urbana, rural, periurbana, ignorado/branco);

- Escolaridade (analfabeto, 1ª a 4ª série incompleta do ensino fundamental (EF), 4ª série completa do EF; 5ª a 8ª série incompleta do EF, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, educação superior incompleta, educação superior completa, ignorado/branco e não se aplica);
- Tipo de entrada (caso novo, recidiva, reingresso após abandono, transferência, pós-óbito, não sabe, ignorado/branco);
- Situação de encerramento (ignorado/branco, cura, abandono, óbito por TB, óbito por outras causas, transferência, TB- Droga Resistente, mudança de esquema, falência, abandono primário)

2.4 Fonte de dados

Os dados referentes aos casos TBP foram fornecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) por meio dos bancos de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Esses dados são de domínio público e podem ser obtidos no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). O SINAN é alimentado por formulários padronizados em todo território brasileiro.

A estimativa populacional, por ano, da região e suas nove unidades federadas também foi extraída do DATASUS. Com essas informações foi realizado o perfil clínico-epidemiológico dos casos de TBP, gerando: coeficiente de incidência de tuberculose; coeficiente de mortalidade por tuberculose; proporção de cura; e proporção de abandono de tratamento.

A malha cartográfica é fornecida por outro departamento público brasileiro, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), deste modo foi utilizado as grades cartográficas digitais, em formato *shapefile*, obtidas do Sistema de Projeção Geográfica de latitude/longitude (Sistema de Referência Geodésica, SIRGAS 2000).

2.5 Análise de tendência temporal

A análise de tendência temporal foi realizada com modelo de regressão por pontos de inflexão joinpoint, através do Programa Joinpoint versão 4.7.0.0. As características clínico-epidemiológicas foram consideradas variáveis dependentes e os anos da série temporal, variáveis independentes. Para descrever e quantificar as tendências, foi

calculada a variação percentual anual média (do Inglês, Average Annual Percentage Changes - AAPC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). Destarte, séries temporais podem apresentar tendência crescente, decrescente ou estável. Um valor de AAPC positivo e com $p < 0.05$ é considerado significativo indica tendência crescente; se o valor da AAPC for negativo com $p < 0.05$ é considerado significativo e com tendência decrescente; finalmente, tendências não significativas são descritas estáveis, independentemente dos valores da AAPC (Antunes; Cardoso, 2015).

2.6 Análise espacial dos dados

Os mapas de distribuição espacial foram construídos no programa QGIS, versão 3.34.0 e analisados no TerraView. Para tanto, foi utilizada a base cartográfica da região Nordeste, dividida por estados e municípios, disponibilizada pelo IBGE (2020). Após a criação dos mapas temáticos dos casos de TBP e mortalidade foi realizada a suavização espacial pelo estimador bayesiano empírico. Para a estratificação do coeficiente de incidência foi considerado o Relatório Global de Tuberculose da WHO: 0 – 9,9/100.000 hab; 10 – 19/100.000 hab; 20 – 49/ 100.000 hab; 50 – 124/100.000 hab; 125 – 299/100.000 (WHO, 2020).

A autocorrelação espacial das taxas de incidência e de mortalidade foram obtidas pelo cálculo do Índice de Moran Local para verificar se a distribuição espacial da TBP e dos óbitos ocorrem de forma aleatória no espaço ou não. Posteriormente, um diagrama de espalhamento foi elaborado com os seguintes quadrantes espaciais: Q1 (alto/alto) e Q2 (baixo/baixo), que indicam municípios com valores semelhantes aos de seus vizinhos, e representam áreas de concordância com agregados de associação espacial positiva; e Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto) com valores diferentes que representam áreas de transição com agregados de associação espacial negativa (Anselin, 1995; Brasil, 2007).

2.7 Análise de varredura espaço-temporal

A estatística de varredura espaço-tempo foi realizada para identificar os clusters ou aglomerados espaço-temporais de alto risco para os casos de TBP e mortalidade na região Nordeste, utilizando o modelo discreto de distribuição de probabilidade de Poisson. A hipótese nula (H_0) é que o número esperado de casos de TBP e óbitos em cada área seja proporcional ao tamanho de sua população e reflete um risco constante. A

hipótese alternativa (H_A) é que as essas variáveis observadas no estudo excedam o número esperado de óbitos derivados do modelo nulo.

O cluster principal e os aglomerados secundários foram detectados por meio do teste da razão logarítmica de verossimilhança (LLR) e representados sob a forma de mapas temáticos. Foi calculado também os riscos relativos (RR) para os casos de TBP e mortalidade considerando cada município da região Nordeste e aglomerados em relação aos seus vizinhos. Finalmente, foram considerados significativos aqueles resultados que apresentaram valor de $p < 0,05$, utilizando 999 simulações de Monte Carlo, e cujo intervalo de confiança (IC95%) não cruze o zero.

3 Resultados

Durante os anos de 2001 a 2020, foram notificados 426.110 casos de TBP na região do Nordeste do Brasil. Os estados com maior proporção de casos foram Bahia (n = 113.997; 26,75%), Pernambuco (n = 91.098; 21,38%), Ceará (n = 74.858; 17,57%) e Maranhão (n = 48.931; 11,48%).

As características clínico-epidemiológicas dos casos de TBP da região Nordeste, notificados no SINAN (Tabela 2), revelam que a faixa etária mais acometida está entre 20-39 anos (43.04%), a cor parda está descrita em 54.65% dos casos notificados, o sexo masculino é predominante (66.04%), maioria dos casos estão localizados na zona urbana (62.93%). Sobre os aspectos clínicos, caso novo (79.10%) foi o tipo de entrada mais frequente.

Tabela 2. Características clínico-epidemiológicas dos casos de tuberculose pulmonar da região Nordeste, entre os anos de 2001 a 2020.

Variáveis	n (%)
Faixa etária	
0.04*	< 4 anos 4710 (1.10)
	5 – 9 anos 2427 (0.57)
	10 – 19 anos 31055 (7.29)
	20 – 39 anos 183386(43.04)
	40 – 59 anos 137195(32.20)
	> 60 anos 67157 (15.76)
Raça/cor	
16.82*	Branca 61831(14.51)
	Preta 52455(12.31)
	Amarela 4827(1.13)
	Parda 232861 (54.65)
	Indígena 2440(0.58)
Sexo	
0.03*	Masculino 281397(66.04)
	Feminino 144611(33.93)
Zona de residência	
24.09*	Urbana 268145 (62.93)
	Rural 52637(12.35)
	Periurbana 2684 (0.63)
Escolaridade	
27.70*	Analfabeto 52100 (12.27)
	1ª a 4ª série incompleta do EF 73073 (17.19)
	4ª série completa do EF 20792 (4.88)
	5ª a 8ª série incompleta do EF 71554 (16.79)
	Ensino fundamental completo 16037 (3.76)
	Ensino médio incompleto 30786 (7.22)
	Ensino médio completo 24876 (5.84)
	Educação superior incompleta 3256 (0.76)
	Educação superior completa 8815 (2.07)
	Não se aplica 6830 (1.60)
Tipo de entrada	
0.00*	Caso novo 335179 (78.66)
	Recidiva 28180 (6.61)
	Reingresso após abandono 28285 (6.64)
	Não Sabe 11358 (2.66)
	Transferência 21849 (5.13)
	Pós-óbito 1253(0.30)
Situação de encerramento	
3.75*	Cura 286451 (67.22)
	Abandono 47829 (11.22)
	Óbito por Tuberculose 11470 (2.70)
	Óbito por outras causas 16771 (3.93)
	Transferência 43609 (10.23)
	Tuberculose droga resistente 2533 (0.60)
	Mudança de esquema 712 (0.17)
	Falência 141 (0.03)
	Abandono Primário 592 (0.14)

*Missing value percentual

O maior coeficiente de incidência de TBP pertence ao estado de Pernambuco, 55.66/ 100.000 habitantes (Tabela 3), assim como o maior índice de mortalidade (2.03/ 100.000 habitantes). Sergipe apresenta a maior proporção de cura e abandono, 72,05% e 12.77%, respectivamente.

Tabela 3. Coeficiente de incidência, coeficiente de mortalidade, proporção de cura e proporção de abandono dos casos de tuberculose pulmonar da região nordeste, por estado, entre os anos de 2001 a 2020.

Variáveis	Unidades federativas	Morbimortalidade TBP
Coeficiente de incidência*	Nordeste	35.94
	Alagoas	39.65
	Bahia	43.82
	Ceará	46.80
	Maranhão	38.21
	Paraíba	33.60
	Pernambuco	55.66
	Piauí	30.21
	Rio Grande do Norte	36.09
	Sergipe	31.30
Coeficiente de mortalidade*	Nordeste	1.15
	Alagoas	1.39
	Bahia	0.97
	Ceará	0.99
	Maranhão	0.92
	Paraíba	0.79
	Pernambuco	2.03
	Piauí	0.71
	Rio Grande do Norte	1.17
	Sergipe	0.90
Proporção de cura	Nordeste	66.92%
	Alagoas	67.63%
	Bahia	65.89%
	Ceará	68.58%
	Maranhão	70.74%
	Paraíba	64.18%
	Pernambuco	63.83%
	Piauí	71.64%
	Rio Grande do Norte	67.04%
	Sergipe	72.05%
Proporção de abandono	Nordeste	11.01%
	Alagoas	12.02%
	Bahia	9.03%
	Ceará	11.83%
	Maranhão	11.33%
	Paraíba	12.17%
	Pernambuco	12.29%
	Piauí	5.32%
	Rio Grande do Norte	10.98%
	Sergipe	12.77%

*O resultado deve ser lido para cada 100.000 habitantes

A tendência temporal do coeficiente de incidência de TBP é decrescente nos estados do Maranhão, Piauí, Ceará e Bahia, porém crescente em Pernambuco (Tabela 4). A tendência temporal da taxa de mortalidade por TBP é crescente na região Nordeste (17.4% ao ano). A tendência temporal da proporção de abandono do tratamento é crescente nos estados do Ceará e Bahia (4.0% e 1.2% ao ano, respectivamente) e decrescente no Rio Grande do Norte (1.2% ao ano). A tendência temporal da proporção de cura na região Nordeste é decrescente (0.7% ao ano).

Tabela 4. Tendência temporal da morbimortalidade de tuberculose pulmonar da região Nordeste, entre os anos de 2001 a 2020.

Variáveis	Local	AAPC	CI 95%	Tendência
Coefficiente de Incidência	Nordeste	-1.7	-3.7~-0.3	Estável
	Maranhão	-1.8*	-3.0~-0.5	Decrescente
	Piauí	-3.5*	-4.5~-2.5	Decrescente
	Ceará	-1.2*	-1.7~-0.8	Decrescente
	Rio Grande do Norte	0.4	-1.0~1.9	Estável
	Paraíba	-0.6	-1.3~0.1	Estável
	Pernambuco	0.8*	0.2~1.4	Crescente
	Alagoas	-2.0	-4.6~0.6	Estável
	Sergipe	1.3	-0.3~2.9	Estável
	Bahia	-3.2*	-3.6~-2.8	Decrescente
Coefficiente de mortalidade	Nordeste	17.4*	9.0~26.4	Crescente
	Maranhão	15.8*	4.3~28.6	Crescente
	Piauí	45.0*	25.7~67.2	Crescente
	Ceará	44.1*	31.7~57.6	Crescente
	Rio Grande do Norte	39.6*	23.5~57.7	Crescente
	Paraíba	41.0*	28~55.3	Crescente
	Pernambuco	26.1*	20.1~32.3	Crescente
	Alagoas	6.0*	1.2~11.1	Crescente
	Sergipe	42.2*	30.6~54.9	Crescente
	Bahia	17.0*	9.5~25.0	Crescente
Proporção de Abandono	Nordeste	0.4	-0.8~1.6	Estável
	Maranhão	-0.4	-2.7~2.0	Estável
	Piauí	1.0	-0.6~2.6	Estável
	Ceará	4.0*	3.0~5.0	Crescente
	Rio Grande do Norte	-1.2*	-2.3~-0.2	Decrescente
	Paraíba	-0.7	-6.2~5.1	Estável
	Pernambuco	-1.7	-4.3~1.0	Estável
	Alagoas	-0.5	-1.4~0.4	Estável
	Sergipe	3.6	-0.2~7.5	Estável
	Bahia	1.2*	0.7~1.7	Crescente
Proporção de cura	Nordeste	-0.7*	-1.3~-0.1	Decrescente
	Maranhão	-0.2	-0.5~0.1	Estável
	Piauí	-1.2*	-2.2~-0.2	Decrescente
	Ceará	-0.5	-1.4~0.3	Estável
	Rio Grande do Norte	-0.6*	-1.0~-0.2	Decrescente
	Paraíba	-2.1*	-3.1~-1.2	Decrescente
	Pernambuco	-0.2	-1.0~0.6	Estável
	Alagoas	-1.4*	-2.1~-0.7	Decrescente
	Sergipe	-0.6*	-0.9~-0.2	Decrescente
	Bahia	-0.9	-1.7~0.0	Estável

* $p < 0.05$

O estimador Bayesiano Empírico Local da incidência de TBP está representado na Figura 11A. A incidência superior a 125 casos/100.000hab é visualizada em 4 municípios: Ilha de Itamaracá (PE), Itapissumã (PE), Itaitinga (CE) e Nísia Floresta (RN). Outros 133 municípios se encontram no intervalo entre 50 e 124 casos por 100.000 habitantes. O Índice Local de Moran foi 0.4087 e p -valor de 0.01, ou seja, existe a autocorrelação espacial positiva. O MoranMap da incidência de TBP (Figura 11B) apresenta 220 municípios no quadrante Q1 (alto/alto).

Com o estimador Bayesiano Empírico Local da mortalidade por TBP, é possível visualizar 18 municípios com coeficiente acima de 5 óbitos/100.000hab (Figura 11C). O Índice de Moran para mortalidade foi 0.4088 e p -valor < 0.05 com destaque para 47 municípios classificados no Q1 (Figura 11D).

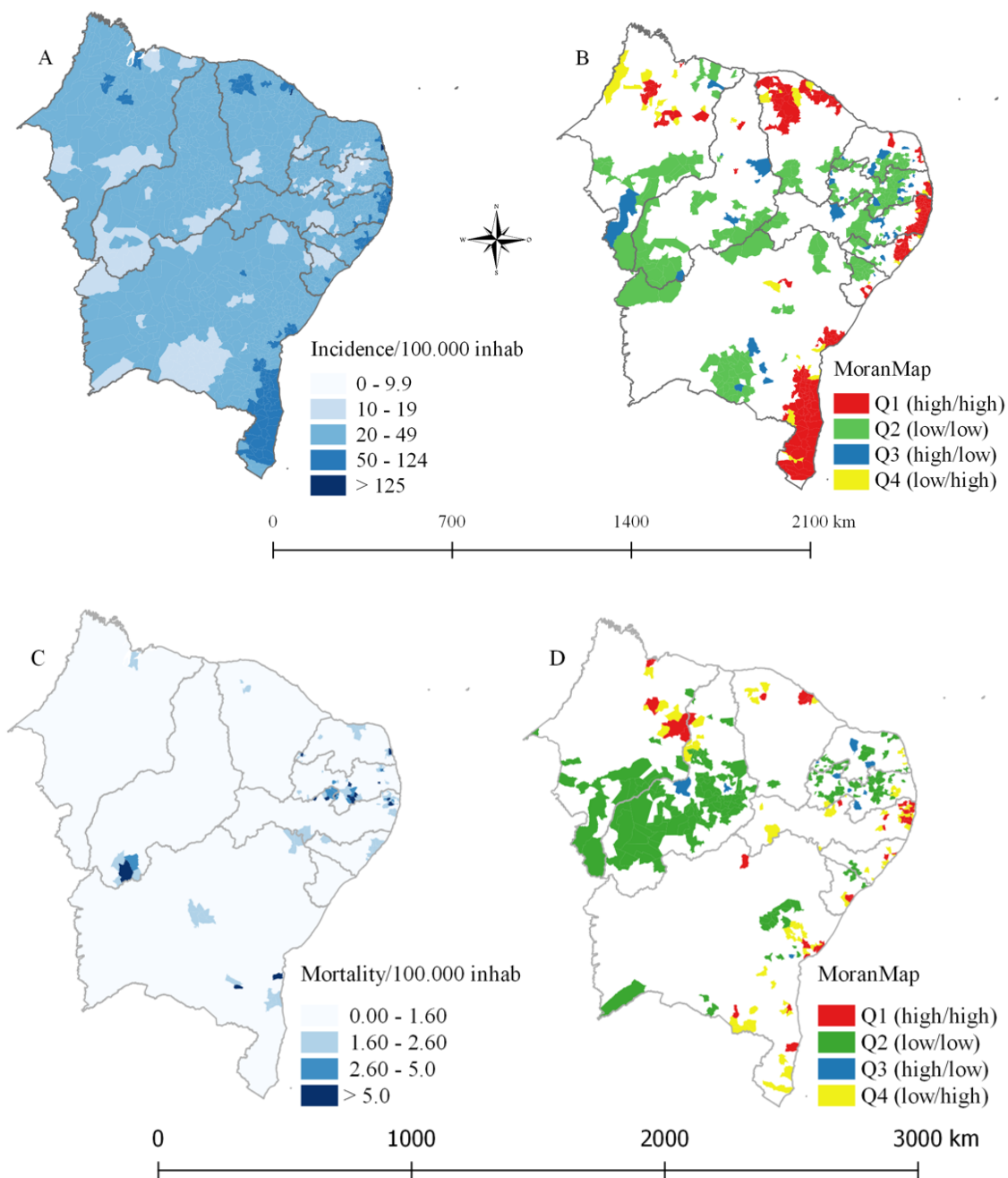


Figura 11. Mapa de distribuição espacial do coeficiente de incidência de TBP e do coeficiente de mortalidade na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2020. 11A. Bayesiano Empírico Local do coeficiente de incidência. 11B. MoranMap do coeficiente de incidência. 11C. Bayesiano Empírico Local do coeficiente de mortalidade. 11D. MoranMap do coeficiente de mortalidade

De acordo com a varredura espaço-temporal para a ocorrência da TBP (Figura 12A), o cluster primário possui 10 municípios do estado de Pernambuco (Olinda, Paulista, Recife, Abreu e Lima, Camaragibe, Igarassu, São Lourenço da Mata, Jaboatão dos Guararapes, Itapissuma e Ilha de Itamaracá) e o risco relativo de adoecimento (RRA) é 2,38 vezes maior quando comparada aos demais municípios do Nordeste. Clusters secundários também são observados nos estados da BA, CE, PE, MA e PI, com destaque para o cluster que envolve 208 municípios do PI e MA (RRA=1,21).

De acordo com a varredura espaço-temporal para a mortalidade por TBP (Figura 12B), o cluster primário está localizado no município de Quixabá, estado de PE, e o risco relativo de mortalidade (RRM) é 1.584,20 maior do que nos demais municípios do Nordeste. Um cluster secundário é observado no estado do PI e envolve 7 cidades (RRM = 4.06).

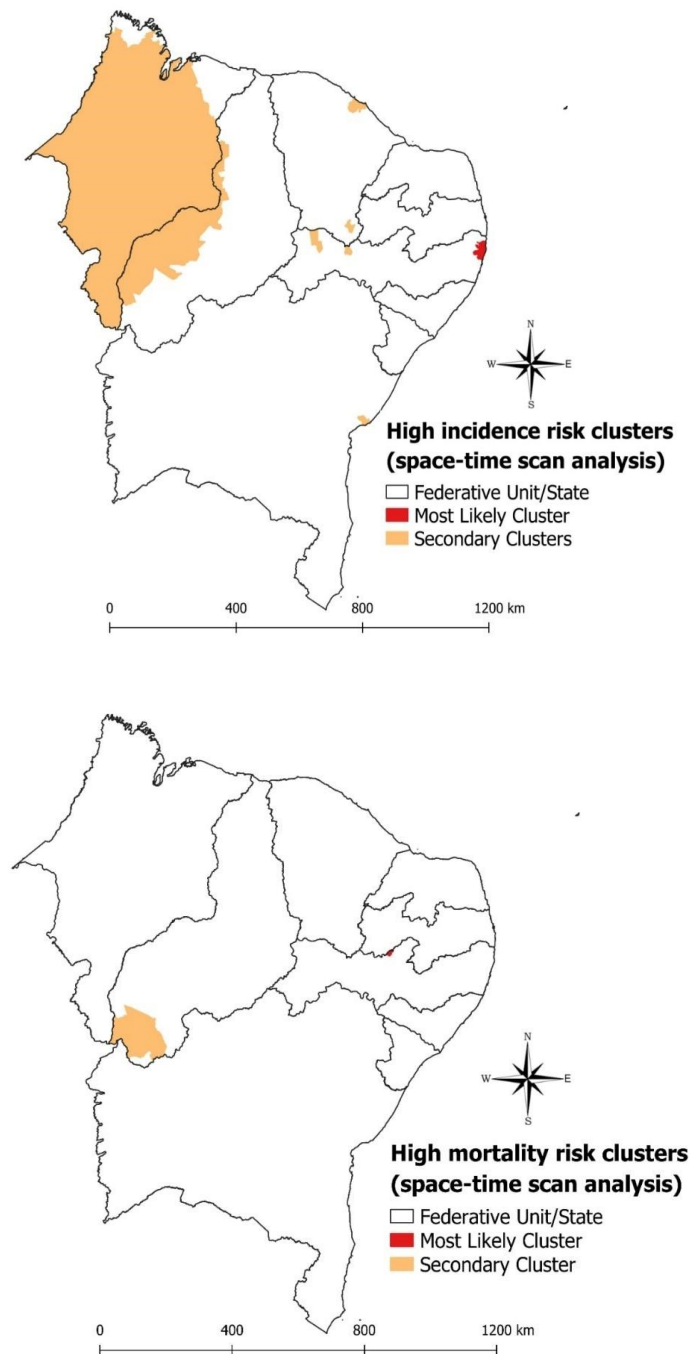


Figura 12. Mapa da varredura espaço-temporal. 12A Mapa da varredura espaço-temporal do coeficiente de incidência de TBP na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2020. 12B Mapa da varredura espaço-temporal do coeficiente de mortalidade por TBP na região Nordeste entre os anos de 2001 a 2020.

4 Discussão

Medidas governamentais implementadas no combate à TBP por todo o país não tem sido suficiente para conter os avanços da doença no Nordeste brasileiro, pois a região apresenta um cenário epidemiológico grave no que diz respeito às metas globais propostas pela WHO por meio da “*End TB Strategy*”, as quais preveem redução de 80% na taxa de incidência de TBP até 2035 (WHO, 2017). Nesse sentido, somente no Nordeste Brasileiro, em um período de 20 anos (2001-2020), foram registrados 426.110 novos casos de TBP.

Os índices analisados neste estudo evidenciam o aumento da incidência da doença acima da média nacional, na maioria dos estados da região (95,94/100.000 hab.), como também a tendência temporal crescente de mortalidade em todos os estados, enquanto mantêm a tendência temporal de incidência estável. Somado a isso, o declínio na proporção de pacientes curados (0,7%/ano) revela a fragilidade na adesão do tratamento estabelecido, o qual deve ser individualizado, com o objetivo de garantir uma assistência de maior qualidade e notabilizar a TB enquanto problema de saúde pública (Brasil, 2022).

Em 2012, foi estabelecida a Frente Parlamentar de luta contra a TB, ao passo em que a Rede Brasileira de Comitês Estaduais foi instaurada no país, o que facilitaria a aprovação de políticas públicas que promovessem a redução de casos da doença. No entanto, não ocorreu implantação dos comitês nos estados de Sergipe, Alagoas e Rio Grande do Norte, dificultando a integração das instâncias: governo e sociedade civil (Brasil, 2022a; Moreira; Kritski; Carvalho, 2020).

Para compreensão da dinâmica de transmissão deve-se conhecer as características epidemiológicas associadas à doença. O estudo demonstrou que adultos entre 20 a 59 anos correspondem a mais de 70% dos casos de TBP no Nordeste, faixa etária considerada economicamente ativa, fato que pode causar impactos na saúde financeira do país, uma vez que os sintomas e o isolamento inicial necessário podem comprometer a capacidade laboral (Borges; Teixeira, 2020).

Nosso estudo observou a ocorrência da doença em menores de 15 anos, o que indica transmissão ativa e reforça as evidências da manutenção da cadeia de transmissão no Nordeste conforme também observado por Brito e colaboradores (2020). Outro estudo realizado no estado de Sergipe entre os anos de 2001-2016 observou tendência crescente de casos de tuberculose em pacientes com menos de 20 anos (Lima *et al.*, 2019)

Quanto ao perfil epidemiológico da TB no Nordeste, preponderaram indivíduos com cor da pele não branca, com baixa escolaridade e sexo masculino. Segundo o Ministério da Saúde (2022b), homens de 20 a 34 anos apresentam 2,8 vezes mais risco de adoecimento por TBP do que mulheres na mesma faixa etária, cenário semelhante encontrado em outras regiões do país (Andrade *et al*, 2019; Lima, 2020; Reis, 2013; Rodrigues; Tauil, 2019). Vale ressaltar que esta parte da população está mais exposta aos fatores de risco associados à doença, como uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas, bem como maior incidência de infecção pelo HIV/AIDS. Ademais, homens procuram menos os serviços de saúde, o que dificulta o diagnóstico precoce e o controle adequado da TBP (Santos; Martins, 2018; Zagmigan, 2015).

Adicionalmente, há um maior registro de TBP na zona urbana, o que reforça a alta transmissibilidade da doença em locais com maior densidade demográfica, com aglomerações desordenadas e condições de moradia precárias. Segundo Zhang *et al* (2022), fatores como renda, taxa de desemprego, nível educacional, recursos médicos, densidade populacional e estrutura alimentar estão intimamente relacionados à incidência de TB.

Para controle da TBP é necessário a taxa mínima de 90% na proporção de cura, porém o Nordeste brasileiro apresentou taxa de 66,92%, sendo que a melhor proporção entre os estados é de Sergipe (72,05%), ainda assim, muito aquém do esperado (WHO, 2023). Em 2009, ocorreram mudanças no tratamento da TB: Alteração das dosagens de pirazinamida e hidrazida; Introdução de uma quarta droga, o etambutol, nos dois primeiros meses de tratamento; e formulação das quatro drogas em um único comprimido, a dose fixa combinada. Rabahi e colaboradores (2017) apontam que estas mudanças não conseguiram conter a diminuição das taxas de cura, o aumento das taxas de abandono do tratamento e o aumento das taxas de Tuberculose Multirresistente (TBMR), estando associadas ao aumento da mortalidade.

Segundo nosso estudo, entre os anos de 2001 a 2020, o Nordeste brasileiro apresentou incremento de 17,34%/ano na mortalidade por TBP e redução na proporção de cura (-0,7%/ano), além da tendência estável na proporção de abandono do tratamento. Ponto alarmante é que a taxa de mortalidade na região era decrescente até o ano de 2005 (Souza *et al.*, 2019).

Ressaltamos que a erradicação da doença também depende do engajamento e capacitação dos profissionais da saúde, a fim de fortalecer a adesão ao tratamento. O abandono do tratamento pode ter consequências importantes para o paciente e para a

comunidade, pois mantém a cadeia de transmissão e aumenta o risco de resistência aos medicamentos e de óbitos por TB (Brasil, 2019; Sassaki *et al.*, 2010).

A WHO estipula que 5% dos casos tenham como encerramento o abandono, ressaltamos que nenhum estado da região atingiu a meta considerando a média dos 20 anos de análise. Outro ponto que merece destaque é a tendência temporal do abandono crescente nos estados da BA e do CE. Estudo realizado na capital do CE, Fortaleza, revela que a chance de abandono apresentou tendência de aumento ao longo dos anos, sendo que em 2014 a chance de abandono do tratamento foi 71% maior do que em 2007 (Harling *et al.*, 2017). Como o abandono demonstra a fragilidade na adesão e nos serviços de saúde, os profissionais que compõem a equipe de Saúde da Família (eSF) devem estar aptos a desenvolver tratamentos personalizados que incluam o paciente, visto que as atitudes têm potencial para melhorar os resultados ou comprometê-lo. (Brasil, 2022; Dookie *et al.*, 2018).

Quanto aos achados da análise espacial dos casos de TBP no Nordeste, os aglomerados de incidência estão nas regiões litorâneas e próximas às capitais, o que reforça a ideia do impacto dos aglomerados espaciais com alta densidade demográfica como fator determinante da transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*. Porém, os *clusters* referentes à mortalidade estão deslocados para o interior dos estados. Na literatura, a mortalidade está fortemente associada aos determinantes sociais da saúde e dificuldade no acesso aos serviços (Alves *et al.*, 2019; Berra *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2020)

A varredura espaço-temporal indica vastas áreas com grande risco de adoecimento, porém estes não fazem interseção com os municípios com maior risco de óbito. Percebe-se também que há maiores chances de óbitos quanto maior a distância da capital do estado. Dessa forma, as políticas públicas devem ser direcionadas ao serviço para diagnóstico com resultados laboratoriais em tempo hábil e acesso ao tratamento medicamentoso. Aos profissionais da Atenção Primária à Saúde cabe o acolhimento do paciente de uma doença estigmatizada e desenvolvimento de estratégias para adesão ao tratamento, incluindo a utilização do Tratamento Diretamente Observado e Projeto Terapêutico Singular (Brasil, 2019).

A realização deste estudo foi de grande importância para elucidar a grave situação na saúde pública do Nordeste brasileiro quanto a TBP. Neste cenário, é questionável se há políticas públicas eficientes para controlar o aumento dos óbitos e o declínio do encerramento por cura. A análise por município expôs, geograficamente, quais as áreas

mais vulneráveis para o adoecimento e óbito pela doença. Dessa forma, permitimos que os recursos financeiros de combate à TBP sejam direcionados para áreas prioritárias.

Pesquisas com dados secundários sofrem com a possibilidade de perda de informações importantes ou de subnotificações dos casos, o que pode afetar a precisão e a completude dos resultados. Além disso, a qualidade e a consistência dos dados podem variar entre as fontes utilizadas, o que pode impactar na interpretação dos resultados e na comparação entre diferentes períodos ou regiões.

Referências

Alves, Josilene Dália; Arroyo, Luiz Henrique; Arcoverde, Marcos Augusto Moraes; Cartagena-Ramos, Denisse; Berra, Thais Zamboni; Alves, Luana Seles; Ramos, Antônio Carlos Vieira; Fuentealba-Torres, Miguel; De Assis, Ivaneliza, Simionato de Assis; Fiorati, Regina Célia; Nunes, Carla; Arcêncio, Ricardo Alexandre. Magnitude of social determinants in the risk of death from tuberculosis in Central-west Brazil. **Gac Sanit.** v 34, n 2, p. 171-178, 2019.

Andrade, Kaio Vinicius Freitas de; Nery, Joilda Silva; De Araújo, Gleide Santos; Barreto, Mauricio Lima; Pereira, Susan Martins. Associação entre desfecho do tratamento, características sociodemográficas e benefícios sociais recebidos por indivíduos com tuberculose em Salvador, Bahia, 2014-2016. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 28, n. 2, 2019

Anselin, Luc. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geogr Anal**, v. 27, n. 2, p. 93-115, 1995.

Antunes, José Leopoldo Ferreira; Cardoso, Maria Regina Alves. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565-576, 2015

Berra, Thais Zamboni; Queiroz, Ana Angélica Rêgo; Yamamura, Mellina; Arroyo, Luiz Henrique; Garcia, Maria Concebida da Cunha; Popolin, Marcela Paschoal; Dos Santos, Danielle Talita; Ramos, Carlos Vieira; Alves, Luana Seles; Fronteira, Inês Estevinho; Neto, Francisco Chiaravalloti; Palha, Pedro Fredemir; Arcêncio, Ricardo Alexandre. Spatial risk of tuberculosis mortality and social vulnerability in Northeast Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v 50, n 5, p. 693-697, 2017.

Borges, Vinicius Flore; Texeira, Evandro Camargos. Efeito da Tuberculose sobre os rendimentos do trabalho no Brasil. **Revista de Desenvolvimento econômico.** v. 2, n. 46, 2020.

Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública.** Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

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** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Tuberculose na atenção primária: protocolo de enfermagem** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022a

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico**. v. 50. n. 9. Brasília, março, 2022b

Brito, Alyne Barbosa; De Magalhães, Williany Barbosa; De Paiva, João Paulo Silva; Leal, Thiago Cavalcanti; Da Silva, Leonardo Feitosa; Santos, Lucas Gomes; Santana, Gibson Barros de Almeida; Fernandes, Tânia Rita Moreno de Oliveira; de Souza, Carlos Dornels Freire. Tuberculose no Nordeste do Brasil (2001-2016): tendência, perfil clínico e prevalência de fatores de risco e comorbidades associadas. **Revista da Associação Médica Brasileira**. vol.66 n.9 São Paulo. Set. 2020.

Dookie, Navisha; Rambaran, Santhuri; Padayatchi, Nesri; Mahomed, Sharana; Naidoo, Kogieleum S. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. **J Antimicrob Chemother**. v 73, n 5, p. 1138-1151. 2018

Harling, Guy; Neto, Antonio S. Lima; Sousa, Geziel S.; Machado, Marcia M. T.; Castro, Marcia C. Determinants of tuberculosis transmission and treatment abandonment in Fortaleza, Brazil. **BMC Public Health**. v 17, n 508, 2017

Lima, Shirley Verônica Melo Almeida; Dos Santos, Allan Dantas; Duque, Andrezza Marques; Goes, Marco Aurélio de Oliveira; Peixoto, Marcus Valerius da Silva; Araújo, Damião da Conceição; Ribeiro, Caíque Jordan Nunes; Santos, Márcio Bezerra; De Araújo, Karina Conceição Gomes Machado; Dos Santos, Marco Antônio Prado Nunes. Análise espacial e temporal da tuberculose em uma área de desigualdade social no Nordeste do Brasil. **BMC Saúde Pública** v 19, n 873, 2019

Lima, Shirley Verônica Melo Almeida. **Epidemiologia da tuberculose em Sergipe: Uma análise multifacetada**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2020.

Moreira, Adriana da Silva Rezende; Kritski, Afrânio Lineu; Carvalho, Anna Cristina Calçada. Social determinants of health and catastrophic costs associated with the diagnosis and treatment of tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, p. e20200015, 2020.

Rabahi, Marcelo Fouad; Júnior, José Laerte Rodrigues da Silva; Conde, Marcus Barreto. Evaluation of the impact that the changes in tuberculosis treatment implemented in Brazil in 2009 have had on disease control in the country. **J Bras Pneumol**. v 43, n 6, p 437-444, 2017

Reis, Dener Carlos dos; De Almeida, Thiara Amanda Corrêa; Quites, Humberto Ferreira de Oliveira; Sampaio, Mariana Mattar. Epidemiological profile of tuberculosis in the city of Belo Horizonte (MG), from 2002 to 2008. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 592-602, set. 2013

Ribeiro, Caíque Jordan N. **Análise Espacial E Temporal Da Morbimortalidade Por Leishmaniose Visceral No Nordeste Brasileiro**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2020

Rodrigues, Olga Máira Machado; Tauil, Pedro Luiz. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose no Distrito Federal (2006 a 2015). **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v.22, e190055, 2019.

Santos, Tiago Alves; Martins, Máisa Mônica Flores. Perfil dos casos de reingresso após abandono do tratamento da tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v 26(3), p 233-240, 2018.

Santos, Allan Dantas et al. Tendência temporal e características epidemiológicas da tuberculose em um município do nordeste do Brasil. *Revista Cubana de Enfermería*, v. 34, n. 4, 2019.

Santos, Danielle Talita; Alves, Luana Seles; Arcoverde, Marcos Augusto Moraes; Arroyo, Luiz Henrique; Berra, Thaís Zamboni; Ramos, Antônio Carlos Vieira; Dos Santos, Felipe Lima; Arcêncio, Ricardo Alexandre; Nunes, Carla. Social risk and its association with tuberculosis mortality in a context of high inequality in South Brazil: A geo-epidemiology analysis. **J Infect Public Health**. v. 13, n. 8, p.1148-1155, 2020

Sasaki, Cinthia Midori; Scatena, Lucia Marina; Gonzales, Roxana Isabel Cardozo; Netto, Antonio Ruffino; Hino, Paula; Villa, Tereza Cristina Scatena. Predictors of favorable results in pulmonary tuberculosis treatment. **Rev Esc Enferm USP**. v. 44, n. 2, p. 504-510, 2010.

Souza, Carlos Dornels Freire; De Paiva, João Paulo Silva; Da Silva, Leonardo Feitosa; Leal, Thiago Cavalcanti; Magalhães, Mônica de Avelar Figueiredo Mafra. Trends in tuberculosis mortality in Brazil (1990-2015): joinpoint analysis. **J Bras Pneumol**. v. 45, n. 2, 2019.

Souza, Mariana do Rosário; Da Paz, Wandklebson Silva; Sales, Vinícius Barbosa dos Santos; De Jesus, Gleidson Felipe Hilario; Tavares, Débora dos Santos; Lima, Shirley V. M. Almeida; Sousa, Álvaro Francisco Lopes; De Melo, Enaldo Vieira; Do Carmo, Rodrigo Feliciano; De Souza, Carlos Dornels Freire; Bezerra-Santos, Márcio; Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB Strategy at Risk? **Frontiers in Pharmacology**. v. 13, junho, 2022.

WHO. World Health Organization. WHO. **The End Strategi TB**. End. TB Strateg. 2017

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report**. Geneva: World Health Organization, 2020.

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report**. Geneva: World Health Organization, 2023.

Zagmignan, Adrielle; Alves, Matheus Silva; Sousa, Eduardo Martins de; Neto, Lidio Gonçalves Lima; Sabbadini, Priscila; Monteiro, Silvio G. Caracterização epidemiológica da tuberculose pulmonar no Estado do Maranhão, entre o período de 2008 a 2014. **Rev. Investig, Bioméd**, v. 6, n. 1, p. 2-9, 2015.

Zhang, Qianyun; Song, Wanmei; Liu, Siqu; An, Qiqi; Tao, Ningning; Zhu, Xuehan; Yang, Dongmei; Wan, Daoxia; Li, Yifan; Li, Huaichen. Um estudo ecológico da incidência de tuberculose na China, de 2002 a 2018. **Frontiers Public Health**, v 9, 2022

6 DISCUSSÃO

Apesar de todos os avanços alcançados nas últimas décadas, a TB ainda representa um grave problema de saúde pública mundial, com raízes sociais e que, apesar de tratável, milhares de pessoas ainda adoecem e morrem devido à doença e suas complicações clínicas. De acordo com a WHO, anualmente 10,6 milhões de pessoas adoecem com TB no mundo e, 1,6 milhão de pessoas morrem por essa enfermidade a cada ano, tornando-se a 13ª principal causa de morte e a segunda principal causa de morte infecciosa depois da COVID-19 (Brasil, 2022; WHO, 2023).

O surgimento do vírus SARS-CoV-2 alterou a dinâmica dos serviços de saúde e apresentou novo cenário epidemiológico. As séries temporais interrompidas apontam, de certo, o impacto negativo que este vírus causou nos diagnósticos da TB. O controle da TB envolve uma série de ações relacionadas às práticas clínicas, organização de serviços, interações com outras áreas dentro e fora do setor saúde e sistema de informação e vigilância. Dessa forma, para o alcance de metas as estratégias devem prever o estabelecimento de três pilares: Prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com TB; políticas arrojadas e sistema de apoio; e Intensificação da pesquisa e inovação (Brasil, 2021c; Brasil, 2019; WHO, 2020).

O pilar “Prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com TB” requer tratar de forma adequada e oportuna de todas as pessoas diagnosticadas. Porém, após o início da pandemia da COVID-19, os profissionais da saúde cunharam um foco apenas no vírus. A TB e COVID-19 são doenças que apresentam sintomas semelhantes, como tosse, febre e dispneia, e o diagnóstico de uma não exclui a outra. Assim, o diagnóstico diferencial deve ser realizado com cautela, observando todas as características clínicas, mas mesmo assim os exames laboratoriais são essenciais para detectar casos de coinfeção e tratar prontamente para evitar sintomas graves e até morte (Comella-del-Barrio *et al*, 2021).

As estimativas do impacto da pandemia de COVID-19 nos cuidados de TB sugerem que um confinamento de 3 meses e uma recuperação prolongada de 10 meses poderiam resultar em 6,3 milhões de casos adicionais de TB entre 2020 e 2025. Infelizmente, estes dados podem implicar uma regressão de pelo menos 5 a 8 anos na luta contra a TB, e também colocar em risco o plano “End TB strategy” da WHO (WHO, 2020a).

Além disso, após o anúncio da situação de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional ocorreu o confinamento domiciliar, o que aumentou o risco de transmissão da TBP entre os contatos próximos e aumentou o número de abandonos. É

importante ressaltar que o abandono do tratamento aparece como o principal fator de risco para TB-DR. Assim, é extremamente necessário que os profissionais de saúde forneçam informações claras e suporte aos pacientes durante o tratamento para reduzir o risco de abandono. Se o tratamento não for concluído adequadamente, a doença pode tornar-se resistente aos medicamentos e as bactérias resistentes podem espalhar-se facilmente (WHO, 2019; WHO, 2020a).

Ressaltamos que a erradicação da doença também depende do engajamento e capacitação dos profissionais da saúde, a fim de fortalecer a adesão ao tratamento. O abandono pode ter consequências importantes para o paciente e para a comunidade, pois mantém a cadeia de transmissão e aumenta o risco de resistência aos medicamentos e de óbitos por TB (Brasil, 2019; Sasaki *et al.*, 2010).

A flutuação das taxas de incidência e mortalidade dentro do mesmo país está fortemente associada aos diferentes níveis dos determinantes sociais da saúde. No Brasil, ocorre uma associação positiva entre a taxa de incidência e a distribuição da desigualdade de renda. Assim como, uma associação inversa desta doença com a renda familiar média *per capita*, o que contribui para manutenção do quadro de desigualdade e exclusão social (Brasil, 2019; Pelissari; Diaz-Quijano, 2017).

O Nordeste brasileiro é uma região que ainda apresenta importantes disparidades socioeconômicas e sanitárias, além de municípios com alto índice de vulnerabilidade social (IVS) (Ribeiro, 2020). Segundo Brito e colaboradores (2020), o Nordeste apresenta evidências consistentes sobre a manutenção da cadeia de transmissão da TB. Este estudo também observou a ocorrência da doença em menores de 15 anos, o que indica transmissão ativa.

Para controle da TBP é necessário a taxa mínima de 90% na proporção de cura, porém o Nordeste brasileiro apresentou taxa de 66,92%, sendo que a melhor proporção entre os estados é de Sergipe (72,05%), ainda assim, muito aquém do esperado. Para eliminação da TB como problema de saúde pública é necessário políticas arrojadas e sistema de apoio. Estaria então o compromisso do Brasil com a WHO comprometido? (Brasil, 2021; WHO, 2023).

Os achados da análise espacial dos casos de TBP no Nordeste revelam aglomerados de incidência nas regiões litorâneas e próximas às capitais, o que reforça a ideia do impacto dos aglomerados espaciais com alta densidade demográfica como fator determinante da transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*. Porém, os *clusters* referentes à mortalidade estão deslocados para o interior dos estados. Na literatura, a

mortalidade está fortemente associada aos determinantes sociais da saúde e dificuldade no acesso aos serviços (Alves *et al.*, 2019; Berra *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2020)

A distribuição espaço temporal dos casos e óbitos por TB no Nordeste brasileiro também questiona sobre a equidade do acesso aos serviços de saúde em tempo oportuno. Percebe-se que há maiores chances de óbitos quanto maior a distância da capital do estado. Dessa forma, as políticas públicas devem ser direcionadas ao serviço para diagnóstico com resultados laboratoriais em tempo hábil e acesso ao tratamento medicamentoso. Aos profissionais da Atenção Primária à Saúde cabe o acolhimento do paciente de uma doença estigmatizada e desenvolvimento de estratégias para adesão ao tratamento, incluindo a utilização do Tratamento Diretamente Observado e Projeto Terapêutico Singular (Brasil, 2019).

7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises demonstraram que o surgimento da pandemia de COVID-19 impactou negativamente o diagnóstico de TB no Brasil. As análises de tendência temporal mostraram uma tendência crescente no diagnóstico de doenças entre 2015 e 2019. No entanto, as tendências tornaram-se estáveis após a adição dos dados de 2020, o ano da pandemia de COVID-19. Assim, o progresso alcançado ao longo de décadas de esforços para combater a TB, por meio do Plano Nacional para o Fim da Tuberculose, doença considerada um problema de saúde pública no Brasil, pode ser comprometido, colocando em risco o objetivo global da “*End TB strategy*”.

Concernente à dinâmica temporal e espacial da TB no Nordeste do Brasil, durante os anos de 2001 a 2020 foram notificados 426.110 casos nessa região, com tendência temporal estável. Houve predomínio de casos na faixa etária de 20-39 anos, entre não brancos e homens. O coeficiente de incidência e de mortalidade na região foi de 35,94 e 1,15/100 mil habitantes, respectivamente. Considerando cada estado, os maiores coeficientes de incidência e mortalidade foram observados em Pernambuco. Enquanto, Sergipe apresentou a maior proporção de cura e abandono. O coeficiente de mortalidade apresentou tendência crescente neste período (17,4% ao ano). Essa tendência crescente foi observada em todos os estados. Impressionantemente, houve estabilidade na proporção de abandono e tendência decrescente na proporção de curados. A TBP tem distribuição heterogênea na região Nordeste, mas com aglomerados espaço-temporais de alto risco, principalmente na Bahia, Ceará, Maranhão e litoral de Alagoas e Pernambuco.

Tomados em conjunto, esses dados reportam um cenário insidioso e preocupante acerca da TB no Brasil. A estabilidade na taxa de incidência, associada ao aumento na taxa de mortalidade, a queda na proporção de curados e ao impacto da pandemia de COVID-19, escancaram as deficiências dessa região para o controle da TB e põe em risco da meta do Brasil para o “*End TB strategy*” pactuado com a WHO.

Em suma, é esperado que os achados desta tese contribuam para a compreensão do cenário epidemiológico da TB e o impacto da pandemia de COVID-19 nas metas de controle da doença no país. Com isso, espera-se que os governantes e os gestores em saúde utilizem os dados para auxiliar na construção de políticas de saúde pública mais arrojadas e direcionada às áreas de risco e prioritárias. Por fim, somente com ações conjuntas e coordenadas será possível vislumbrar um Brasil com a TB controlada.

REFERÊNCIAS

Aditya, Christophorus Beneditto Satrio; Darmawan, William; Nadia, Bellatasya Unrica; Hanafiah Novita. Time series analysis and forecasting of coronavirus disease in Indonesia using ARIMA model and PROPHET. **Procedia Comput Sci** [Internet]. 2021;179(2020):524–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.01.036>

Alves, Josilene Dália; Arroyo, Luiz Henrique; Arcoverde, Marcos Augusto Moraes; Cartagena-Ramos, Denisse; Berra, Thais Zamboni; Alves, Luana Seles; Ramos, Antônio Carlos Vieira; Fuentealba-Torres, Miguel; De Assis, Ivaneliza, Simionato de Assis; Fiorati, Regina Célia; Nunes, Carla; Arcêncio, Ricardo Alexandre. Magnitude of social determinants in the risk of death from tuberculosis in Central-west Brazil. **Gac Sanit.** v 34, n 2, p. 171-178, 2019.

Andrade, Kaio Vinicius Freitas de; Nery, Joilda Silva; De Araújo, Gleide Santos; Barreto, Mauricio Lima; Pereira, Susan Martins. Associação entre desfecho do tratamento, características sociodemográficas e benefícios sociais recebidos por indivíduos com tuberculose em Salvador, Bahia, 2014-2016. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 28, n. 2, 2019.

Anselin, Luc. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geogr Anal**, v. 27, n. 2, p. 93-115, 1995.

Antunes, José Leopoldo Ferreira; Cardoso, Maria Regina Alves. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015

Berra, Thaís Zamboni; Queiroz, Ana Angélica Rêgo; Yamamura, Mellina; Arroyo, Luiz Henrique; Garcia, Maria Concebida da Cunha; Popolin, Marcela Paschoal; Dos Santos, Danielle Talita; Ramos, Carlos Vieira; Alves, Luana Seles; Fronteira, Inês Estevinho; Neto, Francisco Chiaravalloti; Palha, Pedro Fredemir; Arcêncio, Ricardo Alexandre. Spatial risk of tuberculosis mortality and social vulnerability in Northeast Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v 50, n 5, p. 693-697, 2017.

Borges, Vinicius Flore; Texeira, Evandro Camargos. Efeito da Tuberculose sobre os rendimentos do trabalho no Brasil. **Revista de Desenvolvimento econômico.** v. 2, n. 46, 2020.

Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública.** Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. **Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública.** Simone M. Santos, Reinaldo Souza-Santos, organizadores. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

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** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. 2. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. v. 50. n. 9. Brasília, março, 2019a

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico**. Número especial. Brasília, março, 2020

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Recomendações para controle da tuberculose: guia rápido para profissionais de saúde**. 2 ed. Brasília. Ministério da Saúde, 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19)**. Plataforma Integrada de Vigilância em Saúde (IVIS). Brasília, 2021a

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico**. v. 50. n. 9. Brasília, março, 2021b

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública: estratégias para 2021-2025**. 1. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021c.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 5 ed. Brasília. Ministério da Saúde, 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Tuberculose na atenção primária: protocolo de enfermagem** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022a

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico**. v. 50. n. 9. Brasília, março, 2022b

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. número especial. Brasília, março, 2023

Brito, Alyne Barbosa; De Magalhães, Williany Barbosa; De Paiva, João Paulo Silva; Leal, Thiago Cavalcanti; Da Silva, Leonardo Feitosa; Santos, Lucas Gomes; Santana, Gibson Barros de Almeida; Fernandes, Tânia Rita Moreno de Oliveira; de Souza, Carlos Dornels Freire. Tuberculose no Nordeste do Brasil (2001-2016): tendência, perfil clínico e prevalência de fatores de risco e comorbidades associadas. **Revista da Associação Médica Brasileira**. vol.66 n.9 São Paulo. Set. 2020.

Comella-del-Barrio, Patricia; De Souza-Galvão, Maria Luiza; Prat-Aymerich, Cristina; Domínguez, José. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. **Arch Bronconeumol**. v. 57, n. S2, p. 5-6, 2021.

Cortez, Andreza Oliveira; De Melo, Angelita Cristine; Neves, Leonardo de Oliveira; Resende, Karina Aparecida; Camargos Paulo. Tuberculosis in Brazil: One country, multiple realities. **J Bras Pneumol**. 2021;47(2):1–11.

DATASUS. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde. **Informações de Saúde (TABNET)**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 20 set. 2020.

DATASUS. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde. **Informações de Saúde (TABNET)**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 01 março. 2024.

De Souza, Carlos Dornels Freire; Coutinho, HS; Costa, MM; Magalhães, MAFM; Carmo, Rodrigo Feliciano. Impact of COVID-19 on TB diagnosis in Northeastern Brazil. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v.24, n. 11, p. 1220-2, 2020

Do Carmo, Rodrigo Feliciano; De Souza, Carlos Dornels Freire. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis C diagnosis in Brazil: Is the global hepatitis C elimination strategy at risk? **J Hepatol [Internet]**. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.005>

Dookie, Navisha; Rambaran, Santhuri; Padayatchi, Nesri; Mahomed, Sharana; Naidoo, Kogieleum S. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. **J Antimicrob Chemother**. v 73, n 5, p. 1138-1151. 2018

Giattino, Charlie; Ritchie, Hannah; Ortiz-Ospina, Esteban; Hasell, Joe; Rodés-Guirao, Lucas; Roser, Max. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19). **Our World in Data**. 2021

Harling, Guy; Neto, Antonio S. Lima; Sousa, Geziel S.; Machado, Marcia M. T.; Castro, Marcia C. Determinants of tuberculosis transmission and treatment abandonment in Fortaleza, Brazil. **BMC Public Health**. v 17, n 508, 2017

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil: Nordeste. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home>>. Acesso em: 10.out. 2021

Institute NC. **Joinpoint Regression Program**. Version 4.5.0.1. Bethesda, MD: Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. 2013.

Kura, Klodeta; Diepreye, Ayabina; Jaspreet, Toor; Hollingsworth, Deirdre; Anderson, Roy M. Disruptions to schistosomiasis programmes due to COVID-19: an analysis of potential impact and mitigation strategies. **Trans R Soc Trop Med Hyg** [Internet]. 2021 Mar 6;115(03):236–44. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article/115/3/236/6123945>

Lima, Shirley Verônica Melo Almeida; Dos Santos, Allan Dantas; Duque, Andreza Marques; Goes, Marco Aurélio de Oliveira; Peixoto, Marcus Valerius da Silva; Araújo, Damião da Conceição; Ribeiro, Caíque Jordan Nunes; Santos, Márcio Bezerra; De Araújo, Karina Conceição Gomes Machado; Dos Santos, Marco Antônio Prado Nunes. Análise espacial e temporal da tuberculose em uma área de desigualdade social no Nordeste do Brasil. **BMC Saúde Pública** v 19, n 873, 2019

Lima, Shirley Verônica Melo Almeida. **Epidemiologia da tuberculose em Sergipe: Uma análise multifacetada**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2020

Matteelli, Alberto; Rendon, Adrian; Tiberi, Simon; Al-Abri, Seif; Voniatas, Constantia; Carvalho, Anna Cristina C.; Centis, Rosella; D'Ambrosio, Lia; Visca, Dina; Spanevello, Antonio; Migliori, Giovanni Battista. Tuberculosis elimination: where are we now? **Eur Respir Rev** [Internet]. 2018 Jun 30;27(148):180035. Disponível em: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0035-2018>

Martins-Filho, Paulo Ricardo; Araújo, Adriano Antunes de Souza; Quintans-Júnior, Lucindo José; Santos, Victor Santana Santos. COVID-19 fatality rates related to social inequality in Northeast Brazil: a neighbourhood-level analysis. **J Travel Med**. v. 27, n. 7, p. 1-3, novembro de 2020.

Matos, Thais Silva; Do Nascimento, Vanessa Almeida; Do Carmo, Rodrigo Feliciano; Moreno de Oliveira Fernandes, Tânia Rita; De Souza, Carlos Dornels Freire; Da Silva, Tarcísio Fulgêncio Alves. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of new leprosy cases in Northeastern Brazil, 2020. **Int J Dermatol**. v.60, n. 8, p. 1003-6, agosto de 2021

Moreira, Adriana da Silva Rezende; Kritski, Afrânio Lineu; Carvalho, Anna Cristina Calçada. Social determinants of health and catastrophic costs associated with the diagnosis and treatment of tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, p. e20200015, 2020

Migliori, Giovanna Battista; Thong, Pei Min; Akkerman, Onn; Alffenaar, Jan-Willen; Álvarez-Navascués, Fernando; Assao-Neino, Mourtala Mohamed, *et al.* Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services. **Emerg Infect Dis**. v. 26, n. 11, p. 2709-12, 2020.

Oliveira, Cátia C Martins; Novaes, Hillegonda Maria Dutih; Alencar, Airlane Pereira; Santos, Itamar S.; Damasceno, Maria Cecilia T; De Souza, Heraldo Possolo. Effectiveness of the mobile emergency medical services (SAMU): Use of interrupted time series. **Rev Saude Publica**. v. 53, p. 1–11, 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Nota Informativa da World Health Organization**. COVID-19: Considerações sobre cuidados com a tuberculose (TB). Maio, 2021

Pelissari, Daniele Maria; Diaz-Quijano, Fredi Alexander. Household crowding as a potential mediator of socioeconomic determinants of tuberculosis incidence in Brazil. **Plos one**. Abril, 2017

Rabahi, Marcelo Fouad; Júnior, José Laerte Rodrigues da Silva; Conde, Marcus Barreto. Evaluation of the impact that the changes in tuberculosis treatment implemented in Brazil in 2009 have had on disease control in the country. **J Bras Pneumol**. v 43, n 6, p 437-444, 2017

Reis, Dener Carlos dos; De Almeida, Thiara Amanda Corrêa; Quites, Humberto Ferreira de Oliveira; Sampaio, Mariana Mattar. Epidemiological profile of tuberculosis in the city of Belo Horizonte (MG), from 2002 to 2008. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 592-602, set. 2013.

Ribeiro, Caíque Jordan N. **Análise Espacial E Temporal Da Morbimortalidade Por Leishmaniose Visceral No Nordeste Brasileiro**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2020

Rodrigues, Olga Maíra Machado; Tauil, Pedro Luiz. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose no Distrito Federal (2006 a 2015). **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v.22, e190055, 2019

Rossmann, M. D.; Macgregor, R. **Introduction and brief history**. 1. ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995

Santos, Milton; **A Natureza do Espaço: Técnica e Tempo, Razão e Emoção** / Milton Santos. - 4. ed. 2. reimpr. - São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2006.

Santos, Tiago Alves; Martins, Maísa Mônica Flores. Perfil dos casos de reingresso após abandono do tratamento da tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v 26(3), p 233-240, 2018.

Santos, Danielle Talita; Alves, Luana Seles; Arcoverde, Marcos Augusto Moraes; Arroyo, Luiz Henrique; Berra, Thaís Zamboni; Ramos, Antônio Carlos Vieira; Dos Santos, Felipe Lima; Arcêncio, Ricardo Alexandre; Nunes, Carla. Social risk and its association with tuberculosis mortality in a context of high inequality in South Brazil: A geo-epidemiology analysis. **J Infect Public Health**. v. 13, n. 8, p.1148-1155, 2020

Sasaki, Cinthia Midori; Scatena, Lucia Marina; Gonzales, Roxana Isabel Cardozo; Netto, Antonio Ruffino; Hino, Paula; Villa, Tereza Cristina Scatena. Predictors of favorable results in pulmonary tuberculosis treatment. **Rev Esc Enferm USP**. v. 44, n.

2, p. 504-510, 2010.

Silva da Paz, Wandklebson; Souza, Mariana do Rosário; Tavares, Débora dos Santos; De Jesus, Amélia Ribeiro; Dos Santos, Allan Dantas; Do Carmo, Rodrigo Feliciano; De Souza, Carlos Dornels Freire; Bezerra-Santos, Márcio. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: An ecological and population-based study. **Lancet Reg Heal**, n 9(100181), p 1–10, 2022.

Souza, Carlos Dornels Freire; De Paiva, João Paulo Silva; Da Silva, Leonardo Feitosa; Leal, Thiago Cavalcanti; Magalhães, Mônica de Avelar Figueiredo Mafra. Trends in tuberculosis mortality in Brazil (1990-2015): joinpoint analysis. **J Bras Pneumol**. v. 45, n. 2, 2019

Souza, Mariana do Rosário; Da Paz, Wandklebson Silva; Sales, Vinícius Barbosa dos Santos; De Jesus, Gleidson Felipe Hilario; Tavares, Débora dos Santos; Lima, Shirley V. M. Almeida; Sousa, Álvaro Francisco Lopes; De Melo, Enaldo Vieira; Do Carmo, Rodrigo Feliciano; De Souza, Carlos Dornels Freire; Bezerra-Santos, Márcio; Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB Strategy at Risk? **Frontiers in Pharmacology**. v. 13, junho, 2022

Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, *et al*. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. **Pulmonology**. v. 27, n. 2, p. 151-65, março de 2021

Wang, Wenling; Xu, Yanli; Gao, Ruqin; Lu, Roujian; Han, Kai; Wu, Guizhen; Tan, Wenjie. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **J Am Med Assoc Am Med Assoc**. 2020;3–4.

WHO. World Health Organization. WHO. **The End Strategi TB. End. TB Strateg**. 2017

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report**. Geneva: World Health Organization, 2019.

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report**. Geneva: World Health Organization, 2020.

WHO. World Health Organization. **Tuberculosis and COVID-19: Considerations for tuberculosis care**. World Heal Organ [Internet]. p. 1-11, maio de 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf>

WHO. World Health Organization. COVID-19: **WHO issues interim guidance for implementation of NTD programmes**. https://www.who.int/neglected_diseases/news/COVID19-WHO-interimguidance-implementation-NTD-programmes/en/. 2020b.

WHO. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data**. World Health Organization. 2021.

WHO. **Global tuberculosis report**. Geneva: World Health Organization, 2023

Zagmignan, Adrielle; Alves, Matheus Silva; Sousa, Eduardo Martins de; Neto, Lidio Gonçalves Lima; Sabbadini, Priscila; Monteiro, Silvio G. Caracterização epidemiológica da tuberculose pulmonar no Estado do Maranhão, entre o período de 2008 a 2014. **Rev. Investig, Bioméd**, v. 6, n. 1, p. 2-9, 2015.

Zhang, Qianyun; Song, Wanmei; Liu, Siqi; An, Qiqi; Tao, Ningning; Zhu, Xuehan; Yang, Dongmei; Wan, Daoxia; Li, Yifan; Li, Huaichen. Um estudo ecológico da incidência de tuberculose na China, de 2002 a 2018. **Frontiers Public Health**, v 9, 2022.

ANEXOS

Capítulo de livro e artigos científicos produzidos e publicados pela doutoranda e seu orientador, durante o período do Doutorado/PPGCS/UFS (2021 a 2024).

**ANEXO 1 – Publicação de capítulo de livro pela Editora CRV Ltda
(2022)**



Copyright © da Editora CRV Ltda.
 Editor-chefe: Railson Moura
 Diagramação: Designers da Editora CRV
 Capa: Gabrielle Rodrigues Peres
 Revisão: Henrique Magalhães Meneses

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
 CATALOGAÇÃO NA FONTE

Bibliotecária responsável: Luzenira Alves dos Santos CRB9/1506

P187

Panorama da Covid-19 no Brasil / Miguel Albuquerque, Tiago Gandra (organizadores). – Curitiba : CRV, 2022.
 656 p.

Bibliografia
 ISBN Digital 978-65-251-2970-9
 DOI 10.24824/978652512970.9

1. Geografia 2. Covid-19 – Redes territoriais 3. Educação – Saúde 4. Políticas Públicas I. Albuquerque, Miguel. org.
 II. Gandra, Tiago. org. III. Título IV. Série.

2022- 25655

CDD 616.241409181
 CDU 616.9(81)

Índice para catálogo sistemático
 1. Covid-19 – Brasil – 616.241409181

ESTA OBRA TAMBÉM SE ENCONTRA DISPONÍVEL EM FORMATO DIGITAL.
 CONHEÇA E BAIXE NOSSO APLICATIVO!



2022

Foi feito o depósito legal conf Lei 10.994 de 14/12/2004
 Proibida a reprodução parcial ou total desta obra sem autorização da Editora CRV
 Todos os direitos desta edição reservados pela: Editora CRV
 Tel.: (41) 3039-6418 – E-mail: sac@editoracrv.com.br
 Conheça os nossos lançamentos: www.editoracrv.com.br

Editora CRV - Proibida a impressão e/ou comercialização

CAPÍTULO 14	
PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DE PERNAMBUCO.....	157
<i>Rodrigo Feliciano do Carmo</i> <i>Carlos Domels Freire de Souza</i> <i>Lucas Gomes Santos</i> <i>Michael Ferreira Machado</i> <i>Márcio Bezerra Santos</i> <i>Túlio Romêno Lopes Quirino</i> <i>Anderson da Costa Armstrong</i>	
CAPÍTULO 15	
PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DO PIAUÍ	165
<i>Carlos Rerisson Rocha da Costa</i> <i>Manuela Nunes Leal</i> <i>Francilio de Amorim dos Santos</i>	
CAPÍTULO 16	
PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE.....	173
<i>Lutiane Queiroz de Almeida</i> <i>Ana Clara Celestino Belchior</i> <i>Eduardo Sousa de Azevedo Lima</i> <i>Epaminondas Pinheiro Machado Neto</i> <i>Vinicius Dionizio</i>	
CAPÍTULO 17	
PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DE SERGIPE	187
<i>Mariana do Rosário Souza</i> <i>Lucas Almeida Andrade</i> <i>Allan Dantas dos Santos</i> <i>Rodrigo Feliciano do Carmo</i> <i>Carlos Domels Freire de Souza</i> <i>Márcio Bezerra Santos</i>	
CAPÍTULO 18	
PANORAMA DA COVID-19 NO DISTRITO FEDERAL E ÁREA METROPOLITANA.....	199
<i>Ana Maria Nogales Vasconcelos</i> <i>Valeria Maria Rodrigues Fechine</i> <i>Larissa Maria Nocko</i> <i>Juan José Cortez-Escalante</i>	
CAPÍTULO 19	
PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DE GOIÁS	209
<i>Bernard Silva de Oliveira</i> <i>Helber de Carvalho</i> <i>Rejane Moreira da Silva</i> <i>Alex Felipe Rodrigues Lima</i>	
CAPÍTULO 20	
PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DE MATO GROSSO.....	221
<i>Ana Cláudia Pereira Terças Trettel</i> <i>Ana Paula Muraro</i> <i>Ligia Regina de Oliveira</i> <i>Amanda Cristina de Souza Andrade</i> <i>Emerson Soares dos Santos</i>	
CAPÍTULO 21	
PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL.....	233
<i>Mauro Henrique Soares da Silva</i> <i>Adeir Archanho da Mota</i>	

CAPÍTULO 17

PANORAMA DA COVID-19 NO ESTADO DE SERGIPE

*Mariana do Rosário Souza¹**Lucas Almeida Andrade¹**Allan Dantas dos Santos¹**Rodrigo Feliciano do Carmo²**Carlos Dornels Freire de Souza³**Márcio Bezerra Santos^{1*}***1. Introdução**

Sergipe é o menor estado da federação, com extensão territorial de 21.938.184 km². Está situado na região Nordeste do Brasil e tem como limites os estados da Bahia a oeste e ao sul e Alagoas ao norte. Sua costa é banhada pelo Oceano Atlântico. A população do estado é estimada em 2.318.822 habitantes (estimativa intercensitária de 2020), com 62,16% residindo em áreas urbanas e composta principalmente pela faixa etária de 15 a 59 anos (66,26%) (IBGE, 2021; SIDRA, 2021).

Sergipe possui IDH 0,665 e ocupa a 20ª posição no ranking brasileiro. Alternativamente, o índice de vulnerabilidade social (IVS) do estado em 2017 era de 0.298 (baixo). O rendimento mensal domiciliar per capita do estado foi de R\$1.028 em 2020. A capital do estado, Aracaju, apresenta IDH de 0,777, considerado alto pela Organização das Nações Unidas (ONU), e IVS de 0.287 (baixo) (IBGE, 2021; IPEA, 2021).

Geograficamente, o estado é dividido em regiões de saúde, que abrangem as identidades culturais, econômicas e sociais e de rede de comunicação e infraestrutura de transportes compartilhados, com a finalidade de integrar a organização, planejamento e a execução de ações e serviços de saúde. Considerando isso, o estado foi dividido em 7 regiões: Aracaju, Estância, Nossa Senhora da Glória, Lagarto, Itabaiana, Nossa Senhora do Socorro e Propriá. A região Aracaju concentra a maior parte da população (37,6%) (BRASIL, 2011; CONASS, 2017; SERGIPE, 2019; SIDRA, 2021).

ANEXO 2 – Publicação de artigo científico na revista *Frontiers in Pharmacology*


Frontiers in *Pharmacology*

ORIGINAL RESEARCH
published: 29 June 2022
doi: 10.3389/fphar.2022.891711



Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB Strategy at Risk?

Mariana do Rosário Souza^{1,2}, Wandklebson Silva da Paz^{2,3},
Vínicius Barbosa dos Santos Sales⁴, Gleidson Felipe Hilario de Jesus⁴,
Débora dos Santos Tavares⁵, Shirley V. M. Almeida Lima⁶, Álvaro Francisco Lopes Sousa^{7*},
Enaldo Vieira de Melo⁴, Rodrigo Feliciano do Carmo⁸, Carlos Dornels Freire de Souza⁹ and
Márcio Bezerra-Santos^{1,2,10,11}

OPEN ACCESS
Edited by:
Elham Rahme,
McGill University, Canada
Reviewed by:
Mainul Haque,
National Defence University of
Malaysia, Malaysia
Juliana Alvares-Teodoro,

¹Health Science Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Brazil, ²Parasitic Biology Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Brazil, ³Tropical Medicine Graduate Program, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil, ⁴Department of Medicine, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brazil, ⁵Department of Health Education, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Brazil, ⁶Department of Nursing, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Brazil, ⁷Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal, ⁸College of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Brazil, ⁹Department of Medicine, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Brazil, ¹⁰Department of Morphology, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Brazil, ¹¹Laboratory of Immunology and Molecular Biology, University Hospital, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brazil

ANEXO 3 – Publicação de artigo científico na revista The Lancet Regional Health – America

Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: An ecological and population-based study



Wandklebson Silva da Paz,^{a,b,*} Mariana do Rosário Souza,^{b,c} Débora dos Santos Tavares,^d Amélia Ribeiro de Jesus,^{c,e} Allan Dantas dos Santos,^f Rodrigo Feliciano do Carmo,^g Carlos Dornels Freire de Souza,^h and Márcio Bezerra-Santos^{b,c,e,i}

^aTropical Medicine Graduate Program, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

^bParasitic Biology Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

^cHealth Science Graduate Program, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

^dDepartment of Health Education, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brasil

^eLaboratory of Immunology and Molecular Biology, University Hospital, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

^fDepartment of Nursing, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brasil

^gCollege of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brazil

^hDepartment of Medicine, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brazil

ⁱDepartment of Morphology, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

Summary

Background The pandemic caused by COVID-19 has seriously affected global health, resulting in the suspension of many regular health services, making the diagnosis of other infections difficult. Therefore, this study aimed to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil during the year 2020.

Methods We evaluated the monthly incidence of leprosy and calculated the percentage change to verify whether there was an increase or decrease in the number of leprosy cases in 2020, considering the monthly average of cases over the previous 5 years. We used interrupted time series analysis to assess the trend in the diagnosis of leprosy before and after the start of COVID-19 in Brazil and prepared spatial distribution maps, considering the percentage variation in each state.

Findings We verified a reduction of 41.4% of leprosy cases in Brazil in 2020. Likewise, there was a reduction of leprosy notifications in children under 15 years-old (-56.82%). Conversely, the diagnosis of multibacillary leprosy increased (8.1%). There was a decreasing trend in the leprosy incidence in the general population between 2015 and 2020 in Brazil. Spatial distribution maps depicted a reduction of up to 100% in new cases of leprosy in some states.

The Lancet Regional Health - Americas

2022;9: 100181

Published online xxx

<https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100181>

ANEXO 4 – Publicação de artigo científico na revista Scientific Reports - Nature

scientific reports

 Check for updates

OPEN

Reduced HIV/AIDS diagnosis rates and increased AIDS mortality due to late diagnosis in Brazil during the COVID-19 pandemic

Lucas Almeida Andrade^{1,16} , Thiago de França Amorim^{2,16}, Wandklebson Silva da Paz³, Mariana do Rosário Souza¹, Emerson Lucas S. Camargo⁴, Débora dos Santos Tavares⁵, Shirley Verônica M. A. Lima⁶, Enaldo Vieira de Melo⁷, Marco Aurélio de O. Góes⁷, Rodrigo Feliciano do Carmo⁸, Carlos Dornels F. de Souza⁹, Allan Dantas dos Santos⁶, Álvaro Francisco L. de Sousa^{10,11}, Isabel Amélia C. Mendes⁴, Abelardo Silva-Júnior^{12,13,14}, Wagner José N. Porto^{12,13,14} & Márcio Bezerra-Santos^{1,2,12,15}

The COVID-19 pandemic has severely affected global health, leading to the suspension of numerous routine healthcare services and posing challenges in efforts to control other diseases, such as HIV/AIDS. This study aimed to assess the impact of the COVID-19 pandemic on HIV/AIDS diagnoses and mortality rates in Brazil during 2020 and 2021. The percentage change was calculated to determine whether there was an increase or decrease in HIV/AIDS diagnoses and mortality, considering the average numbers from the last 5 years. Additionally, a Joinpoint regression model and an interrupted time series analysis were applied to assess time trends before and after the onset of the pandemic. Lastly, choropleth maps were prepared. We observed a reduction of 22.4% (2020) and 9.8% (2021) in the diagnosis of HIV/AIDS in Brazil. Conversely, there was a significant increase in the percentage change of late diagnosis of AIDS deaths in 2020 (6.9%) and 2021 (13.9%), with some states showing

ANEXO 5 – Publicação de artigo científico na revista Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene

Risk clusters of *Schistosoma mansoni* infection in an endemic state of Brazil: space–time modelling and association with socio–economic and environmental factors

Mariana do Rosário Souza, Damyres Menezes S de Jesus, Alexrangel H Cruz Santos, Shirley V M Almeida Lima, Allan dos Santos, Débora dos Santos Tavares, Karina Conceição G M de Araújo, Márcio Bezerra-Santos ✉

Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, trab090,
<https://doi.org/10.1093/trstmh/trab090>

Published: 16 June 2021 **Article history** ▼

ANEXO 6 – Publicação de artigo científico na revista *Jornal of Tropical Pathology*

ORIGINAL ARTICLE

EVALUATION OF THE SCHISTOSOMIASIS CONTROL PROGRAM (PCE) IN AN ENDEMIC AREA, NORTHEASTERN BRAZIL: A POPULATION-BASED AND 10-YEAR TIME SERIES STUDY

Damyres Menezes Santos de Jesus¹, Mariana do Rosário Souza^{1,2}, Allan Dantas dos Santos^{3,4}, Márcio Bezerra-Santos^{1,2,5,6} and Karina Conceição Gomes Machado de Araújo^{1,2,5}

ABSTRACT

Schistosomiasis is an endemic disease in Brazil and the State with the highest positive rate in the country is Sergipe. Herein, we assessed data from the Brazilian Schistosomiasis Control Program (PCE) in the State of Sergipe between the period 2008 and 2017. We evaluated data about schistosomiasis and snails of the genus *Biomphalaria*. We used the log-linear regression model (joinpoint) to assess temporal trends and the Kernel estimator for spatial statistics analysis. According to the PCE, Sergipe has 51 endemic municipalities for schistosomiasis. Nevertheless, information about the disease and that collected by the PCE has not been recorded regularly in all endemic municipalities. Additionally, only nine municipalities (17.6%) carried out the malacological survey. The average of positive rate from schistosomiasis in Sergipe was 8.4%. However, our data suggest that it may be underestimated. The spatial analysis maps (Kernel maps) showed areas of high transmission of the disease in municipalities close to the São Francisco River and in the metropolitan region of the State. Altogether, our findings suggest that schistosomiasis has been underreported and it is still a serious public health concern in Sergipe. In addition, there are significant failures in the conduction of PCE's activities by the municipalities.

KEY WORDS: Schistosomiasis; Epidemiological monitoring; Spatial analysis; Brazil.