UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ENFERMAGEM EM SAÚDE PÚBLICA

O impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da Tuberculose e seu padrão espacial em Ribeirão Preto-SP

RIBEIRÃO PRETO

2022

THAÍS ZAMBONI BERRA

O impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da Tuberculose e seu padrão espacial em Ribeirão Preto-SP

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Linha de pesquisa: Práticas, saberes e políticas de saúde

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio

RIBEIRÃO PRETO
2022

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Documentação Enfermagem

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Berra, Thaís Zamboni

O impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose e seu padrão espacial em Ribeirão Preto-SP. Ribeirão Preto, 2022.

212p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública.

Orientador: Ricardo Alexandre Arcêncio

1. Tuberculose 2. GeneXpert 3. Teste Rápido Molecular 4. Análise Espacial 5. Análise de Série Temporal

BERRA, Thaís Zamboni Berra

O impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose e seu padrão espacial em Ribeirão Preto-SP.

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem Saúde Pública.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr._____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr._____

Instituição: _____

Prof. Dr._____

Instituição: _____

Prof. Dr._____

Instituição: _____

Aos meus pais

A todos aqueles que se mantiveram ao meu lado

Obrigada por acreditarem em mim

Agradecimentos

*À minha mãe, **Elisa Dalva Zamboni Pistarin Berra**, a quem devo a vida e a pessoa que sou, por me mostrar que a cada novo dia temos uma nova chance. Por me ensinar a nunca desistir daquilo em que acreditamos e por nunca sair do meu lado.*

*Ao meu pai, **José Antônio Pistarin Berra**, por ser meu grande exemplo de vida, de força, de coragem e determinação. Por sempre me incentivar a correr atrás de meus sonhos e só parar quando alcança-los.*

*Ao meu namorado, **Flavio Antunes Ceregatti**, pela paciência, pela teimosia e pela capacidade de ser meu ponto de paz em meio a guerra. Obrigada pela parceria, companheirismo e apoio incondicional de sempre. Obrigada por tudo e por tanto!*

*Ao meu orientador, Prof. Dr. **Ricardo Alexandre Arcêncio**, pela acolhida durante todo esse tempo em seu grupo de pesquisa, por acreditar em meu potencial, pela disponibilidade, atenção dispensada, paciência, dedicação e profissionalismo.*

*À minha coorientadora, **Dulce Gomes**, por toda sua disponibilidade e prazer em nos ensinar. Obrigada por nos mostrar esse novo mundo das análises temporais. Você foi essencial para a concretização desse trabalho.*

*Ao Prof. Dr. **Francisco Chiaravalloti Neto,** por todos os ensinamentos desde minha graduação, pela disponibilidade, paciência e por ser uma referência nas análises espaciais.*

Ao Prof. Dr. ***Pedro Fredemir Palha****, por ser um exemplo de líder, pesquisador e acima de tudo, de ser humano.*

À ***Profa Dra Marcela Antunes Paschoal Popolin****, Profa Dra Ana* ***Angélica Rêgo de Queiroz, Profa Dra Maria Concebida da Cunha Garcia*** *[in memorian],* ***Profa. Dra. Juliane de Almeirda Crispim*** *por terem me apresentado ao mundo da pesquisa, pelo incentivo e por me ensinarem os primeiros passos da escrita científica. Obrigada por me darem a mão e me guiarem durante todos esses anos. Obrigada pelo apoio e disponibilidade, por acreditar em mim. Essa tese também é de vocês.*

Ao amigo e colega de grupo de pesquisa, ***Antônio Carlos Vieira Ramos****, obrigada pela parceria e puxões de orelha. Obrigada pelos ensinamentos, pelas discussões e por todo o aprendizado. Obrigada também pelo tempo jogando conversa fora e por ter se tornado um amigo. Obrigada por deixar a jornada mais leve.*

À amiga e colega de grupo de pesquisa, ***Clara Ferreira de Souza****, obrigada por me mostrar que ainda existem pessoas de bom coração no mundo e que só buscam fazer o bem, sem olhar a quem. Obrigada por todas as risadas, momentos de descontração e também de ensinamentos. Obrigada por ser esse exemplo de mulher e ser humano. Obrigada por todos os puxões de orelha e por me mostrar o caminho de volta quando eu me perdia. Clarinha, essa tese também é sua!*

Aos amigos e também colegas de grupo de pesquisa ***Profa Dra. Ivaneliza Simionato de Assis*** *e* ***Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes Arcoverde****, por toda a amizade e ensinamentos, por serem exemplo de liderança e força, por não medir esforços para ajudar quem precisa, por toda a disponibilidade e atenção. Acima de tudo, obrigada pela amizade criada. Mesmo com*

quase mil quilômetros nos separando fisicamente, vocês estavam comigo o tempo todo. Obrigada por tudo.

Ao amigo e colega de grupo de pesquisa, ***Yan Mathias Alves,*** *obrigada por ter me permitido te ver crescer e evoluir, tanto como pessoa e tanto como profissional. Obrigada por toda a parceria, companheirismo, risadas e conversas. Obrigada pela troca de ensinamentos e por ter ficado ao meu lado durante todo o trajeto. Obrigada por tornar a jornada mais leve. Voa que o mundo é seu!*

Aos colegas do grupo de pesquisa, ***Luana, Ludmilla, Alexandre, Felipe, José Francisco, Josy, Luiz, Juliane, Aylana, Danielle, Mell, Miguel, Denisse, Flavia, Tatiana, Daniele, Alessandro, Hamilton, Clóvis, Fernanda, Márcio*** *pelos momentos compartilhados, troca de conhecimento e pela amizade.*

À minha amiga ***Daniele*** *por mostrar que nem todas as lutas podem ser ganhas, mas que é necessário levantar e encarar as próximas que virão. Obrigada por ser esse exemplo de força e resiliência. Sempre digo que o mundo seria melhor se todos tivessem amigas como você do lado. Obrigada por tanto!*

Aos ***funcionários*** *e* ***docentes*** *da* ***Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto*** *da Universidade de São Paulo, pela sensibilidade que os diferenciam como educadores, pela convivência, trocas de conhecimento e experiências.*

Aos membros do ***Grupo de Estudos Epidemiológico-Operacional em Tuberculose (GeoTB)*** *e também do* ***Grupo de Altos Estudos de Avaliação de Processos e Práticas da Atenção Primária à saúde e Enfermagem (GAAPS)****, pelo acolhimento e troca de conhecimento.*

*Ao **Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública**, que tornou possível o aprimoramento desse estudo.*

*À **Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto**, pela autorização, fornecimento dos dados, disponibilidade e incentivo à pesquisa.*

*À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela concessão da bolsa de Doutorado (Processo nº 2018-03700-7)*

*A todos que têm ou já tiveram **tuberculose** e, principalmente, aqueles que ainda morrem pela doença, motivo maior pelo desenvolvimento do trabalho.*

*E a **todos** que nesta ocasião deixo de citar, mas que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente, tornaram possível esse trabalho. Agradeço por acreditarem no meu potencial, nas minhas ideias, nos meus devaneios, principalmente quando nem eu mais acreditava*

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

" As coisas mais importantes são as mais difíceis de expressar. São coisas das quais você se envergonha, pois, as palavras as diminuem. As palavras reduzem as coisas que pareciam ilimitáveis quando estavam dentro de você à mera dimensão normal quando são reveladas. Mas é mais que isso, não? As coisas mais importantes estão muito perto de onde seu segredo está enterrado, como pontos de referência para um tesouro que seus inimigos adorariam roubar. E você pode fazer revelações que lhe são muito difíceis e as pessoas o olharem de maneira esquisita, sem entender nada do que você disse nem por que eram tão importantes que você quase chorou quando estava falando. Isso é pior, eu acho. Quando o segredo fica trancado lá dentro não por falta de um narrador, mas de alguém que compreenda."

(Stephen King)

Não faça da lógica uma religião. Porque, com a passagem do tempo, a razão pode lhe falhar; e, quando isso ocorrer, você poderá se descobrir procurando refúgio na loucura.

(Anne Rice)

"Você pode, você deve e se você for corajoso o suficiente para comecar, você vai. "

Stephen King

RESUMO

BERRA, T.Z. **O impacto do GeneXpert® MTB/Rif na detecção da e seu padrão espacial em Ribeirão Preto-SP.** 2022, 212f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2022.

INTRODUÇÃO: Em 2010 a OMS autorizou o uso do sistema GeneXpert® MTB/RIF para a realização do Teste Rápido Molecular para TB (TRM-TB). Objetivou-se-se analisar o impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da TB e da TB multidroga-resistente e seu padrão de distribuição espacial em Ribeirão Preto-SP. **MÉTODOS:** Estudo ecológico realizado em Ribeirão Preto-SP. A população do estudo foi composta de casos de TB notificados no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWeb) no período de 2006 a 2017. A análise descritiva dos casos foi realizada por meio de estatística descritiva dos parâmetros quantitativos através do software IBM SPS Statistics versão 25. Para classificar a tendência temporal e observar o impacto da implementação do TRM-TB, foram utilizadas as metodologias Prais-Winsten e Série Temporal Interrompida (STI) através do software StataSE versão 14 e também a modelagem ARIMA com a finalidade de obter uma previsão da taxa de TB para os próximos anos através do software RStudio. Para identificar os padrões espaciais da doença no município foram empregadas as técnicas de estimador de densidade de Kernel, G e G* e varredura (puramente espacial, variação nas tendências temporais e espaço-temporal). **RESULTADOS:** A tendência temporal da TB apresentou decréscimo de 18,1%/ano e de 6,9%/ano para em crianças. O Distrito Norte apresentou decréscimo de 6,67%/ano e o distrito Leste crescimento de 17,5%/ano na incidência de TB. A TB resistente, após a implementação do TRM-TB, apresentou aumento de 0,6% por ano. Na maioria dos anos analisados, a cultura é solicitada para menos da metade dos casos de TB. Foi identificado um aumento no número de solicitações de TMR e estacionariedade nas solicitações de baciloscopia. A maior parte dos casos foi diagnóstica por meio de demanda ambulatorial. Com as análises espaciais utilizadas foi observado que os casos e os aglomerados não se formam de maneira aleatória no espaço, verificando-se que a TB é distribuída desigualmente no município. **CONCLUSÃO:** Apesar da TB resistente não ser um problema no cenário, o estudo evidenciou um crescimento na sua incidência, o que o coloca em estado de alerta. O uso da análise espacial possibilitou a identificação das áreas prioritárias, colocando-as em evidência para ações de vigilância em saúde. Ressalta-se a importância do uso de ferramentas de análise espacial na identificação de áreas que devem ser priorizadas para o controle da TB, sendo necessária maior atenção aos indivíduos que se enquadram no perfil indicado como “de risco” para a doença.

Palavras-chave: Tuberculose; GeneXpert; Teste rápido molecular; Análise espacial; Análise de Série Temporal

ABSTRACT

BERRA, T.Z. **The impact of GeneXpert® MTB/Rif in the detection of tuberculosis and its spatial pattern in Ribeirão Preto-SP**. 2022, 212f. Thesis (Doctorate) - Ribeirão Preto School of Nursing, University of São Paulo, 2022.

INTRODUCTION: In 2010, the WHO authorized the use of the GeneXpert® MTB/RIF system to perform the Molecular Rapid Test for TB (TRM-TB). The objective was to analyze the impact of GeneXpert® MTB/RIF in the detection of TB and multidrug-resistant TB and its spatial distribution pattern in Ribeirão Preto-SP. **METHODS:** Ecological study carried out in Ribeirão Preto-SP. The study population consisted of TB cases reported in the Tuberculosis Patient Control System (TBWeb) from 2006 to 2017. Descriptive analysis of cases was performed using descriptive statistics of quantitative parameters through the IBM SPS Statistics software version 25. To classify the temporal trend and observe the impact of the TRM-TB implementation, the Prais-Winsten and Interrupted Time Series (STI) methodologies were used through the StataSE software version 14 and also the ARIMA modeling in order to obtain a prediction of the TB rate for the coming years through RStudio software. To identify the spatial patterns of the disease in the city, the techniques of Kernel density estimator, G and G* and scanning (purely spatial, variation in temporal and spatio-temporal trends) were used. **RESULTS:** The temporal trend of TB showed a decrease of 18.1%/year and of 6.9%/year for children. The Northern District showed a decrease of 6.67%/year and the East District a growth of 17.5%/year in the incidence of TB. Resistant TB, after the implementation of the TRM-TB, increased by 0.6% per year. In most of the years analyzed, culture is requested for less than half of TB cases. An increase in the number of RMT requests and stationarity in smear microscopy requests was identified. Most cases were diagnosed through outpatient demand. With the spatial analysis used, it was observed that cases and clusters do not form randomly in space, verifying that TB is unevenly distributed in the municipality. **CONCLUSION:** Although resistant TB is not a problem in the scenario, the study showed an increase in its incidence, which puts it on alert. The use of spatial analysis made it possible to identify priority areas, putting them in evidence for health surveillance actions. We emphasize the importance of using spatial analysis tools to identify areas that should be prioritized for TB control, requiring greater attention to individuals who fit the profile indicated as “at risk” for the disease.

Keywords: Tuberculosis; GeneXpert; Molecular rapid test; Spatial analysis; Time Series Analysis

RESUMEN

BERRA, T. Z. **El impacto de GeneXpert® en la detección de tuberculosis y su patrón espacial en Ribeirão Preto-SP.** 2022, 212f. Tesis (Doctorado) - Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, 2022.

INTRODUCCIÓN: En 2010, la OMS autorizó el uso del sistema GeneXpert® MTB/RIF para realizar la Prueba Rápida Molecular para TB (TRM-TB-TB). El objetivo fue analizar el impacto de GeneXpert® MTB/RIF en la detección de TB y TB multirresistente y su patrón de distribución espacial en Ribeirão Preto-SP. **MÉTODOS:** Estudio ecológico realizado en Ribeirão Preto-SP. La población de estudio estuvo constituida por los casos de TB notificados en el Sistema de Control de Pacientes con Tuberculosis (TBWeb) desde 2006 hasta 2017. El análisis descriptivo de los casos se realizó mediante estadísticas descriptivas de parámetros cuantitativos a través del software IBM SPS Statistics versión 25. Para clasificar la tendencia temporal y observar el impacto de la implementación de TRM-TB, se utilizaron las metodologías Prais-Winsten e Interrupted Time Series (STI) a través del software StataSE versión 14 y también el modelado ARIMA para obtener una predicción de la tasa de TB para los próximos años a través del software RStudio. Para identificar los patrones espaciales de la enfermedad en la ciudad se utilizaron las técnicas del estimador de densidad Kernel, G y G* y barrido (puramente espacial, variación de tendencias temporales y espacio-temporales). **RESULTADOS:** La tendencia temporal de la TB mostró una disminución del 18,1%/año y del 6,9%/año para los niños. El Distrito Norte presentó una disminución de 6,67%/año y el Distrito Este un crecimiento de 17,5%/año en la incidencia de TB. La TB resistente, después de la implementación de la TRM-TB, aumentó un 0,6% por año. En la mayoría de los años analizados se solicita cultivo en menos de la mitad de los casos de TB. Se identificó un aumento en el número de solicitudes de RMT y estacionariedad en las solicitudes de microscopía de frotis. La mayoría de los casos fueron diagnosticados a través de la demanda ambulatoria. Con el análisis espacial utilizado, se observó que los casos y conglomerados no se forman aleatoriamente en el espacio, verificando que la TB está distribuida de manera desigual en el municipio. **CONCLUSIÓN:** Aunque la TB resistente no es un problema en el escenario, el estudio mostró un aumento en su incidencia, lo que la pone en alerta. El uso del análisis espacial permitió identificar áreas prioritarias, poniéndolas en evidencia para acciones de vigilancia en salud. Resaltamos la importancia de utilizar herramientas de análisis espacial para identificar áreas que deben ser priorizadas para el control de la TB, requiriendo mayor atención a las personas que encajan en el perfil señalado como “en riesgo” de la enfermedad.

Palabras llave: Tuberculosis; GeneXpert; Prueba rápida molecular; Análisis espacial; Analisis de Series Temporales

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Vantagens e desvantagens das tecnologias disponíveis para o diagnóstico da Tuberculose.....	**34**
Quadro 2.	Estudos envolvendo a sensibilidade e especificidade do Xpert® MTB/RIF para detecção de tuberculose pulmonar e resistência a rifampicina.....	**35**
Quadro 3.	Metanálise da sensibilidade e especificidade do Xpert MTB/RIF no diagnóstico de tuberculose pulmonar, tuberculose ganglionar e meningite tuberculosa comparando a cultura (padrão-ouro) com baciloscopias positivas e negativas.....	**36**
Quadro 4.	Estudando o impacto na área da tuberculose.....	**41**
Quadro 5.	Componentes da questão de pesquisa, segundo acrômio PICO...	**46**
Quadro 6.	Características gerais dos estudos elegidos, mapeamento sistemático (2010-2021)	**50**
Quadro 7.	Objetivos e principais dos estudos elegidos, mapeamento sistemático (2010-2021).....	**52**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Impacto da tuberculose - horizonte clínico do problema.....	**40**
Figura 2.	Etapas do processo do mapeamento sistemático.....	**45**
Figura 3.	Fluxograma das fases e seleções dos artigos, mapeamento sistemático (2010-2021).....	**49**
Figura 4.	Países que publicaram sobre o impacto da implementação do GeneXpert® (Q2), mapeamento sistemático (2010-2021).....	**62**
Figura 5.	Localização geográfica do município de Ribeirão Preto – SP, Brasil (2019).....	**71**

Artigo 1

Figura 1.	Localização geográfica do município de Ribeirão Preto – SP, Brasil (2019).....	**78**
Figura 2.	*High-clusters* e *Low-clusters* para o abandono de tratamento para Tuberculose, Ribeirão Preto - SP, Brasil, 2006-2017.....	**86**
Figura 3.	Relação das unidades de saúde do município com as áreas de associação espacial para o abandono de tratamento de Tuberculose identificadas segundo área de abrangência, Ribeirão Preto - SP, Brasil, 2006-2017.....	**87**

Artigo 2

Fig 1.	Tuberculosis incidence rates in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017).....	**102**
Fig 2.	Changes in the structure of the time series regarding the incidence rates of tuberculosis in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017).....	**103**

Fig 3. Residue analysis (schedule, ACF and histogram) of the models estimated for the tuberculosis rates, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, 2006-2017..... **104**

Fig 4. Models adjusted for tuberculosis rates (2006-2017), forecast and respective 95% confidence intervals (2018-2025), Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil..... **106**

Artigo 3

Figura 1. Densidade de casos de tuberculose por km² e distribuição das Unidade de Saúde segundo região. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)..... **129**

Figura 2. Distribuição da densidade de casos de tuberculose. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)..... **130**

Artigo 4

Figure 1. Series and time trend of pulmonary tuberculosis cases, Ribeirão Preto-SP, Brazil (2006–2017)..... **147**

Figure 2. Areas of spatial risk for the occurrence of pulmonary tuberculosis, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006-2017)..... **148**

Figure 3. Space-time risk areas for the occurrence of pulmonary tuberculosis, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006–2017) **149**

Figure 4. Areas with spatial variation in temporal trends for the occurrence of pulmonary tuberculosis, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006-2017)..... **150**

Outros resultados ainda não publicados

Figura 1. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)..... **174**

Figura 2. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose pulmonar. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)..... **175**

Figura 3. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose multidroga-resistente. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)..... **176**

Figura 4. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose em crianças. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)..... **177**

Figura 5. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose extrapulmonar. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)..... **178**

Figura 6. *High-clusters* e *Low-clusters* para os casos de coinfecção TB-HIV. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)..... **179**

Figura 7. Áreas de risco espacial para ocorrência de tuberculose, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)..... **182**

Figura 8. Áreas de risco espacial para ocorrência de tuberculose extrapulmonar, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)..... **183**

Figura 9. Áreas de risco espacial para ocorrência de coinfecção TB-HIV, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)..... **184**

Figura 10. Áreas de risco espaço-temporal para ocorrência de tuberculose, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)..... **186**

Figura 11. Áreas de risco espaço-temporal para ocorrência de tuberculose extrapulmonar, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)..... **188**

Figura 12. Áreas de risco espaço-temporal para ocorrência de coinfecção TB-HIV, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)..... **189**

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1. Características e fatores relacionados aos casos que abandonaram o tratamento de tuberculose, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017)..... **82**

Artigo 2

Table 1. Profile of tuberculosis cases according to classification and average monthly percentage variation of rates, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017)…… **102**

Table 2. Analysis of residues from the temporal modeling of tuberculosis rates, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017)……. **105**

Table 3. Predictive analysis of the TB incidence according the clinical condition of the cases, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017)…….…… **106**

Artigo 3

Tabela 1. Tendência temporal da incidência de tuberculose. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)..... **125**

Tabela 2. Tendência temporal da incidência de tuberculose segundo Distritos Sanitários. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)..... **126**

Tabela 3. Aplicação da Série temporal interrompida para mensuração do impacto na detecção da tuberculose sensível e resistente. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)..... **127**

Artigo 4

Table 1.	Clinical and epidemiological profile of pulmonary tuberculosis cases, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006–2017).....	**151**
Table 2.	Factors associated with the epidemiological situation in Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006–2017).....	**153**

Outros resultados ainda não publicados

Tabela 1.	Proporção de solicitação de cultura para os casos diagnosticados de tuberculose ativa. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017).....	**166**
Tabela 2.	Proporção de solicitação de teste rápido molecular e baciloscopia de escarro. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).....	**167**
Tabela 3.	Proporção de casos positivos no GeneXpert® MTB/RIF que também confirmados pela cultura. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).....	**168**
Tabela 4.	Proporção de realização de testagem para HIV em casos de tuberculose. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).....	**169**
Tabela 5.	Tempo médio para realização do teste rápido molecular, baciloscopia e cultura. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).....	**170**
Tabela 6.	Porta de entrada no sistema de saúde dos casos de Tuberculose notificados em Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).....	**171**

LISTA DE SIGLAS

AB	Atenção básica
AIC	*Akaike information criterion*
AIDS	*Acquired Immunodeficiency Syndrome*
AMPC	*Average monthly percentage change*
APC	*Annual percent change*
APS	Atenção Primária à Saúde
ARIMA	*Autoregressive integrated moving average*
BHS	*Basic Health Units*
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	*Disability Adjusted Life Years*
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DS	Distritais de Saúde
DSS	determinantes sociais da saúde
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
ESF	Estratégia de Saúde da Família
ETT	*External temporal trend*
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HIV	*Human immunodeficiency virus*
HU	hospital universitário
IC95%	Intervalos de confiança de 95%
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IMG	Índice de Moran Global
IPRS	Índice Paulista de Responsabilidade Social
ISA	*Incremental Spatial Autocorrelation*
ITT	*Internal temporal trend*

Km	Quilômetros
Km²	Quilômetros quadrados
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAE	*Mean Absolute Error*
MAPE	*Mean Absolute Percentage Error*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MeSH	*Medical Subject Heading*
MSL	Mapeamentos Sistemáticos da Literatura
MTB	*Mycobacterium tuberculosis*
NTCP	*National Tuberculosis Control Program*
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	*Odds Ratio*
PCR	*Polymerase chain reaction*
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PMCT	Programa Municipal de Controle da Tuberculose
PubMed	*US National Library of Medicine*
RAS	Redes de Atenção à Saúde
REE	Revista Eletrônica de Enfermagem
RMSE	*Root Mean Square Error*
RR	Risco relativo ou *relative risk*
RSL	Revisões sistemáticas da literatura
SciELO	Scientific Electronic Library Online
StARt	*State of the Art through Systematic Review*
STI	Série Temporal Interrompida
STL	*Seasonal Trend Decomposition using Loess*
SUS	Sistema Único de Saúde
SVTT	*Spatial Variation in Temporal Trends*
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TB-HIV	Tuberculose (TB) associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana*, do inglês Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

TBWeb	Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose
TB-XDR	tuberculose extensivamente resistente (do inglês *extensively drug-resistant*)
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TS	*Teste de sensibilidade*
UBDS	Unidades Básicas Distritais de Saúde
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UÉ	Universidade de Évora
USF	Unidades Saúde da Família
USP	Universidade de São Paulo
VPN	*Virtual Private Network*
WHO	*World Health Organization*
X^2	qui-quadrado de Pearson

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO..... **26**

1. INTRODUÇÃO..... **31**

2. QUADRO TEÓRICO..... **38**

3. MAPEAMENTO SISTEMÁTICO DA LITERATURA..... **42**

3.1 Processo de Condução do Mapeamento Sistemático..... **44**

A Planejamento do mapeamento sistemático..... **45**

A.I Objetivo do mapeamento..... **45**

A.II Questões de pesquisa..... **45**

A.III Bases de Dados..... **47**

A.IV Estratégia de Busca..... **47**

A.V Critérios de Inclusão e Exclusão..... **47**

B Seleção Inicial..... **48**

B Extração e seleção final..... **48**

D Síntese dos estudos..... **48**

3.2 Sumarização dos resultados do mapeamento sistemático..... **48**

3.3 Breve análise dos resultados encontrados no Mapeamento Sistemático..... **63**

4. OBJETIVOS..... **66**

4.1 Objetivo Geral..... **67**

4.2 Objetivos Específicos..... **67**

Artigo 1..... **67**

Artigo 2..... **67**

Artigo 3..... **67**

Artigo 4..... **67**

Outros objetivos específicos..... **68**

5. MATERIAIS E MÉTODOS..... **69**

5.1 Delineamento da Pesquisa..... **70**

5.2 Cenário da Pesquisa..... **70**

5.3 População..... **73**

5.4 Variáveis sob estudo..... **73**

a) Variáveis individuais..... **73**

b) Variáveis de serviços e ou operacionais..... **73**

5.5 Comitê de Ética em Pesquisa..... **74**

6. RESULTADOS..... **75**

6.1 Artigo 1..... **76**

6.2 Artigo 2..... **95**

6.3 Artigo 3..... **120**

6.4 Artigo 4..... **142**

6.5 Outros resultados ainda não publicados..... **166**

7. CONCLUSÕES..... **197**

8. REFERÊNCIAS..... **199**

ANEXOS..... **210**

Apresentação

Minha aproximação com a temática da tuberculose aconteceu no ano de 2012, ainda no primeiro ano de graduação, quando ingressei na Escola de Enfermagem de Ribeirão e conheci o Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio, quando tive a oportunidade de me aproximar do tema e conhecer a realidade epidemiológica da doença no município de Ribeirão Preto.

No segundo ano de graduação, surgiu a oportunidade elaborar um projeto de pesquisa para ser encaminhado Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC). Esse projeto teve como objetivo conhecer o perfil clínico e epidemiológico dos casos de tuberculose que demandaram internação em Ribeirão Preto e com ele fui comtemplada com a bolsa RUSP.

A ideia de desenvolver uma pesquisa com esse objeto me motivou a querer compreender mais sobre a tuberculose e foi então que passei a frequentar e integrar o grupo de pesquisa liderado pelo Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio. Nessa etapa, não posso deixar de mencionar o nome da Profª Ms. Isabela Moreira de Freitas, que me acolheu nesse momento de chegada ao grupo, me orientou e percorreu comigo toda essa etapa inicial e tão importante da primeira aproximação com a pesquisa científica.

Finalizado esse estudo, o Prof. Ricardo me oportunizou demandar um segundo projeto de pesquisa que foi contemplado com bolsa de Iniciação Científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), o qual teve o objetivo de avaliar a capacidade da Atenção Primária à Saúde para coordenar as Redes de Atenção à Saúde em Ribeirão Preto – SP. Foi nesse momento, quando tive o primeiro contato com as técnicas de análise espacial e manuseio de banco de dados. Nessa etapa é indispensável que eu mencione os nomes das Profª Drª Marcela Antunes Paschoal Popolin e Profª Drª Maria Concebida da Cunha Garcia (*in memorian*), as quais me guiaram por esse mundo incrível do geoprocessamento.

Em especial, a Profª Drª Marcela me oportunizou desenvolver esse trabalho com um dos objetivos específicos de sua tese de doutorado, também sendo utilizado como meu Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) e, posteriormente, se reverteu em uma publicação em periódico indexado.

Ainda no grupo de pesquisa do Prof. Ricardo, surgiu a proposta de concorrer a uma vaga no Mestrado do Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública, no qual fui aprovada e contemplada com bolsa pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e

Tecnológico (CNPq) com uma pesquisa que unia as duas temáticas desenvolvidas: tuberculose e análise espacial.

Então, já matriculada no mestrado, pude me debruçar sobre o tema e metodologia, visando compreender a dinâmica dos óbitos por tuberculose e trazendo a questão do risco de morrer por tal doença e seus determinantes sociais. Vale destacar que em todo esse processo de aprendizagem jamais caminhei sozinha, tendo cada integrante do grupo de pesquisa, liderado pelo Prof. Ricardo, desempenhado um papel essencial para minha formação, bem como a grande ajuda que recebi dos parceiros que sempre colaboram com o grupo, e aqui destaco a Profª Drª Ana Angélica Rêgo de Queiroz e o Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto que contribuiram substancialmente para meu aprendizado.

Destaco também que os resultados parciais dessa dissertação de mestrado foram publicados na Revista Brasileira de Medicina Tropical no ano de 2017, mostrando a relevância do tema estudado. Este fato me motivou a dar continuidade na área da pesquisa, assim como com o objeto de estudo. Dessa maneira, participei do Processo Seletivo para ingressar no doutorado também pelo Programa de Enfermagem em Saúde Pública da EERP/USP em que fui contemplada, inicialmente, com uma bolsa CNPq e depois tive meu projeto de pesquisa aprovado pela FAPESP.

Para esse estudo, inicialmente gostaríamos de entender e verificar se a nova tecnologia para diagnóstico de tuberculose, o teste rápido molecular, provocou mudanças nos índices epidemiológicos da tuberculose. Adicionalmente, sem querer abrir mão da geoepidemiologia, buscamos também verificar os padrões espaciais da tuberculose em Ribeirão Preto mesclando diferentes técnicas de análise espacial.

Foi então que, buscando sempre aprender coisas novas, quis ir além das análises espaciais: explorar as análises de série temporal. Foi por indicação da Profª Drª Carla Nunes, da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP – Lisboa, Portugal), que conhecemos a Profª Drª Dulce Gomes, da Universidade de Évora (UÉ – Évora, Portugal) e esse fato foi um grande divisor de águas para esse trabalho.

Até o momento, caminhávamos bastante superficialmente nas análises de série temporal e com o apoio e auxílio da Profª Dulce, que desde o primeiro contato se mostrou bastante receptiva e disposta a nos ajudar, passamos a nos aventurar por análises mais robustas e que mostraram resultados bastante interessantes para o meu estudo.

Dessa maneira, em conversa com o Prof. Ricardo, elaboramos um projeto de Professor Visitante para que a Profª Dulce pudesse ir a Ribeirão Preto. O projeto foi aprovado e a Profª Dulce veio ao Brasil conhecer o grupo de pesquisa e, com uma agenda bastante cheia, ministrou palestras e cursos sobre os mais variados temas e análises referentes às séries temporais de modo que abriu novos horizontes e nos mostrou a importância de compreender os agravos de saúde de modo geral não somente sob a ótica espacial, mas também temporal. Outro acontecimento marcante durante meu período no doutorado e que também merece destaque foi a chegada da pandemia da COVID-19, com o primeiro caso oficial em dezembro de 2019 em Wuhan, China e declarada pandemia em março de 2020. A pandemia trouxe impactos significativos a todas as áreas que se pode imaginar e a pós-graduação não ficou de fora.

Desde 2012, quando ingressei na EERP-USP, tínhamos a rotina estabelecida de maneira presencial e com a chegada da COVID-19 isso foi bruscamente interrompido e as atividades passaram a ser todas de maneira remota, cumprindo as recomendações de isolamento social. Embora as atividades tenham se mantido de modo virtual, esse afastamento trouxe prejuízos no aprendizado de modo que compartilhar os aprendizados com os colegas ficou mais complicado.

De modo geral, período do doutorado foi essencial para meu aprimoramento nas atividades de pesquisa e docência, onde tiver a oportunidade de participar da elaboração de diferentes projetos de pesquisa, construir artigos científicos, auxiliar os colegas nas análises e também participar de atividades junto as disciplinas de graduação.

Em relação ao presente estudo, destaco que até o presente momento foram publicados três artigos científicos em importantes periódicos utilizando dados da tese. Ainda, vale destacar que um quarto artigo foi submetido e, até a publicação dessa tese, encontra-se na segunda rodada de revisão por parte dos revisores indicados pelo periódico.

Esta tese foi elaborada segundo as normas estabelecidas pelo Programa de Pós-Graduação Enfermagem e Saúde Pública, apresentada em formato de artigo. Das publicações oriundas, sou o primeiro autor em todas, juntamente com o Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio, meu orientador.

Foi definido como formato de apresentação desta tese: 1. Introdução; 2. Mapeamento sistemático da literatura; 3. Objetivos gerais e específicos conforme os artigos publicados; 4. Marco Teórico; 5. Aspectos Éticos; 6. Apresentação dos três artigos que compõe a tese de doutorado, que estão no formato requerido pelas revistas em que foram publicados; 7. Apresentação do artigo submetido e que se encontra sob revisão; 8. Resultados ainda não publicados; 7. Conclusão.

Os três artigos publicados durante o percurso de doutoramento e apresentados nesta tese são:

- Artigo 1 - Publicado na Revista Eletrônica de Enfermagem no ano de 2020, intitulado: "Fatores relacionados, tendência temporal e associação espacial do abandono de tratamento para tuberculose em Ribeirão Preto-SP".

- Artigo 2 - Publicado na PLOS ONE no ano de 2021, intitulado "Effectiveness and trend forecasting of tuberculosis diagnosis after the introduction of GeneXpert® in a city in south-eastern Brazil".

- Artigo 3 – Publicado na Revista Latino-Americana de Enfermagem no ano de 2021, intitulado: "Impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose: tendências temporais e territórios vulneráveis".

Ademais, como citado anteriormente, também será apresentado um quarto artigo que se encontra em avaliação pelos revisores da revista:

- Artigo 4 – Submetido em 09 de junho de 2021 na revista BMC Infectious Disease. A primeira devolução da revista ocorreu em 21 de fevereiro de 2022 na qual os revisores indicaram alguns pontos para melhora, os quais foram prontamente realizados e o artigo foi resubmetido, tendo sido aceito em . O título do estudo é "Risk-prone territories for spreading tuberculosis, temporal trends and their determinants in a high burden city from São Paulo state - Brazil" (podendo ser modificado até a publicação)

É importante destacar que, conforme citado anteriormente, os artigos serão apresentados de acordo com as normas da revista ao qual foi publicado/submetido e, dessa maneira, pode ser apresentado nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Em conclusão, nas mãos de vocês não está somente mais uma tese de doutorado. Estão os frutos de cada passo que dei até então e que me trouxeram até aqui; também é o fruto de um período da minha vida ao qual me dediquei para tentar compreender um pouco mais sobre essa doença tão complexa e ainda tão presente que é a tuberculose.

Espero que esse trabalho possa contribuir com aqueles que se interessam pelo tema, mas que possa levantar ainda mais indagações pois são elas que nos tiram de nossa zona de conforto e nos fazem buscar sempre mais.

1. Introdução

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas mais antigas do mundo e permanece como um grave problema de saúde pública a nível mundial. É a causa de adoecimento de milhões de pessoas a cada ano, sendo classificada como a principal causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo e o Brasil faz parte do conjunto dos 20 países que detém 84% da carga mundial da TB (WHO, 2021).

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou de que ocorreram 10 milhões de casos novos de TB no mundo, sendo 56% entre os homens, 333% entre as mulheres e 11% entre crianças (WHO, 2021).

Quanto à mortalidade, ocorreu 1,3 milhão de mortes pela TB e 300 mil mortes em coinfectados por TB-HIV (Tuberculose (TB) associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana*, do inglês Human Immunodeficiency Virus*) (WHO, 2021). O óbito por TB é considerado uma variação do processo natural, além de indicar falhas na assistência ao paciente pelos serviços de saúde por ser uma doença evitável e que possui tratamento e cura (WHO, 2021; BRASIL, 2021; CHAKAYA et al., 2021).

O Brasil ainda permanece entre os 30 países de alta carga de TB e de coinfecção TB-HIV, sendo considerado prioritário para o controle da doença no mundo pela OMS. Em 2020, o Brasil registrou quase 67.000 novos casos de TB, apresentando um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes. Em 2019, cerca de 4.500 óbitos pela doença, com coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes (WHO, 2021; BRASIL, 2021)

Somado a esses dados já preocupantes, está o desafio da multidroga-resistência da TB (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) e de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*) com estimativa de aumento de 20% dos casos entre quatro dos 30 países com maior carga de TB no mundo (WHO, 2021).

A TB-MDR caracteriza-se como resistência a pelo menos dois dos medicamentos de primeira linha (mais efetivos) utilizados no tratamento da doença que são Isoniazida e Rifampicina, casos esses que irão demandar tratamento com medicamentos de segunda linha, esses sendo menos efetivos, mais tóxicos, com maior custo e que requerem maior tempo de uso. Já a TB-XDR, caracteriza-se pela resistência a qualquer fluoroquinolona (classe de antibióticos, derivados do ácido nalidíxico), qualquer droga injetável de segunda linha como kanamicina, amicacina ou capreomicina além de possuir a mesma característica de resistência

as drogas de primeira linha (Isoniazida e Rifampicina) (CDC, 2016; WHO, 2018; CHIANG et al., 2019).

Existem duas maneiras que podem levar a infecção e adoecimento por TB resistente aos fármacos: a infecção primária e a infecção adquirida; a resistência adquirida resulta de tratamentos inadequados, incompletos, com fármacos ou posologia impróprios resultando em cepas resistentes aos medicamentos de primeira linha. Já a infecção primária acontece a partir da transmissão e infecção a partir de uma cepa do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) já resistente aos medicamentos. A TB droga-resistente quando não diagnosticada, não tratada ou maltratada, além de tornar suscetível novas mutações das cepas, aumenta o risco de exposição e novas infecções de TB já resistente aos fármacos (WHO, 2016).

Muito já se avançou em termos de controle e prevenção da TB, porém entre as maiores dificuldades está o diagnóstico tardio da doença, pois sabe-se que quanto mais precoce for realizado o diagnóstico para que o tratamento seja iniciado, menor será o tempo que em que o doente seja bacilífero visto que, o período de transmissibilidade é um dos principais fatores para o surgimento de novos casos (BRASIL, 2021).

Em termos das tecnologias diagnósticas disponíveis hoje no cenário brasileiro para a detecção da TB, é importante frisar que a baciloscopia é o teste de rotina no Sistema Único de Saúde (SUS) e a cultura, considerada como padrão-ouro (BRASIL, 2021b).

Desde que executada corretamente em todas as suas fases, a sensibilidade da baciloscopia pode variar entre 40 e 80% e permite detectar 60 a 80% dos casos de TB pulmonar, sendo que para que o teste dê resultado positivo é necessário ter entre 5000 a 10000 bacilos por mililitro, o que pode causar uma grande probabilidade de falso-negativo (BRASIL, 2019; SILVA et al., 2021).

Já a cultura, a partir da amostra clínica permite a multiplicação e isolamento dos bacilos e possui alta sensibilidade para o diagnóstico, onde nos casos de TB pulmonar com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em 30% o diagnóstico da doença; todavia devido a demora para obtenção do resultado em decorrência da reprodução lenta do bacilo (em média 4 a 8 semanas), a cultura é pouco utilizada para a tomada de decisão relacionada ao tratamento do doente (BRASIL, 2019; SILVA et al., 2021). O quadro abaixo sinaliza os principais métodos diagnósticos para a TB com suas vantagens e desvantagens.

Quadro 1. Vantagens e desvantagens das tecnologias disponíveis para o diagnóstico da Tuberculose

Método	Vantagens	Desvantagens
Detecção Clínica	Baixo custo	Baixa acurácia (Sensibilidade: 60%; Especificidade 40%)
Baciloscopia	Simples, rápido, baixo custo	Baixa sensibilidade (menor em HIV+ e crianças)
Radiológico	Simples, rápido, baixo custo	Inespecífico (depende do leitor)
Tuberculínico	Custo baixo	Inespecífico (Resultado falso positivo em BCG+)
Cultura	Padrão-ouro	Elevada especificidade, porém demorado

Fonte: adaptado de SILVA et al., 2021

Depois de quase um século de estagnação referente a tecnologias para o diagnóstico da TB, segundo Lawn e Nicol (2011), o sistema GeneXpert® foi, a princípio, desenvolvido para a detecção de carbúnculo (ou antraz), doença infecciosa causada por uma bactéria chamada *Bacillus anthracis*, em instalações do Serviço Postal nos Estados Unidos onde necessitavam de uma plataforma autossuficiente, automatizada e que pudesse ser manuseada com pouco conhecimento técnico (BRASIL, 2011).

Em 2010, no plano Global Stop TB 2011-2015 (WHO, 2010), a OMS autorizou o uso do sistema GeneXpert® MTB/RIF para a realização do Teste Rápido Molecular (TRM) que é um teste de amplificação dos ácidos nucleicos utilizados para a detecção do DNA do *Micobacterium tuberculosis* e para triar as cepas resistentes aos fármacos antituberculostáticos, principalmente à rifampicina, um dos principais antibióticos usados no tratamento da TB (LIMA et al., 2017).

Além disso, a OMS passou a recomendar a realização de pesquisas operacionais que visem avaliar a precisão desse novo teste e suas contribuições aos sistemas de saúde, como gastos, impacto para o paciente e sociedade, influência sobre as tomadas de decisões e tratamento em adultos, crianças e coinfectados (WHO, 2011,).

Uma busca na literatura, englobando as principais bases de dados (Scielo, LILACS e PubMed) foi realizada e não se encontrou estudos que buscaram avaliar o impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção dos casos de TB em circunstâncias normais das atividades

de serviços de saúde. Porém, os primeiros estudos realizados demonstram que o TRM realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF possui elevada sensibilidade (STEINGART et al., 2014) além de ser custo-efetivo (VASSAL et al., 2011; MENZIES et al., 2012; CHOI et al., 2013) e de fornecer resultado mais rápido sem necessitar de tratamento da amostra ou recursos humanos especializados e assim, possibilitando que o tratamento tenha início (CEPHEID, 2009; FAP, 2013).

Em uma revisão divulgada pela OMS (2013), vinte e um estudos dos 8880 participantes forneceram dados que compararam a sensibilidade do TRM-TB feito pelo GeneXpert® MTB/RIF com baciloscopia. Para a baciloscopia, a sensibilidade combinada foi de 65%. Já para o TRM-TB, a sensibilidade combinada foi de 88%. Portanto, em comparação com a baciloscopia, o TRM-TB aumentou a detecção de TB entre os casos confirmados por cultura em 23%, conforme quadro abaixo:

Quadro 2. Estudos envolvendo a sensibilidade e especificidade do Xpert® MTB/RIF para detecção de tuberculose pulmonar e resistência a rifampicina

Tipo de análise [nº de estudos; nº de participantes]	**Mediana (%) de sensibilidade (IC: 95%)**	**Mediana (%) de especificidade (IC: 95%)**
Xpert MTB/RIF usado como um teste inicial para detecção de TB substituindo a baciloscopia [22; 9008]	88 (84-92)	99 (98-99)
Xpert MTB/RIF usado como um teste adicional para detecção de TB seguido de baciloscopia negativa [23; 7151]	68 (61-74)	99 (98-99)
Xpert MTB/RIF usado como um teste inicial para detecção de resistência a rifampicina em substituição aos testes comuns	95 (90-97)	98 (97-99)

Fonte: WHO, 2013

No mesmo documento divulgado pela OMS (2013), foi realizada uma metanálise e a sensibilidade do GeneXpert® MTB/RIF em amostras de escarro expectorado ou induzido de crianças com resultados negativos de varredura variou de 25% a 86% e no teste de amostras de escarro expectorado ou induzido por crianças com esfregaço positivo variou de 92% a 100%. A estimativa agregada de sensibilidade para crianças com esfregaço foi de 96% (95% CrI, 90-99%) e para crianças com esfregaço negativo era 55%. Os achados foram semelhantes

quando o TRM-TB do GeneXpert® MTB/RIF foi utilizado para testar amostras de lavagem gástrica ou aspiração: para crianças com esfregaço positivo, a sensibilidade geral foi de 95% e para crianças com esfregaço negativo 62% (Quadro 3).

Quadro 3. Metanálise da sensibilidade e especificidade do Xpert® MTB/RIF no diagnóstico de tuberculose pulmonar, tuberculose ganglionar e meningite tuberculosa comparando a cultura (padrão-ouro) com baciloscopias positivas e negativas

Comparação	Tipo [nº de estudos; nº de crianças]	Mediana (%) de sensibilidade (IC: 95%)	Mediana (%) de especificidade (IC:95%)
Xpert MTB/RIF em crianças com baciloscopia positiva	Escarro expectorado ou induzido [7; 68]	96 (90-99)	-
	Lavagem gástrica ou aspiração [6; 32]	95 (83-99)	-
Xpert MTB/RIF em crianças com baciloscopia negativa	Escarro expectorado ou induzido [7; 1008]	55 (41-69)	98 (96-99)
	Lavagem gástrica ou aspiração [6; 321204	62 (44-80)	99 (97-99)

Fonte: WHO, 2013

No Brasil, o TRM-TB do sistema GeneXpert® MTB/RIF foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) para sua incorporação no SUS em 2013 e instituída como tecnologia diagnóstica da TB em Ribeirão Preto no ano de 2014 (BRASIL, 2013). Assim, a utilização do TRM antes da cultura, visa agilizar a confirmação do resultado para que com isso o tratamento possa ser iniciado de maneira mais precoce (LIN e DESMOND, 2014)

O Brasil tem sido referido como cenário piloto para o uso dessa nova tecnologia para os casos de pacientes suspeitos de TB pulmonar e TB droga-resistente, todavia é valido sublinhar que se constitui como um método auxiliar mais ágil, todavia não como um substituto a baciloscopia que ainda é utilizada no diagnóstico e acompanhamento do doente (BRASIL, 2011b).

Ainda como lacuna de conhecimento, é importante averiguar como está a multidroga-resistência da TB depois da introdução do TRM e ainda, se os casos identificados pelo teste, tem sido confirmado pela cultura, que como dito é padrão ouro para detecção da TB-MDR (BRASIL, 2019).

Em termos do avanço do conhecimento é importante destacar que poucos estudos no Brasil têm se debruçado para avaliar o impacto do TRM na incidência da TB. Ainda se torna relevante entender o efeito desse mesmo teste em crianças, grupo de grande dificuldade de diagnóstico, haja vista que em sua maioria não são bacilíferos e, portanto, a análise se pauta essencialmente no exame clínico e ou algoritmos, que tem baixa sensibilidade. Também vale destaque as pessoas com HIV (que tendem a ser paucibacilíferos e, portanto, sujeito a falso negativo) e TB extrapulmonar que acabam por dificultar a identificação da doença pela baciloscopia.

2 Quadro Teórico

Para a pesquisa, assumimos equidade que vem do latim *aequĭtas*, referindo-se à igualdade; este conceito tem sido empreendido como noção de justiça e igualdade social com valorização da pessoa portadora de direitos. Ele é um dos princípios doutrinários SUS e se evidencia pela oferta de ações às pessoas de acordo com suas necessidades, oferecendo mais a quem mais precisa e menos a quem requer menos. Por meio desse princípio devem ser atendidas as necessidades de grupos específicos para reduzir o impacto dos determinantes sociais da saúde (DSS) aos quais estão sob forte influência (VIEIRA DA SILVA e ALMEIDA FILHO, 2009).

Outro conceito que deve ser trazido ao estudo é o de impacto, que se alinha ao campo de avaliação de tecnologias em saúde e se refere às mudanças esperadas nos riscos na saúde (podendo ser tanto negativas como positivas, individual ou coletivas), causadas por uma política, um programa, um plano ou projetos de desenvolvimento em uma população definida (BRASIL, 2014), que no estudo é TRM pelo GeneXpert® MTB/RIF.

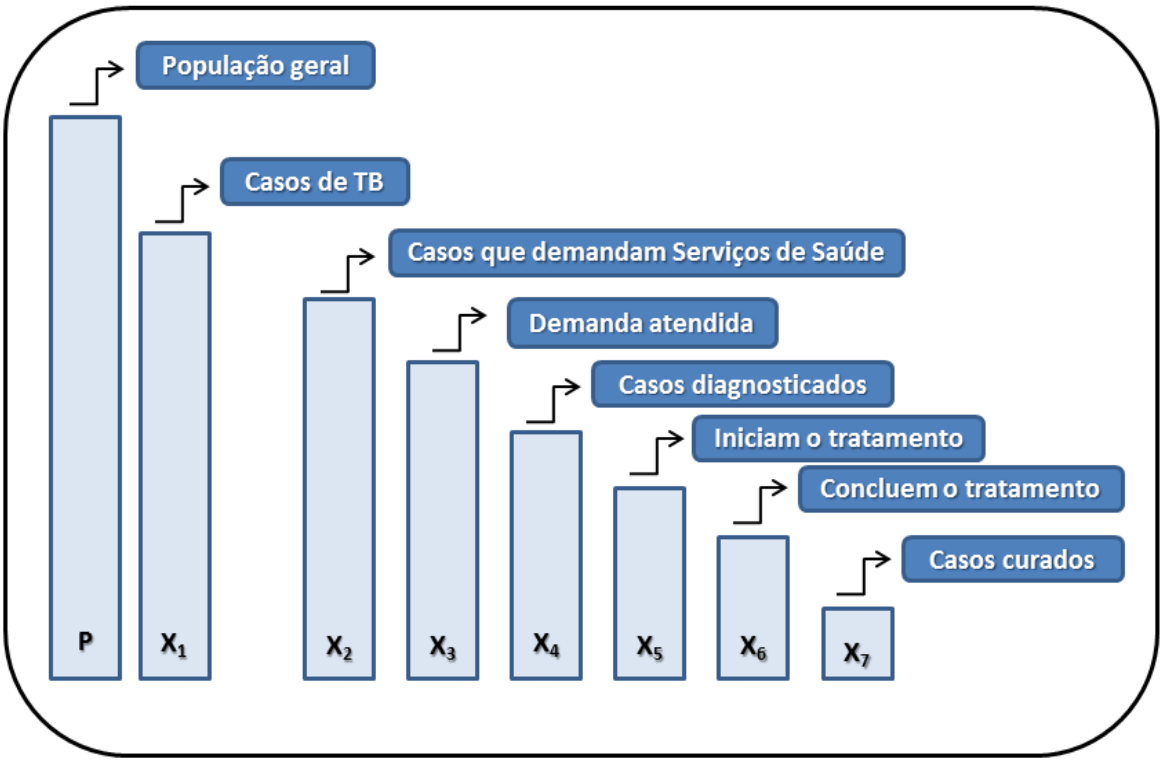
Entende-se que a prioridade e, assim, o impacto de uma investigação se dará em decorrência da carga da doença: DALY (*Disability Adjusted Life Years* – anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) (WHO, 2022) ou outros indicadores; da análise dos determinantes da carga da doença por níveis de intervenção: individual, familiar, comunitário; sistema e serviços de saúde; das instituições de pesquisa, políticas governamentais e outros setores com impacto na saúde; ao próprio estado da arte do conhecimento científico e tecnológico disponível e também o custo-efetividade das possíveis intervenções e a possibilidade de sucesso.

Em uma perspectiva mais social, alinhada ao efeito da equidade e justiça social, da sua aceitabilidade ética, política, social e cultural e também sob uma perspectiva mais utilitarista ou pragmática, da possibilidade de encontrar soluções para os sistemas e serviços de saúde. Além da qualidade científica das pesquisas propostas e sob análise da factibilidade de recursos humanos e financeiros.

Dessa maneira, ao se analisar o impacto deve analisar também o objeto investigativo sob essas diferentes perspectivas. Assim, utilizaremos uma estrutura construída por Ruffino-Netto (2000) (Figura 1) para estudar o impacto da TB. Segundo o autor, há um horizonte clínico da doença e que deve ser exaustivamente investigado quando há clara intenção da melhoria do acesso e equidade das ações em saúde. Da população geral, há pessoas que adoecem por

TB (X_1) e desses, X_2 demandam os serviços; daqueles que demandam, X_3 é atendido; desses casos, X_4 são diagnosticados; X_5 iniciam o tratamento, X_6 concluem o tratamento e X_7 são realmente curados.

Figura 1. Impacto da tuberculose - horizonte clínico do problema



Fonte: adaptado de RUFFINO-NETTO, 2000.

Para se estudar o impacto, as diferentes fases do horizonte clínico do paciente devem ser avaliadas, ainda segundo Ruffino-Netto (2000), da seguinte forma:

Quadro 4. Estudando o impacto na área da tuberculose

IMPACTO	RELAÇÃO	INDICADOR	DETERMINANTES
I_1	X_2/X_1	Demanda	Culturais, geográficos, políticos, antropológicos
I_2	X_3/X_2	Atendimento	Econômicos, políticas de saúde, organização de serviços
I_3	X_4/X_3	Diagnóstico	Capacidade técnica, exames disponíveis, rede de laboratórios
I_4	X_5/X_4	Agilização de serviços	Organização de serviços
I_5	X_6/X_5	Adesão ao tratamento	Paciente, serviços
I_6	X_7/X_6	Cura	Eficácia do tratamento

Fonte: adaptado de RUFFINO-NETTO, 2000.

Assim, levando-se em consideração o objetivo central da pesquisa, o impacto será estudado sob a perspectiva de I_2, I_3 e I_4, em que há perspectiva de evidenciar o quanto o GeneXpert® MTB/RIF tem contribuído para melhoria do acesso ao diagnóstico não somente na população geral, mas também em subpopulações como crianças, TB extrapulmonar e pessoas com coinfecção TB-HIV, além do desafio do diagnóstico de droga-resistência.

3 Mapeamento Sistemático da Literatura

A ideia de se agrupar dados sobre determinado tema é praticada na área da saúde há muito tempo, sendo que uma das primeiras revisões da literatura registrada é de 1753 sobre prevenção e tratamento de escorbuto (GALVÃO e PEREIRA, 2014) e desde então as revisões da literatura vêm sendo realizadas, principalmente, na área da medicina devido à necessidade de práticas que estivessem baseadas em evidência (BIOLCHINI et al, 2005). Já em 1972, Archir Cochrane fez uma crítica aos profissionais da medicina, pelo fato de não organizarem, de maneira sistemática, confiável e acumulativa, os conhecimentos encontrados nas revisões realizadas, pois a falta de sistematização estaria gerando uma assistência médica falha, inconsistente e ineficaz, o que resulta em prejuízo aos pacientes (SALAZAR, 2015)

As revisões sistemáticas devem ser abrangentes e não ser tendenciosas, devendo os critérios adotados serem divulgados de modo que qualquer pesquisador possa repetir o procedimento e encontrar os mesmos achados, sendo que uma revisão para ser considerada de boa qualidade deve apresentar melhor nível de evidência para tomadas de decisão por seguir um método cientifico explícito (MEERPOHL et al., 2012).

Atualmente, o método é amplamente utilizado nas mais diversas áreas do conhecimento e é considerado uma importante técnica para o processo de caracterização sobre determinado problema a ser investigado (PERRYMAN, 2016; PROENÇA JÚNIOR, 2016).

As revisões sistemáticas da literatura (RSL) podem ser definidas como pesquisas que visam identificar, avaliar e interpretar todas as pesquisas disponíveis que são relevantes para uma questão particular de pesquisa (KITCHENHAM, 2004). Uma das principais diferenças entre as RSLs e as revisões tradicionais é que as RSLs utilizam uma abordagem replicável, científica e transparente para evitar tendências (KHAN et al., 2001).

Além das RSLs há também os Mapeamentos Sistemáticos da Literatura (MSL), que podem ser definidos como um método para construir um esquema de classificação e estrutura em um campo de interesse (PETERSEN et al., 2008). Assim, o principal objetivo dos mapeamentos sistemáticos é fornecer uma visão geral de um tema em específico, pois permite identificar a quantidade, o tipo de pesquisas e resultados disponíveis dentro dela (PETERSEN, 2008; KITCHENHAM, 2007; CRUZ-BENITO, 2016).

Dessa maneira, diferentemente das RSL, os MSL utilizam questões de pesquisa e termos de busca mais amplos e, na maioria das vezes, não envolvem a avaliação crítica da qualidade do conteúdo e nem síntese estatística dos estudos incluídos, também não extrai

dados sobre os resultados das intervenções estudadas, sendo que os resultados podem ser considerados como uma fase de classificação ou categorização dos estudos obtidos (PERRYMAN, 2016; KITCHENHAM, 2007), podendo assim os mapas da literatura subsidiar as revisões sistemáticas subsequentes que contemplem questões de pesquisa mais estreitamente definidas (GOUGH; THOMAS; OLIVER, 2012).

O mapeamento sistemático da literatura, assim como as RSL são importantes métodos para a síntese de evidência, seguindo processos rigorosos, objetivos e transparentes, passíveis de auditagem e com divulgação total dos métodos empregados para que sua reprodução seja possível, visando, assim, minimizar o viés de seleção por parte dos pesquisadores (KITCHENHAM, 2007; CRUZ-BENITO, 2016).

Por se tratar de um método relevante e com critérios bem estabelecidos, novas ferramentas têm sido introduzidas com vistas a auxiliar no processo das RSL e colaborar para a otimização do processo de construção das revisões e mapeamentos. Para essa fase estudo, optou-se por utilizar o *software* StARt (*State of the Art through Systematic Review*), que dá suporte em três etapas do processo da RSL ou do mapeamento sistemático, sendo elas: 1. Planejamento – etapa na qual o pesquisador preenche o protocolo que utilizará na revisão sistemática; 2. Execução – o pesquisador faz a leitura inicial de título e resumo, excluindo ou incluindo para a próxima etapa os artigos que estão de acordo com os critérios de inclusão definidos; e 3. Sumarização – momento quando o pesquisador faz a leitura na íntegra dos artigos aceitos na etapa anterior e, depois de respondida as questões secundárias, são apresentados gráficos com os dados dos artigos selecionados pelo pesquisador (ZAMBONI et. al, 2010).

A decisão de se realizar o mapeamento sistemático da literatura decorre, principalmente, da necessidade de conhecer mais sobre o impacto do GeneXpert® MTB/RIF ou TRM na detecção ou incidência da TB e também a aplicação das técnicas de análise espacial utilizada em estudos sobre TB.

3.1 Processo de Condução do Mapeamento Sistemático

Destaca-se que as etapas propostas para a condução deste mapeamento são interativas, o que torna o processo metodológico de caracterização passível de correções e

ajustes, eliminando vieses ou dubiedades geralmente presentes em uma condução estática. Na Figura 2 estão apresentadas as quatro etapas do processo do mapeamento sistemático.

Figura 2. Etapas do processo do mapeamento sistemático

Fonte: Adaptada de Fabbri et al., (2013).

As etapas desenvolvidas no mapeamento estão detalhadas abaixo:

A. Planejamento do mapeamento sistemático

A.I. *Objetivo do mapeamento*

Identificar as principais evidências de impacto no diagnóstico de Tuberculose após a implementação do Teste Rápido Molecular.

A.II. *Questões de pesquisa*

A questão de pesquisa principal foi estabelecida de acordo com a estratégia 'PICO' (Paciente, Intervenção, Comparação e "*Outcomes*" (desfecho), a qual foi adaptada para este estudo (SANTOS, PIMENTA e NOBRE, 2007). Foram utilizadas a população (Casos de TB) e

desfecho (mudança na incidência de TB). Os componentes da questão de pesquisa, segundo o acrônimo "PICO", estão evidenciados no Quadro 5, abaixo.

Quadro 5. Componentes da questão de pesquisa, segundo acrômio PICO

Descrição	Abreviação	Componentes da pesquisa
População	P	Casos de tuberculose
Intervenção	I	Implementação do TRM
Comparação	C	Não se aplica, pois trata-se de uma revisão de caracterização
Outcomes (Desfecho)	O	Impacto causado pelo TRM

Fonte: próprio autor.

Dessa maneira, a questão de pesquisa principal que norteou este mapeamento foi a seguinte: Qual o impacto causado pela implementação do GeneXpert® MTB/RIF e início do diagnóstico de TB por meio do TRM?

As questões secundárias (Q) foram estabelecidas para melhor caracterização das publicações a serem obtidas:

Q1 - Quais os principais impactos (incluindo orçamentário) ocorridos a partir da implementação do diagnóstico de tuberculose por meio do GeneXpert®?

Q2 - Quais países publicaram sobre o impacto da implementação do GeneXpert®?

Q3 – Os estudos que avaliaram impacto do GeneXpert® utilizaram análise espacial?

Q4 - Quais países publicaram sobre o impacto da implementação do GeneXpert® com análise espacial?

Q5 – Os estudos que avaliaram impacto do GeneXpert® utilizaram análise temporal?

Q6 - Quais países publicaram sobre o impacto da implementação do GeneXpert® com análise temporal?

A.III. *Bases de Dados*

Serão utilizadas as bases de dados bibliográficas PubMed (*US National Library of Medicine*) via MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) – acesso: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) via BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) – acesso: https://lilacs.bvsalud.org/ e SciELO (Scientific Electronic Library Online) – acesso: https://www.scielo.br/).

Vale ressaltar que as bases de dados eletrônicas serão acessadas por meio dos serviços de conteúdo (Proxy) da Universidade de São Paulo (USP) - Campus Ribeirão Preto via VPN (Virtual Private Network) da USP, para maior acesso frente as publicações pagas e que a universidade é conveniada.

A.IV. *Estratégia de Busca*

Os termos pesquisados, associados ou não, serão: Xpert; GeneXpert; Cepheid; Xpert MTB; Xpert MTB RIF; Cepheid Xpert; GeneXpert Tuberculosis; teste rápido molecular (*rapid molecular test*); TRM TB (RMT TB); impacto (*impact*).

Vale destacar que maioria desses termos, apesar de não serem encontrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou *Medical Subject Heading* (MeSH), é amplamente utilizada por pesquisadores da área e encontrada nas bases de dados. Optou-se por essa estratégia pois não existe no Decs ou Mesh termo semelhante para a realização da busca precisa por artigos que estudaram o TRM. Além disso, também optamos por inserir a palavra "impacto" por ser o ponto central desse estudo.

Também será utilizado os descritores tuberculose (*tuberculosis*); análise espacial (*spatial analysis*), análise temporal (*temporal analysis*) e análise espaço-temporal (*spatiotemporal analysis*).

A.V. *Critérios de Inclusão e Exclusão*

Serão incluídos no MSL estudos que tenham a TB como objeto central de estudo e que analisaram o impacto do TRM.

Serão adotados os seguintes critérios de inclusão: idioma inglês, português ou espanhol; ter sido publicado entre janeiro de 2010 e outubro de 2021; serão considerados apenas artigos científicos que estejam disponíveis na íntegra.

Já como critérios de exclusão, serão: não estar escrito nos idiomas inglês, português ou espanhol; ter sido publicado antes do ano 2010 ou após outubro de 2021; teses, dissertações, TCC e outros documentos (literatura cinza); artigos científicos não disponíveis na íntegra ou não disponíveis para acesso mesmo com VPN da USP.

B. Seleção Inicial

Serão selecionados artigos que apresentarem informações no título, resumo e palavras-chave relacionadas à questão de pesquisa principal. Nesta etapa serão excluídos artigos duplicados. Para cada estudo que será incluído ou excluído será selecionado pelo menos um critério (Inclusão ou Exclusão) citados acima.

C. Extração e seleção final

Considerando que a leitura das informações contidas no título, resumo e palavras-chave não forem suficientes para identificar se o estudo realmente for relevante para a pesquisa, será realizada a leitura na íntegra dos artigos. Desse modo, para verificar a elegibilidade dos estudos será realizada uma análise mais minuciosa de cada artigo incluído na seleção inicial, a fim de identificar e extrair dados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, bem como obter as respostas para as questões primária e secundárias anteriormente formuladas.

D. Síntese dos estudos

Os estudos incluídos na seleção final serão catalogados, de modo que os resultados do MSL possam ser melhor visualizados e compreendidos. Uma tabela com a sumarização dos artigos finais será construída contendo um código de identificação (ID) para facilitar a referência aos estudos listados no decorrer do texto, os autores, título, ano e periódico de publicação, bem como o país que foi cenário de realização da pesquisa.

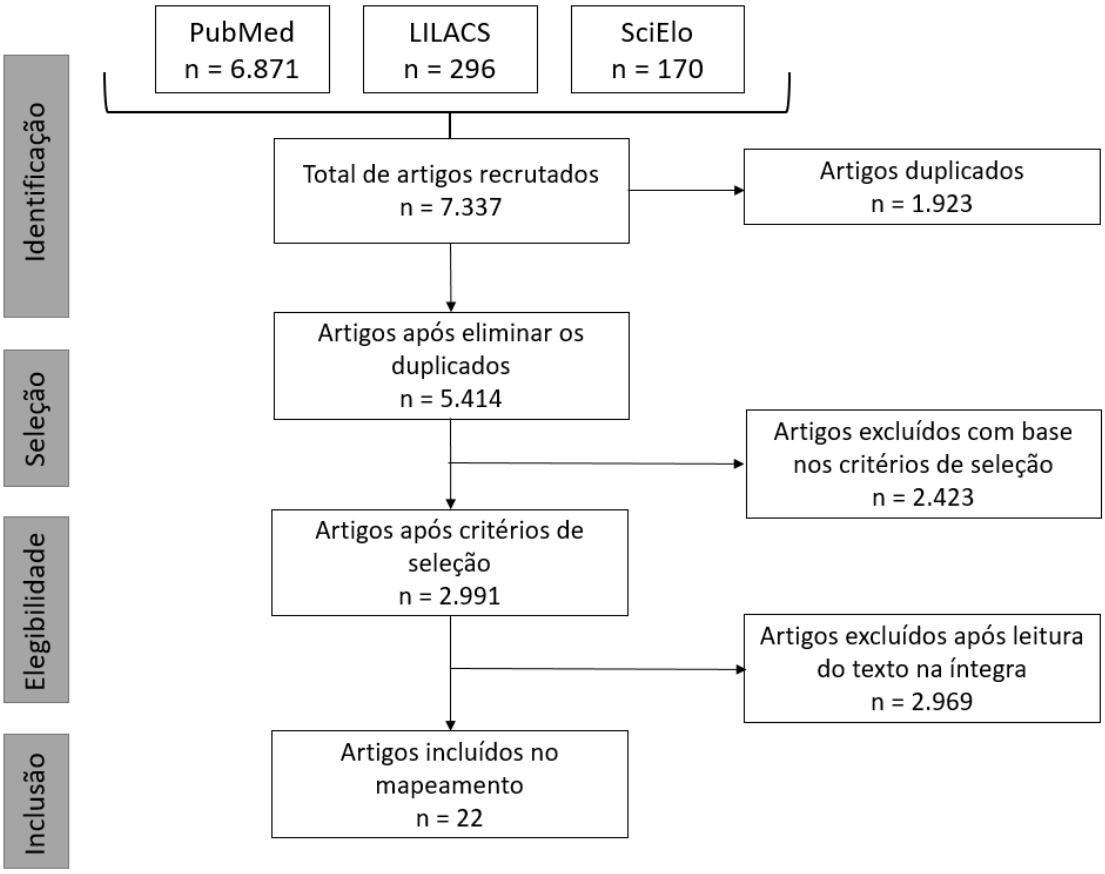
3.2 Sumarização dos resultados do mapeamento sistemático

O mapeamento sistemático foi executado de acordo com o protocolo descrito anteriormente. A partir das *strings* e fontes definidas, as buscas primárias retornaram um total

de 7.337 estudos, nos quais 6.871 foram identificados no Pubmed, 296 no LILACS e 170 no SciElo, totalizando 7.337 artigos recrutados.

Durante a fase de identificação foram excluídos 1.923 estudos duplicados e durante a seleção inicial foram eliminados 2.423 estudos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos no protocolo. Para a fase de elegibilidade foram selecionados 2.991 estudos e, assim, após a leitura completa do texto foram incluídos 2.964 estudos. A Figura 3 ilustra as etapas seguidas para a condução do mapeamento com os respectivos resultados.

Figura 3. Fluxograma das fases e seleções dos artigos, mapeamento sistemático (2010-2021).



Fonte: Adaptado do diagrama da recomendação Galvão, Pansani e Harrad (2015).

O conjunto de artigos que compõe este mapeamento foi selecionado de modo a responder à questão principal mencionada como objetivo do mapeamento sistemático na etapa do protocolo de condução. Dessa maneira, o Quadro 6 contempla, respectivamente, as seguintes informações: identificador do estudo, autor principal, título, ano de publicação e periódico.

Quadro 6. Características gerais dos estudos elegidos, mapeamento sistemático (2013-2017).

Identificador do estudo	Autor principal	Título do Artigo	Ano de Publicação	Periódico
#E01	Lawn SD et al.	Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study	2011	Plos Med.
#E02	Meyer-Rath G et al.	The Impact and Cost of Scaling up GeneXpert MTB/RIF in South Africa	2012	Plos One
#E03	Mupfumi L et al.	Impact of Xpert MTB/RIF on Antiretroviral Therapy-Associated Tuberculosis and Mortality: A Pragmatic Randomized Controlled Trial	2014	Open Forum Infect Dis
#E04	Davies JL et al.	Impact of GeneXpert MTB/RIF on patients and tuberculosis programs in a low-burden setting. a hypothetical trial	2014	Am J Respir Crit Care Med
#E05	Chaisson LH et al.	Impact of GeneXpert MTB/RIF assay on triage of respiratory isolation rooms for inpatients with presumed tuberculosis: a hypothetical trial.	2014	Clin Infect Dis
#E06	Chawla KS et al.	Policy to practice: impact of GeneXpert MTB/RIF implementation on the TB spectrum of care in Lilongwe, Malawi	2016	Trans R Soc Trop Med Hyg
#E07	Pinto MFT et al.	Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017	2017	Cad. Saúde Pública
#E08	Sagili KD et al.	Cost-effectiveness of GeneXpert and LED-FM for diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review.	2018	Plos One
#E09	ramachandran R et al.	Rapid molecular diagnostics for multi-drug resistant tuberculosis in India.	2018	Expert Review of Anti-infective Therapy
#E10	Chaisson LH et al.	Association of Rapid Molecular Testing With Duration of Respiratory Isolation for Patients With Possible Tuberculosis in a US Hospital	2018	JAMA Intern Med
#E11	Beste J et al.	Effects of Xpert ® MTB/RIF testing and GxAlert on MDR-TB diagnosis and linkage to care in Mozambique	2018	Int J Tuberc Lung Dis
#E12	Evans D et al.	Impact of Xpert MTB/RIF and decentralized care on linkage to care and drug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Johannesburg, South Africa.	2018	BMC Health Services Research
#E13	Sarin S et al.	Cost and operational impact of promoting upfront GeneXpert MTB/RIF test referrals for presumptive pediatric tuberculosis patients in India.	2019	Plos One

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Autor principal	Título do Artigo	Ano de Publicação	Periódico
#E14	Abong J et al.	Use of GeneXpert and the role of an expert panel in improving clinical diagnosis of smear-negative tuberculosis cases.	2019	Plos One
#E15	Lisboa M et a.	Time delay and associated mortality from negative smear to positive Xpert MTB/RIF test among TB/HIV patients: a retrospective study.	2019	BMC Infectious Diseases
#E16	Kabasakalyan E et al.	Change in TB diagnostic profile after introduction of GeneXpert MTB/RIF assay in National TB Program of Armenia, 2013-2017.	2019	J Infect Dev Ctries
#E17	Rakotosamimanana et al.	Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar.	2019	BMC Infectious Diseases
#E18	Creswell J et al.	Will more sensitive diagnostics identify tuberculosis missed by clinicians? Evaluating Xpert MTB/RIF testing in Guatemala.	2020	Gac Sanit
#E19	Ershova JV et al.	Impact of GeneXpert MTB/RIF® on treatment initiation and outcomes of RIF-resistant and RIF-susceptible TB patients in Vladimir TB dispensary, Russia	2020	BMC Infectious Diseases
#E20	Berra TZ et al.	Impact of the GeneXpert® MTB/RIF rapid molecular test on tuberculosis detection: temporal trends and vulnerable territories	2021	Rev. Latino-Am. Enfermagem
#E21	Khushvakhtov S et al.	Scale-up and impact of digital and molecular diagnostic technologies on TB diagnosis and timely linkage to care in Tajikistan	2021	Infect Dev Ctries
#E22	Zvinoera K et al.	The impact of changing the diagnostic algorithm for TB in Manicaland, Zimbabwe	2021	Public Health Action

O Quadro 7, em resposta a questão secundária “Q1”, apresenta os objetivos dos estudos inclusos no mapeamento e os principais achados referente ao impacto do TRM-TB.

Quadro 7. Objetivos e principais dos estudos elegidos, mapeamento sistemático (2010-2021).

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E01	Avaliar a precisão diagnóstica do ensaio Xpert MTB/RIF entre pacientes com imunodeficiência avançada sendo rastreados para TB (independentemente dos sintomas) antes de iniciar ART em um município sul-africano com uma carga muito alta de TB.	Aumento da detecção de casos entre co-infectados TB-HIV em 45% quando comparado com a baciloscopia, porém a especificidade para TB resistente foi abaixo do ideal.
#E02	Estimar o custo incremental e o impacto no diagnóstico e na aceitação do tratamento da implantação nacional da tecnologia Xpert MTB/RIF (Xpert) para o diagnóstico de TB pulmonar acima do custo das diretrizes atuais para os anos de 2011 a 2016 na África do Sul.	Foi estimado que o Xpert aumentará o número de casos diagnosticados em 30-37%; número de drogaresistencia aumentará em 69-71%; diagnosticará 81% dos pacientes com apenas uma amostra (46% com baciloscopia). O custo do diagnóstico de casos suspeitos aumentará em 55% e 8% para o diagnóstico positivo e tratamento. O custo para a expansão da implementação do Xpert será de US$22 milhões e o custo recorrente será de US$ 287-316 milhões ao longo de seis anos.

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E03	Investigar se o uso do Xpert para triagem de TB antes do início do tratamento antirretroviral (ART) melhora o desfecho para o paciente	Entre os casos de coinfecção TB-HIV que iniciaram a TARV, a triagem da TB com o Xpert não reduziu a a mortalidade
#E04	Estimar o potencial impacto clínico e de saúde pública do Xpert no tratamento empírico, investigação de contatos e alojamento em pacientes submetidos à investigação de TB.	O Xpert pode reduzir a frequência de tratamento empírico desnecessário e consequente redução de custos
#E05	Determinar se a substituição da baciloscopia pelo ensaio de amplificação de ácido nucleico GeneXpert MTB/RIF (Xpert) poderia reduzir o tempo de teste e o uso de salas de isolamento.	A substituição da baciloscopia de escarro por uma amostra Xpert de escarro poderia reduzir em média 35 horas o isolamento desnecessário quando comparado a baciloscopia enquanto que duas amostras reduziriam, em média, 45 horas dos isolamentos desnecessários.
#E06	Avaliar o impacto da introdução do teste GeneXpert em um centro médico terciário de acordo com o algoritmo de teste proposto pelas diretrizes do National TB Control Program (NTP).	O GeneXpert aumentou em 55,5% a detecção dos casos de tuberculose quando comparado a baciloscopia
#E07	Estimar o impacto orçamentário do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose sob a perspectiva do Programa Nacional de Controle da Tuberculose	A incorporação do GeneXpert MTB/RIF demandaria um montante de R$ 147 milhões em cinco anos e representaria um impacto de 23% a 26% nos dois primeiros anos, e de cerca de 11% entre 2015 e 2017.

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E08	Revisão sistemática para avaliar o custo-efetividade da implementação do GeneXpert e do LED-FM em comparação com a microscopia de ZN para o diagnóstico de TB pulmonar com baciloscopia positiva.	Confirmação da relação custo-benefício positiva do LED-FM e GeneXpert para diagnóstico de tuberculose pulmonar em diferentes países com contextos diversos de condição socioeconômica, carga de HIV e distribuição geográfica.
#E09	Revisão sistemática sobre ferramentas de diagnóstico molecular rápido usadas no diagnóstico de MDR-TB na Índia, como o Line Probe Assay e o GeneXpert.	Os métodos moleculares apresentam vantagens consideráveis para o manejo programático da TB resistente a medicamentos. Isso inclui velocidade, padronização de testes, rendimento potencialmente alto e requisitos de biossegurança de laboratório reduzidos.

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E10	Avaliar a implementação e o impacto de uma estratégia de teste molecular para orientar a descontinuação do isolamento.	O TRM diagnosticou com precisão todos os 7 pacientes com TB confirmada por cultura e excluiu TB em todos os 251 pacientes com resultados negativos em cultura para Mycobacterium tuberculosis (MTB). Comparado com o período de pré-implementação, houve reduções nos tempos para divulgação do resultado (39,1 vs 22,4 horas), interrupção do isolamento (2,9 vs 2,5 dias) e alta hospitalar (6,0 vs 4,9 dias), economizando em média $ 13.347 por paciente TB-negativo isolado.
#E11	Testar os efeitos do teste Xpert® MTB/RIF e GxAlert no diagnóstico de TB resistente à rifampicina (TB-RR) e nas taxas de início de tratamento de segunda linha.	A implementação do teste Xpert foi associada ao aumento do número de pacientes diagnosticados e que iniciaram tratamento para TB-MDR.

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E12	Analisar o impacto das mudanças na referentes aos cuidados e desfechos do tratamento de TB-DR.	Aumento do número de casos diagnosticados de TB resistente de 43,3 para 60.5%. A proporção de pacientes que iniciaram o tratamento correto aumentou de 40.1 para 60.3% A mortalidade dos casos de TB drogaresistente caiu de 17.5 para 5.8%
#E13	Avaliar os custos e a dinâmica de operação dos esforços de divulgação e promoção para testes iniciais Xpert MTB/RIF (Xpert) para pacientes pediátricos com tuberculose (TB) presumida em quatro grandes cidades indianas.	Os custos do teste Xpert e do programa de extensão dentro e entre os locais de estudo foram impulsionados principalmente pela dinâmica da demanda do teste Xpert resultante das atividades de extensão combinadas.
#E14	Determinar a porcentagem de pacientes com tuberculose presuntiva com baciloscopia negativa que seriam diagnosticados pelo GeneXpert; comparar características clínicas de pacientes diagnosticados como casos de tuberculose; e revisar o impacto que o atual médico do governo único e um comitê de diagnóstico de tuberculose reconstituído (painel de especialistas) podem ter sobre o sobrediagnóstico de tuberculose.	O uso do GeneXpert aumentaria substancialmente o nível de tuberculose confirmada bacteriologicamente entre a tuberculose presuntiva. Um painel de especialistas reduzirá bastante o excesso de diagnóstico geralmente observado quando uma decisão é tomada por um único médico.

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E15	Estimar a média de atraso entre a baciloscopia inicial negativa seguida do Xpert TB positivo e o início do tratamento para TB e sua associação com a mortalidade por TB entre pacientes co-infectados por TB/HIV em Beira, Moçambique.	O atraso no diagnóstico, atraso no tratamento e atraso total foram de 10, 13 e 28 dias, respectivamente. Para pacientes co-infectados que testaram negativo para baciloscopia inicialmente, um atraso total de um mês ou mais foi associado a alta mortalidade. A aplicação do ensaio GeneXpert como padrão ouro para pacientes HIV positivos com suspeita de TB pulmonar ou a substituição da baciloscopia de escarro pelo ensaio Xpert e sua disponibilidade em 24 h poderia reduzir os índices de mortalidade entre co-infectados.
#E16	Avaliar a mudança no perfil diagnóstico laboratorial do Mycobacterium tuberculosis após a introdução do ensaio Xpert de 2013 a 2017.	Aumento de 25 para 86% na detecção de casos novos. O GeneXpert detectou 4.7% a mais de casos quando comparado a baciloscopia. Aumento da detecção de resistencia a rifampicina de 99.1 para 99.4% e diminuição da discordancia de 6.7 para 1.4% entre os resultados da cultara e Xpert.

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E17	Avaliar o desempenho dos testes GeneXpert MTB/RIF® e Loopamp MTBC Detection Kit® e avaliar seu impacto na notificação de casos adicionais quando implementados nos algoritmos de diagnóstico de tuberculose recomendados pela OMS em Madagascar.	Incluir os ensaios moleculares GeneXpert MTB/RIF® ou Loopamp MTBC Detection Kit® para detecção de TB em amostras de escarro de casos de suspeita de TB pode aumentar significativamente a notificação de casos em centros de diagnóstico de TB. A taxa de detecção de casos de TB aumenta ainda mais quando esses testes são usados como testes de acompanhamento de segunda linha após resultados negativos de baciloscopia
#E18	Avaliar o impacto da introdução do Xpert como teste de seguimento após baciloscopia no número total de notificações de TB pulmonar.	A porcentagem de positivos foi praticamente a mesma, porém o número de notificações negativas aumentou 85.6% após o GeneXpert. Estima-se que se a cobertura do teste Xpert se aproximasse de 100% dos elegíveis, teria havido um aumento de +41% nas notificações de TB.

(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E19	Avaliar o tempo até o início do tratamento e os resultados do tratamento de pacientes com TB resistentes e suscetíveis a RIF diagnosticados e tratados no Dispensário de TB Vladimir, Rússia, em 2012, antes e após a implementação da tecnologia de diagnóstico GeneXpert MTB/RIF®.	A disponibilidade do Xpert para diagnóstico inicial reduziu significativamente o tempo de tratamento para pacientes resistentes a rifampicina. Embora a implementação de diagnósticos rápidos não tenha melhorado os desfechos do tratamento, o diagnóstico precoce de MDR-TB é importante para a seleção do regime de tratamento apropriado e prevenção da transmissão de cepas de TB resistentes a medicamentos.
#E20	Avaliar o impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose, analisar a tendência temporal do evento e identificar territórios vulneráveis em município brasileiro.	A tuberculose resistente, após a implementação do teste rápido molecular, apresentou aumento de 0,6% por ano. Apesar da tuberculose resistente não ser um problema no cenário, o estudo evidenciou um crescimento na sua incidência, o que o coloca em estado de alerta
#E21	Documentar a expansão nacional do GeneXpert/GxAlert e do Open MRS de 2012-2019 e comparar o tempo gasto desde o diagnóstico da TB até o tratamento e a qualidade do registro de dados antes e depois da introdução do GxAlert.	A ampliação do GeneXpert e das tecnologias digitais no Tajiquistão foi associada a uma redução na proporção de pacientes com atrasos de mais de 2 semanas entre o diagnóstico e o tratamento

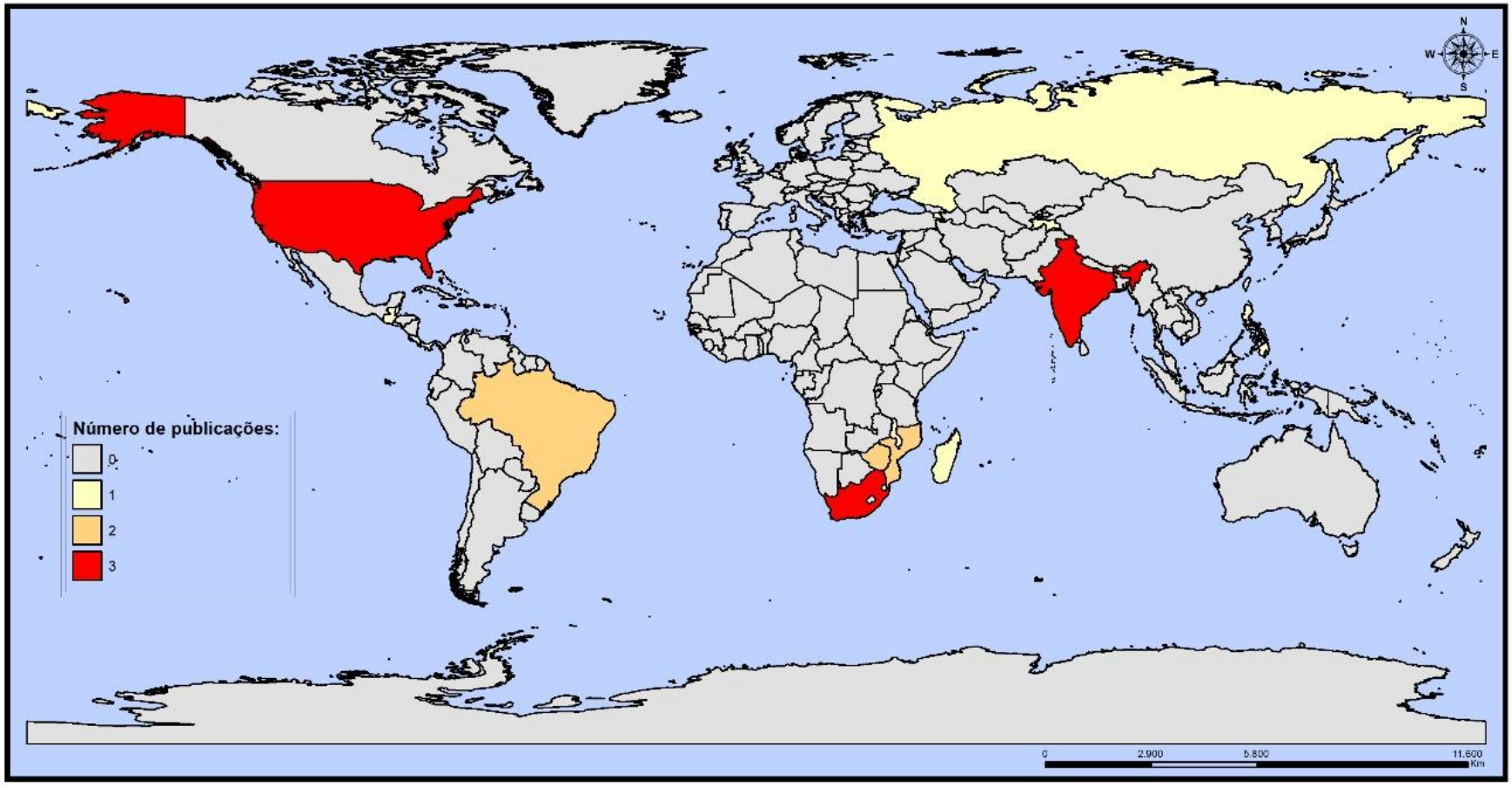
(Continua)

(Continuação)

Identificador do estudo	Objetivo	Principais resultados
#E22	Investigar o efeito de tornar o Xpert® MTB/RIF o diagnóstico primário de TB para todos os pacientes com suspeita de TB em 1) o número de amostras investigadas para TB, 2) a proporção de testes positivos para TB e 3) a proporção de resultados malsucedidos hora extra.	O número total de testes Xpert realizados em Manicaland aumentou de 3.967 no primeiro trimestre de 2017 para 7.011 no último trimestre de 2018. O DNA do Mycobacterium tuberculosis foi detectado em 4,9-8,6% das amostras investigadas com o Xpert, com maior rendimento em 2017 do que em 2018. A proporção geral de ensaios Xpert malsucedidos devido a "sem resultados", erros e resultados inválidos foi de 6,3% e altamente variável entre os locais.

A Figura 4, em resposta a questão secundária “Q2”, apresenta os países que publicaram sobre o impacto da implementação do GeneXpert. Foram identificadas três publicações na América do Norte (Estados Unidos da América), uma na América Central (Guatemala), duas na América do Sul (Brasil), oito publicações no continente Africano (três na África do Sul, duas no Zimbábue, duas em Moçambique e uma no Malawi). Também foram identificadas sete publicações no continente asiático sendo Filipinas, Armênia, Madagascar, Tajiquistão e três publicações na Índia e, por fim, uma publicação provinda da Rússia (Eurásia).

Figura 4. Países que publicaram sobre o impacto da implementação do GeneXpert® (Q2), mapeamento sistemático (2010-2021).



Fonte: próprio autor

Em resposta as questões secundárias Q3 a Q6, dos estudos identificados e incluídos no mapeamento sistemático, apenas um estudo (Berra et al., 2021) utilizou abordagem espacial e temporal junto com o objetivo de verificar o impacto da implementação do GeneXpert® na detecção da tuberculose e foi realizado no Brasil (América do Sul).

3.3 Breve análise dos resultados encontrados no Mapeamento Sistemático

Através do mapeamento sistemático foi possível a identificação dos estudos que buscaram identificar os impactos causados pela inserção de uma nova tecnologia de diagnóstico rápido para a tuberculose. Muitos estudos buscaram verificar a eficácia do TRM realizado através do sistema GeneXpert® e compará-la com outros métodos diagnósticos já conhecidos, como a baciloscopia de escarro e a cultura, considerada padrão outro para o diagnóstico da tuberculose. Porém, de acordo com o objetivo descrito para esse mapeamento, o número de estudos reduziu drasticamente quando analisados e verificado que abordavam em sua maioria a eficácia e não o impacto causado por esse novo teste.

Dentre os países que realizaram mais estudos com esse tipo de abordagem, destaca-se a Índia, Estados Unidos e África do Sul, com três publicações cada país. Reforça-se a necessidade de mais estudos com esse caráter no Brasil, visto que está entre os 20 países que concentram 84% da carga mundial de TB e tem demandado esforços para eliminar essa doença do país, dessa maneira é importante compreendermos o comportamento da doença após a mudança dos algoritmos diagnósticos com a introdução do TRM no sistema de saúde local.

Referente aos estudos incluídos na revisão, oito deles (#E01, #E02, #E06, #14, #E16, #E17, #E18 e #E22) mencionaram que o TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert®. O estudo #E01 indicou um aumento de 45%, o E02 de 30 a 37% e o #E06 de 55,5% na detecção de casos novos, já o estudo #E16 indica um aumento de 4,7% a mais no número de casos diagnosticados quando comparado a baciloscopia de escarro. No estudo #E18, identificou-se que a porcentagem de casos positivos foi praticamente a mesma, porém o número de notificações negativas aumentou 85.6% após o GeneXpert®, além disso, foi estimado também que que se a cobertura GeneXpert® fosse universal, teria um aumento de 41% nas notificações de TB. Além disso, em diagnósticos realizados com apenas uma amostra de escarro, o #E02

relatou um aumento de 81% no número de casos diagnosticados quando comparados com a baciloscopia (46%).

Esse mesmo estudo (#E02) indicou que o GeneXpert® aumentou o diagnóstico de casos suspeitos em 55%, seguido de um aumento no diagnóstico de casos positivos com início de tratamento imediato em 8%. O estudo #E12 referiu um aumento no número de diagnósticos positivos com início de tratamento de 40.1 para 60.3%). Já o estudo #E04 indicou uma redução no tratamento empírico desnecessário o que consequentemente diminui o custo para os sistemas de saúde.

Quanto aos casos de resistência a rifampicina, o estudo #E02 indicou um aumento na detecção de 69-71%, o #E12 relatou aumento de 43.3 para 60.5%, o #E16 referiu aumento de 99.1 para 99.4% e por fim, o estudo #E20 identificou um aumento de 0.6% no número de casos por ano utilizando o TRM realizado pelo sistema GeneXpert®. Já o estudo #E11 relatou um aumento expressivo no número de pacientes que iniciaram tratamento para TB-DR enquanto que o estudo #E19 indicou uma redução no tempo do tratamento para drogaresistencia.

Referente ao tempo para divulgação do resultado, o estudo #E10 indicou uma redução de 39.1 para 22.4 horas, assim como o estudo #E21 também relatou uma redução na proporção de atrasos no diagnóstico. Embora os estudos #E03, #E15 e #E19 não tenham identificado nenhuma alteração nos índices de mortalidade entre casos de coinfecção TB-HIV, sabe-se da importância do diagnóstico rápido e início precoce de tratamento. Nesse sentido, o estudo #E12 identificou uma queda na mortalidade entre os casos de TB-DR de 17.5 para 5.8%.

Em relação ao tempo de isolamento, o estudo #E05 identificou uma redução média de 35 horas para os diagnósticos realizados com apenas uma amostra e média de 45 horas para duas amostras de escarro; já o estudo #E10 refere uma redução de 2.9 para 2.5 dias de isolamento, além disso, identificou também uma queda de 6 para 4.9 dias o tempo de internação hospitalar, o que reflete em uma economia de $13.34 por paciente.

Sobre os custos de para a implementação do sistema GeneXpert®. O estudo #E02 aponta um investimento de US$22 milhões seguido de um gasto recorrente para manejo e manutenção entre US$287-316 milhões; enquanto que o estudo #E07 indica um investimento de cerca de R$147 milhões em 5 anos e incremento de 11% nos anos subsequentes para manutenção.

Por fim, dentre os estudos incluídos no presente mapeamento, foram identificadas duas revisões sistemáticas, sendo o estudo #E8 em que confirma uma relação custo-benefício positiva GeneXpert® para diagnóstico de tuberculose em diferentes países com contextos diversos de condição socioeconômica, carga de HIV e distribuição geográfica e o estudo #E09 que indica que os métodos moleculares apresentam vantagens consideráveis para o manejo programático da TB resistente a medicamentos, incluindo velocidade, padronização de testes, rendimento potencialmente alto e requisitos de biossegurança de laboratório reduzidos.

4 Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Analisar o impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose e da tuberculose multidroga-resistente e seu padrão espacial e temporal em Ribeirão Preto-SP.

4.2 Objetivos Específicos

ARTIGO 1

- Identificar fatores relacionados ao abandono de tratamento para tuberculose;
- Classificar a tendência temporal dos casos de abandono de tratamento para tuberculose;
- Identificar áreas com associação espacial para o abandono de tratamento para tuberculose.

ARTIGO 2

- Avaliar a eficácia do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose pulmonar, tuberculose extrapulmonar e coinfecção TB-HIV
- Realizar previsões para as taxas da doença nos próximos anos, considerando que as atividades do serviço de saúde não sofram mudanças

ARTIGO 3

- Avaliar o impacto do teste rápido molecular na detecção da tuberculose
- Analisar a tendência temporal da tuberculose
- Identificar territórios vulneráveis em município brasileiro.

ARTIGO 4

- Identificar áreas de risco para disseminação da tuberculose
- Analisar a variação espacial e as tendências temporais dessas áreas e também seus determinantes sociais

OUTROS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a frequência de solicitação de cultura para os casos investigados de tuberculose ativa;
- Calcular a proporção de solicitações de TRM e baciloscopia
- Investigar se os casos positivos para o Gene Xpert MTB/RIF foram também confirmados pela cultura;
- Investigar se os casos testados para tuberculose, também estão sendo testados para HIV
- Descrever o tempo médio do GeneXpert® MTB/RIF (da submissão da amostra até a divulgação do resultado ao paciente);
- Estimar o tempo médio para divulgação do diagnóstico de tuberculose (no período antes e depois da introdução GeneXpert® MTB/RIF);
- Estimar o tempo médio para realização da cultura no município.
- Investigar a principal porta de entrada para os pacientes de tuberculose no município;
- Verificar se a tuberculose em ribeirão preto apresenta associação espacial global e/ou local
- Identificar áreas de risco espacial, espaço-temporal e/ou com variação nas tendências temporais em Ribeirão Preto

5 Materiais e Métodos

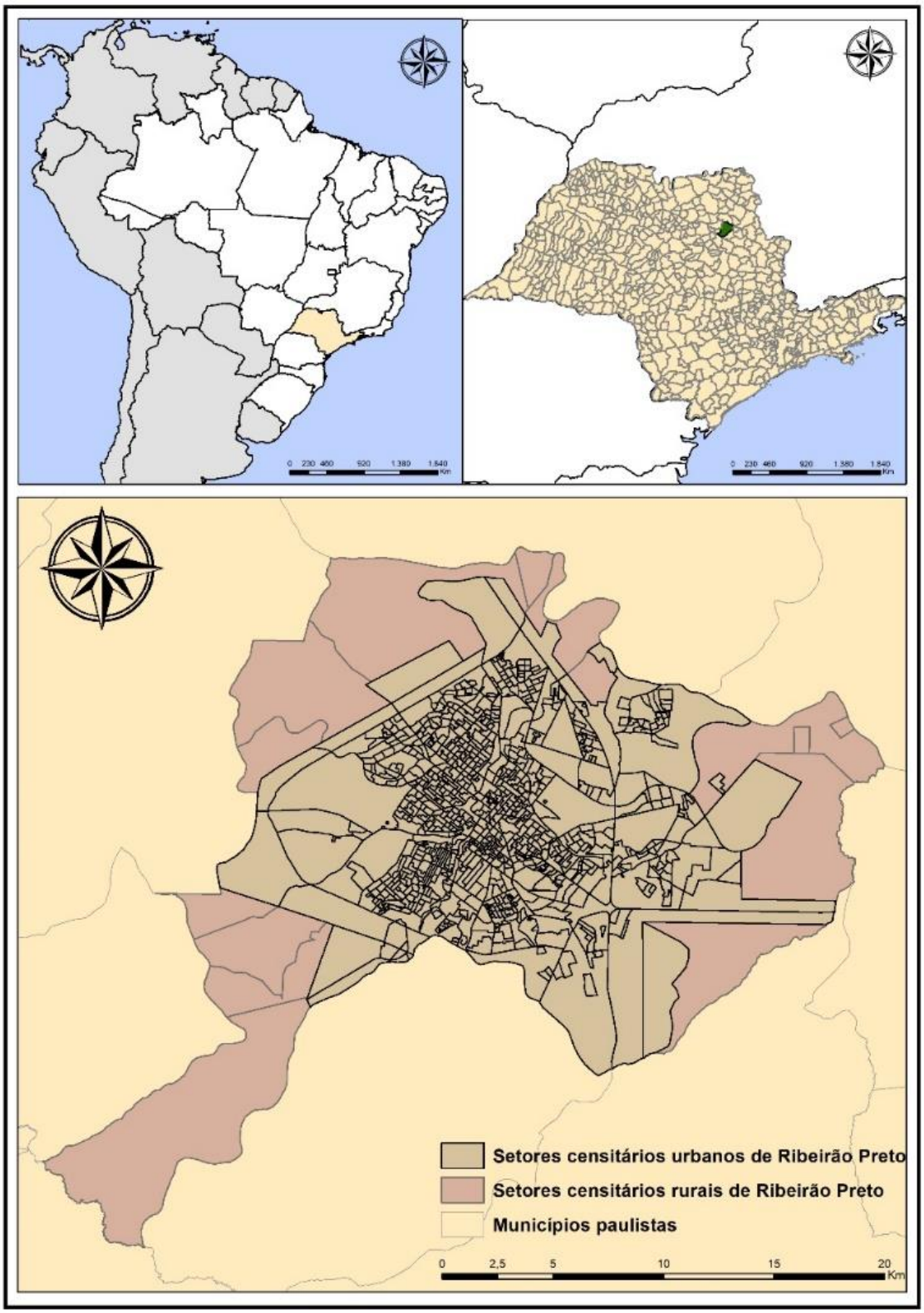
5.1 Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um epidemiológico descritivo (ROTHMAN; GREENLAND; LASH; 2008)

5.2 Cenário da Pesquisa

Estudo realizado em Ribeirão Preto, município do interior do estado de São Paulo, localizado a 47º48’24”W de longitude e a 21º10’42”S de latitude, a 314 quilômetros (km) da capital do estado de São Paulo. Conta com uma área de aproximadamente 650 quilômetros quadrados (km²) e alta densidade demográfica, de 995,3 habitantes por km². Possui também uma população estimada em 647.862 habitantes no ano de 2010, sendo 99,7% desta residente em área urbana (IBGE, 2016). A Figura 5 apresenta a localização geográfica do município de Ribeirão Preto.

Figura 5. Localização geográfica do município de Ribeirão Preto – SP, Brasil (2019).



Fonte: BERRA et al., 2020

Referente aos indicadores sociais e econômicos, o município enquadra-se no Grupo 2 do Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS), ou seja, com níveis elevados de riqueza, mas com indicadores sociais insatisfatórios (SEADE, 2016). Apresenta ainda o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,80, Índice de Pobreza de 11,75% e Índice de Gini de 0,45 (SEADE, 2016).

Em relação às Redes de Atenção à Saúde (RAS), o município apresenta cinco Distritais de Saúde (DS) que estão divididas em Norte, Sul, Leste, Oeste e Central, totalizando 49 estabelecimentos de Atenção Primária à Saúde (APS), sendo cinco Unidades Básicas Distritais de Saúde (UBDS), 18 Unidades Saúde da Família (USF) e 26 Unidades Básicas de Saúde (UBS) (RIBEIRÃO PRETO, 2017a).

A cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF), no ano de 2016, foi de 24,49% (DAB, 2016). Quanto à rede hospitalar, conta com 18 unidades, sendo três hospitais públicos, incluindo um hospital universitário (HU), sete hospitais filantrópicos e oito hospitais privados (RIBEIRÃO PRETO, 2017b).

No que concerne ao enfrentamento dos pacientes com TB, todas as UBS podem e devem fazer a busca ativa de sintomáticos respiratórios, com coleta da baciloscopia e/ou pedido de Raio-X. No entanto, apesar da TB ser doença considerada da atenção básica (AB), em Ribeirão Preto optou-se pelo seu tratamento e acompanhamento junto aos ambulatórios especializados de infectologia. Portanto, após a confirmação do diagnóstico de TB, o paciente é encaminhado para um dos ambulatórios especializados, que fazem o acompanhamento médico e o tratamento supervisionado, de acordo com o preconizado pelo Programa Municipal de Controle da Tuberculose (PMCT) (RIBEIRÃO PRETO, 2017b).

Os ambulatórios estão situados nas cinco DS sendo eles: Centro de Referência “José Roberto Campi” (Vila Virgínia, Distrito Sul), Centro de Referência “Alexander Fleming” (Simioni, Distrito Norte), Centro de Referência em Especialidades Central "Enfermeira Maria da Conceição da Silva" (Centro, Distrito Central), UBDS “Dr Ítalo Baruffi” (Castelo Branco, Distrito Leste) e UBDS “Dr Joel Domingos Machado” (Sumarezinho, Distrito Oeste). Há também, o ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), que é a referência para os pacientes com tuberculose multidroga-resistente (TB-MDR) e também acompanha pacientes com a coinfecção TB-HIV (RIBEIRÃO PRETO, 2017b).

O Tratamento Diretamente Observado (TDO) é oferecido para todos os pacientes diagnosticados com TB, e é realizado pelas equipes dos ambulatórios e em relação ao suporte social, todos os pacientes recebem cesta básica durante o período de tratamento; também distribuído leite para os pacientes mais carentes e vale transporte para comparecimento aos ambulatórios (RIBEIRÃO PRETO, 2017b).

5.3 População

A população do estudo foi composta de casos de TB notificados no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWeb) no período de 2006 a 2017 da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Ribeirão Preto. Foram considerados todos os casos confirmados de TB, independentemente do meio de diagnóstico (baciloscopia, cultura e ou TRM) residentes em Ribeirão Preto. Foi adotado também como critério de seleção, apenas um registro por pessoa, caso o doente apresente duas entradas no sistema, será selecionado o registro mais atual.

5.4 Variáveis sob estudo:

a) Variáveis individuais:

Em relação as variáveis clínicas do paciente, foram utilizadas sexo, idade, nível educacional, HIV, data de diagnóstico, data de notificação, tipo de descoberta, exame realizado (cultura, baciloscopia ou TRM), data de coleta do escarro e divulgação do resultado, Rx tórax, forma clínica, teste anti-HIV, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas, agravos associados, data do início do tratamento atual, tratamento anterior, tipo de tratamento e teste de sensibilidade (tipo de resistência) nos casos de TB-MDR, uso de TARV (Terapia Antirretroviral) nos casos de TB-HIV obtidas através da ficha de notificação do paciente via TBWeb.

b) Variáveis de serviços e ou operacionais:

Para esta segunda parte foram obtidas informações do TB-Web e sistema HygiaWeb utilizados pelo PMCT: número de culturas solicitadas no ano; número de casos positivos detectados através do TRM e submetidos também a cultura; Tempo entre a submissão da

amostra de escarro até a divulgação do resultado ao paciente; Tempo entre a submissão da amostra de escarro para a cultura; número de pacientes submetidos ao teste de HIV no ano.

5.5 Comitê de Ética em Pesquisa:

Seguindo o tramite legal para submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), foi obtida através da Secretaria Municipal da Saúde de Ribeirão Preto a autorização dessa instituição para realização da pesquisa no referido município (ANEXO I). Posteriormente, o projeto de pesquisa foi submetido ao CEP da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto recebendo aprovação no dia 23 de maio de 2018 de acordo com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 87696318.3.0000.5393 (ANEXO II).

6. Resultados

6.1 ARTIGO 1 – Revista Eletrônica de Enfermagem (REE)

Fatores relacionados, tendência temporal e associação espacial do abandono de tratamento para tuberculose em Ribeirão Preto-SP

Thais Zamboni Berra, Alexandre Tadashi Inomata Bruce, Yan Mathias Alves, Laura Terenciani Campoy, Luiz Henrique Arroyo, Juliane de Almeida Crispim, Luana Seles Alves, Ricardo Alexandre Arcêncio

RESUMO

Objetivou-se identificar fatores relacionados, classificar a tendência temporal e identificar áreas com associação espacial do abandono de tratamento para tuberculose em Ribeirão Preto/SP. Estudo ecológico; população composta pelos casos notificados entre 2006 a 2017. Realizou-se o teste qui-quadrado para identificar fatores relacionados. Para a tendência temporal, utilizou-se o método de *Prais-Winsten* para classificar a tendência temporal do evento e calculada sua porcentagem de variação anual. Para verificar associação espacial utilizou-se as técnicas *G* e *Gi**. Foram notificados 146 casos de abandono do tratamento da doença no período; como fatores de risco foi identificado pessoas sem escolaridade, retratamentos pós-abandono e falência prévia; como proteção casos novos identificados pela busca ativa, não ter coinfecção TB-HIV e não fazer uso de álcool ou drogas. A taxa de abandono apresenta tendência crescente (APC=1,6%; IC95%:0.02–3.48). O estudo evidencia o aumento do abandono de tratamento, contrariando as políticas direcionadas pelo *End TB Strategy*.

Descritores: Tuberculose; Adesão ao Tratamento; Saúde Pública; Análise Espacial.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é um dos principais problemas de saúde pública em todo mundo. Segundo a OMS, em 2015, cerca de 10,4 milhões de pessoas adoeceram e 1,4 milhão morreu da doença, tornando-se a maior causa de morte mundial por um único agente infeccioso[1]. O Brasil ocupa a 20ª posição neste ranking, com incidência de 33,5 casos para cada 100.000

habitantes e ainda, mortalidade igual a 2,1 óbitos por 100.000 habitantes com uma queda média anual de 2,0% de 2007 a 2016[2].

Embora o país tenha logrado êxito em termos da detecção de casos (acima dos 70%), o nó-crítico quanto à eliminação da doença (<1 caso para cada 100.000 habitantes) se refere à conclusão do tratamento (em torno de 70%, quando o mínimo esperado é de 85%)[1].

A baixa adesão ao tratamento, evidenciada por altos índices de abandono, contribuem para a alta incidência da doença, além de ser um fator de risco para o aparecimento de bacilos multirresistentes[1].

O abandono de tratamento é considerado quando o paciente, após ter iniciado o tratamento para TB, deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de trinta dias consecutivos, após a data determinada para o seu retorno. Dos seus precursores, destacam-se os efeitos colaterais dos medicamentos, os determinantes sociais, políticas não inclusivas e ou pouco acolhedora dos serviços de saúde, projetos terapêuticos não singulares e não vínculo com o profissional de saúde[3].

A própria característica do Tratamento Diretamente Observado (TDO), estratégia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tem sido evidenciada como aspecto relacionado ao tratamento, se flexível/inclusivo/universal e ou normativo/ seletivo, que impõem exigências e obrigações, que nem sempre conseguem cumprir[3].

O abandono do tratamento tem sido frequentemente descrito como um importante fator para avaliação da qualidade dos serviços de saúde, no contexto das "populações de difícil acesso"; evidenciar territórios em risco é, portanto, avançar nas políticas voltadas à eliminação da doença[3].

Na literatura científica, tem elevado número de estudos que analisaram o abandono do tratamento da TB, entretanto poucos estudos têm utilizado a análise espacial para a compreensão da dinâmica deste evento numa comunidade endêmica[4], sendo importante para subsidiar a tomada de decisões e implementação de medidas de diferentes magnitudes diante dos fatores predisponentes da ocorrência do evento abordado.

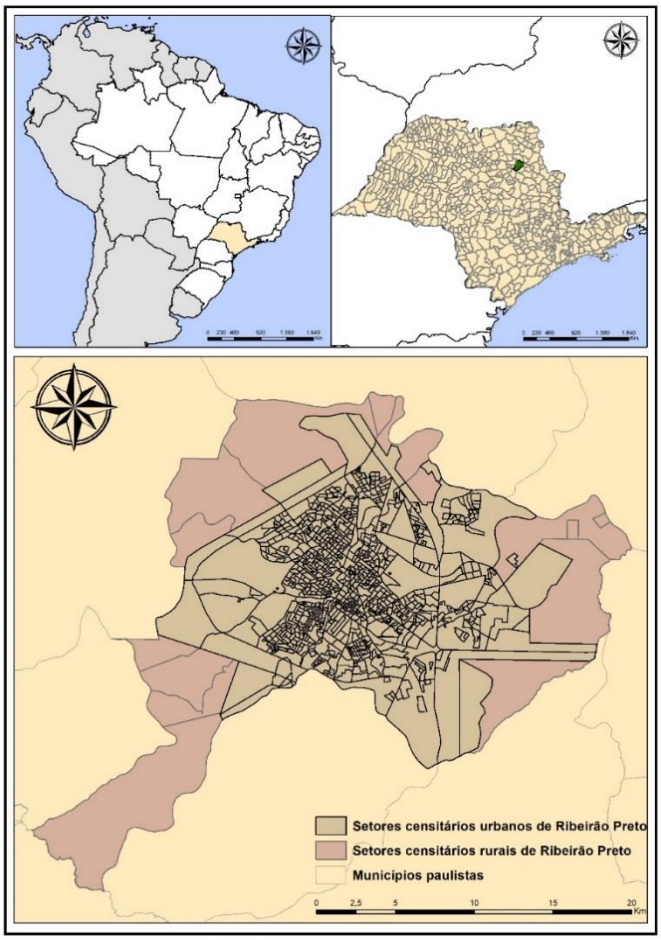
Outra lacuna de conhecimento refere-se à tendência temporal, não havendo evidências de que este evento está em ascensão, declínio ou mantém-se estacionário, o que seria um importante indicador para auxiliar na avaliação da efetividade e/ou impacto das medidas adotadas até então nos territórios.

Dessa maneira, com o presente estudo propôs-se identificar fatores relacionados, classificar a tendência temporal do abandono de tratamento para TB e identificar áreas com associação espacial deste fenômeno em Ribeirão Preto, município endêmico do interior do estado de São Paulo.

MÉTODO

Trata-se de um estudo ecológico realizado em Ribeirão Preto, interior de São Paulo, a 314Km da capital paulista (Figura 1). Possui área de aproximadamente 650Km² e alta densidade demográfica, de 995,3 habitantes por Km². Possui também uma população estimada em 647.862 habitantes no ano de 2010, sendo 99,7% desta residente em área urbana[5].

Figura 1 – Localização geográfica do município de Ribeirão Preto – SP, Brasil (2019).



Fonte: próprio autor.

Em relação à Rede de Atenção à Saúde, o município apresenta cinco Distritais de Saúde (DS) que estão divididas em Norte, Sul, Leste, Oeste e Central, totalizando 49 estabelecimentos de Atenção Primária à Saúde (APS), sendo cinco Unidades Básicas Distritais de Saúde (UBDS), 18 Unidades Saúde da Família (USF) e 26 Unidades Básicas de Saúde (UBS)[6].

No que concerne à atenção ao doente de TB no município, onde as Unidades Básicas de Saúde são responsáveis em realizar a busca ativa de sintomáticos respiratórios, com coleta de baciloscopia e/ou solicitação de RX. No entanto, o tratamento e acompanhamento dos casos de TB são realizados nos ambulatórios especializados de infectologia, não ocorrendo de maneira descentralizada. Portanto, após a confirmação do diagnóstico de TB, o paciente é encaminhado para um dos ambulatórios especializados, que fazem o acompanhamento médico e o tratamento supervisionado, de acordo com o preconizado pelo Programa Municipal de Controle da Tuberculose[6].

Destaca-se que foi utilizado como unidade de análise ecológica o setor censitário, por apresentar a vantagem de ser o nível mais desagregado de grupos populacionais e socioeconômicos coletados de forma sistemática, periódica e com uma padronização de abrangência nacional[7]. A base cartográfica dos setores censitários de Ribeirão Preto foi obtida no site do IBGE gratuitamente.

Ribeirão Preto está dividido em 972 setores censitários, porém para este estudo optou-se por utilizar somente os setores censitários urbanos do município, correspondendo a 956 unidades de análise.

A população do estudo foi composta por todos de casos de TB notificados no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWeb) no período de 2006 a 2017 da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Ribeirão Preto que tiveram como desfecho de tratamento o abandono. Foram considerados todos os casos confirmados de TB, residentes na zona urbana de Ribeirão Preto. Como critério de seleção, foi adotado apenas um registro por pessoa.

Após análise de consistência do banco de dados, foram realizadas análises exploratórias para caracterizar o perfil dos casos de abandono de tratamento para TB e, em seguida, verificou-se associação das variáveis com a variável de interesse (ter abandonado o tratamento para TB) por meio da análise de qui-quadrado de Pearson e para as variáveis que

se apresentaram estatisticamente significativas (valor p<0,05), calculou-se o Odds Ratio (OR) e IC95% através do *software* IBM SPSS versão 25.

Em seguida, determinou-se a taxa de abandono de tratamento para a TB a partir do número de casos diagnosticados por ano (de 2006 a 2017) e posteriormente essas taxas foram logaritmizadas (log10) para as etapas subsequentes.

Para a análise de tendência temporal, utilizou-se o método de auto regressão conhecido como Prais-Winsten[8]. Nesse método considera-se e corrige a autocorrelação temporal de primeira ordem na análise de séries de valores organizados no tempo[9]. A variação anual (APC–*Annual percent change*) da taxa de abandono para o tratamento de TB e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) também foram calculados[9]. Foi adotado nível de significância de 5% onde valor não significativo será classificado como estacionário ou valor significativo será classificado em crescente ou decrescente de acordo com seu IC95%.

Com a finalidade de verificar a associação espacial do abandono de tratamento para TB, utilizou-se as técnicas *Getis-Ord General G* e *Getis-Ord Gi**, utilizando-se as taxas calculadas anteriormente. A técnica *Getis-Ord General G*, baseada no Índice Global de Moran e, como na estatística inferencial, os resultados fundamentam-se na hipótese nula de que não há agrupamento espacial. Caso o *p-valor* for significativo, a hipótese nula pode ser rejeitada e o valor do *z-score* torna-se importante, em que seus valores de +/-3 representam um nível de confiança de 99%[12]. Se o valor do *z-score* for positivo, o Índice G observado é maior do que ao esperado, indicando altos índices do evento agrupados na área em estudo. O valor do *z-score* sendo negativo, o Índice G observado é menor do que o índice esperado, indica que os valores baixos estão agrupados na área de estudo[10].

Já a técnica Getis-Ord Gi* indica associação local, considerando os valores para cada setor censitário do município a partir de uma matriz de vizinhança. Nesta análise também é gerado um z-*score*, para os setores censitários estatisticamente significativos. Quanto maior o *z-score*, mais intenso é o agrupamento de valores altos (*Hotspot*), enquanto que quanto menor o valor, mais intenso é o agrupamento de baixos valores ou menor ocorrência do evento (Coldspot)[10].

Além do z-score é fornecido o p-valor e nível de significância (Gi-Bin). Os valores do Gi-Bin identificam pontos quentes e frios estatisticamente significativos. Os valores variam de +/-

3 e refletem a significância estatística com um nível de confiança de 99%, +/-2 nível de confiança de 95%, +/-1 nível de confiança 90% e zero não é estatisticamente significativo[10].

Posteriormente, todas as unidades de saúde do município foram geocodificados buscando verificar a existência de padrões entre o número de unidades de saúde e as áreas com associação espacial identificadas pela técnica *Getis-Ord Gi**.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, tendo o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 87696318.3.0000.5393 e nº de protocolo: 3.294.221.

RESULTADOS

No período de 2006 a 2017, foram notificados 2115 casos de TB em RP, dos quais 6,9% (n=146) abandonaram o tratamento. A Tabela 1 apresenta o perfil epidemiológico dos casos que abandonaram o tratamento para TB.

Com a análise qui-quadrado de Pearson (X^2), foi possível encontrar associação com o desfecho estudado, em que pessoas que não tem nenhum ano de estudo apresentam 1,63 vezes (IC95%=1,03–2,57) mais chance de abandonarem o tratamento, casos novos apresentam 1,87 vezes mais chance (IC95%:1,11-2,02), retratamentos pós abandono (OR:0,05;IC95%:0,038-0,092) e retratamento após falência ou resistência (OR:0,16;IC95%:0,05-0,54).

Já como fatores de proteção ao abandono de tratamento, foram identificados casos novos identificados por meio de busca ativa (OR:0,67;IC95%:0,45-0,99), não ter coinfecção TB-HIV (OR:0,57;IC95%:0,40-0,81) além de não fazer uso de álcool (OR:0,54;IC95%:0,37-0,77) e drogas (OR:0,25;IC95%:0,17-0,36).

Tabela 1. Características e fatores relacionados aos casos que abandonaram o tratamento de tuberculose, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017)**

Variáveis	N (146) (%)	Qui-quadrado de Pearson (X^2)	p valor	Odds Ratio (IC95%)
Idade				
0 a 14 anos	3 (2,0%)	1,31	0,25	-
15 a 30 anos	40 (27,3%)	3,45	0,06	-
31 a 59 anos	85 (58,2%)	0,01	0,96	-
Acima 60 anos	17 (11,6%)	0,68	0,13	-
Ignorado	1 (0,6%)	-	-	-
Sexo				
Masculino	105 (71,9%)	0,83	3,36	-
Feminino	41 (28,1%)	-	-	-
Raça				
Amarelo	1 (0,7%)	0,80	0,36	-
Branco	60 (41,1%)	0,10	0,75	-
Pardo	25 (17,1%)	0,07	0,78	-
Preto	13 (8,9%)	0,45	0,49	-
Ignorado	47 (32,2%)	-	-	-
Anos de Estudo				
De 1 a 3 anos	9 (6,2%)	1,77	0,18	-
De 4 a 7 anos	42 (28,8%)	0,04	0,83	-
De 8 a 11 anos	27 (18,5%)	1,09	0,29	-
De 12 a 14 anos	4 (2,7%)	0,14	0,70	-

(Continua)

(Continuação)

Variáveis	N (146) (%)	Qui-quadrado de Pearson (X^2)	p valor	Odds Ratio (IC95%)
Anos de Estudo				
15 anos e mais	1 (0,7%)	1,11	0,29	-
Nenhuma	3 (2,1%)	4,58	0,03	1,63 (1,03–2,57)
Ignorado	60 (41,1%)	-	-	-
Profissão / Vínculo Trabalhista				
Desempregado	8 (5,4%)	2,22	0,13	-
Trabalho Formal	7 (4,7%)	1,21	0,27	-
Trabalho Informal	25 (17,0%)	0,03	0,84	-
Aposentado / Beneficiário	1 (0,6%)	0,04	0,83	-
Ignorado	105 (71,9%)	-	-	-
Tipo de Caso				
Novo	86 (58,9%)	101,14	p<0,01	1,87 (1,11– 2,02)
Recidiva	12 (8,2%)	0,01	0,95	-
Retratamento após abandono	45 (30,8%)	260,19	p<0,01	1,05 (1,03–1,09)
Retratamento após falência ou resistência	3 (2,1%)	11,47	P<0,01	1,16 (1,05–1,54
Classificação				
Extrapulmonar	18 (12,3%)	-	-	-
Pulmonar	128 (87,7%)	6,30	0,01	0,55 (0,35–0,88)

(Continua)

(Continuação)

Variáveis	N (146) (%)	Qui-quadrado de Pearson (X^2)	p valor	Odds Ratio (IC95%)
Descoberta				
Busca Ativa	1 (0,7%)	3,64	0,05	0,67 (0,45–0,99)
Demanda Ambulatorial	71 (48,6%)	0,05	0,82	-
Elucidação Diagnóstica em Internação	34 (23,3%)	0,06	0,79	-
Urgência	30 (20,5%)	0,01	0,98	-
Ignorado	10 (6,9%)	-	-	-
Coinfecção TB-HIV				
Não	99 (67,8%)	9,93	p>0,01	0,57 (0,40– 0,81)
Sim	47 (32,2%)	-	-	-
Coinfecção TB-Diabetes				
Não	142 (97,3%)	1,56	0,21	-
Sim	4 (2,7%)	-	-	-
Alcoolismo				
Não	104 (71,2%)	11,29	p<0,01	0,54 (0,37– 0,77)
Sim	42 (28,8%)	-	-	-
Doença mental				
Não	141 (96,6%)	1,22	0,26	-
Sim	5 (3,4%)	-	-	-
Drogadição				
Não	102 (69,9%)	59,42	p<0,001	0,25 (0,17– 0,36)
Sim	44 (30,1%)	-	-	-

(Continua)

(Continuação)

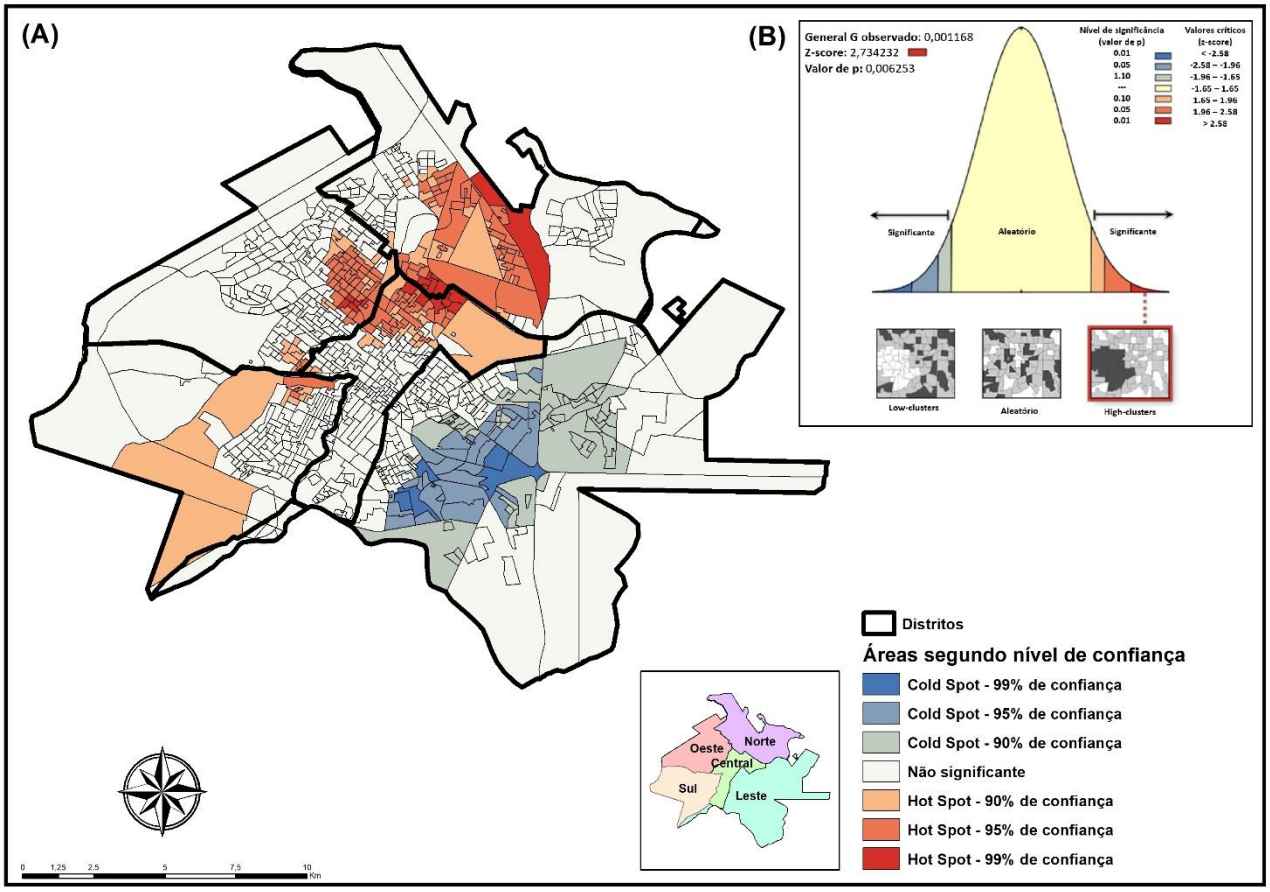
Variáveis	N (146) (%)	Qui-quadrado de Pearson (X^2)	p valor	Odds Ratio (IC95%)
Tabagismo				
Não	137 (93,8%)	0,56	0,45	-
Sim	9 (6,2%)	-	-	-

Notas: **Calculada a medida de associação somente para aquelas variáveis com p<0,05.
Fonte: Próprio autor.

Por meio da autoregressão *Prais-Winsten* no período entre 2006 a 2017, foi possível observar que a taxa de abandono de tratamento para TB no município de Ribeirão Preto apresenta tendência crescente, com APC=1,6% (IC95%:0,02–3,48).

A Figura 2A mostra a associação espacial local das taxas de abandono de tratamento para TB por meio da técnica *Getis-Ord Gi**, permitindo a identificação de *hotspots* ou áreas quentes (*high-clusters*) nas regiões centrais, oeste e norte do município com níveis de confiança de 90, 95 e 99%, ou seja, nessas áreas houve agrupamento de altos valores ou maior ocorrência do evento analisado. Também possibilitou a identificação de *coldspot* ou áreas frias (*low-clusters*) na região leste de Ribeirão Preto, áreas com agrupamento de baixos valores ou menor ocorrência do evento analisado, com níveis de confiança de 90, 95% e 99%. Com a técnica *Getis-Ord General G* apresentada na Figura 2B, obteve-se um *z-score* de 2,73 e através do teste de pseudo-significância foi possível confirmar a não aleatoriedade dos clusters (p<0,01), deste modo é possível constatar que no munícipio há formação de aglomerados, identificados pelo Gi*.

Figura 2 – *High-clusters* e *Low-clusters* para o abandono de tratamento para Tuberculose, Ribeirão Preto - SP, Brasil, 2006-2017.

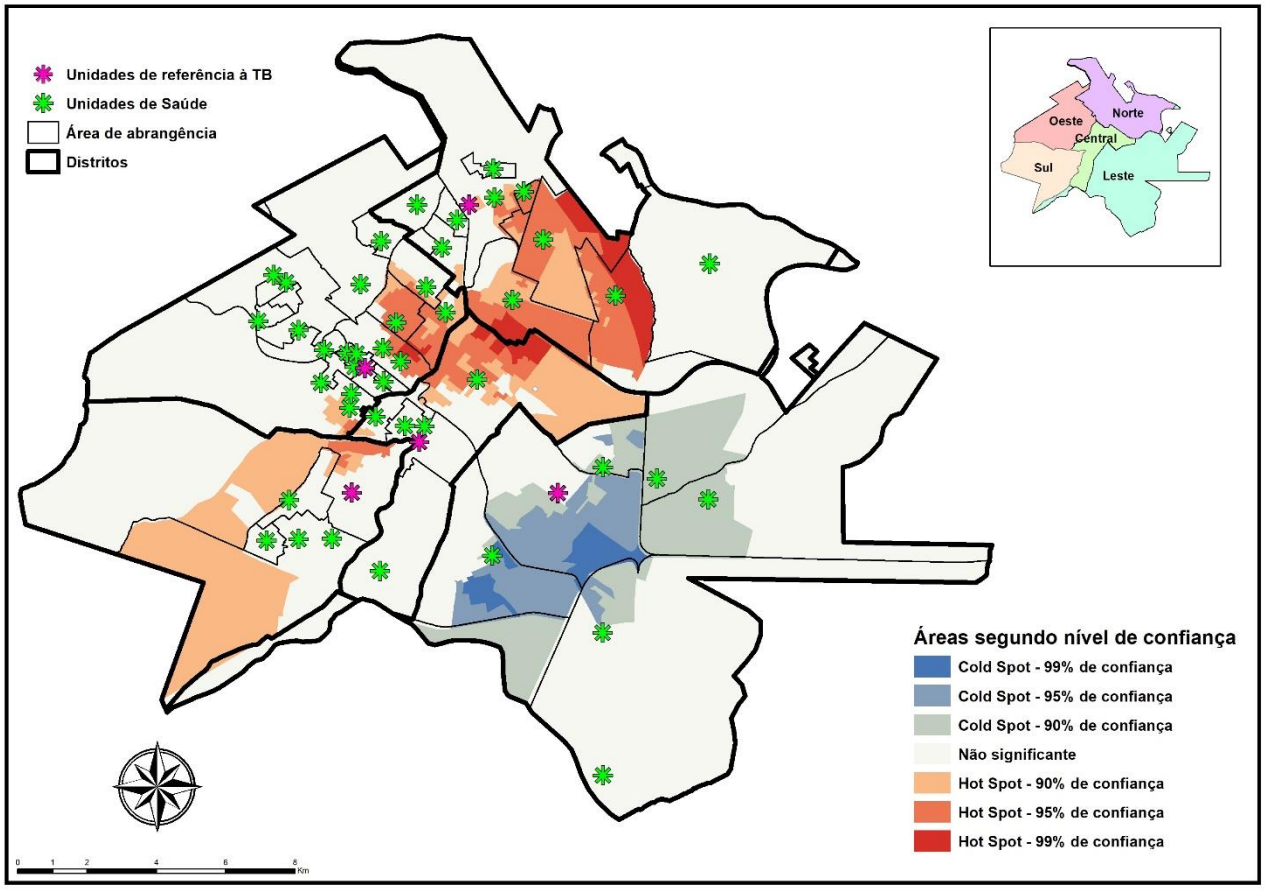


Fonte: próprio autor.

Já a Figura 3 apresenta as áreas com associação espacial identificadas anteriormente com a geocodificação de todas as 49 unidades de saúde do município, incluindo os centros de referência ao atendimento de TB de acordo com a área de abrangência de cada unidade de saúde. O distrito Leste possui sete unidades de saúde, o distrito Sul cinco, distrito Oeste 20 unidades, distrito Norte com 11 e, por fim, o distrito Central possui 6 unidades de saúde.

Nas áreas onde houve agrupamento de maior ocorrência de abandono de tratamento, estão as áreas de abrangência de seis unidades de saúde do Distrito Norte; cinco unidades do Distrito Oeste; três do Distrito Sul e uma unidade de saúde do Distrito Central. Já onde houve agrupamento de menor ocorrência de abandono de tratamento, as áreas de abrangência de seis unidades de saúde, todas do Distrito Leste.

Figura 3 – Relação das unidades de saúde do município com as áreas de associação espacial para o abandono de tratamento de Tuberculose identificadas segundo área de abrangência, Ribeirão Preto - SP, Brasil, 2006-2017.



Fonte: próprio autor.

DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo foram: associado aos fatores de risco como baixa escolaridade, casos novos da doença identificados por meio da busca ativa, casos de retratamentos após abandono, falência ou resistência medicamentosa; já a forma clínica pulmonar, casos novos por meio da busca ativa, não ter HIV e o doente não fazer o uso de álcool e drogas ilícitas, foram fatores de proteção para o abandono. A tendência temporal do abandono de tratamento foi classificada como crescente e foram identificadas áreas com associação espacial do evento no município.

Neste estudo, verificou-se que doentes com baixa escolaridade apresentam maior risco de abandono do tratamento, o que pode estar relacionado à dificuldade de compreender sobre a doença e sua forma de tratamento[11]. Nesse sentido, é papel fundamental dos profissionais de saúde, com ênfase aos enfermeiros, questionar o doente sobre a compreensão de sua situação e reforçar os aspectos relacionados a transmissibilidade da doença e tratamento, sempre oferecer informações claras e reforçar todos os aspectos que podem gerar dúvidas, tentando, dessa maneira, minimizar desfechos desfavoráveis[12,13].

Casos novos de TB apresentam 1,87 vezes mais chance de abandonar o tratamento para TB. Uma revisão integrativa da literatura[14] aponta que estar na fase inicial da terapia, sofrer de efeitos adversos da medicação e apresentar rápida melhora sintomática contribuem para o abandono do tratamento.

Casos de retratamentos pós abandono prévio e retratamento após falência ou resistência medicamentosa apresentaram 1,05 e 1,16 vezes mais chance de abandonarem o tratamento, respectivamente. Pesquisadores[3] relataram que doentes com abandono prévio, a chance de nova interrupção na terapêutica é três vezes maior. Desse modo, esses doentes devem dispor de maior atenção por parte dos profissionais da saúde, a fim de enfatizar e conscientizar o doente sobre a importância da adesão ao tratamento e sua conclusão.

Os fatores que motivaram o abandono prévio devem ser investigados, a fim de evitar desfechos desfavoráveis e seleção de bacilos resistentes, o que torna um desafio para o sistema de saúde e controle da TB, considerando o impacto nos custos em relação ao tempo de tratamento e agravo dos casos para internação[14].

A forma clínica pulmonar apresentou-se como fator de proteção ao abandono de tratamento quando comparada a TB extrapulmonar. A forma extrapulmonar da TB possui um tempo de tratamento de 12 meses e, geralmente, consistem em casos de maior complexidade de acordo com o órgão acometido pela doença. O diagnóstico invasivo, baixa probabilidade de cultivo do bacilo e avaliação clínica incerta são motivos pelos quais o abandono de tratamento é maior nos casos extrapulmonares, tornando a TB pulmonar um fator protetivo[14].

A identificação de casos novos por meio da busca ativa é um fator de proteção para o abandono neste estudo, o que pode estar associado ao contato inicial com doente e orientações adequadas sobre a importância do tratamento, através do vínculo estabelecido entre equipe, doente e família, favorecendo a corresponsabilidade e o acolhimento

humanizado. Quando os doentes são atendidos pelo mesmo profissional, a criação de vínculo é favorecida, de modo que os doentes passam a ver esses profissionais como uma referência na atenção à sua saúde. O acompanhamento do doente por esse profissional considerado de referência permite o fortalecimento do vínculo criado, beneficia a participação do doente como protagonista de seu tratamento e facilita a avaliação de problemas encontrados em consultas anteriores, proporcionando assim uma assistência mais eficaz. Estudo realizado mostra que, quando um mesmo profissional atende os doentes, tem mais facilidade em identificar aqueles casos com risco de abandono e voltar atenção especial para esses casos[16,17].

Foi possível identificar que não ter HIV associado a TB também constitui como um fator de proteção ao abandono de tratamento. Nos casos de coinfecção TB/HIV, estudo identificou que realizar o tratamento para ambas as doenças traz impacto significativo, com aumento da carga medicamentosa e efeitos colaterais[14].

Um estudo[18] qualitativo que buscou analisar os motivos que levam os pacientes coinfectados TB-HIV a abandonarem o tratamento da TB identificou que os fatores relacionados aos doentes que contribuem para o abandono são a baixa condição socioeconômica, efeitos adversos dos medicamentos, uso de drogas e pouca motivação pessoal. Além disso, foram identificados fatores relacionados aos serviços de saúde que também contribuem para o abandono de tratamento, como estrutura física, organização do processo de trabalho e acesso.

Por fim, também como fator de proteção ao abandono de tratamento está o fato de o doente não fazer uso de álcool ou drogas. O uso de drogas ilícitas ou lícitas, como o álcool, se apresenta como um mal prognóstico para o tratamento da TB comumente quando não contribuindo para o abandono, gerando atraso e ou prolongamento do tratamento[19]. O uso de drogas e consequente abandono do tratamento podem estar relacionados ao processo concomitante de dependência química que, somado a responsabilidade da tomada de medicações e visitas regulares aos serviços de saúde dificulta a continuidade do tratamento, além de implicar no esquecimento da tomada dos medicamentos e potencialização dos efeitos hepatotóxicos[14].

Através da técnica de autoregressão *Prais-Winsten* para classificação de séries temporais, foi possível observar que a taxa de abandono de tratamento para TB no município

de Ribeirão Preto apresenta tendência crescente no período entre 2006 e 2017, com 1,6% de crescimento anual.

Tendo em vista que a taxa de abandono de tratamento para TB apresenta tendência crescente no município, se fazem necessárias estratégias de educação em saúde a respeito da doença e seu tratamento, visando minimizar estigmas e pré-conceitos errôneos além da conscientização acerca da importância de se realizar o tratamento completo, explicar detalhadamente quanto a longa duração do tratamento e os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos, este empoderamento do paciente os torna corresponsáveis pelo sucesso ou insucesso do tratamento, os motiva a maior adesão e aumenta a chance de desfechos positivos[14].

Com a identificação das áreas quentes e frias para o abandono de tratamento, foi possível confirmar que os aglomerados não se formam de maneira aleatória no espaço, verificando-se que os casos de abandono de tratamento para TB são distribuídos desigualmente no município. Foi identificada uma área quente que engloba as regiões centrais (alto índice de moradores de rua), oeste e norte (regiões com a maior quantidade de aglomerados subnormais no município, coincidindo com áreas com alta concentração de pobreza e condições intermediárias de vida)[7] que, de modo geral, correspondem as áreas com maior vulnerabilidade social e também maior incidência e prevalência de TB, conforme já evidenciado em outros estudos[20,21]. A APS tem papel determinante no quesito de proteção social e equidade, apesar de os distritos apresentarem diferenças quanto a vulnerabilidade social[20].

Também foi possível a identificação de *coldspots* na região leste de Ribeirão Preto (uma das regiões mais valorizadas), assim ressalta-se mais uma vez a distribuição desigual dos casos de TB no município. Essas áreas frias identificadas devem ser analisadas com cautela, pois podem estar indicando subnotificações ou informações mal preenchidas no que diz respeito ao desfecho do tratamento.

Em Ribeirão Preto, todas as unidades básicas de saúde devem fazer a busca ativa de sintomáticos respiratórios. No entanto, após os movimentos de descentralização da atenção ao doente de TB, no município optou-se pelo seu tratamento e acompanhamento junto aos ambulatórios especializados de infectologia. Dessa maneira, após o diagnóstico de TB, o paciente é encaminhado para um desses ambulatórios, onde realizam o acompanhamento

médico e tratamento supervisionado, de acordo com o preconizado pelo Programa Municipal de Controle da Tuberculose[6].

Dessa maneira, o serviço deve ser organizado e ofertado de modo a suprir a demanda daquela área, sendo que, segundo o princípio da equidade, locais com menos oportunidades socais ou com uma população com características socioeconômicas mais vulneráveis, a APS deve-se apresentar de maneira mais forte e efetiva[20].

Para o sucesso do tratamento para TB, as condutas das equipes de saúde pelo cuidado ao doente têm extrema importância, pois, cabe principalmente aos profissionais da saúde o papel educador de esclarecer quaisquer questões que o paciente tenha acerca de sua condição, além de toda informação a respeito do tratamento e sua duração, importância da regularidade e não interrupção no uso das medicações e as consequências possíveis do abandono de tratamento.

Dessa maneira, a determinação de um fluxo organizado visando o diagnóstico precoce e também garantir a continuidade dos cuidados aproxima os usuários do serviço de saúde, fortalecendo o vínculo e agilizando a resolutividade das necessidades de saúde apresentadas[22].

CONCLUSÃO

O uso de ferramentas de análise espacial permitiu a identificação de áreas quentes e frias para o abandono de tratamento para TB, sendo que a adesão ao tratamento é um dos maiores desafios no controle da doença e, nesse sentido, o vínculo do doente com o profissional e também com o serviço de saúde torna-se fundamental.

O estudo também evidencia uma tendência crescente de abandono de tratamento para TB no município, dado que segue direção contrária às políticas direcionadas à eliminação da TB por meio da *End TB Strategy,* assim torna-se necessário a atenção das autoridades sanitárias, haja vista que as políticas e ações não estão sendo efetivas, notadamente no que se refere à conclusão do tratamento, principalmente no que se refere as áreas quentes identificadas no estudo; embora o município possa ter avançado em termos do tempo do

diagnóstico a partir da implementação do teste rápido molecular, ainda há falhas quanto a garantia de seguimento dos pacientes e adesão ao tratamento.

Reforça-se que o envolvimento da comunidade pode ser um mecanismo efetivo para favorecer a conclusão do tratamento, uma vez que conscientizar e educar as populações em risco, envolver família e comunidade como um todo pode melhorar os indicadores do cenário sob estudo.

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. (*2018*). *Global tuberculosis report 2018*. World Health Organization. Disponível em: http://www.who.int/iris/handle/10665/274453
2. Ministério da Saúde (BR). 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 [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf
3. CHIRINOS NEC e MEIRELLES BHS. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Texto Contexto Enferm**; 2011; 20(3):599-406.
4. NUNES C, DUARTE R, VEIGA AM, TAYLOR B. Who are the patients that default tuberculosis treatment? - space matters! Epidemiol Infect. 145(6):1130-1134, 2017.
5. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Mapas: bases e referenciais. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: http://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/cartas. Acesso em 30 de março de 2016.
6. RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/
7. HINO P, VILLA TCS, CUNHA TN, SANTOS CB. Padrões espaciais da tuberculose e sua associação à condição de vida no município de Ribeirão Preto, 2011; 16(12):4795-4802.

8. PRAIS SJ e WINSTEN CB. Trend estimators and serial correlation. Chicago: Cowles Commission; 1954. (CCDP statistics; no.383).
9. ANTUNES JLF e CARDOSO MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos**. Epidemiol. Serv. Saúde**. 2015; 24(3):565-576.
10. GETIS A e ORD JK. The analysis of spatial association by use of distance statistics. **Geographical analysis**. 1992; 24(3):189-206.
11. CALIARI JS e FIGUEIREDO RM. Tuberculosis: patient profile, service flowchart, and nurses opinions**. Acta Paul Enferm.** 2012;25(1):43-7.
12. FURLAN MCR, OLIVEIRA SP, MARCON SS. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose no estado do Paraná. **Acta paul. enferm**. 2012;25(spe1):108-114.
13. SANTOS JN, SALES CMM, PRADO TN, MACIEL EL. Fatores associados à cura no tratamento da tuberculose no estado do Rio de Janeiro, 2011-2014. Epidemiol. Serv. Saude, 27(3):e2017464, 2018
14. FERREIRA MRL, BOMFIM RO, SIQUEIRA TC, ORFÃO NH. Abandonment of tuberculosis treatment: an integrative review. **J Contemp Nurs**, 2018;7(1):63-71.
15. Silva CC da, Andrade MS, Cardoso MD. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. **Epidemiol Serv Saúde**. 2013;22(1):77-85.
16. PONCE MAZ, VENDRAMINI SHF, SANTOS MR, SANTOS MLSG, SCATENA LM, VILLA TCS. Vínculo profissional/doente no tratamento da tuberculose: desempenho da atenção básica em município do interior paulista. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2011;19(5):1222-1229.
17. Gebrezgabiher G, Romha G, Ejeta E, Asebe G, Zemene E, Ameni G. Treatment Outcome of Tuberculosis Patients under Directly Observed Treatment Short Course and Factors Affecting Outcome in Southern Ethiopia: A Five-Year Retrospective Study. PLoS One. 26;11(2):e0150560, 2016.
18. RODRIGUES ILA, MONTEIRO LL, PACHECO RHB, SILVA SED. Abandono do tratamento de tuberculose em co-infectados TB/HIV. **Rev Esc Enferm USP**, 2010;44(2):383-7.

19. SANTOS JÚNIOR GM, SANTOS DO, GIBAUT MAM, BISPO TCF. Tuberculose: adesão ao tratamento e os fatores que desencadeiam em abandono. Revista Enfermagem Contemporânea. 2016;5(2):284-292
20. YAMAMURA M, FREITAS IM, SANTOS-NETO M, CHIARAVALLOTI-NETO F, POPOLIN MAP, ARROYO LH et al. Análise espacial das internações evitáveis por tuberculose em Ribeirão Preto, SP (2006-2012). **Rev. Saúde Pública**, 2016; 50:20.
21. BRUNELLO MEF, CHIARAVALLOTI NETO F, ARCÊNCIO RA, ANDRADE RLP, MAGNABOSCO GT, VILLA TCS. Áreas de vulnerabilidade para co-infecção HIV-aids/TB em Ribeirão Preto, SP. **Rev Saude Publica.** 2011;45(3):556-63.
22. SPAGNOLO LML, TOMBERG JO, VIEIRA DA. GONZALES, RIC. Detecção da tuberculose: fluxo dos sintomáticos respiratórios e resultados alcançados. **Rev Bras Enferm.** 2018;71(5):2692-700.

6.2 ARTIGO 2 – Plos One

Effectiveness and trend forecasting of tuberculosis diagnosis after the introduction of GeneXpert® in a city in south-eastern Brazil

Effectiveness and trend forecasting of tuberculosis after the introduction of GeneXpert®

Thaís Zamboni Berra; Dulce Gomes; Antônio Carlos Vieira Ramos; Yan Mathias Alves; Alexandre Tadashi Inomata Bruce; Luiz Henrique Arroyo; Felipe Lima dos Santos; Ludmilla Leideanne Limirio Souza; Juliane de Almeida Crispim; Ricardo Alexandre Arcêncio

ABSTRACT

Background: To evaluate the effectiveness of a rapid molecular test for the detection of tuberculosis (TB) and to predict the rates of disease in a municipality of Brazil where TB is endemic. **Methods:** An ecological study was carried out in Ribeirão Preto-SP on a population of TB cases notified between 2006 and 2017. Monthly TB incidence rates and the average monthly percentage change (AMPC) were calculated. In order to identify changes in the series, the breakpoint technique was performed; the rates were modelled and predictions of the incidence of TB until 2025 were made. **Results:** AMPC showed a fall of 0.69% per month in TB and human immunodeficiency virus (TB-HIV) co-infection, a fall of 0.01% per month in general and lung TB and a fall of 0.33% per month in extrapulmonary TB. With the breakpoint technique, general and pulmonary TB changed in structure in late 2007, and extrapulmonary TB and TB-HIV co-infection changed in structure after 2014, which is considered the cut-off point. The IMA(3) models were adjusted for general and pulmonary TB and TB-HIV co-infection, and the AR(5) models for extrapulmonary TB, and predictions were performed. **Conclusions:** The rapid molecular test for TB is the method currently recommended by the WHO for the diagnosis of the disease and its main advantage is to provide faster, more accurate results and to already check for drug resistance. It is necessary that professionals encourage the use of this technology in order to optimize the diagnosis so that the treatment

begins as quickly as possible and in an effective way. Only by uniting professionals from all areas with health policies aimed at early case identification and rapid treatment initiation it is possible to break the chain of TB transmission so that its rates decrease and the goals proposed by the WHO are achieved.

Background

Tuberculosis (TB) is a disease that affects millions of people annually. It is classified as one of the most lethal infectious diseases in the world and it is the main cause of death among people diagnosed with HIV (human immunodeficiency virus), with the number of deaths from TB greater than those caused by AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) today[1].

In 2019, the World Health Organization (WHO) estimated that there were ten million new cases of TB in the world, with 56% of these cases being in men, 32% in women and 12% in children under 15 years of age; among those, 8.2% were people living with HIV. It is also estimated that there were 1.4 million deaths from TB and 208,000 deaths due to co-infection by TB and human immunodeficiency virus (TB-HIV). In Brazil, approximately 74,000 new cases were diagnosed in 2019, with more than 13,000 cases of relapse of the disease, and about 500 cases of drug addiction[1].

Regarding the diagnostic technologies available in the Brazilian scenario, it is important to highlight that smear microscopy is the routine test in the Brazilian health system (called Sistema Único de Saúde – SUS), and that a culture test is considered as the gold standard for identifying the disease[2]; however, because of the delay in obtaining results due to the prolonged turnaround time of *Mycobacterium tuberculosis* (on average four to eight weeks) and the high complexity, a culture is rarely used for making decisions related to the treatment of a person affected by the disease[3-4]. In addition, it is worth noting that for the diagnosis of TB, imaging examination, clinical evaluation and histology or cytology can also be considered for cases of extrapulmonary TB.

After almost a century of stagnation regarding TB diagnostic techniques, the WHO, in 2010, approved the use of the GeneXpert® MTB/RIF system to perform rapid molecular testing for TB, which is a molecular method based on the real-time PCR (polymerase chain reaction).

This is an amplification test for nucleic acids which is used to detect the DNA of *M. tuberculosis* and to screen strains that are resistant to rifampicin, one of the main antibiotics used in the treatment of TB[5].

In a survey of the scientific literature conducted in the main databases, no studies were found that assessed the impact of the rapid molecular test for TB for the detection of cases of disease in the routine activities of health teams. However, studies show that the test performed by the GeneXpert® MTB/RIF system is highly sensitive to pulmonary TB (transmissible form of the disease)[6] and is also the most cost-effective[7-9], as it provides faster results without requiring sample treatment or specialized human resources, thus allowing treatment to begin immediately[10]. However, despite this good cost-benefit, it is worth noting that, in general, it is not a technology considered to be low cost, which can be considered a major disadvantage for developing countries.

For this reason, this study aimed to evaluate the effectiveness of GeneXpert® MTB/RIF for the detection of pulmonary TB, extrapulmonary TB and TB-HIV co-infection and to predict the rates of the disease in the coming years if the routine activities of the health teams in a municipality of south-eastern Brazil are maintained.

Methods

Research design and scenario

This was an ecological study[11] carried out in Ribeirão Preto, a municipality in the interior of São Paulo. With regard to the care of people in the municipality with TB, the Basic Health Units (BHSs) are responsible for carrying out active searches for respiratory symptoms, with the collection of sputum smear microscopy and/or X-ray requests. However, the treatment and follow-up of TB cases is performed in specialized outpatient clinics for infectious patients[12].

It is noteworthy that the rapid molecular test for TB in Ribeirão Preto, which involves using the GeneXpert® MTB/RIF system, was implemented and started to be used as a

diagnostic technology for TB in November 2014; this was the cut-off point considered in the study.

Population

The study population consisted of TB cases notified to the Tuberculosis Patient Control System (TBWeb) from 2006 to 2017, which were made available through the Epidemiological Surveillance Division of the Ribeirão Preto Municipal Secretariat.

In the state of São Paulo, a decision has been made to use a single system for the notification and monitoring of people with TB. In TBWeb, which started to be used effectively from 2006, notifications are made online; the main advantage of this system is the uniqueness of each patient's records, and the automatic communication in cases of transfer and hospitalization[13].

Confirmed cases of TB among individuals residing in Ribeirão Preto were considered. Only one record per person was adopted as the selection criterion, with the most current record being selected if there was more than one entry in the system.

The notified TB cases were separated in order to show the differences in the time series for different groups in the municipality: general TB, pulmonary TB, extrapulmonary TB and TB-HIV co-infection.

Analysis plan

Calculation of incidence rates

The monthly incidence rates of TB in the municipality were calculated as the number of cases per month (corrected by the number of days in that month) divided by the corresponding estimated population for the investigation period (2006 to 2017), thus resulting in 144 monthly time observations[14]. Subsequently, the Average Monthly Percentage Change (AMPC) of incidence rates was calculated, identifying, in average percentage terms, any increase or decrease in rates during the study period.

Detection of structural changes

In an analysis of time series, in addition to the usual variability observed over time, the data can also be influenced by various types of event that can cause structural changes. Thus, in order to identify possible changes in the series, the R CRAN package *strucchange* was used[15].

Basically, a y_i series is considered and it is assumed that there are *m* breakpoints in the series, in which the coefficients change from one stable regression relationship to another. There are, therefore, *m + 1* segments in which the regression coefficients are constant and the model can be rewritten as:

$$y_t = x_t^{\tau}\beta_j + u_t \qquad (t = t_j + 1, \dots, t_j, \quad j = 1, \dots, m + 1)$$

with x_t being the vector of the co-variables, β_j (where *j* denotes the segment index) the corresponding regression coefficients, and u_t white noise (that is, an uncorrelated series, with zero mean and constant variance)[16].

Modelling and forecasting future values

To model the TB rates, and to predict their future values, incidence rates smoothed by first-order moving averages were considered, as proposed by Becketti[17], using the model for linear time series called the autoregressive integrated moving average (ARIMA) model. The analysis steps proposed by Box and Jenkins[18] were adapted for the chosen model, based on the data structure itself: Identification, Estimation, Verification and Forecasting.

An ARIMA model (*p, d, q*) allows the variability of a time-related, linear, stationary (*d=D=0*) or non-stationary (otherwise) process to be described.

The letters *p* and *q* represent, respectively, the number of parameters of the autoregressive parts and the moving averages within the period, and the letter *d* represents the degrees of simple differentiation necessary to transform a non-stationary series into a stationary one[19].

An ARIMA model can be written as follows:

$$\Delta(\mathrm{B}^s)\Phi(\mathrm{B})(1-\mathrm{B})^d(1-\mathrm{B}^s)^D T(X_t) = \Psi(\mathrm{B}^s)\Theta(\mathrm{B})Z_t$$

where:

$$\Phi(\mathrm{B}) = 1 - \phi_1\mathrm{B} - \phi_2\mathrm{B}^2 - \cdots - \phi_p\mathrm{B}^p, \Theta(\mathrm{B}) = 1 - \theta_1\mathrm{B} - \theta_2\mathrm{B}^2 - \cdots - \theta_q\mathrm{B}^q$$

are, respectively, the autoregressive and the moving average polynomials. T is the transformation to stabilize the variance, if this is necessary, and Z_t represents the white noise process (a non-correlated process, with zero mean and constant variance).

The KPSS unit root test was performed to determine whether the series was stationary or not, using a significance level of 5%. For a non-stationary series, it is necessary to resort to the usual transformation techniques (Box–Cox and simple differentiations) in order to transform the series into a stationary one and then to determine, through the empirical autocorrelation and partial autocorrelation functions, the p and orders of the ARIMA model.

To estimate the model parameters, the maximum likelihood method was used. For the validation of the model, namely in the analysis of residues, the usual tests of absence of autocorrelation (Portmanteau tests: Ljung–Box and Box–Pierce), randomness (Rank and Turning Point tests), normality (Kolmogorov–Smirnov test) and the t test of average nullity were performed.

It is worth mentioning that the choice of the best model was made taking into account the lowest values of the Akaike information criterion (AIC). Subsequently, data and trend forecasts were made for an eight-year period (2018 to 2025).

A set of tests using the last two years (2016 to 2017) was used to assess the predictive performance of the models. The following measures were considered in order to evaluate this predictive performance: Root Mean Square Error (RMSE), which indicates the difference between the values predicted by a model and the observed values, Mean Absolute Error (MAE), which is a measure of the accuracy of a forecast in the estimation of trends, and Mean Absolute Percentage Error (MAPE), which is the percentage of the predicted values that are incorrect. Forecasts were then made based on the adjusted models for the eight-year period (2018 to 2025).

We have chosen to present possible trajectories for the forecasts, instead of the usual average forecasts (since when the series are stationary or show trends and/or seasonality, the forecasts do not usually tend towards the process average), through a simulation of the adjusted model. Both for the simulation of future trajectories and for the calculation of the respective confidence intervals of the predictions, errors were considered as random variables, normally distributed, with a mean and standard deviation equal to their estimated values.

All of the analyses were performed using the statistical software R Studio® version 3.5.2 (https://rstudio.com).

Ethics approval and consent to participate

In compliance with Resolution 499/2012 of the National Health Council, the study was approved by the Research Ethics Committee of Nursing College of Ribeirão Preto, University of São Paulo under the Certificate of Ethical Appraisal number 87696318.3.0000.5393 issued on April 30, 2019. Consent to participate was not applicable, because the work was performed using secondary data from cases diagnosed with TB and reported on TBWeb.

RESULTS

Between 2006 and 2017, 2259 TB cases were reported in Ribeirão Preto, the majority of which were pulmonary (77.9%). Fig 1 shows the time series of incidence rates per 100,000 inhabitants.

Fig 1. Tuberculosis incidence rates in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017)

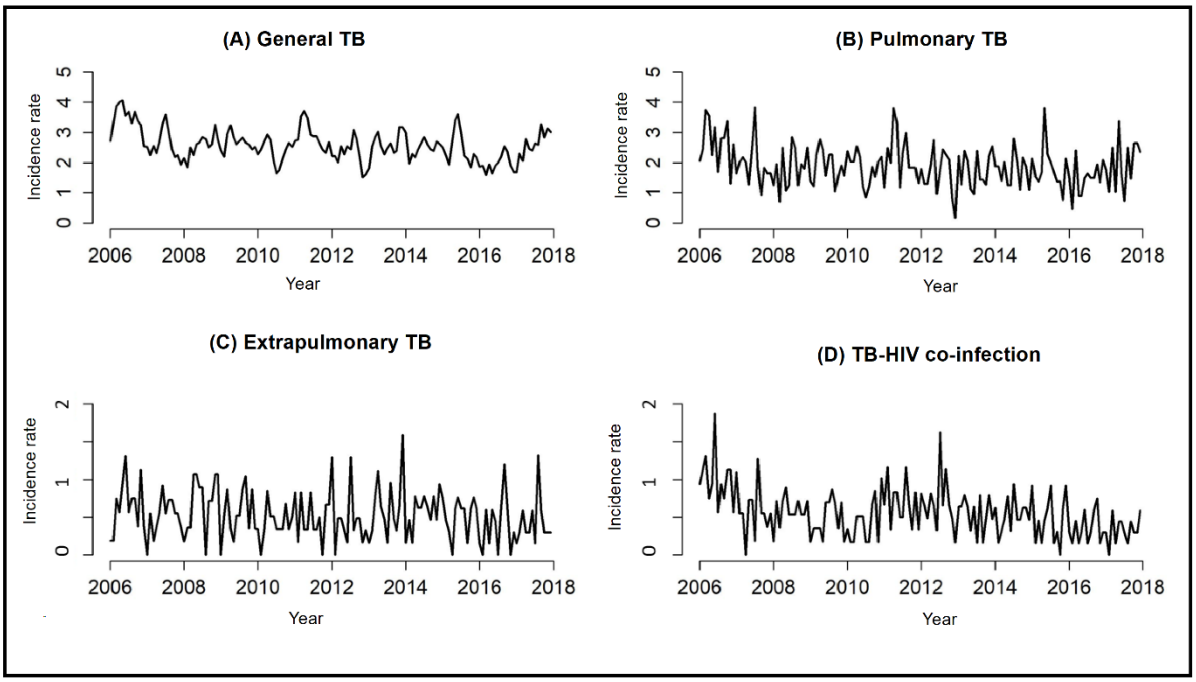


Table 1 shows the frequency of distribution of TB cases grouped by type, the annual rate and the AMPC.

Table 1. Profile of tuberculosis cases according to classification and average monthly percentage variation of rates, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017)

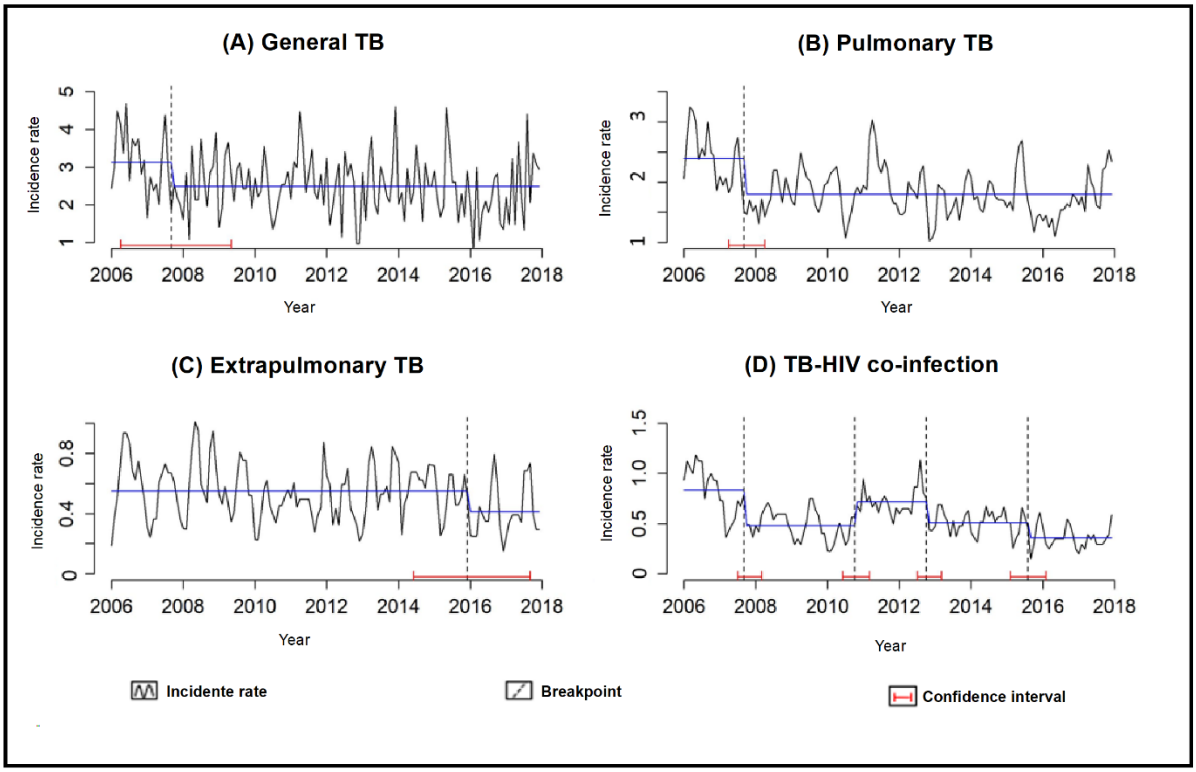
Tuberculosis	Absolute frequency (%)	Annual rate (100,000 inhab.)	Average Monthly Percentage Change (%)
General	2259 (100%)	31.7	-0.01
Pulmonary	1760 (77.9%)	23.2	-0.01
Extrapulmonary	497 (22.0%)	6.4	-0.33
TB-HIV co-infection	510 (22.6%)	6.7	-0.69

Fig 1 shows a decrease in the incidence rate of TB-HIV co-infection, which can be proved through the AMPC, showing a decrease of 0.69% per month, as seen in Table 1. It is

also possible to verify that general and pulmonary TB decreased by 0.01% per month, and that extrapulmonary TB decreased by 0.33% per month, although these reductions are less noticeable when analyzed in Fig 1.

With the breakpoint technique, it is possible to identify the time series structure changes. For general and pulmonary TB, the series structure changed in late 2007, whereas the series for the incidence rates of extrapulmonary TB and TB-HIV co-infection show a break after 2014, which is the cut-off point considered in this study because it marks the beginning of TB diagnosis using the rapid molecular test for TB. Fig 2 shows the breakpoint technique and the various confidence intervals.

Fig 2. Changes in the structure of the time series regarding the incidence rates of tuberculosis in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017)



With the KPSS unit root test, a value of 0.65 was obtained for general TB (the series is non-stationary), 0.65 for pulmonary TB (non-stationary series), 0.37 for extrapulmonary TB

(stationary series) and 1.03 for TB-HIV co-infection (non-stationary series). Thus, it was necessary to use the transformations for the series identified as non-stationary.

For general TB, pulmonary TB and TB-HIV co-infection, the best adjusted models were of ARIMA type (0,1,3), or simply IMA(3). For general TB, only the constant and the coefficient of order three were significant; for pulmonary TB, only the coefficient of order three was significant; and for TB-HIV co-infection, the coefficients of orders two and three were significant. For extrapulmonary TB, the best model found was an ARIMA(5,0,0), or simply the AR(5) model, with all the coefficients being significant, except for the coefficient of order two.

After choosing the best models, we proceeded to analyze the residues. It is possible to observe (Fig 3 and Table 2) that the residues are statistically unrelated and that the remaining assumptions of the models are validated (independent and identically distributed residues, with a normal distribution of zero mean and constant variance), considering a significance level of 5%.

Fig 3. Residue analysis (schedule, ACF and histogram) of the models estimated for the tuberculosis rates, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, 2006-2017.

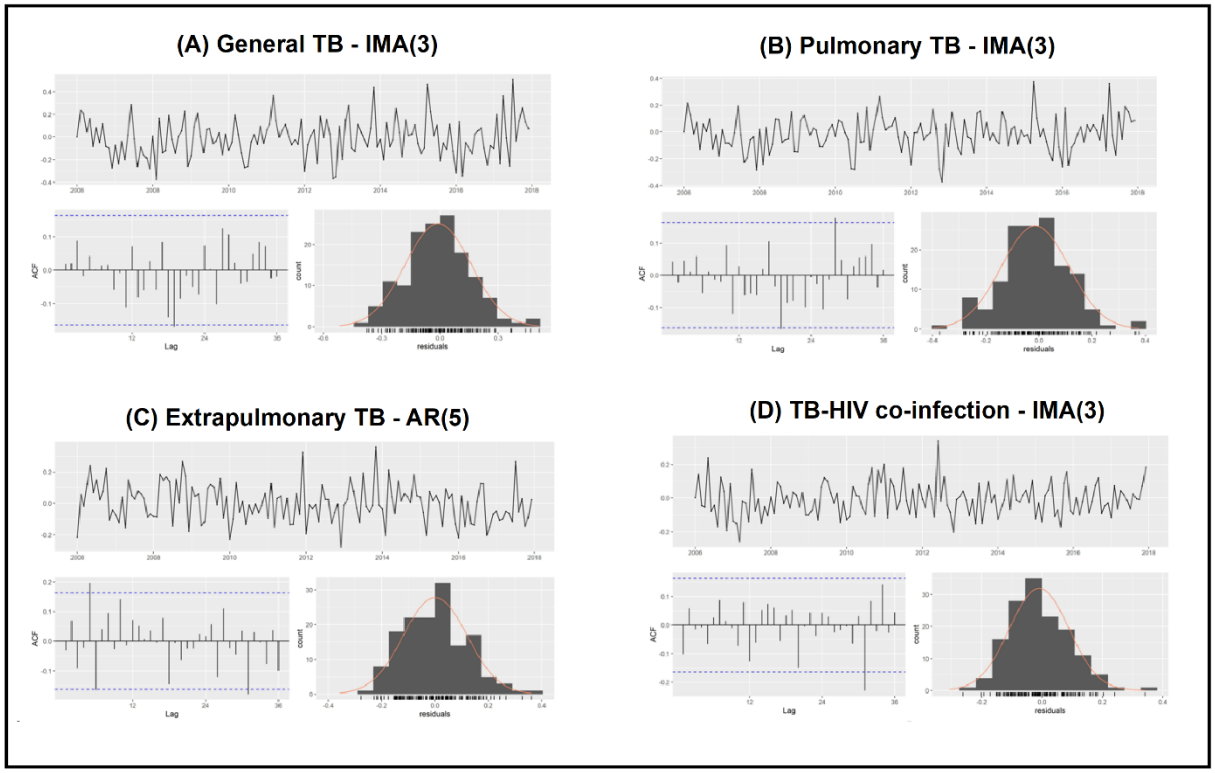


Table 2. Analysis of residues from the temporal modeling of tuberculosis rates, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017).

Test Statistics (p-value)				
Test	**General TB**	**Pulmonary TB**	**Extrapulmonary TB**	**TB-HIV co-infection**
Ljung-Box	0.04 (0.83)	0.24 (0.61)	0.14 (0.70)	1.54 (0.21)
Box-Pierce	0.044 (0.83)	0.24 (0.62)	0.13 (0.70)	1.51 (0.21)
Rank test	0.82 (0.40)	0.82 (0.40)	-2.16 (0.30)	0.97 (0.33)
Turning Point	-0.33 (0.74)	-0.92 (.035)	1.06 (0.28)	0.66 (0.50)
Difference Sign Test	0.14 (0.88)	-0.71 (0.47)	-1.00 (0.31)	-0.71 (0.47)
Bartlett B test	0.45 (0.98)	0.57 (0.90)	0.95 (0.31)	0.76 (0.59)
Kolmogorov – Smirnov	0.04 (0.92)	0.04 (0.96)	0.04 (0.88)	0.06 (0.60)
T test of means	-0.63 (0.52)	-1.32 (0.18)	0.07 (0.94)	-1.10 (0.27)

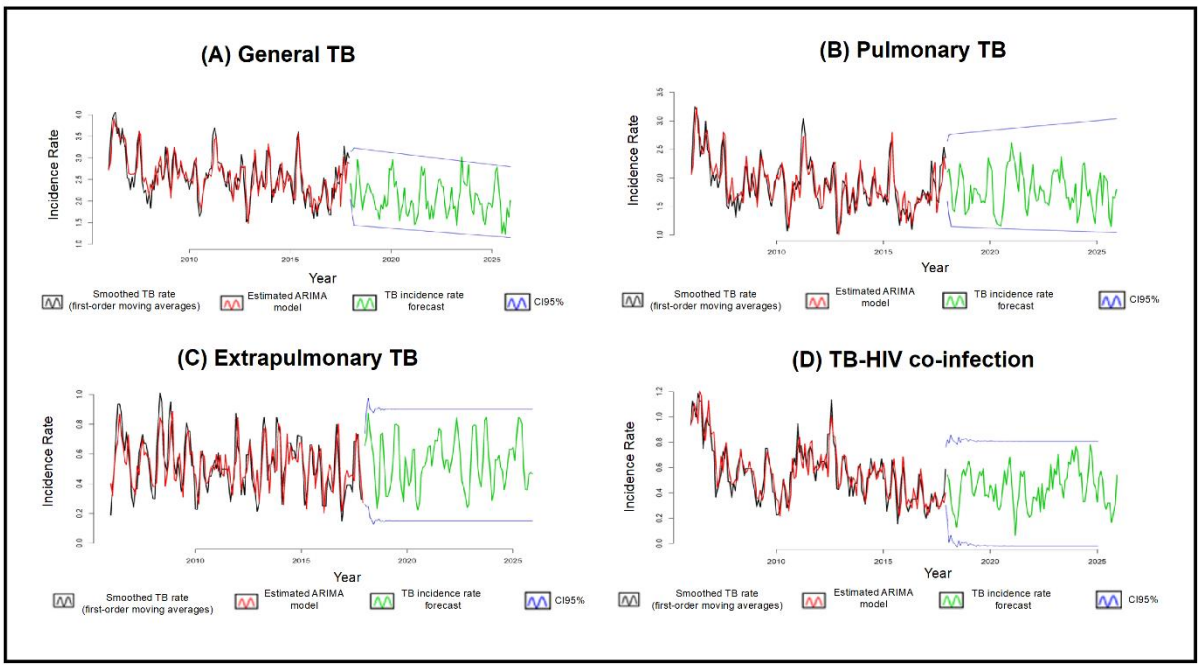
The quality of the forecasts was analyzed by comparison with the subset of tests (years 2016 and 2017) as seen in Table 3.

Table 3. Predictive analysis of the TB incidence according the clinical condition of the cases, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2006-2017)

TB	RMSE	MAE	MAPE
General TB	0.27	0.21	8.5
Pulmonary TB	0.23	0.18	9.81
Extrapulmonary TB	0.11	0.09	19.41
TB-HIV co-infection	0.09	0.07	15.31

Fig 4 shows the final models for the series; it is possible to observe that all of the adjustments are able to capture the variability of all of the series under analysis in a very satisfactory way.

Fig 4. Models adjusted for tuberculosis rates (2006-2017), forecast and respective 95% confidence intervals (2018-2025), Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil



Discussion

The study aimed to assess the effectiveness of GeneXpert® MTB/RIF for the detection of pulmonary TB, extrapulmonary TB and TB-HIV co-infection and to predict the rates of disease in the coming years if the routine activities of health teams in this municipality of south-eastern Brazil are maintained. Among the limitations of the study includes the use of secondary data sources, which can lead to incomplete data or typos.

With the analysis of AMPC (Table 1), it is possible to note that, among the groups analyzed in the present study, TB-HIV co-infection showed the greatest decrease (0.69% per month). This can be explained by the greater sensitivity of the rapid molecular test for TB.

Studies show that for a sputum sample in which sputum smear and culture showed positive results, the sensitivity of the rapid molecular test for TB can vary between 98 and 100%. For cases in which the sputum sample has a negative result and a positive culture, the sensitivity of the rapid molecular test for TB decreases to 57 to 78%. For people with negative clinical examination and who had sputum samples with a positive culture result, the specificity of the rapid molecular test for TB can vary between 91% and 100% [2].

For cases in which the culture result is negative, but the person with suspected TB has a positive clinical examination, the specificity of the rapid molecular test for TB is also about 91% but goes to 100% when the sputum sample it has negative sputum smear and culture and is between 94 and 100% when the sputum sample shows only negative culture [2].

Thus, in view of the findings of the study, in addition to the greater sensitivity of the rapid molecular test for TB, the hypothesis is that this decrease in TB-HIV co-infection rate may be related to the greater adherence of people living with HIV to the antiretroviral therapy or positive changes in drug regimens to decrease viral load; this would result in an increase in the immunity of people living with HIV and, therefore, in preventing *M. tuberculosis* infection [20-22].

With the breakpoint analysis, it was possible to identify that the incidence rates for extrapulmonary TB and TB-HIV co-infection showed a change in the structure of its time series after 2014, which is the cut-off point considered in this study as it marks the beginning of TB diagnosis through the rapid molecular test for TB. This change in the time series may indicate

that, among other factors, the diagnosis using the rapid molecular test for TB might have been responsible for causing this change in TB rates in the municipality due to its greater sensitivity and specificity.

Regarding extrapulmonary TB, a study showed that the positivity rates for histology or cytology, GeneXpert® MTB/RIF and culture were 12.88%, 20.59% and 15.82%, respectively. The sensitivity and specificity of the rapid molecular test for TB were almost the same in the pulmonary and extrapulmonary samples (78.2% and 90.4%) and (79.3% and 90.3%), respectively[23], however it is worth noting that when the culture was used as the gold standard, the sensitivity and specificity of GeneXpert® MTB/RIF were determined for pulmonary and extrapulmonary TB.

According to the literature [5], most of the articles which analyzed the effectiveness of the rapid molecular test for TB used sputum samples; the studies that evaluated extrapulmonary samples showed good test performance, but it is worth noting that the test was more sensitive for sputum samples in most studies.

According to a literature review[5], most of the studies that analyzed the effectiveness of the GeneXpert® MTB/RIF assay used sputum samples and although the studies that evaluated extrapulmonary samples have shown satisfactory results[24-28], but it is important that further studies are carried out with this type of material, as this result may vary according to the number of samples tested, the nature of the different extrapulmonary TB samples and also the specific differences that can be found in the different epidemiological contexts, but despite these biases, it is noteworthy that in most studies carried out the GeneXpert® MTB/RIF system pointed out that it was the most sensitive test for pulmonary TB, the transmissible form of the disease; however, with the current data found in the literature, there is now support for the use of this method in extrapulmonary samples.

Therefore, in view of the above, health professionals have a good scientific basis for recommendig the performance of the rapid molecular test for TB in the GeneXpert® MTB/RIF system for suspected cases of extrapulmonary TB, although other diagnostic tests must also be used to confirm diagnosis accurately.

Another study showed that, in samples of urine and bone or joint fluid and tissue, the rapid molecular test was sensitive (more than 80%), meaning that it has a low chance of resulting in a false positive. In cerebrospinal fluid, pleural fluid and peritoneal fluid, the rapid molecular test was highly specific (98% or more), with a low chance of resulting in a false negative[29]; however, it is worth noting that studies have not shown good efficacy with the GeneXpert® assay in samples of pleural fluid[5;30-32].

Therefore, although there are other techniques for detecting extrapulmonary TB, such as histopathology, the use of the rapid molecular test performed using the GeneXpert® MTB/RIF system is safe and has high sensitivity and specificity when compared to the usual tests.

Across the world, the most commonly used tests for the diagnosis of TB are the sputum smear and sputum culture tests (only for pulmonary TB, in cases of extrapulmonary TB, diagnostic tests are performed with other materials). As it is simpler, faster and less costly, smear microscopy ends up being more commonly used as a routine test by health systems, but it is worth mentioning that it has low sensitivity, especially in cases with low bacillary load[33-34].

The sensitivity of the culture varied between 70% and 90% when the sample of the material was correctly collected, stored and all procedures for carrying out the test were correctly followed by the responsible professional, using a work-intensive method that requires qualified professionals for the examination to be carried out accurately and reliably. It takes about 14 to 60 days to get a result with this technique and due to the long period required to reach a diagnosis, culture is rarely used to make decisions regarding the treatment of a person with TB[33-34] . It is worth mentioning that the most used culture media are solids, but liquid culture performed in an automated system has advantages.

According to the Brazilian report of the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC), for the automated liquid culture, the average proportion of mycobacterial detection obtained was 82% (95% CI, 71% to 90%), and 65% (95% CI 51% to 77%) for culture in solid medium. The average time for detection by the automated liquid culture system was 14 days and for solid culture it was 28 days. Regarding the sensitivity test performed in the automated liquid culture system, in general, a high level of agreement with

the method of proportions in solid culture (>90%) was identified. Thus, the use of automated systems could increase the coverage of testing across the country, constituting an important strategy for the diagnosis and control of TB[35].

Still regarding liquid culture, a review study found that the highest sensitivities and negative predictive values were shown by the MGIT-960 System when used alone or in combination with the Lowenstein-Jensen method, with the combined media showing better sensitivity as well as obtaining satisfactory results in the detection of non-tuberculous mycobacteria. The greater specificity and positive predictive values were shown by the Lowenstein-Jensen method alone, which did not produce false positives[36].

In another study carried out in a laboratory in South Africa[37], results point to the high cost of MGIT-960 and its cost-benefit must be carefully evaluated taking into account its sensitivity and high probability of cross contamination, as was also reported in another study[38] that compared solid and liquid media for culture.

It is possible to conclude that the MGIT-960 has a better performance regarding sensitivity, while the Lowenstein-Jensen method has greater specificity; the MGIT-960 system can provide a better isolation rate of mycobacteria from sputum samples from people suspected of having pulmonary TB when compared to culture in a solid medium (Lowenstein-Jensen)[39-41]. Therefore, in accordance with current international guidelines, a combination of solid and liquid media is recommended, so that the number of positive findings can be significantly increased.

Returning to the rapid molecular test for TB performed using the GeneXpert® system, its main advantages are that the result can be released within two hours and will already indicate whether the patient is resistant or sensitive to rifampicin[42]. Thus, it is possible that the incorporation of the GeneXpert® system into the Brazilian health system may be related to changes in disease rates since more people may be diagnosed due to the high sensitivity, specificity and rapid time of diagnosis of the GeneXpert® system when compared to the usual tests and, therefore, it could also be responsible for a consequent change in the structure of the analyzed time series, since any change in the indexes (be it rate or number of cases) alters its history series over time.

Using the Box–Jenkins[18] methodology, a well-estimated model that provides adequate forecasts, can be a very useful tool to assist with decision-making by both public managers and society[43]. From the adjustment of the models, it was possible to verify and make forecasts for the TB rates in Ribeirão Preto; although the estimates indicate a slight decrease, TB will continue to be a serious public health problem.

Considered a priority by the Brazilian government since 2003, TB has been the subject of several national agreements and has been made a priority of the National Tuberculosis Control Program (NTCP). There has been an increase in the detection of cases through the strengthening of the primary health care services system[44-45].

According to the TB diagnosis algorithm recommended by the Ministry of Health, all new suspected cases of pulmonary TB must be tested using a rapid molecular test. If both MTB and resistance to rifampicin are detected, another confirmatory rapid molecular test should be performed, combined with a culture test and drug susceptibility test, and the patient should be referred for specialist attention. If rifampicin-sensitive MTB is detected, treatment with the basic TB regimen is started, but in addition, culture and sensitivity testing must be performed to check resistance to other drugs used in the treatment[4].

The rapid molecular test for TB performed by the GeneXpert® MTB/RIF system has several positive points when compared to classic methods for TB diagnosis; however, further studies will improve the understanding of this test and contribute to the diagnosis of TB.

In the scenario under investigation, the tests are being carried out with the new systems called GeneXpert® Ultra and GeneXpert® Omni, which are evolutions of the GeneXpert® system used in Brazil and which have been shown to be more sensitive and specific; these may have relevant implications for the health services system and an impact on disease rates, as identified in the present study. However, it is important to understand the changes or impacts that occurred in the epidemiological indicators and health services with the diagnosis of TB being made through the rapid molecular test and its progression [46-48].

The study provides advances in knowledge as it presents the impact of rapid molecular testing for TB on routine health services, and it is important to note that studies of this design

are able to support decisions about the maintenance and/or sustainability of technologies in a real, uncontrolled context.

Conclusions

The rapid molecular test for TB performed by the GeneXpert® MTB/RIF system is the method currently recommended by the Ministry of Health for the diagnosis of TB. Its main advantage is that it gives a faster and more accurate diagnosis when compared to other classic diagnostic methods, such as smear microscopy and culture tests.

It is necessary for managers responsible for the Tuberculosis Control Programs to encourage professionals who deal with people suspected or diagnosed with TB to comply with the algorithm recommended by the WHO in order to optimize the diagnosis so that the technologies are used correctly, meaning that a more accurate diagnosis is carried out so that the treatment can start as quickly as possible and correctly, taking into account whether the identified strain is resistant to the drugs used or not. Only by uniting professionals from all areas with health policies aimed at early case identification and rapid treatment initiation is it possible to break the chain of TB transmission so that its rates decrease and the goals proposed by the WHO are achieved.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

Municipal Health Secretariat of Ribeirão Preto

Municipal Tuberculosis Control Program of Ribeirão Preto

References

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Accessed: January 11, 2021. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2011. Accessed: May 28, 2020. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_16.pdf
3. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert(®) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? Expert Rev Mol Diagn 2010; 10(7):937-46. Accessed: May 28, 2020. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erm.10.67
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2019. Accessed: May 28, 2020. Available from: https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf
5. Lima TM, Belotti NCU, Nardi SMT, Pedro HSP. GeneXpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis. Rev Pan-Amaz Saude 2017; 8(2):67-78. Accessed: May 28, 2020. Available from: http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v8n2/2176-6223-rpas-8-02-00065.pdf
6. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF Assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Ver 2014;2014(1):CD009593. Accessed: May 28, 2020. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24448973/
7. Vassal A, Van Kampen S, Sohn H, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis. PLoS Medicine 2011; 8(11):e1001120. Accessed: May 28, 2020. Available from: https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1001120&type=printable

8. Menzies NA, Cohen T, Lin HH, Murray M, Salomon JA. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation PLoS Med 2012; 9(11). Accessed: May 28, 2020. Available from: https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001347
9. Choi HM, Miele K, Dowdy D, Shah M. Cost-effectiveness of Xpert® MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17(10):1328-35. Accessed: May 28, 2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891798/pdf/nihms-540365.pdf
10. Cepheid. Sunnyvale (CA): Cepheid. The New GeneXpert® System. New Systems. Same game-changing performance. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://pdf.medicalexpo.com/pdf/cepheid/new-genexpert/67984-218969.html
11. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods. John Wiley & Sons, 1982.
12. Ribeirão Preto. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/pdf/programas124.pdf
13. Galesi VMN. Data on tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil. Rev Saúde Pública 2007;41(1):121. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/carta.pdf
14. Antunes JLF, Cardoso MRA. Using time series analysis in epidemiological studies. Epidemiol Serv Saúde 2015; 24(3):565-576. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00565.pdf
15. Zeileis A, Leisch F, Hornik K, Kleiber C, Hansen B, Merkle EC. Package 'strucchange'. CRAN repository 2019. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://cran.r-project.org/web/packages/strucchange/strucchange.pdf
16. Zeileis A, Kleiber C, Kramer W, Hornik K. Testing and dating of structural changes in practice. Computational Statistics & Data Analysis 2003; 44(1–2):109-123. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167947303000306
17. Becketti S. Introduction to Time Series using Stata. College Station: Stata Press, 2013.

18. Box GEP, Jenkins GM. Time Series Analysis, Forecasting and Control. San Francisco: Holden-Day, Inc., 1970.
19. Brockwell PJ, Davis RA. Introduction to Time Series and Forecasting. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
20. Souza HC, Mota MR, Alves AR, et al. Analysis of compliance to antiretroviral treatment among patients with HIV/AIDS. Rev Bras Enferm 2019;72(5):1295-303. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/reben/v72n5/0034-7167-reben-72-05-1295.pdf
21. Costa JO, Ceccato MGB, Silveira MR, Bonolo PF, Reis EA, Acurcio FA. Effectiveness of antiretroviral therapy in the single-tablet regimen era. Rev Saude Publica 2018;52:87. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v52/0034-8910-rsp-52-87872018052000399.pdf
22. Seidl EMF, Melchiades A, Farias V, Brito A. Persons living with HIV/AIDS: factors associated with adherence to antiretroviral treatment. Cad Saúde Pública 2007;23(10):2305-2316. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/csp/v23n10/06.pdf
23. Mechal Y, Neaissa E, El Mrimar N, Benlahlou Y, Bssaibis F, Zegmout A et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. BMC Infectious Diseases 2019;29(1069). Accessed: January 11, 2021. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4687-7
24. Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, Courcol R, Lemaître N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory and nonrespiratory specimens. J Clin Microbiol. 2011;49(5):1772-6. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122654/
25. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? J Clin Microbiol. 2011;49(7):2540-5. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147857/

26. Patel VB, Theron G, Lenders L, Matinyena B, Connolly C, Singh R, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: a prospective study. PLoS Med. 201310(10): e1001536. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001536

27. Sekadde MP, Wobudeya E, Joloba ML, Ssengooba W, Kisembo H, Bakeera-Kitaka S, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in Uganda: a cross-sectional diagnostic study. BMC Infect Dis. 2013;13(133):1-8. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602671/

28. Vallejo V P, Rodríguez D JC, Searle M A, Farga C V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir. 2015;31(2):127-31. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v31n2/art10.pdf

29. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG et al. Xpert® MTB/RIF test for diagnosing extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;8(CD012768). Accessed: January 11, 2021. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012768.pub2/epdf/abstract

30. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic performance of Xpert MTB/RIF in tuberculous pleural effusion: Systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol 2016;54(4):1133-6. Accessed: February 22, 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818675/

31. Rufai SB, Singh A, Kumar P, Singh J, Singh S. Performance of Xpert MTB/RIF assay in diagnosis of pleural tuberculosis by use of pleural fluid samples. J Clin Microbiol 2015;53(11):3636-8. Accessed: February 22, 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311855/

32. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review

and meta-analysis. Eur Respir J 2014;44(2):435-46. Accessed: February 22, 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696113/

33. Malacerne J, Heirich AS, Cunha EAT, Kolte IV, Souza-Santos R, Basta PC. Desempenho de testes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em populações indígenas no Brasil: a contribuição do Teste Rápido Molecular. J Bras Pneumol. 2019;45(2):e20180185. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v45n2/pt_1806-3713-jbpneu-45-02-e20180185.pdf
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigil6ancia em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias; 2008. Accessed: May 28, 2020, Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf
35. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose. Brasília-DF, 2020. Accessed: February 22, 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_CulturaLiquida_Tuberculose_18_2020.pdf
36. Rageade F, Picot N, Blanc-Michaud A, Chatellier S, Mirande C, Fortin E et al. Performance of solid and liquid culture media for the detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical materials: meta-analysis of recent studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:867–870. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10096-014-2105-z.pdf
37. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, Ndibongo B, Van Zyl A, Muirhead D et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(8):1024–1031. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://ghdonline.org/uploads/Chihota_IJTLD_2010_Liquid_culture_vs_solid_media_South_Africa.pdf

38. Phillips PPJ, Mendel CM, Nunn AJ, McHugh TD, Crook AM, Hunt R et al. A comparison of liquid and solid culture for determining relapse and durable cure in phase III TB trials for new regimens. BMC Medicine. 2017;15:207. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-017-0955-9.pdf
39. Zhao P, Yu Q, Chen L, Zhang M. Evaluation of a liquid culture system in the detection of mycobacteria at an antituberculosis institution in China; A retrospective study. J Int Med Res. 2016;44(5):1055–1060. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536555/
40. Mathewos B, Kebede N, Kassa T, Mihret A, Getahun M. Characterization of mycobacterium isolates from pulmomary tuberculosis suspected cases visiting Tuberculosis Reference Laboratory at Ethiopian Health and Nutrition Research Institute, Addis Ababa Ethiopia: a cross sectional study. Asian Pac J Trop Med. 2015;8(1):35-40. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562020/
41. Feyzioglu B, Dogan M, Sanli OO, Ozdemir M, Baykan M. Comparison of the performance of TK system with LJ and MGIT methods in the diagnosis of tuberculosis. Int J Clin Exp Med. 2014;7(4):1084–1088. Accessed: March 30, 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057865/
42. Kritski A, Andrade KB, Galliez RM, et al. Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2018;51(1):2-6. Accessed: May 28, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v51n1/1678-9849-rsbmt-51-01-2.pdf
43. Scheffer D, Souza AM, Zanini RR. Utilização de Modelos ARIMA para previsão da arrecadação de ICMS do Estado do Rio Grande do Sul. Blucher Proceedings 2014;1(1). Accessed: May 29, 2020, Available from: http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/marineengineeringproceedings/spolm2014/127111.pdf
44. World Health Organization (WHO). Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Geneva: WHO, 2013. Accessed: May 28, 2020, Available from:http://www.who.int/iris/bitstream/10665/112659/http://apps.who.int//iris/bitstream/10665/112659/1/WHO_HTM_TB_2013.14_eng.pdf?ua=1

45. Clementino FS, Marcolino EC, Gomes LB, Guerreiro JV, Miranda FAN. Tuberculosis control actions: analysis based on the access and primary health care quality improvement program. Texto e contexto 2016; 25(4). Accessed: May 29, 2020, Available from: https://www.scielo.br/pdf/tce/v25n4/0104-0707-tce-25-04-4660015.pdf
46. García-Basteiro AL, DiNardo A, Saavedra B, Silva DR, Palmero D, Gegia M et al. Point of care diagnostics for tuberculosis. Pulmonol 2018;24(2):73-85. Accessed: February 23, 2021. Available from: https://www.journalpulmonology.org/en-pdf-S2173511517301835
47. Opota O, Zakham F, Mazza-Stalder J, Nicod L, Greub G, Jaton K. Added value of Xpert MTB/RIF ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a low-prevalence setting. J Clin Microbiol 2019;57(2):e01717-18. Accessed: February 23, 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541937/
48. Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, Jaton K. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. Clin Microbiol Infect 2019;25(11):1370-1376. Accessed: February 23, 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928564/

6.3 ARTIGO 3 – Revista Latino-Americana de Enfermagem

Impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose: tendências temporais e territórios vulneráveis

Thaís Zamboni Berra, Alexandre Tadashi Inomata Bruce, Yan Mathias Alves, Antônio Carlos Vieira Ramos, Clóvis Luciano Giacomet, Ricardo Alexandre Arcêncio

Objetivo: avaliar o impacto do teste rápido molecular na detecção da tuberculose, analisar a tendência temporal do evento e identificar territórios vulneráveis em município brasileiro. Método: estudo ecológico realizado em Ribeirão Preto, município considerado prioritário no controle da tuberculose devido ao elevado número de casos. Para classificar a tendência temporal foi utilizado o método de Prais-Winsten e a Série Temporal Interrompida para identificar mudanças na incidência da doença. Aplicou-se a análise de intensidade de *Kernel* para a identificação de áreas vulneráveis. Resultados: a tendência temporal da tuberculose apresentou decréscimo de 18,1%/ano e de 6,9%/ano para em menores de 15 anos. O Distrito Norte apresentou decréscimo de 6,67%/ano e o distrito Leste crescimento de 17,5%/ano na incidência de tuberculose. A tuberculose resistente, após a implementação do Teste Rápido Molecular, apresentou aumento de 0,6% por ano. Os distritos Sul e Oeste apresentaram maior densidade de casos, com variação de 45 a 79 casos de tuberculose/km². Conclusão: apesar da tuberculose resistente não ser um problema no cenário, o estudo evidenciou um crescimento na sua incidência, o que o coloca em estado de alerta. O uso da análise espacial possibilitou a identificação das áreas prioritárias, colocando-as em evidência para ações de vigilância em saúde.

Introdução

A tuberculose (TB), doença transmissível, é uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo e a principal causa de morte por um único agente infeccioso. Estima-se que aproximadamente um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e em risco de desenvolver a doença[(1)].

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2018 houve aproximadamente 10 milhões de casos novos no mundo, número que vem se mantendo nos últimos anos, sendo

57% desses casos homens, 32% mulheres e 11% menores de 15 anos. Nesse mesmo ano, estima-se ainda que ocorreram 1,2 milhão de óbitos por tuberculose e 251 mil mortes por coinfecção de tuberculose e *Human Immunodeficiency Virus* (TB-HIV)[1].

O Brasil ocupa a 20ª posição entre os 30 países que concentram 90% da carga mundial de tuberculose. Em 2018, foram registrados mais de 73 mil casos novos no país, indicando um coeficiente de detecção de 35,0 casos/100 mil habitantes, 13.610 casos de retratamentos de tuberculose e pouco mais de 500 casos novos de droga resistência[2].

De modo geral, entre os anos de 2009, quando a incidência era de 38,3 casos/100 mil habitantes, a 2018, foi possível observar uma queda média anual de cerca de 1% na taxa de incidência de tuberculose no país; porém, é válido destacar que a incidência da doença sofreu um aumento entre os anos de 2017 e 2018, quando comparada aos anos de 2014 a 2016[3]. A taxa de mortalidade no mesmo período foi de 2,2 casos/100 mil habitantes[3].

Diante das limitações dos testes convencionais para o diagnóstico, surgiu o Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB) realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF, utilizado para a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* e resistência à rifampicina[4]. Esse sistema foi recomendado pela Organização Mundial da Saúde em 2010[4], sendo incorporado por vários sistemas de saúde e pela maioria dos países latino-americanos para o diagnóstico da tuberculose. No Brasil, o teste foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2013 e a incorporação no SUS ocorreu no mesmo ano, com a aquisição de 160 equipamentos distribuídos pelo território[4].

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em amostras em que a sensibilidade da baciloscopia foi de 65%, o TRM-TB apresentou sensibilidade de 88%, aumentando a detecção de tuberculose em 23%. A Organização Mundial da Saúde recomenda a realização de pesquisas operacionais que objetivem avaliar as contribuições do TRM-TB aos sistemas de saúde como gastos, impacto para o paciente e sociedade[5-7], porém não foram encontrados estudos na literatura que buscaram avaliar o impacto do TRM-TB na detecção dos casos de tuberculose em circunstâncias normais das atividades de serviços de saúde.

O estudo tem por objetivo avaliar o impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose, analisar a tendência temporal do evento e identificar territórios vulneráveis em município brasileiro.

Método

Estudo ecológico[8] realizado em Ribeirão Preto, localizado a 314 quilômetros (km) da capital do estado de São Paulo, que possui área aproximada de 650 km² e densidade demográfica de 995,3 hab/km²[9]. Destaca-se que a cidade de Ribeirão Preto foi selecionada como cenário para o estudo por ser considerada um dos municípios prioritários, devido ao elevado número de casos de tuberculose.

Referente à rede assistencial de atenção à saúde, Ribeirão Preto é dividida em cinco Distritais de Saúde de acordo com sua localização, sendo Norte, Sul, Leste, Oeste e Central, totalizando 49 estabelecimentos de Atenção Primária à Saúde (APS), que consistem em cinco Unidades Básicas Distritais de Saúde (UBDS), 18 Unidades Saúde da Família (USF) e 26 Unidades Básicas de Saúde (UBS)[10].

Quanto à atenção ao doente de tuberculose no município, as UBS são responsáveis por realizar a busca ativa de sintomáticos respiratórios, realizar a coleta de baciloscopia e/ou solicitação de raio-x[11]. O tratamento e o acompanhamento dos casos de tuberculose são realizados nos ambulatórios especializados de infectologia, não ocorrendo de maneira descentralizada no município[11].

A população do estudo foi constituída pelos casos de tuberculose notificados no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWeb), que consiste em um sistema *online* no qual os gestores de saúde municipais realizam a notificação dos casos de tuberculose. A coleta de dados foi realizada mediante aprovação da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, junto ao Programa Municipal de Controle da Tuberculose.

Como critérios de inclusão, foram considerados todos os casos de tuberculose confirmados e notificados entre os anos de 2006 a 2017, residentes de Ribeirão Preto e, no caso de duplicidade nos registros, considerou-se apenas o registro mais atual. Também foram excluídas as pessoas cujo diagnóstico foi realizado em outro munícipio.

Os casos de tuberculose foram separados com a finalidade de verificar o comportamento da série temporal em diferentes grupos, mas vale destacar que o mesmo caso pode estar inserido em mais de um grupo de acordo com a característica apresentada: tuberculose geral no município (todos os casos), tuberculose pulmonar, tuberculose resistente, tuberculose em crianças (menores de 15 anos), tuberculose extrapulmonar e coinfecção TB-HIV.

Em relação ao plano de análise, vale destacar que séries temporais são caracterizadas como um conjunto de observações obtidas de maneira sequencial ao longo do tempo[12]. Desse modo, primeiramente foi realizado o cálculo da taxa de incidência anual dos grupos de tuberculose e também dos casos notificados agrupados por regiões administrativas do município, considerando no numerador o número de casos, no denominador a população e fator de multiplicação por 100.000 habitantes. Em seguida, as taxas foram logaritmizadas (log10) de modo a diminuir a amplitude dos dados, utilizando o *Microsoft Office Professional Plus* 2016 através do *Excel*[12].

O método de autorregressão Prais-Winsten foi realizado através do *software* STATA versão 14, para classificar a tendência temporal dos grupos e das regiões em crescente, decrescente ou estacionária no período em estudo. Para os casos em que a tendência temporal foi classificada como crescente ou decrescente, foi calculada a porcentagem de variação anual (APC – *Annual percent* change) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95)[12].

A Série Temporal Interrompida (STI) é descrita como a mais efetiva técnica para avaliar o impacto de uma intervenção, sendo que dois parâmetros definem cada segmento da série: nível e tendência[13]. O nível é considerado como o valor inicial da série em cada segmento e a tendência é a mudança percentual dos valores ao longo do período compreendido pelo segmento[12-13].

O objetivo dessa técnica é avaliar se quando ocorre uma intervenção há impacto imediato (mudança de nível) e/ou impacto progressivo (mudança de tendência) nos valores da série[12-13]. O *software* utilizado para essa análise também foi o STATA versão 14. As taxas de incidência foram calculadas mês a mês e foi chamado de “intervenção” o nível e de “pós-intervenção” o impacto progressivo da implementação do TRM-TB.

O diagnóstico da tuberculose em Ribeirão Preto era realizado por meio de baciloscopia de escarro e cultura. Em novembro de 2014, por recomendação do Ministério da Saúde, iniciou-se o diagnóstico da doença nos municípios prioritários através do TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF[14], que é um teste automatizado, simples, rápido e de fácil execução nos laboratórios.

Portanto, o ano de 2014 foi o ponto de corte considerado no estudo, de modo a verificar se, após a implementação do diagnóstico de tuberculose por meio desse novo teste, houve alteração da incidência de tuberculose no município estudado.

Na etapa de análise espacial do estudo, primeiramente com o objetivo de verificar dependência espacial dos eventos analisados, foi realizado o Índice de Moran Global (IMG) utilizando o *software* ArcGis versão 10.5, baseado na estatística inferencial, cuja hipótese nula afirma que o evento está distribuído aleatoriamente no espaço, ou seja, não há dependência espacial. Se o resultado for estatisticamente significativo ($p<0,05$), aceita-se a hipótese alternativa que indica dependência espacial dos eventos analisados. Em termos numéricos, o IMG pode variar entre -1 a +1 sendo que os valores negativos indicam a existência de autocorrelação inversa e os positivos de correlação direta[15].

Em seguida, as coordenadas geográficas (latitude e longitude) dos casos de tuberculose foram obtidas através da ferramenta *Google Earth Pro* e o georreferenciamento foi realizado por meio do *software* ArcGis versão 10.5, sendo utilizado o setor censitário do município como unidade de análise. O mesmo procedimento foi realizado para as 49 unidades de saúde do município.

Posteriormente, foi realizada a análise de densidade de pontos definida como estimador de intensidade de Kernel, que consiste em um método de interpolação exploratória baseado na definição de áreas circulares de influência em torno de pontos de ocorrências de um fenômeno, gerando uma superfície de densidade para a identificação de áreas vulneráveis[16-18].

O estimador de Kernel tem como parâmetros básicos o raio de influência, que define a vizinhança do ponto a ser interpolado e controla o grau de alisamento da superfície gerada e uma função de estimação com propriedades de suavização do fenômeno.

Dessa forma, o estimador de Kernel é muito útil para fornecer uma visão geral da distribuição dos pontos amostrais, assim como é um indicativo da ocorrência de *clusters*[17-18]. Dessa maneira, os mapas temáticos da distribuição da densidade dos casos de tuberculose pulmonar, tuberculose resistente, tuberculose em crianças, tuberculose extrapulmonar, coinfecção TB-HIV e tuberculose geral no município, foram gerados no *software* ArcGIS 10.5.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, tendo o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 87696318.3.0000.5393 e nº de protocolo: 3.294.221.

Resultados

Entre os anos de 2006 e 2017 foram notificados 2259 casos de tuberculose em Ribeirão Preto, sendo 1760 casos (77,9%) de tuberculose do tipo pulmonar, 19 casos (0,8%) de tuberculose resistente, 98 casos (4,3%) de tuberculose em menores de 15 anos (crianças), 497 casos (22%) de tuberculose do tipo extrapulmonar e 510 casos (22,6%) de coinfecção TB-HIV.

A tendência temporal da tuberculose no município foi classificada como decrescente, com decréscimo de 18,1% ao ano (IC95%= -1,14 a -32,23) e também decrescente para a tuberculose em crianças (menores de 15 anos), com decréscimo de 6,9% ao ano (IC95%= -0,45 a -10,87). Quanto às formas de tuberculose pulmonar, resistente, extrapulmonar e coinfecção TB-HIV tiveram as tendências temporais classificadas como estacionárias, conforme evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1 - Tendência temporal da incidência de tuberculose. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)

Variáveis	Coeficiente (IC95%)*	Tendência	APC† (IC95%)*
Tuberculose geral	-0.087 (-0.169 ; -0.005)	Decrescente	-18.1% (-1.14 ; -32,23)
Tuberculose Pulmonar	0.001 (-0.005 ; 0.007)	Estacionário	-
Tuberculose resistente	0.024 (-0.034 ; 0.083)	Estacionário	-
Tuberculose em crianças	-0.029 (-0.055 ; -0.002)	Decrescente	-6.9% (-0,45 ; -10,87)

(Continua)

(Continuação)

Variáveis	Coeficiente (IC95%)*	Tendência	APC† (IC95%)*
Tuberculose extrapulmonar	0.002 (-0.016 ; 0.021)	Estacionário	-
Coinfecção TB-HIV‡	-0.016 (-0.041 ; 0.008)	Estacionário	-

*IC95% = Intervalo de Confiança de 95%; †APC = *Annual Percent Change;* ‡Coinfecção TB-HIV = coinfecção tuberculose e *Human Immunodeficiency Virus*

No agrupamento por regiões administrativas, foram notificados no período em estudo 554 casos de tuberculose no distrito Norte, 441 casos no distrito Sul, 311 casos no distrito Leste, 599 casos no distrito Oeste e 354 casos no distrito Central. A tendência temporal da incidência de tuberculose no Distrito Norte apresentou-se decrescente, com uma queda de -6,67% ao ano (IC95%: -2,27 a -10,66), e o Distrito Leste apresentou tendência crescente de 17,4% ao ano (IC95%: 6,90 a 28,82). Já os Distritos Sul, Oeste e Central apresentaram tendência estacionária.

Tabela 2 - Tendência temporal da incidência de tuberculose segundo Distritos Sanitários. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017).

Variáveis	Coeficiente (IC95%)*	Tendência	APC† (IC95) *
Norte	-0,03 (-0,01 a -0,04)	Decrescente	-6.67% (-2,27 a -10,66)
Sul	-0,01 (-0,03 a 0,03)	Estacionário	--
Leste	-0,07 (0,02 a 0,11)	Crescente	17,4% (6,90 a 28,82)

(Continua)

(Continuação)

Variáveis	Coeficiente (IC95%)*	Tendência	APC† (IC95) *
Oeste	-0,04 (-0,11 a 0,03)	Estacionário	--
Central	0,07 (-0,08 a 0,22)	Estacionário	--

*IC95% = Intervalo de Confiança de 95%; †APC = *Annual Percent Change*

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos pela técnica de Série Temporal Interrompida. Na análise não se observou mudança de nível com a implementação do TRM-TB no município em relação à tuberculose geral, pulmonar, em crianças, extrapulmonar e coinfecção TB-HIV; todavia, uma mudança é observada na tendência temporal da tuberculose resistente, sendo classificada como crescente no período pós-intervenção, ou seja, após a implementação do TRM-TB pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF houve um aumento de 0.6% ao ano (IC95%= 0.230 a 1.157) na incidência dessa condição no município.

Tabela 3 – Aplicação da Série temporal interrompida para mensuração do impacto na detecção da tuberculose sensível e resistente. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)

	INTERVENÇÃO			**PÓS-INTERVENÇÃO***		
Variáveis	**Coeficiente (IC95%)†**	**Tendência**	**APC‡ (IC95)†**	**Coeficiente (IC95%)†**	**Tendência**	**APC‡ (IC95)†**
Tuberculose geral	-0,018 (-0,133 ; 0,096)	Estacionário	-	0,001 (-0,003 ; 0,005)	Estacionário	-
Tuberculose Pulmonar	-0,026 (-0,149 ; 0,097)	Estacionário	-	0,003 (-0,001 ; 0,007)	Estacionário	-
Tuberculose em crianças	0,005 (-0,270 ; 0,281)	Estacionário	-	-0,004 (-0,015 ; 0,006)	Estacionário	-

(Continua)

(Continuação)

Variáveis	INTERVENÇÃO			PÓS-INTERVENÇÃO*		
	Coeficiente (IC95%)†	Tendência	APC‡ (IC95)†	Coeficiente (IC95%)†	Tendência	APC‡ (IC95)†
Tuberculose extrapulmonar	0,108 (-0,093 ; 0,309)	Estacionário	-	-0,004 (-0,012 ; 0,003)	Estacionário	-
Coinfecção TB-HIV§	-0,027 (-0,221 ; 0,166)	Estacionário	-	-0,001 (-0,009 ; 0,005)	Estacionário	-
Tuberculose resistente	-0,040 (-0,090 ; 0,010)	Estacionário	-	0,003 (0,001 ; 0,005)	Crescente	0,6% (0,23 ; 1.15)

*Pós-Intervenção: Início do Teste Rápido Molecular para Tuberculose através do sistema GeneXpert® MTB/RIF em novembro de 2014; †IC95% = Intervalo de Confiança de 95%; ‡APC = *Annual Percent Change;* §Coinfecção TB-HIV = coinfecção tuberculose e *Human Immunodeficiency Virus*

Referente à etapa de análise espacial, para a tuberculose geral o IMG foi de 0,27 (p=<0.01); tuberculose pulmonar IMG=0,01 (p=<0.01); tuberculose em crianças IMG=0,01 (p=<0.01); tuberculose extrapulmonar IMG=0,12 (p=<0.01); coinfecção TB-HIV IMG=0,16 (p=<0.01) indicando dependência espacial dos eventos analisados. Apenas a tuberculose resistente não apresentou dependência espacial, com IMG=0,01 (p=0,39).

Do total de casos de tuberculose notificados no período em estudo, foi possível determinar a localização geográfica e georreferenciar 2094 casos (99,3%). Dentre as unidades de saúde do município, todas as 49 unidades foram georreferenciadas.

Os distritos que apresentaram maior número de casos de tuberculose foram Oeste e Norte, que também são os distritos que possuem maior número de unidades de saúde (20 unidades de saúde no distrito Oeste e 11 unidades de saúde no distrito Norte).

O estimador de intensidade de Kernel permitiu identificar as áreas que apresentam maior densidade de casos de tuberculose no município, as quais estão concentradas nos setores censitários referentes aos distritos de saúde Sul e Oeste, com uma variação de 45 a 79

casos de tuberculose por km², sendo classificadas como muito alta densidade, e os distritos de saúde Sul, Oeste, Central e Norte apresentaram uma variação de 27 a 44 casos de tuberculose por km², classificadas como alta densidade (Figura 1).

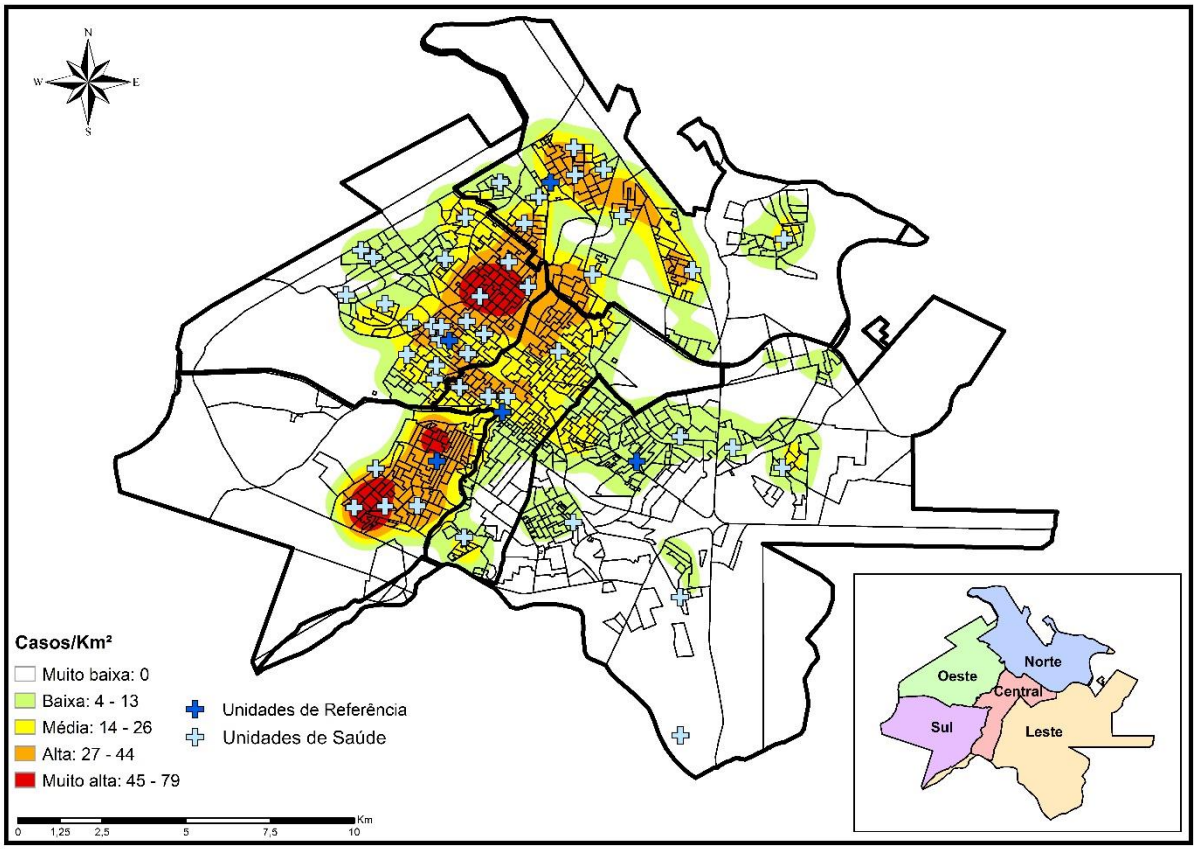


Figura 1 – Densidade de casos de tuberculose por km² e distribuição das Unidade de Saúde segundo região. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)

Quanto aos grupos, a maior densidade de casos de tuberculose pulmonar foi identificada nos distritos Sul e Oeste, variando entre 36 e 63,73 casos/km², assim como para a coinfecção TB-HIV, com variação entre 10,42 – 17,24 casos/km². Já referente à tuberculose extrapulmonar, os distritos Sul, Oeste, Norte e Central tiveram variações de 9,39 – 14,95 casos/km², sendo classificados como muito alta densidade, assim como a tuberculose em crianças, com variação de 3,11 – 5,54 casos/km². Por fim, a tuberculose resistente apresentou maior densidade de casos nos distritos Central, Oeste e Norte, com variação de 1,15 a 1,87 casos/km², conforme apresentado na Figura 2.

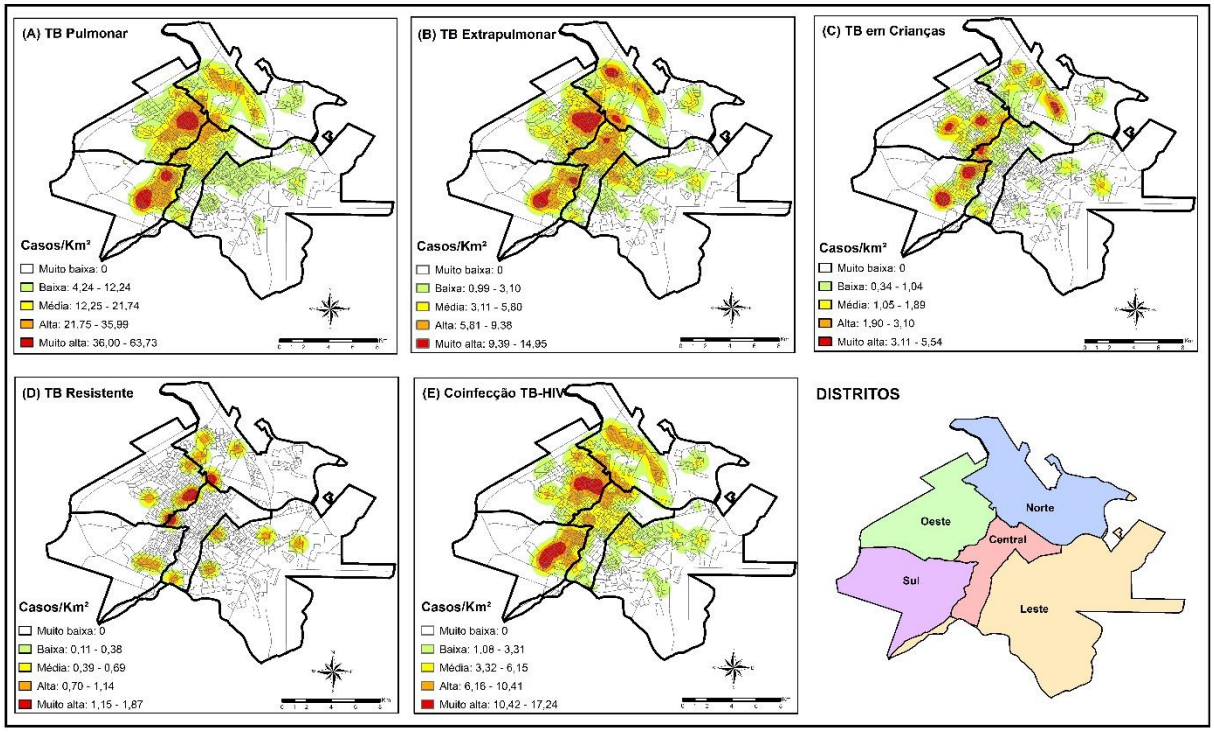


Figura 2 - Distribuição da densidade de casos de tuberculose. Ribeirão Preto, SP, Brasil (2006-2017)

Discussão

O estudo teve por objetivo avaliar o impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose, analisar a tendência temporal do evento e identificar territórios vulneráveis em Ribeirão Preto, município considerado prioritário no controle da doença.

A tendência temporal da tuberculose em Ribeirão Preto, município endêmico do interior de São Paulo, foi classificada como decrescente. Segundo a Organização Mundial da Saúde, globalmente, a incidência e as taxas de mortalidade por tuberculose estão caindo; no entanto, a doença continua sendo uma importante questão de saúde pública[1]. Essa queda em suas taxas pode ser reflexo das estratégias lançadas que visam a eliminação da doença, como *a End TB Strategy*, que é baseada em três pilares: atenção e prevenção integradas, centradas no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio, além da intensificação da pesquisa e inovação[19].

Porém, a tendência decrescente identificada deve ser olhada com cautela, pois, ao contrário de indicar que as políticas e estratégias para o combate à tuberculose estão obtendo

êxito, podem indicar que novos casos não estão sendo diagnosticados e/ou notificados. Dessa maneira, levanta-se a questão de que essa tendência decrescente é real ou reflexo de subdetecção e/ou subnotificação de casos, o que, nesse contexto, é um alerta para a vigilância epidemiológica municipal, para identificar situações em que os dados notificados possam se diferenciar do verdadeiro comportamento da doença[20].

A tendência temporal da tuberculose em menores de 15 anos também foi classificada como decrescente. É importante ressaltar que crianças só podem ser infectadas após o nascimento através do contato próximo com um adulto portador de tuberculose ainda em fase bacilífera e, portanto, o diagnóstico de tuberculose na infância é considerado um evento sentinela que alerta para a presença de adultos doentes no convívio da criança[21-23].

O grande desafio relacionado à tuberculose infantil é o seu diagnóstico[21-23], dificultado pela ausência de um exame que possa ser considerado padrão-ouro, levantando-se mais uma vez o questionamento sobre os índices da doença estarem realmente decrescendo.

De acordo com os resultados observados em outro estudo[24], a sensibilidade do TRM-TB em crianças foi de 80% com escarro induzido quando comparado à cultura (padrão ouro); ainda se considerado o lavado gástrico, a sensibilidade chega à 90%, tendo a cultura como teste padrão. Diferentemente, a sensibilidade da baciloscopia em crianças é próximo a zero quando comparada à cultura; se utilizado o lavado gástrico, a sensibilidade da baciloscopia aumenta um pouco, em torno de 20%.

Outra hipótese que se produz frente aos resultados obtidos é que, mesmo não apresentando resultado significativo na análise de Série Temporal Interrompida, poderia essa queda na incidência da tuberculose infantil estar relacionada à maior sensibilidade do TRM-TB, visto que as técnicas diagnósticas classicamente utilizadas em adultos apresentam baixa sensibilidade e especificidade em crianças e a confirmação pela identificação bacteriológica nem sempre é possível[21], tendo a criança que iniciar o tratamento sem um diagnóstico preciso para a doença.

Portanto, sugere-se a realização de estudos futuros após decorrido mais tempo de uso dessa nova tecnologia diagnóstica, para averiguar a possível relação da queda da incidência de tuberculose em menores de 15 anos e a maior sensibilidade do TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/Rif.

Ainda referente ao uso da técnica de Prais-Winsten para classificação da tendência temporal da incidência de tuberculose, foi identificado que o distrito Leste do município apresenta tendência crescente e o distrito Norte tendência decrescente. Em Ribeirão Preto, as unidades de saúde realizam a busca ativa dos sintomáticos respiratórios de acordo com sua área de abrangência[11].

Dessa maneira, considera-se a educação em saúde como uma das estratégias mais efetivas de qualificação dos trabalhadores com vistas à melhoria da qualidade da assistência prestada à comunidade e detecção precoce de casos novos de tuberculose, além de contribuir para a organização, planejamento e implementação da assistência à população[25].

Em uma revisão da literatura[26] identificou-se a necessidade de capacitar os profissionais da saúde de modo que possam responder às demandas das pessoas com tuberculose e desenvolver ações de busca ativa na comunidade, possibilitando a identificação de sintomáticos respiratórios em áreas críticas e/ou vulneráveis, para assim acontecer o diagnóstico de maneira precoce. Além disso, durante ações de capacitação profissional, deve-se estimular ações de prevenção e educação em saúde, não somente com foco na pessoa com tuberculose, mas também sua família e comunidade.

Por meio da técnica de Série Temporal Interrompida foi identificado que, após a implementação do TRM-TB, houve aumento no diagnóstico de tuberculose resistente no município (0,6% ao ano). Estudos[4-6] apontam que em amostras com baciloscopia negativa, a sensibilidade do TRM-TB para uma amostra de escarro é de 72,5% e para três amostras chega a quase 91%. A especificidade chega a 99%. O teste ainda detecta a resistência à rifampicina com 99,1% de sensibilidade e exclui a resistência com 100% de especificidade.

Determinada por estudos prévios, o TRM-TB tem elevada especificidade na detecção de resistência à rifampicina (98%). Outro estudo realizado[27] mostrou o elevado valor preditivo positivo para resistência à rifampicina (90,2%) em países onde a prevalência de tuberculose é baixa. Além disso, demonstrou também que 82% dos casos de resistência à rifampicina diagnosticados por meio do TRM-TB foram confirmados posteriormente como casos de tuberculose resistente a medicamentos.

Partindo-se do pressuposto de que pode haver subdetecção de casos, as geotecnologias podem ser ferramentas úteis para auxiliar na identificação de áreas prioritárias

e, dessa maneira, melhorar a eficácia das medidas de controle e também diminuir custos operacionais[28].

O IMG comprovou dependência espacial dos casos de tuberculose geral, pulmonar, em crianças, extrapulmonar e coinfecção TB-HIV, corroborando com os achados de outros estudos[29-30]. A tuberculose é uma doença fortemente associada aos Determinantes Sociais da Saúde, que abarcam fatores como renda, escolaridade, classe social, raça/cor, condições de moradia, trabalho e alimentação. Portanto, as ações em saúde com vistas ao seu controle devem ser de maior alcance e amplo espectro sob a lógica da intersetorialidade, com mobilização e participação de todos os setores e da sociedade[31], sob pena de não reversão da realidade constatada no estudo.

Utilizando a técnica de densidade de pontos de Kernel, foi possível observar que os aglomerados não se formam de maneira aleatória no espaço, verificando-se que os casos de tuberculose são distribuídos desigualmente no município. Assim, foram identificadas áreas com muito alta densidade de casos da doença nos distritos Central, que tem como principal característica alto índice de pessoas em situação de rua, o distrito Sul, que possui o maior aglomerado subnormal em número de moradores do município, e os distritos Norte e Oeste, que possuem áreas com alta densidade populacional, alta concentração de pobreza e condições intermediárias de vida[32].

Os distritos Oeste e Norte foram os que apresentaram maior número de casos de tuberculose e também maior número de unidades de saúde. É válido destacar que a proximidade do doente com as unidades de saúde não garante acesso ao diagnóstico da doença e, consequentemente, tratamento eficaz, visto que o acesso a esses serviços muitas vezes pode ser comprometido por diversos motivos de caráter profissional e/ou pessoal[33].

Ressalta-se que a tuberculose é considerada uma doença negligenciada por estar relacionada principalmente às condições de pobreza e aglomerados populacionais, de modo a perpetuar um ciclo de iniquidades e estigma. Pesquisas sugerem que o principal efeito do estigma associado à tuberculose é o isolamento social do acometido pela doença e o medo do diagnóstico, o que pode ser observado através de casos que se deslocam para serem atendidos em unidades de saúde distantes de sua residência ou bairro de moradia[33-34].

Atualmente, estudos que buscam identificar a relação entre doenças e espaço geográfico vêm demonstrando sua importância no meio científico com aplicações práticas por meio dos gestores dos serviços de saúde, embora o uso de geotecnologias e técnicas de análise espacial ainda seja pouco frequente[35]. Dessa maneira, é de grande importância compreender a dinâmica da doença no espaço, de modo a possibilitar o desenvolvimento de ações de vigilância em saúde bem como estratégias de controle, visando o diagnóstico precoce e tratamento correto e, assim, possibilitar a quebra da cadeia de transmissão da tuberculose.

Referente às limitações do estudo, vale ressaltar a utilização de fontes de dados secundários, o que pode levar a dados incompletos ou a erros de digitação; além disso, destaca-se o pouco tempo decorrido de implementação do diagnóstico de tuberculose por meio do TRM-TB.

O TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF, como já destacado anteriormente, é o método atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde para diagnóstico da tuberculose e sua principal vantagem é o diagnóstico mais rápido e preciso quando comparado aos outros métodos diagnósticos clássicos, como a baciloscopia e a cultura[2-3].

Uma questão importante que deve ser trazida ao estudo é que nem todos os municípios brasileiros contam com essa tecnologia (apenas 450 contemplados em 2014), fazendo ainda a baciloscopia de escarro uma das únicas opções, e serve o estudo como importante base de evidência para mudança dessa realidade. Notadamente, sobre a baciloscopia, apesar de ser um teste pouco exigente em termos de infraestrutura e ter custo reduzido, sua sensibilidade é de 60 a 80% dos casos de tuberculose pulmonar[3-5], o que aumenta as chances de subnotificação, principalmente entre os paucibacilares, como pessoas que convivem com HIV e crianças.

Já a cultura, exame laboratorial considerada padrão-ouro para diagnóstico de tuberculose, pode aumentar em 30% o diagnóstico da doença nos casos que tiveram resultado negativo na baciloscopia. Porém, a cultura é pouco utilizada para o diagnóstico, visto que o *Mycobacterium tuberculosis* se reproduz lentamente, em torno de 4 a 8 semanas[3-5] e, dessa maneira, visando início rápido de tratamento para minimizar o tempo do doente na fase

bacilífera, aguardar o resultado da cultura para início de terapia medicamentosa acaba tornando-se inviável.

As principais vantagens do TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF são fornecer resultados com agilidade, principalmente nas Unidades de Pronto Atendimento e, concomitantemente com o resultado positivo ou negativo para a tuberculose, já identificar se o bacilo é resistente à rifampicina, principal medicamento utilizado no tratamento da doença[3-5]. Além disso, pode ser operado no mesmo espaço físico onde é realizada a baciloscopia e não exige condições especiais de biossegurança[3-5].

Em relação aos custos dessa nova tecnologia diagnóstica, a despesa média com o GeneXpert® MTB/RIF foi de R$35,57 (desvio padrão R$33,70-R$39,40) com principais gastos relacionados a insumos e reagentes (62%). Já o custo médio da baciloscopia de escarro foi de R$14,16 (desvio padrão R$11,30-R$21,00) com principais gastos relacionados a recursos humanos (58%)[36].

São recomendadas duas baciloscopias pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose para se atingir uma sensibilidade de 70% e, portanto, representa 80% do valor de um teste realizado pelo sistema Xpert® MTB/RIF que possui 88% de sensibilidade. Portanto, o sistema Xpert® MTB/RIF é considerado uma tecnologia com resultado acurado, custo-efetivo e mais rápido que os testes convencionais[36].

O presente estudo avança no conhecimento na medida que apresenta o impacto do TRM-TB na rotina do serviço de saúde, de modo a classificar a tendência temporal da tuberculose, tuberculose pulmonar, tuberculose resistente, extrapulmonar, coinfecção TB-HIV e tuberculose em crianças, na qual se levanta um alerta sobre a tendência decrescente encontrada. Além disso, demonstrou eficácia do TRM-TB na detecção da tuberculose resistente, sendo um grave problema de saúde pública; porém, ressalta-se a importância da realização de estudos futuros após decorrido mais tempo de uso dessa nova tecnologia.

Vale ressaltar que, com o uso de ferramentas de análise espacial, é possível definir áreas prioritárias para ações de controle no território e permitir o diagnóstico precoce da doença, visto que a tuberculose ainda persiste como principal causa de óbito por doença infecciosa no mundo, sendo que políticas sociais direcionadas aos grupos mais desfavorecidos,

aliadas a ações multisetoriais e interdisciplinares, são indispensáveis para o controle da doença.

Conclusão

Não foi possível identificar alteração na incidência da tuberculose sensível após a implementação do TRM-TB no município. Ainda que 3 anos seja um tempo relativamente curto para indicar o impacto dessa nova tecnologia, as evidências apontam para o impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose resistente que, a princípio, parecia não ser uma problemática no cenário, o presente estudo indicou crescimento nas taxas desse agravo após início do diagnóstico por meio do TRM-TB, que detecta automaticamente a resistência do bacilo a rifampicina.

Com o uso de ferramentas de análise espacial, foi possível identificar áreas que devem ser consideradas prioritárias no município, de modo que os gestores têm de antepor essas regiões em ações de combate à tuberculose, com busca ativa de sintomáticos respiratórios visando a quebra da cadeia de transmissão do bacilo e controle da doença.

Referências

1. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 [Internet]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2020. N. especial, p. 40, 2020. Disponível em: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico - Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. V. 50, N. 9, p. 18, 2019. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf

4. Ponce MAZ, Wysocki AD, Arakawa T, Andrade RLP, Vendramini SHF, Silva-Sobrinho RA, et al. Atraso do diagnóstico da tuberculose em adultos em um município paulista em 2009: estudo transversal. Epidemiol. Serv. Saude, 25(3):553-562, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n3/2237-9622-ress-25-03-00553.pdf
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) - Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar [Internet]. Brasília, 2011. Disponível em https://redetb.org.br/wp-content/uploads/2018/12/1509_BRATS_16.pdf
6. Pinto MFT, Steffen R, Entringer A, Costa ACC, Trajman A. Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. Cad. Saúde Pública, 33(9), 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csp/v33n9/1678-4464-csp-33-09-e00214515.pdf
7. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert® MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? Expert Rev Mol Diagn, 10(7):937-46, 2010. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964612
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2019. Disponível em: https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf
9. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet. 377(9776): 1495-505, 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507477
10. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert®MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev 21(1), 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448973

11. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013 [Internet]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 48 de 10 de setembro de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048_10_09_2013.html
13. Cepheid. Sunnyvale (CA): Cepheid. The New GeneXpert® System. New Systems. Same game-changing performance. Disponível em: https://pdf.medicalexpo.com/pdf/cepheid/new-genexpert/67984-218969.html
14. Mann G; Squire SB; Bissel K; Eliseev P; Du Toit E; Hesseling A, et. al. Beyond accuracy: creating a comprehensive evidence base for tuberculosis diagnostic tools. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 14(12):1518–1524, 2010: Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21144235
15. World Health Organization. Priorities in Operational Research to Improve Tuberculosis Care and Control. Geneva: World Health Organization; 2011 [Internet]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44662/9789241548250_eng.pdf?sequence=1
16. ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. Modern Epidemiology. 3rd Edition. 2008
17. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Informações de municípios [Internet]. Disponível em: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/ribeirao-preto/panorama.
18. RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde [Internet]. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/rede/i16apresentacao.php
19. RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde [Internet]. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/pdf/programas124.pdf

20. Antunes, JLF e Cardoso, MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. Epidemiol. Serv. Saúde, 24(3):565-576, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00565.pdf
21. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research**. J Clin Pharm Ther**, 27(4):299-309, 2002. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174032
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil : primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf
23. DAVIES, T.M.; HAZELTON, M.L. Adaptive kernel estimation of spatial relative risk. Statistics in Medicine, 29(23): 2423-2437, 2010. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.3995
24. OLIVEIRA, U., BRESCOVIT, A.D., SANTOS, A.J. Delimiting Areas of Endemism through Kernel Interpolation. PLoS ONE, 10(1), 2015. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0116673&type=printable
25. CÂMARA, G et al. Análise espacial de áreas. In: DRUCK, S. et al. (org.). Análise espacial de dados geográficos. Brasília: Embrapa; 2004. p. 107-151.
26. Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminação da tuberculose na América Latina: considerações. J Bras Pneumol.44(2):73-76, 2018. Disponível em: https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/publisher.gn1.com.br/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2018_44_2_2_portugues.pdf
27. Rodrigues MAF, Mota ELA. Subnotificação da Tuberculose: aplicação da metodologia captura-recaptura. Revista Baiana de Saúde Pública. 40(2):70-90, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/26854/1/Maria%20Aparecida%20Rodrigues%2c%20et%20al%202016.pdf

28. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, et al. Counting children with tuberculosis: why number matter. Int J Tuberc Lung Dis. 19(1):9-16, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26564535
29. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med, 3(6):451-61, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812968
30. Cano APG, ROMANELI MTN, PEREIRA RM, TRESOLDI AT. Tuberculose em pacientes pediátricos: como tem sido feito o diagnóstico? Rev. Paul. Pediatr. 35(2): 165-170, 2017. Disponpivel em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822017000200165
31. Silva LAA, Schmidt SMS, Noal HC, Signor E, Gomes IEM. Avaliação da educação permanente no processo de trabalho em saúde. Trab. educ. saúde, 14(3): 765-781, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/tes/v14n3/1678-1007-tes-14-03-0765.pdf
32. Duarte SJH, Lima DC, Barreira GC, Peres WS. A educação permanente como possibilidade no diagnóstico precoce da tuberculose. Arquivos Catarinenses de Medicina, 40(1):28-33, 2011. Disponível em: http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/843.pdf
33. Trajman A, Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cobelens F, Van den Hof S. High positive predictive value of Xpert in a low rifampicin resistance prevalence setting. Eur Respir J. 44(6):1711-3, 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186257
34. D'Andrea LAZ, Guimarães RB. A importância da análise de distribuição espacial da Leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. Hygeia, 14(28):121-138, 2018. Disponível em: http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/41515/22454
35. Hino P, Villa TCS, Santos CB. Padrões espaciais da tuberculose e sua associação à condição de vida no município de Ribeirçao Preto. Ciência & Saúde Coletiva, 16(12):4795-4802, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n12/28.pdf

36. Yamamura M, Freitas IM, Santos-Neto M, Chiaravalloti-Neto F, Popolin MAP, Arroyo LH. Análise espacial das internações evitáveis por tuberculose em Ribeirão Preto, SP (2006-2012). Rev Saúde Pública, 50:20, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872016050006049.pdf
37. Brunello MEF, Chiaravalloti Neto F, Arcêncio RA, Andrade RLP, Magnabosco GT, Villa TCS. Áreas de vulnerabilidade para co-infecção HIV-aids/TB em Ribeirão Preto, SP. Rev Saúde Pública, 45(3):556-563, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n3/2331.pdf
38. Ferreira JT, Engstrom EM. Estigma, medo e perigo: representações sociais de usuários e/ou traficantes de drogas acometidos por tuberculose e profissionais de saúde na atenção básica. Saúde Soc. São Paulo, 26(4):1015-1025, 2017. Disponível em: https://www.scielosp.org/pdf/sausoc/2017.v26n4/1015-1025/pt
39. Touso MM, Popolin MP, Crispim JA, Freitas IM, Rodrigues LBB, Yamamura M, et al. Estigma social e as famílias de doentes com tuberculose: um estudo a partir das análises de agrupamento e de correspondência múltipla. Ciência & Saúde Coletiva, 19(11):4577-4585, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csc/v19n11/1413-8123-csc-19-11-4577.pdf
40. Leal BN, Mesquita CR, Nogueira LMV, Rodrigues ILA, Oliveira LF, Caldas RJC. Análise espacial em tuberculose e a rede de atenção primária a sáude. Rev Bras Enferm, 72(5):1262-7, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reben/v72n5/pt_0034-7167-reben-72-05-1197.pdf

6.4 ARTIGO 4 – BMC Infectious Diseases (aceito para publicação – no prelo)

RISK-PRONE TERRITORIES FOR SPREADING TUBERCULOSIS, TEMPORAL TRENDS AND THEIR DETERMINANTS IN A HIGH BURDEN CITY FROM SÃO PAULO STATE- BRAZIL

Thaís Zamboni Berra, Antônio Carlos Vieira Ramos, Luiz Henrique Arroyo, Juliane de Almeida Crispim, Yan Mathias Alves, Felipe Lima dos Santos, Fernanda Bruzadelli Paulino da Costa, Márcio Souza dos Santos, Luana Seles Alves, Regina Célia Fiorati, Aline Aparecida Monroe, Dulce Gomes, Ricardo Alexandre Arcêncio

ABSTRACT

OBJECTIVES: To identify risk-prone areas for the spread of tuberculosis, analyze spatial variation and temporal trends of the disease in these areas and identify their determinants in a high burden city.

METHODS: An ecological study was carried out in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. The population was composed of pulmonary tuberculosis cases reported in the Tuberculosis Patient Control System between 2006 and 2017. Seasonal Trend Decomposition using the Loess decomposition method was used. Spatial and spatiotemporal scanning statistics were applied to identify risk areas. Spatial Variation in Temporal Trends (SVTT) was used to detect risk-prone territories with changes in the temporal trend. Finally, Pearson's chi-square test was performed to identify factors associated with the epidemiological situation in the municipality.

RESULTS: Between 2006 and 2017, 1760 cases of pulmonary tuberculosis were reported in the municipality. With spatial scanning, four groups of clusters were identified with relative risks (RR) from 0.19 to 0.52, 1.73, 2.07, and 2.68 to 2.72. With the space-time scan, four clusters were also identified with RR of 0.13 (2008-2013), 1.94 (2010-2015), 2.34 (2006 to 2011), and 2.84 (2014-2017). With the SVTT, a cluster was identified with RR 0.11, an internal time trend of growth (+0.09%/year), and an external time trend of decrease (-0.06%/year). Finally, three risk factors and three protective factors that are associated with the

epidemiological situation in the municipality were identified, being: race/brown color (OR:1.26), without education (OR:1.71), retired (OR:1.35), 15 years old or more of study (OR:0.73), not having HIV (OR:0.55) and not having diabetes (OR:0.35).

CONCLUSION: The importance of using spatial analysis tools in identifying areas that should be prioritized for TB control is highlighted, and greater attention is necessary for individuals who fit the profile indicated as "at risk" for the disease.

Keywords: Tuberculosis; Spatial analysis; Temporal trend

BACKGROUND

Tuberculosis is one of the oldest diseases in the world and is still the cause of illness for millions of people each year. It is estimated that in 2020 there were approximately 10 million cases of tuberculosis in the world, with 56% of these cases affecting males, 33% females, and 11% children under 15 years of age [1]. In addition to these alarming statistics, the WHO still estimates 1.3 million deaths from tuberculosis and more than 214,000 deaths caused by co-infection with tuberculosis and human immunodeficiency virus (TB-HIV) [1].

Brazil remains among the 30 countries with a high burden for TB and TB-HIV co-infection, being considered a priority for disease control globally by the WHO [2]. In 2020, Brazil recorded about 67,000 new TB cases, presenting an incidence coefficient of 31.6 cases per 100 thousand inhabitants, also, in 2019, about 4,500 deaths from the disease, was presented with a coefficient of mortality of 2.2 deaths per 100 thousand inhabitants [2].

It is known that the incidence of any disease changes over time and that the time trend also varies according to the geographic region. Thus, the importance of monitoring the emerging spatial patterns and temporal risk trends for tuberculosis is emphasized to provide additional information which helps prevent the disease, implement control measures and address new health risks within a geographical region [3].

In scientific literature, many studies have analyzed the behavior of the disease in a territory under study and sought to identify areas of risk. However, few studies have addressed the temporal behavior of tuberculosis and concomitantly placed variations in the temporal trends in each territory at risk. Therefore, this study aimed to identify risk-prone

areas for the spread of tuberculosis, analyze spatial variation and temporal trends in these areas, and their determinants in a municipality with high endemicity due to the disease.

METHODS

Research design and scenario

An ecological study [4] was carried out in Ribeirão Preto, a city in the interior of the state of São Paulo (SP) - Brazil. Located 314 km from the capital, Ribeirão Preto has an area of approximately 650km² and a high population density of 995.3 inhabitants/km². It also had an estimated population of 711,825 inhabitants in 2020, of which 99.7% live in urban areas [5].

The unit of ecological analysis used in the study is the census sector. Ribeirão Preto is composed of 972 census sectors, of which 956 were considered in the present study because they are urban areas of the municipality.

Population

The study population was composed of cases of pulmonary tuberculosis reported through the Tuberculosis Control System (TBWeb) [6] from 2006 to 2017. Data were obtained from the Municipal Tuberculosis Control Program of the Ribeirão Preto Municipal Secretariat. Only pulmonary tuberculosis cases were selected since it is the unique contagious form of the disease and with chances of spreading in the territory.

It was adopted as a selection criterion that the notification was carried out between 2006 and 2017, with only one registration per person, the most current registration being selected if there was more than one entry in the system and only residents in urban area of the city of Ribeirão Preto were included. It is noteworthy that only pulmonary tuberculosis records were considered so that extrapulmonary or concomitant forms (pulmonary and extrapulmonary forms together) were excluded as part of the exclusion criteria.

Analysis plan

Time series analysis

Initially, monthly time series of tuberculosis cases were constructed, spanning between January 2006 to December 2017. To verify the behavior of the time series over the study period and also its trend, the decomposition method called Seasonal Trend Decomposition using Loess (STL) was used, based on a locally weighted regression [7]. This analysis was performed using RStudio software through the forecast package [8].

Identification of clusters

The georeferencing of pulmonary tuberculosis cases were performed using the Google Earth Pro® software in order to obtain the geographical coordinates (latitude and longitude) of the residential addresses of the notified cases.

In order to identify areas at higher risk for pulmonary tuberculosis, the spatial analysis technique called scanning statistics, developed by Kulldorff and Nagarwalla [9] was used.

It is considered as a null hypothesis if there is no high or low-risk cluster, which means, the entire population has the same probability of contracting pulmonary tuberculosis, regardless of its location; while the alternative hypothesis predicts the existence of clusters that are areas in which the population would be more or less likely to contract the disease [10].

Unlike the purely spatial scan that is based on circles, in the space-time scan, cylinders are created around each centroid, incorporating time as a variable of interest, it is possible to verify the existence of clusters in a given area, and also prove that in a specific period of time, there was a greater or lesser proportion of cases when compared to the other areas that were analyzed [11].

Still referring to the analysis of cluster detection, the SVTT technique was also performed, which differs from the other analyses presented by calculating the temporal trend of the clusters [3]. The time trend is calculated inside and outside the scan circle, we call the internal temporal trend (ITT) the change in the time trend of the event within a cluster and the external temporal trend (ETT) is called the trend of all other areas that do not belong to

the cluster in question. Therefore, what is statistically significant in this analysis are the temporal trends and not the cluster formation as in spatial and space-time scanning [3,11].

SVTT is considered a null hypothesis when there is no difference in the temporal trends in the analyzed areas while we have as an alternative hypothesis the occurrence that the temporal trends are statistically different.

In addition, the relative risk (RR) and 95% confidence interval (95%CI) of each cluster was calculated, allowing the comparison of information in different areas, with the exception of SVTT, because, as explained above, it is emphasized that what is significant in this analysis are ITT and ETT, so that the RR of the identified cluster may not be within the CI. Clusters with $p<0.05$ were considered statistically significant. The analyses were performed using SaTScan software 9.3, and thematic maps were created using ArcGis software 10.5.

Descriptive and association analysis

In order to identify factors associated with the epidemiological situation in the municipality, an exploratory analysis was carried out (absolute and relative frequencies), and then the association of these variables with the fact of living in a risk area was identified by means of Pearson's chi-square analysis (X^2) and for the variables that were statistically significant ($p<0.05$), the Odds Ratio (OR) and 95%CI were calculated using the IBM SPSS version 25 software.

Additionally, a binary logistic regression was also conducted because it is a more robust analysis. Initially, from the variables present in the TBWeb notification form, the variables that could explain the variable of interest were chosen. All selected variables were dichotomized (0 and 1) and the dependent variable (having TB and residing in the risk cluster) was also dichotomized.

Then, the selected variables were tested for multicollinearity based on the variance inflation factor (VIF), and those with an index greater than ten were excluded [12].

After the selection process of the independent variables was completed, logistic regression was conducted using the RStudio 4.0.4 program. The best model was chosen based on the lowest values of the Akaike Information Criterion (AIC) [13]. After exhausting all the possibilities of the analysis and arriving at the final model (smaller AIC). It is also noteworthy

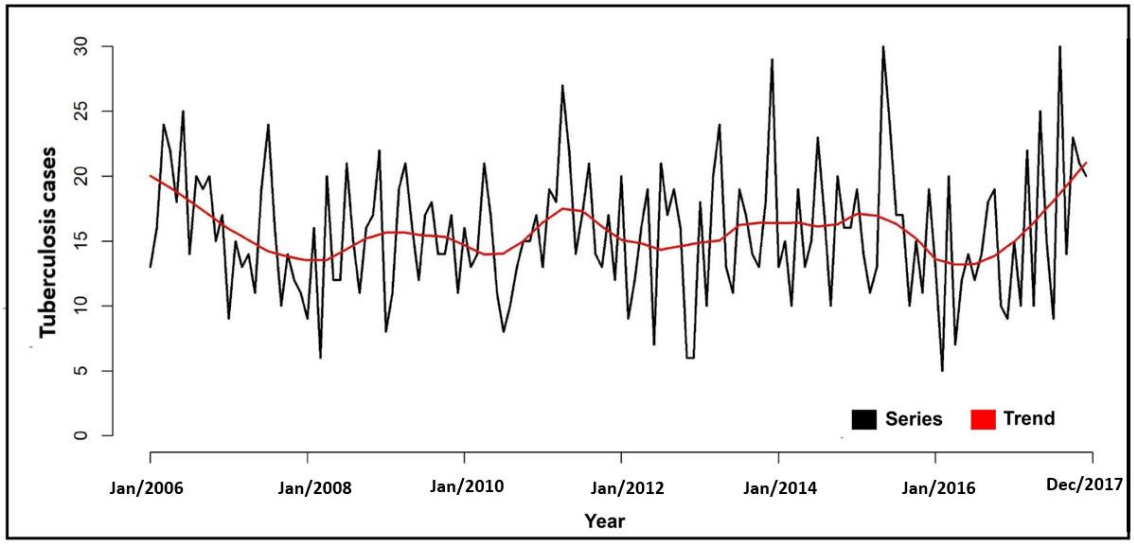
that for the final model with the best comparison parameter, the Odds Ratio (OR) and their respective 95%CI were calculated.

RESULTS

Between 2006 and 2017, 2,259 tuberculosis cases were reported in Ribeirão Preto, of which 1760 (77.9%) were pulmonary tuberculosis. The minimum age of the cases was two months, and the maximum was 102 years old, with an average of 42 years old and a standard deviation of 17.3.

Figure 1 shows the behavior of the pulmonary tuberculosis time series and its time trend over the study period. It is possible to observe the presence of peaks and falls in specific periods of the years.

Figure 1. Series and time trend of pulmonary tuberculosis cases, Ribeirão Preto-SP, Brazil (2006–2017)

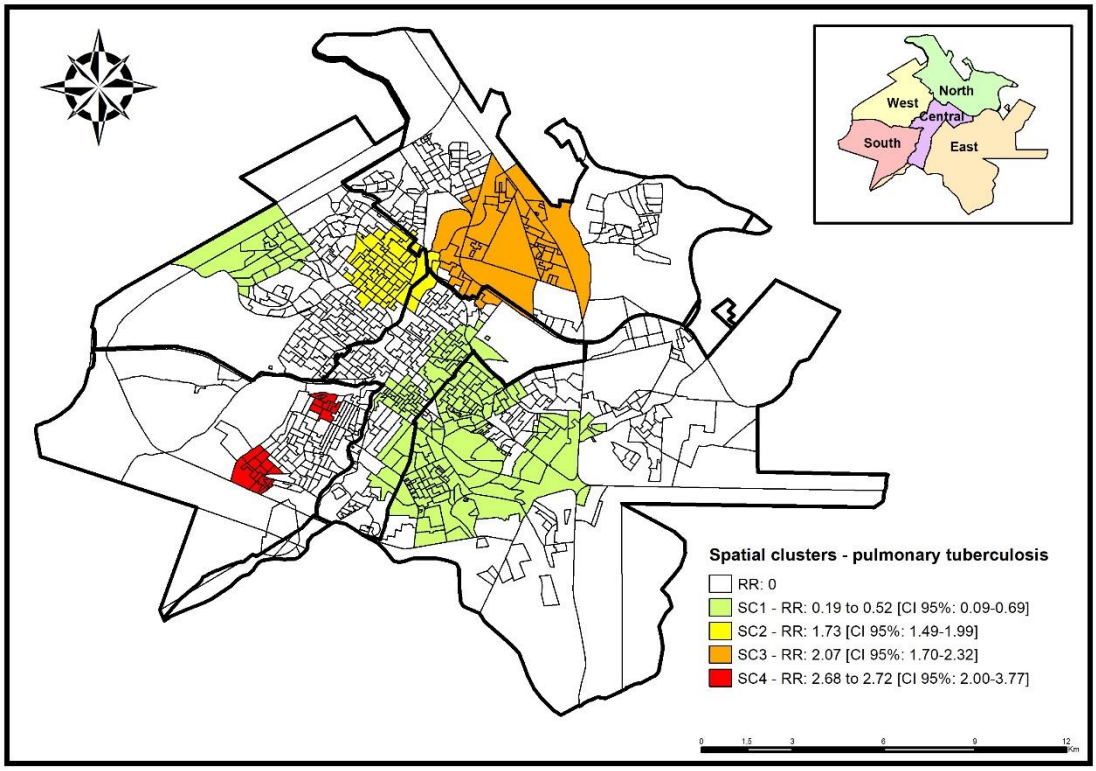


In the spatial analysis stage, 112 cases were excluded because they lived in a rural area, the address field on the notification form was not valid (wrong, blank, incomplete address or address of government agencies - hospitals, health units, prisons), making georeferencing impossible. Therefore, 1,648 cases (93.6%) were georeferenced and integrated into the following analyses.

With the application of the purely spatial scanning technique, it was possible to identify four groups of statistically significant clusters (p<0.01) (Figure 2). Spatial cluster 1 (SC1), considered as protection for the event, presented RR: 0.19 to 0.52 (95% CI: 0.09–0.69), composed of 238 census sectors in the eastern, western, and central districts of the municipality. Spatial cluster 2 (SC2) with RR: 1.73 (95%CI:1.49–1.99) composed 60 census sectors in the west district, two census sectors in the central district, and two census sectors in the north district.

Spatial cluster 3 (SC3), presented RR: 2.07 (95%CI:1.70–2.32), was composed of 52 census sectors in the north district and two census sectors in the central district, and finally, spatial cluster 4 (SC4) with RR: 2.68 to 2.72(95%CI:2.00–3.77), was composed of 24 census sectors in the southern district.

Figure 2. Areas of spatial risk for the occurrence of pulmonary tuberculosis, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006-2017)

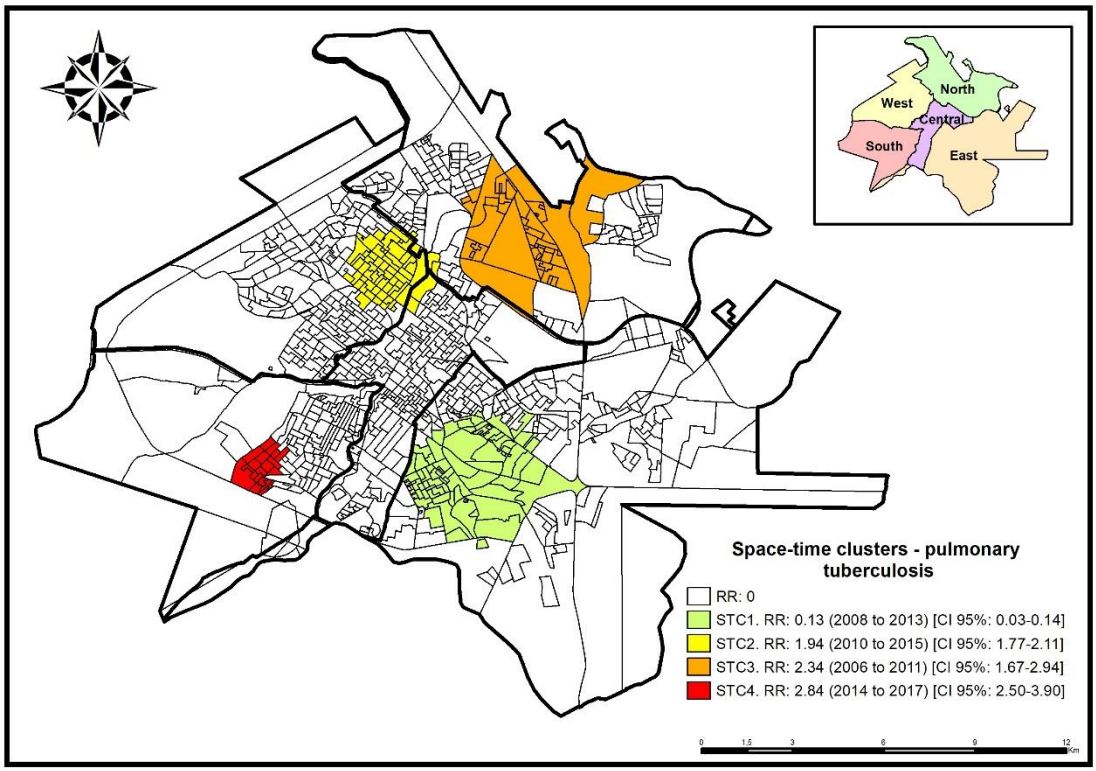


With the space-time scan, it was possible to identify four statistically significant clusters (p<0.01), one being protective and three at risk for pulmonary tuberculosis (Figure 3).

The space-time cluster 1 (STC1), considered protection for the event, presented RR:0.13 (95%CI:0.03–0.26) between 2008 and 2013, was composed of 87 census sectors in the eastern district. The space-time cluster 2 (STC2) presented RR: 1.94 (95%CI:1.77–2.11) between 2010 and 2015; it was composed of 58 census sectors in the west, north, and central district.

The space-time cluster 3 (STC3), with RR: 2.34 (95%CI: 1.67–2.94) and the period from 2006 to 2011, was composed of 44 census sectors in the northern district and the space-time cluster 4 (STC4) (p<0.01) presented RR: 2.84 (95%CI: 2.50–3.90) between the years 2014 and 2017, it was composed of 20 census sectors in the southern district.

Figure 3. Space-time risk areas for the occurrence of pulmonary tuberculosis, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006–2017)



With the application of SVTT, it was found that the cases of pulmonary tuberculosis in Ribeirão Preto showed an average decrease of 0.12% per year, making the findings presented in Figure 1 in which periods of peaks and falls were more evident. Still, with this analysis, it was possible to identify a cluster with a statistically significant variation in the temporal trend ($p < 0.01$) (Figure 4).

The cluster with spatial variation in temporal trends 1 (SVTT1) has RR: 0.11 and was composed of 13 census sectors in the eastern district of the municipality. The cluster, classified as protection for the event, presented an ITT of growth (+0.09%/year), while the ETT indicated a decrease (–0.06%/year).

Figure 4. Areas with spatial variation in temporal trends for the occurrence of pulmonary tuberculosis, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006-2017)

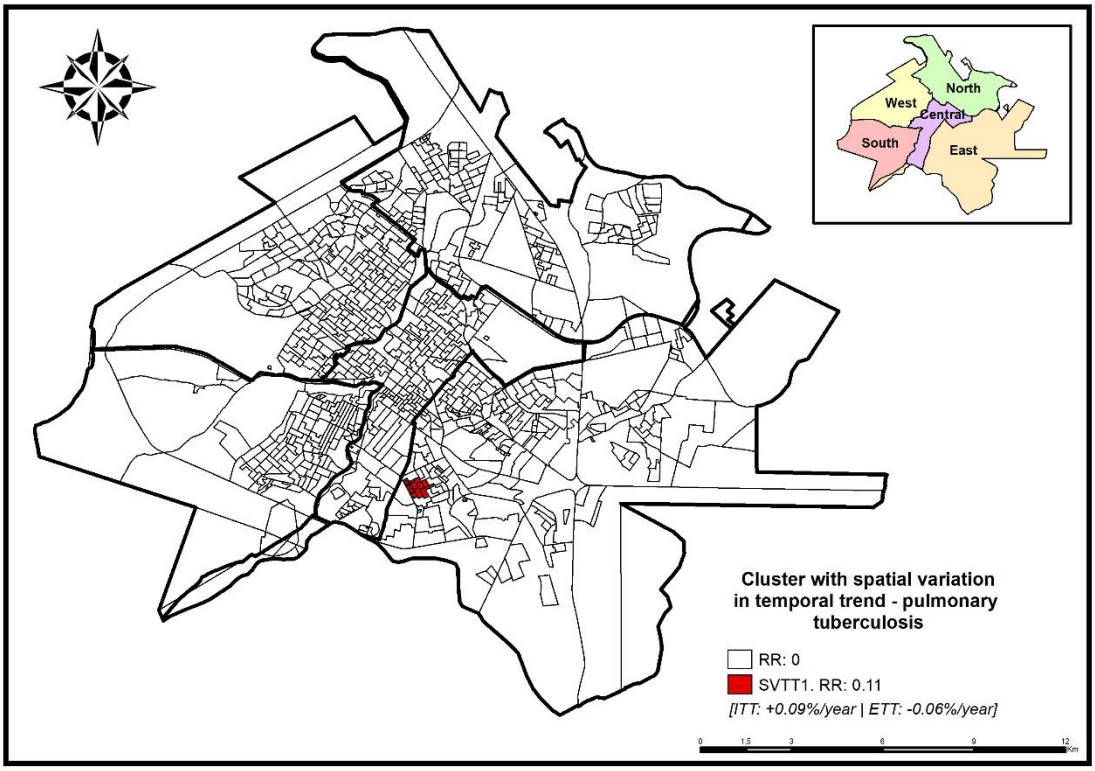


Table 1 shows the clinical-epidemiological profile of all pulmonary tuberculosis cases reported in Ribeirão Preto from 2006 to 2017 and the clinical-epidemiological profile of

patients of pulmonary tuberculosis resident in the clusters identified with the techniques of the scan applied.

From the analysis of Pearson's chi-square analysis (X^2) and OR, it was possible to identify two risk factors and three protection factors for the analyzed event. In the identified areas, people of mixed race/color (brown) are 1.77 times more likely to become ill with pulmonary tuberculosis than people with no risk (OR: 1.16).

Higher education (15 years or more of study) was identified as a protective factor for tuberculosis in the identified areas (OR: 0.73). Also classified as protection against the event are HIV-negative people who do not have diabetes (OR: 0.55 and 0.35, respectively).

Table 1. Clinical and epidemiological profile of pulmonary tuberculosis cases, Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006–2017)

Variables	All reported cases N (1760) (%)	Cases residing in clusters N (680) (%)	Pearson's Chi-Square X^2 (p-value)	Odds Ratio (95%CI)
Age				
0 to 14 years	74 (4.2%)	32 (4.7)	0.69 (0.41)	*NA*
15 to 59 years	1393 (79.1)	541 (79.6)	0.11 (0.73)	*NA*
60 years or older	277 (15.7)	100 (14.7)	0.89 (0.34)	*NA*
Ignored	16 (0.9)	7 (1.0)	*NA*	*NA*
Sex				
Male	1229 (69.8)	468 (68.8)	0.53 (0.47)	*NA*
Female	531 (30.2)	212 (31.2)	*NA*	*NA*
Race				
Yellow	2 (0.1)	*NA*	1.26 (0,26)	*NA*
White	704 (40.0)	267 (39.3)	0.25 (0,62)	*NA*
Brown	331 (18.8)	143 (21.0)	3.58 (0,05)	1.77 (1.01 – 1.86)
Black	141 (8.0)	50 (7.4)	0.65 (0,42)	*NA*
Ignored	582 (33.0)	65 (9.6)	*NA*	*NA*

(Continua)

(Continuação)

Variables	All reported cases N (1760) (%)	Cases residing in clusters N (680) (%)	Pearson's Chi-Square X^2 (p-value)	Odds Ratio (95%CI)
Years of study				
No study	80 (4.5)	36 (5.3)	1.43 (0.23)	*1.16 (1.03 – 1.85)*
1 to 3 years	160 (9.1)	65 (9.6)	0.29 (0.59)	*NA*
4 to 7 years	500 (28.4)	198 (29.1)	0.27 (0.60)	*NA*
8 to 11 years	241 (13.7)	77 (11.3)	5.26 (0.06)	NA
12 to 14 years	51 (2.9)	15 (2.2)	1.88 (0.17)	*NA*
15 years or more	29 (1.6)	17 (2.5)	4.96 (0.02)	0.73 (0.55 – 0.98)
HIV				
Positive	313 (17.8)	117 (17.2)	*NA*	*NA*
Negative	1447 (82.2)	563 (82.8)	4.38 (0.03)	0.55 (0.08–0.63)
Diabetes				
Yes	84 (4.8)	39 (5.7)	*NA*	*NA*
No	1676 (95,2)	641 (94.3)	2.25 (0.03)	0.35 (0.09 – 0.73)
Alcoholism				
Yes	365 (20.7)	144 (21.2)	*NA*	*NA*
No	1395 (79.3)	536 (78.8)	0.12 (0.71)	*NA*
Mental disease				
Yes	34 (1.9)	18 (2.6)	*NA*	*NA*
No	1726 (98.1)	662 (97.4)	2.99 (0.08)	*NA*
Drug addiction				
Yes	209 (11.9)	91 (13.4)	*NA*	*NA*
No	1551 (88.1)	589 (86.6)	2.40 (0.12)	*NA*
Smoking				
Yes	123 (7.0)	52 (7.6)	*NA*	*NA*
No	1637 (93.0)	628 (92.4)	0.73 (0.39)	*NA*

From the logistic regression analysis, the final model was composed of nine variables. Through OR, it was possible to identify three risk factors and two protective factors associated with the epidemiological situation in the municipality (Table 2). In the identified areas, people of race/color brown are 1.26 times more likely to fall ill with pulmonary tuberculosis and also people without any education (OR: 1.71) and retirees (OR:1.36).

Higher education (8 to 11 years of study and 15 years or more of study) was identified as a protective factor against tuberculosis in the identified areas (OR: 0.72 and 0.26, respectively).

Table 2. Factors associated with the epidemiological situation in Ribeirão Preto, SP, Brazil (2006–2017)

Variable	Coefficient (p-value)	Odds Ratio (CI95%)
Race/color brown	0.23 (0.05)	1.26 (1.10 – 1.60)
Education: No study	1.26 (0.02)	1.71 (1.53 – 1.95)
Education: 8-11 years of study	0.32 (0.03)	0.72 (0.53 – 0.96)
Education: 12-14 years of study	-0.45 (0.14)	0.63 (0.33 – 1.14)
Education: +15 years of study	0.81 (0.03)	0.26 (0.07 – 0.91)
Diabetes: no	-0.33 (0.13)	0.71 (0.46 – 1.11)
Mental illness: no	-0.54 (0.11)	0.57 (0.28 – 1.15)
Use of illicit drugs: no	-0.23 (0.11)	0.79 (0.58 – 1.06)

DISCUSSION

The study has evidenced the risk-prone territories for TB spread and the changes in the clusters over the years. When analyzing the time series of pulmonary tuberculosis cases between 2006 and 2017, it was possible to observe a series of undulations in its temporal trend, which was later classified through the SVTT, which indicated an average decrease of 0.12% per year of pulmonary tuberculosis in Ribeirão Preto, SP, Brazil.

With the analysis of purely spatial scanning, it was possible to verify the formation of clusters in areas that can be considered at risk for the occurrence and transmissibility of pulmonary tuberculosis.

SC4, classified with the highest RR (2.68 to 2.72) (95%CI:2.00–3.77), was located in the southern district where the largest subnormal agglomerate (slums) of residents is found in the municipality, and it is noteworthy that Family Health Units have not yet been implemented in this area [14-15]. SC3 (RR: 2.07) (95%CI:1.70–2.32), located mostly in the northern district, is the region with the highest population density in the municipality and concentrates the largest number of residents per residence. It is worthy of note that there is a settlement of rural workers in this district, and this region also concentrates the most significant number of subnormal agglomerates (slums) in the city [15].

The SC2 (RR:1.73) (95%CI:1.49–1.99) identified in the western district of the municipality has one of the lowest municipal human development rates in the city, with the population receiving mostly two minimum wages. It is the region with the largest number of health units and has the highest percentage of exclusive users of the Unified Health System (SUS) in the city [15].

Finally, SC1 was classified as protection for the event (RR: 0.19-0.52) (95% CI: 0.09–0.69) and located in the eastern, western, and central districts. It is noteworthy that the center of Ribeirão Preto has the lowest density of inhabitants per residence and presents mainly commercial properties. In the eastern community, the population has the highest municipal income and the highest education level. It is noteworthy that this region has areas of expansion of high-standard condominiums. However, there are also population clusters here with lower socioeconomic resources that deserve attention because although this population is located in a more economically favored region in the municipality, they do not have the

same resources and there is risk for other people who live in this area and thus can cause outbreak of tuberculosis or other infectious diseases [14-15].

With the use of the space-time scanning statistics, four statistically significant clusters were identified; one for protection against illness from pulmonary tuberculosis (STC1; RR: 0.13) (95%CI:0.03–0.26) between the years 2008 and 2013 in the eastern district, which may indicate that during this period there were improvements in surveillance services in health, such as awareness campaigns and active search for respiratory symptoms or probably there were fewer diagnoses of the disease in this period or no notification of new cases.

In contrast, STC2 (RR: 1.94) (95%CI:1.77–2.11) in the period from 2010 to 2015, mainly in the western region, and STC3 (RR:2.34) (95%CI: 1.67–2.94) in the period from 2006 to 2011 in the north district were classified as risk, which may indicate that there was intense activity of active search for respiratory symptoms, and therefore, there were more notifications than other regions of the municipality.

STC4 (RR:2.84) (95%CI: 2.50–3.90) was identified in the southern district between the years 2014 to 2017. In 2014, the diagnosis was implemented in the municipality of Ribeirão Preto using the rapid molecular test for tuberculosis (RMT-TB) performed through GeneXpert®MTB/RIF. The system is commonly used for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampicin (the primary drug used in the treatment) automatically [16-17].

The municipality has two rapid diagnostic devices, one in the west and the other in the south, and studies [16-19] carried out to compare the RMT-TB with the tests commonly performed showed that the sensitivity of the RMT-TB for a sputum sample was 72.5% (for three samples it reached 90%) and the specificity reached 99%. Therefore, the hypothesis is raised that the high number of cases diagnosed in this region may be related to the implementation of RMT-TB in the municipality.

Through the use of the SVTT, a cluster with RR:0.11 (event protection) was identified in the eastern region of the municipality, which, in the analysis of purely spatial scanning statistics, was identified as protection for the event (RR:0.19-0.52). The SVTT1 cluster indicated a specific area in the east with growth ITT (0.09%/year), while outside that area, the identified time trend is decreasing (0.06%/year).

It is important that municipal managers focus on strategies to combat tuberculosis in this region with the identification of respiratory symptoms and their communicants. In addition, aiming at improving the epidemiological indicators of tuberculosis, a very necessary and effective tool is the periodic training of health professionals not only in the biological sense but also to understand the epidemiological and social reality of the territory in which they are inserted, so that they can understand the relationship between tuberculosis and the social determinants of health in order to fully look at the individual [20].

Geography and its sub-areas of knowledge, including geoprocessing, have great power to support decision-making based on the analysis of cases of a given disease, uniting their socio-spatial characteristics so that it is possible to highlight the disparities between population groups and also the delimitation of risk and/or spatial protection areas for a given event of interest.

Over the years with the evolution of technology, several studies have sought to understand the behavior of tuberculosis in space in Brazil [21-24], but few studies used temporal [25-26] or Spatio-temporal [27-28] approaches, and the numbers of studies that combined both techniques are even smaller [29-30]. Therefore, we encourage new studies to be carried out using spatial and temporal processes.

In the scientific literature, there are a large number of studies that have analyzed the behavior of the disease in the territory, and that sought to identify areas of risk. However, few studies have addressed the temporal behavior of tuberculosis or sought to identify variations in the temporal trends in the risk territories.

With the association analysis, it was identified that, in the risk areas classified in the municipality, people of brown race/color were 1.26 (95%CI: 1.10 – 1.60) times more likely to get sick with pulmonary tuberculosis, corroborating the findings of the X^2 analysis, which indicated OR=1.77 (95%CI: 1.01 - 1.86) for this population. Other studies have shown that people of mixed race/color are less likely to be cured [31] and that the mortality rate from tuberculosis is growing in this population [32].

No plausible biological justification or relationship was found in the literature to justify this difference between brown race/color and other classifications, but the construction of Brazilian Society [33] and the social determinants of health [34] must be taken into account.

It was also identified that people without any education had 1.71 (95%CI: 1.53 – 1.95) times more chance, and people with high schooling (8 to 11 years of study and 15 years or more of study) have less chance (OR: 0.72 (95%CI: 0.53 – 0.96) and 0.26 (95%CI: 0.07 – 0.91), respectively) of falling ill with pulmonary tuberculosis in high-risk areas in the municipality, corroborating the results of the X^2 analysis, which indicated OR=1.16 (95%CI: 1.03 – 1.85) for people without schooling and OR=0.73 (95%CI: 0.55 – 0.98) for people with 15 years of schooling or more. In a literature review[35] conducted with the aim of relating the level of education to infection with *Mycobacterium tuberculosis*, it was identified that the educational level of people with tuberculosis is directly related to income, highlighting the relationship between tuberculosis and social conditions of life.

Additionally, the X^2 analysis also identified not having HIV or diabetes as protection for the event (OR: 0.55 (95%CI: 0.08–0.63) and 0.35 (95%CI: 0.09 – 0.73), respectively). It is known that HIV is an aggressive virus that attacks the immune system, and, in this way, the chances of contracting opportunistic infections such as tuberculosis increase significantly. The impact of tuberculosis co-infection with HIV in the body is bidirectional; as the HIV virus grows in the body, the risk and progression of other infections, such as tuberculosis, also increases. In this way, tuberculosis delays the recovery of CD4 T-cells that are also destroyed by HIV, which increases the progression of the disease to AIDS and, consequently, the deaths from tuberculosis in PLHIV[36-37].

The same is true for people with TB and diabetes, so TB makes glycemic control difficult, and in turn, high blood glucose makes TB worse[39-40]. It was identified in studies [39-40] that people with diabetes had a 2.44 to 8.33 times greater chance of developing tuberculosis than those without the disease. This is because people with diabetes have decreased cellular and humoral immunity, in addition to hyperglycemia and cellular insulinopenia, which have effects on the function of macrophages and lymphocytes, thus increasing the chance of infections [41-43].

Concerning the limitations of this study, it was an ecological study; the so-called ecological fallacy stands out in that because variables are used at the aggregate level, the results may not represent associations at the individual level . It is also worth mentioning the use of secondary data sources, which may include incomplete data or typos.

We would also like to emphasize the importance and also encourage further studies using different methodologies to further explore tuberculosis and also its latent and extrapulmonary forms.

CONCLUSIONS

In view of the above, using statistical techniques and spatial analysis to understand the behavior of the disease over time and the location of areas in the municipality in which tuberculosis is a problem and using the characteristics of its surroundings to estimate the population at risk can assist managers in making assertive decisions, so that it becomes easier to understand the process about the chain of transmission of the disease and the entire context in which that population is inserted.

LIST OF ABBREVIATIONS

95%CI: 95% confidence interval

ETT: External temporal trend

HIV: Human immunodeficiency virus

IBGE: Institute of Geography and Statistics

ITT: Internal temporal trend

Km: Kilometers

Km²: Square kilometers

OR: Odds ratio

PLHIV: People living with the human immunodeficiency virus

RMT-TB: Rapid molecular test for tuberculosis

RR: Relative risk

SC1: Spatial cluster 1

SC2: Spatial cluster 2

SC3: Spatial cluster 3

SC4: Spatial cluster 4

SINAN: Information System for Notifiable Diseases

SP: São Paulo

STC1: Space-time cluster 1

STC2: Space-time cluster 2

STC3: Space-time cluster 3

STC4: Space-time cluster 4

STL: Seasonal Trend Decomposition using Loess

SUS: Unified Health System

SVTT: Spatial variation in temporal trends

SVTT1: Cluster with spatial variation in temporal trends 1

TB-HIV: Co-infection with tuberculosis and human immunodeficiency virus

TBWeb: Tuberculosis Control system

WHO: World Health Organization

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

In compliance with Resolution 499/2012 of the National Health Council, the study was approved by the Research Ethics Committee of Nursing College of Ribeirão Preto, University of São Paulo, under the Certificate of Ethical Appraisal number 87696318.3.0000.5393 issued on April 30, 2019. Consent to participate was not applicable because we worked with secondary data of cases diagnosed with tuberculosis and reported on TBWeb (tuberculosis

case notification system used in the state of São Paulo). We declare that all applied methods were carried out following all guidelines and precepts for their validity.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from the Municipal Health Secretariat of Ribeirão Preto, but restrictions were applied to the availability of these data used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are, however, available from the authors upon reasonable request and with permission of the Municipal Health Secretariat of Ribeirão Preto.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This work was supported by the São Paulo State Research Support Foundation (FAPESP) (FAPESP Process nº 2018/03700-7)

Authors' contributions

TZB, ACVR, and RAA participated in the conception, planning, analysis, interpretation, and writing of the work; LHA, JAC, YMA, FBPC, MSS, and LSA participated in the report of the work; Author RCF, AAM, and DG participated on interpretation and writing of the work. All authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Municipal Health Secretariat of Ribeirão Preto

Municipal Tuberculosis Control Program of Ribeirão Preto

References

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021. Accessed 12 Mar 2022.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2021, 44p. https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03. Accessed 12 Mar 2022.
3. Moraga P, Kulldorff M. Detection of spatial variations in temporal trends with a quadratic function. **Stat Methods Med Res**. 2016;25(4):1422–37.
4. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods. 1st ed. John Wiley & Sons; 1982.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mapas: bases e referenciais. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. http://mapas.ibge.gov.br/bases-ereferenciais/bases-cartograficas/cartas. Accessed 12 Mar 2022.
6. Galesi VMN. Data on tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil. **Rev Saúde Pública.** 2007;41(1):121.
7. Cleveland R, Cleveland W, McRee JE. Seasonal-trend decomposition procedure based on LOESS**. J Offic Stat**. 1990;6:3–73.
8. Hyndman R, Athanasopoulos G, Bergmeir C, Caceres G, Chhay L, O'Hara-Wild M et. al. Package 'forecast': Forecasting functions for time series and linear models. https://cran.r-project.org/web/packages/forecast/forecast.pdf. Accessed 27 Oct 2020.
9. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. **Statistics in Medicine**. 1995;14(8)8:799-810.
10. Kulldorff M. SaTScan User Guide, 2018. https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download. Accessed 27 Oct 2020.

11. Jaisankar R, Kesavan J. A Study On Spatial Variations In Temporal Trends Of Dengue Incidences In Tamil Nadu, India. **International Journal Of Scientific & Technology Research**. 2019;8(09).
12. Zuur AF, Ieno EM, Elphick CS. A protocol for data exploration to avoid common statistical problems. **Methods in Ecology and Evolution**. 2010; 1(1):3-14.
13. Wagh YS, Kamalja KK. Zero-inflated models and estimation in zero-inflated Poisson distribution. **Commun Stat - Simul Comput.** 2018;47(8):2248–65.
14. Berra TZ, Bruce ATI, Alves YM, Campoy LT, Arroyo LH, Crispim JA et al. Related factors, time trend and spatial association of abandonment of treatment for tuberculosis in Ribeirão Preto-SP. **Rev. Eletr. Enferm**. 2020; 22:1–10.
15. Ribeirão Preto. Secretaria Municipal de Saúde, Departamento de Vigilância em Saúde e Planejamento. Fatores de risco relacionados à saúde da população residente na zona urbana de Ribeirão Preto (SP) 2008–2011. Ribeirão Preto (SP). http://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/vigilancia/vigep/fatores-risco.pdf. Accessed 27 Oct 2020.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf. Accessed 27 Oct 2020.
17. Lima TM, Belotti NCU, Nardi SMT, Pedro HSP. GeneXpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis. **Rev Pan-Amaz Saude**. 2017;8(2):67–78.
18. Shah W. To determine diagnostic accuracy of gene xpert and sputum Ziehl-Neelsen staining taking sputum culture as gold standard. **European Respiratory Journal**. 2016;48:PA2779.
19. Pandey P, Pant ND, Rijal KR, Shrestha B, Kattel S, Banjara MR et al. Diagnostic Accuracy of GeneXpert MTB/RIF Assay in Comparison to Conventional Drug Susceptibility Testing Method for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis. **PLoS One**. 2017;12(1):e0169798.
20. Macedo SM, Andrade RPS, Souza CRBA, Andrade ASS, Villa TCS, Pinto ESG. Estratégias para capacitação ao cuidado em tuberculose. **Cogitare Enferm**. 2016:21(3): 01–08

21. Prado-Junior J, Medronho RA. Spatial analysis of tuberculosis cure in primary care in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Public Health.** 2021;21(1):1841
22. Santos BA, Cruz RPS, Lima SVMA, Santos AD, Duque AM, Araújo KCGM et al. Tuberculosis among children and adolescents: an epidemiological and spatial analysis in the state of Sergipe, Brazil, 2001-2017. **Cien Saude Colet**. 2020;25(8):2939-2948.
23. Mendes MS, Oliveira ALS, Pimentel LMLM, Fiqueiredo TMRM, Schindler HC. Spatial analysis of tuberculosis in children under 15 years of age and socioeconomic risk: an ecological study in Paraíba, Brazil, 2007-2016. **Epidemiol Serv Saude.** 2021;30(3):e20201038
24. Andrade HLP, Ramos ACV, Crispim JA, Santos Neto M, Arroyo LH, Arcêncio RA. Spatial analysis of risk areas for the development of tuberculosis and treatment outcomes. **Rev Bras Enferm**. 2021;74(2):e20200564
25. Souza CDF, Paiva JPS, Silva LF, Leal TC, Magalhães MAFM. Trends in tuberculosis mortality in Brazil (1990-2015): joinpoint analysis. **J Bras Pneumol**. 2019;45(2):e20180393
26. Berra TZ, Gomes D, Ramos ACV, Alves YM, Bruce ATI, Arroyo LH et al. Effectiveness and trend forecasting of tuberculosis diagnosis after the introduction of GeneXpert in a city in south-eastern Brazil. **PLoS One**. 2021;16(5):e0252375.
27. Roza DL, Caccia-Bava MCGG, Martinez EZ. Spatio-temporal patterns of tuberculosis incidence in Ribeirão Preto, State of São Paulo, southeast Brazil, and their relationship with social vulnerability: a Bayesian analysis. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2012;45(5):607-15
28. Santos JA, Santos DT, Arcêncio RA, Nunes C. Space-time clustering and temporal trends of hospitalizations due to pulmonary tuberculosis: potential strategy for assessing health care policies. **Eur J Public Health**. 2021;31(1):57-62
29. Giacomet CL, Santos MS, Berra TZ, Alves YM, Alves LS, Costa FBP et al. Temporal trend of tuberculosis incidence and its spatial distribution in Macapá - Amapá. **Rev Saude Publica**. 2021;55:96.
30. Arcêncio RA, Berra TZ, Terena NFM, Rocha MP, Alecrim TFA, Kihara FMS et al. Spatial clustering and temporal trend analysis of international migrants diagnosed with tuberculosis in Brazil. **PLoS One**. 2021;16(6):e0252712

31. Santos JN, Sales CMM, Maciel EL. Factors associated with cure when treating tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2011-2014. **Epidemiol. Serv. Saude**. 2018:27(3):e2017464.
32. Arcoverde MAM, Berra TZ, Alves LS, Santos DT, Belchior AS, Ramos ACV et al. How do social-economic differences in urban areas affect tuberculosis mortality in a city in the tri-border region of Brazil, Paraguay and Argentina. **BMC Public Health**. 2018:18:795.
33. Maio MC. Raça, doença e saúde pública no Brasil: um debate sobre o pensamento higienista do século XIX. In: Maio MC, Santos RV. Raça como questão: história, ciência e identidades no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2010. p. 51–82.
34. World Health Organization (WHO). A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization; 2010. https://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH_eng.pdf. Accessed 12 Mar 2022.
35. Rodrigues MW, Mello AGNC. Tuberculose e escolaridade: Uma revisão da literatura. **Revista Internacional de Apoyo a la Inclusión, Logopedia, Sociedad y Multiculturalidad**. 2018;4(2).
36. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. **Nat Rev Microbiol**. 2018;16(2):80-90.
37. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. **Lancet HIV**. 2019;6(7):e463-e474
38. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. **Microbiol Spectr**. 2017;5(1)
39. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF et al. Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. **J Bras Pneumol.** 2018;44(2):145-152.
40. Pereira SM, Araújo GS, Santos CAST, Oliveira MG, Barreto ML. Associação entre diabetes e tuberculose: estudo caso controle. **Rev Saúde Pública.** 2016;50:82.
41. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. **Lancet Infect Dis.** 2013;13(5):436-48.

42. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. **J Immunol Res.** 2019;2019:6196532.

43. Restrepo BI. Diabetes and Tuberculosis. **Microbiol Spectr**. 2016;4(6):10

6.5 OUTROS RESULTADOS AINDA NÃO PUBLICADOS

- **Objetivo específico:** *Analisar a frequência de solicitação de cultura para os casos investigados de tuberculose ativa;*

Para responder a esse objetivo, o seguinte cálculo foi realizado:

$$Proporção\ solicitação\ de\ cultura = \frac{\text{Nº de culturas solicitadas no ano}}{\text{Total de casos investigados naquele ano}}$$

A Tabela 1 abaixo apresenta os resultados obtidos, sendo a menor proporção de solicitações de cultura de 0,40 no ano de 2006 e a maior proporção de 0,63 no ano de 2014.

Tabela 1. Proporção de solicitação de cultura para os casos diagnosticados de tuberculose ativa. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017).

Ano	Casos investigados	Culturas solicitadas	Proporção
2006	224	91	0,41
2007	168	90	0,53
2008	177	88	0,50
2009	178	88	0,49
2010	170	76	0,45
2011	207	95	0,46
2012	168	85	0,50
2013	206	107	0,52
2014	187	118	0,63
2015	200	98	0,49
2016	160	73	0,46
2017	214	101	0,47

Fonte: próprio autor.

- **Objetivo específico:** *Calcular a proporção de solicitações de TRM e baciloscopia;*

Foram calculadas as proporções de solicitação de TRM e baciloscopia de escarro através dos cálculos:

$$Proporção\ solicitações\ TMR = \frac{Nº\ de\ casos\ que\ realizaram\ TMR}{\text{Total de casos}}$$

$$Proporção\ solicitações\ baciloscopia = \frac{Nº\ de\ casos\ que\ realizaram\ bacilosc.}{\text{Total de casos}}$$

Para o TRM, foi possível notar um aumento gradativo das solicitações indo de 0.03 no ano de sua implementação até 0.77 em 2017. Já as solicitações de baciloscopia se mantiveram estáveis no período analisado, sendo a maior proporção de solicitações em 2012 (0.90) e a menor no ano de 2017 com 0.72, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Proporção de solicitação de Teste Rápido Molecular e baciloscopia de escarro. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).

Ano	Casos diagnosticados por ano	TRM solicitados	Baciloscopia solicitadas	Proporção de solicitações de TRM	Proporção de solicitações de baciloscopia
2006	224	-	186	-	0,83
2007	168	-	144	-	0,86
2008	177	-	151	-	0,85
2009	178	-	155	-	0,87
2010	170	-	145	-	0,85
2011	207	-	184	-	0,89
2012	168	-	151	-	0,90
2013	206	-	180	-	0,87
2014	187	5	161	0,03	0,86
2015	200	124	146	0,62	0,73
2016	160	105	133	0,66	0,83
2017	214	166	154	0,77	0,72

Fonte: próprio autor.

- **Objetivo específico:** *Investigar se os casos positivos para o Gene Xpert MTB/RIF foram também confirmados pela cultura;*

Para responder a esse objetivo, o seguinte cálculo foi realizado:

$$Proporção\ casos\ positivos\ TMR\ e\ Cultura = \frac{\text{Nº casos positivos TRM e Cultura}}{Nº\ casos\ positivos\ TMR}$$

A Tabela 3 abaixo apresenta os resultados obtidos, sendo o ano de 2014 que apresentou menor proporção de 0,25 e os demais anos analisados apresentaram pouca variação da proporção.

Tabela 3. Proporção de casos positivos no GeneXpert® MTB/RIF que também confirmados pela cultura. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).

Ano	Casos Positivos TRM	Casos Positivos TRM e Cultura	Proporção
2014	4	1	0,25
2015	98	48	0,49
2016	83	39	0,47
2017	146	69	0,47

Fonte: próprio autor.

- **Objetivo específico:** *Investigar se os casos testados para tuberculose também estão sendo testados para HIV;*

Foi calculada a proporção de realização de testagem para HIV em casos de tuberculose:

$$Proporção\ testagem\ HIV = \frac{Nº\ pacientes\ testados\ para\ HIV}{\text{Total de casos investigados naquele ano}}$$

Quanto a realização de testagem para HIV em casos de tuberculose, a proporção variou entre 0.78 em 2006 e 0.97 no ano de 2013, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Proporção de realização de testagem para HIV em casos de tuberculose. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).

Ano	Total de casos investigados	Total de casos testados para HIV	Proporção
2006	224	176	0,78
2007	168	153	0,91
2008	177	157	0,89
2009	178	163	0,91
2010	170	146	0,86
2011	207	172	0,83
2012	168	152	0,90
2013	206	200	0,97
2014	187	178	0,95
2015	200	188	0,94
2016	160	154	0,96
2017	214	201	0,94

Fonte: próprio autor.

- **Objetivos específicos:** *Descrever o tempo médio do GeneXpert® MTB/RIF (da submissão da amostra até a divulgação do resultado ao paciente); Estimar o tempo médio para divulgação do diagnóstico de tuberculose (no período antes e depois da introdução GeneXpert® MTB/RIF); Estimar o tempo médio para realização da cultura no município.*

Para responder aos objetivos específicos 5, 6 e 7 foram realizados os seguintes cálculos:

$$Tempo\ médio\ TMR = \frac{\text{Soma dos dias até a divulgação do resultado}}{\text{Total de casos investigados naquele ano}}$$

$$Tempo\ médio\ Baciloscopia = \frac{\text{Soma dos dias até a divulgação do resultado}}{\text{Total de casos investigados naquele ano}}$$

$$Tempo\ médio\ Cultura = \frac{\text{Soma dos dias até a divulgação do resultado}}{\text{Total de casos investigados naquele ano}}$$

A Tabela 5, apresenta os resultados obtidos quanto ao tempo médio para realização do TRM, Baciloscopia e Cultura. Dentre os testes analisados, o TRM se mostrou mais rápido, com média entre o pedido e realização do exame de um dia e divulgação do resultado no mesmo dia.

Tabela 5. Tempo médio para realização do Teste Rápido Molecular, Baciloscopia e Cultura. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2014-2017).

Exame diagnóstico	Tempo médio entre pedido do exame e realização do exame (min - max ; dp)	Tempo médio entre realização do exame e divulgação do resultado (min - max ; dp)
GeneXpert® MTB Rif	1 dia (0 – 21 ; 3)	Menos de um dia (0 – 67 ; 4)
Baciloscopia	4 dias (0 – 226 ; 18)	10 dias (0 – 120 ; 10)
Cultura	15 dias (0 – 54 ; 15)	48 dias (15 – 61 ; 18)

Fonte: próprio autor.

- **Objetivo específico:** *Investigar a principal porta de entrada para os pacientes de tuberculose no município;*

Entre 2006 e 2017 foram notificados 2480 casos de tuberculose em Ribeirão Preto. Após análise de consistência do banco e exclusão dos casos repetidos restaram 2259 casos

(221 casos repetidos) que foram incluídos na etapa descritiva do projeto. Os resultados apresentados abaixo foram realizados por meio do *software* IBM SPS Statistics versão 25.

Dentre os casos de tuberculose em Ribeirão Preto, a principal porta de entrada foi por meio de demanda ambulatorial (n=1168; 51,7%) seguido por elucidação diagnóstica em internação (n=497; 22%), conforme Tabela 6.

Tabela 6. Porta de entrada no sistema de saúde dos casos de Tuberculose notificados em Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).

Porta de Entrada	TB geral N (%)	TB Pulmonar N (%)	TB Multidroga-resistente N (%)	TB Infantil N (%)	TB Extrapulmonar N (%)	Coinfecção TB-HIV N (%)
Busca Ativa	15 (1,8)	14 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Demanda Ambulatorial	1168 (51,7)	967 (54,9)	5 (26,3)	48 (49,0)	201 (40,4)	240 (47,1)
Descoberta após óbito	36 (1,6)	28 (1,6)	0 (0,0)	2 (2,0)	6 (1,2)	8 (1,6)
Elucidação Diagnóstica em Internação	497 (22,0)	313 (17,8)	7 (36,8)	23 (23,5)	184 (37,0)	166 (32,5)
Urgência	363 (16,1)	287 (16,3)	5 (26,3)	16 (16,3)	76 (15,3)	77 (15,1)
Investigação de contatos	86 (3,8)	80 (4,5)	2 (10,5)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ignorado	63 (17,1)	50 (2,8)	0 (0,0)	6 (6,1)	13 (2,6)	10 (2,0)

Fonte: próprio autor.

Quanto a tuberculose pulmonar, entre 2006 e 2017 foram notificados 1760 casos em Ribeirão Preto e a principal porta de entrada também foi por demanda ambulatorial (n=967; 54,9%) seguido por elucidação diagnóstica em internação (n=313; 17,8%).

Em relação a TB-MDR foram notificados 19 casos no município, sendo a principal porta de entrada elucidação diagnóstica em internação (n=7; 36,8%), seguido por demanda ambulatorial (n=5; 26,3%) e urgência (n=5; 26,3%).

Quanto à tuberculose infantil (menores de 15 anos) foram notificados 98 casos no município. A principal porta de entrada também foi por demanda ambulatorial (n=48; 49%) seguido por elucidação diagnóstica em internação (n=23; 23,5%).

Referente a tuberculose extrapulmonar, foram notificados 497 casos no município, sendo novamente a principal porta de entrada por demanda ambulatorial (n=201; 40,4%) seguido por elucidação diagnóstica em internação (n=184; 37%).

Por fim, referente aos casos de coinfecção TB-HIV, foram notificados 497 casos no município no período em estudo, sendo a principal porta de entrada por demanda ambulatorial (n=240; 47,1%) seguido por elucidação diagnóstica em internação (n=166; 32,5%).

- **Objetivo específico:** *Verificar se a tuberculose em ribeirão preto apresenta associação espacial global e/ou local*

Com a finalidade de verificar a associação espacial dos casos de tuberculose, utilizou-se as técnicas *Getis-Ord General G* e *Getis-Ord Gi** (GETIS e ORD, 1992).

A técnica *Getis-Ord General G*, baseada no Índice Global de Moran, tem seus resultados fundamentados na hipótese nula de que não há associação espacial. Caso o *p-valor* for significativo, a hipótese nula pode ser rejeitada e o valor do *z-score* torna-se importante, em que seus valores de +/-3 representam um nível de confiança de 99% (FURLAN, OLIVEIRA e MARCON, 2012).

Se o valor do *z-score* for positivo, o Índice G observado é maior do que o esperado, indicando altos índices do evento agrupados na área em estudo. O valor do *z-score* sendo negativo, o Índice G observado é menor do que o índice esperado, indicando que os valores baixos estão agrupados na área de estudo (GETIS e ORD, 1992).

Já a técnica *Getis-Ord Gi** indica associação espacial local, considerando os valores para cada setor censitário do município a partir de uma matriz de vizinhança. Nesta análise também é gerado um z-*score*, para os setores censitários estatisticamente significativos. Quanto maior o *z-score*, mais intenso é o agrupamento de valores altos (*Hotspot*), enquanto que quanto

menor o valor, mais intenso é o agrupamento de baixos valores ou menor ocorrência do evento (Coldspot) (GETIS e ORD, 1992).

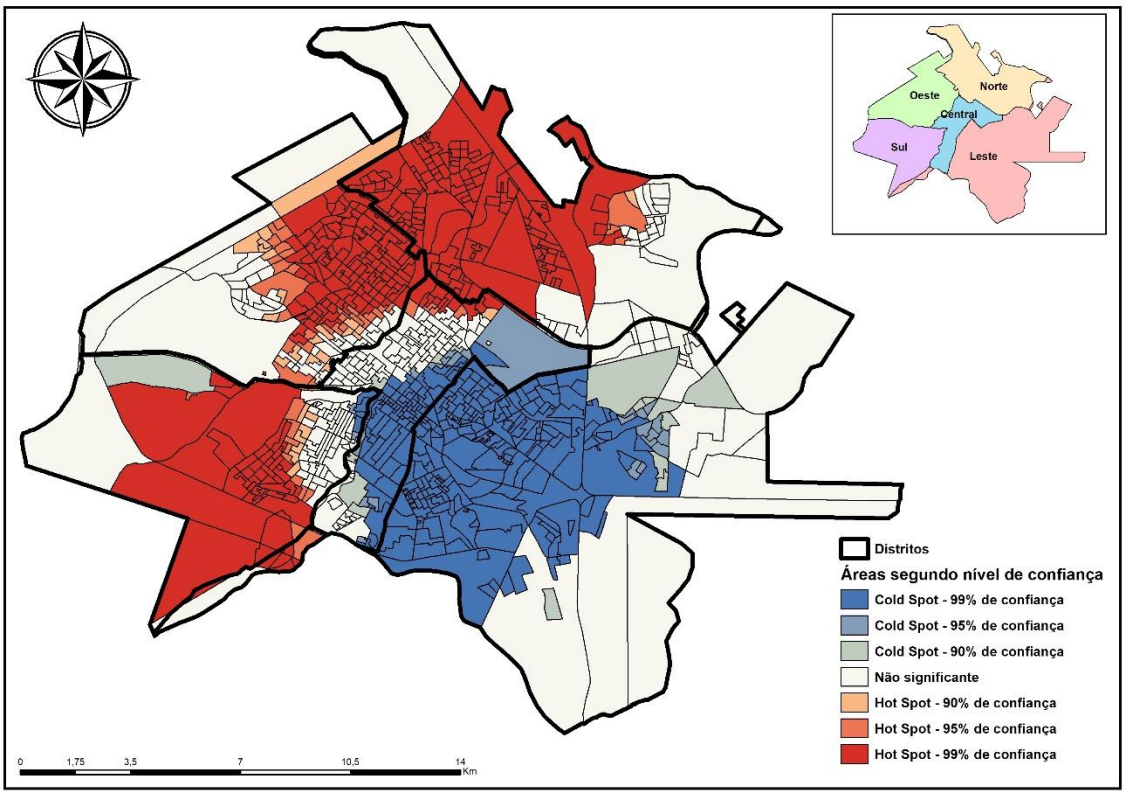
Além do *z-score* é fornecido o p-valor e nível de significância (Gi-Bin). Os valores do Gi-Bin identificam pontos quentes e frios estatisticamente significativos. Os valores variam de +/-3 e refletem a significância estatística com um nível de confiança de 99%, +/-2 nível de confiança de 95%, +/-1 nível de confiança 90% e zero não é estatisticamente significativo (GETIS e ORD, 1992).

Tanto para a ténica *Getis-Ord General G* como para *a Getis-Ord Gi**, é possível determiner um raio de análise e, para isso, foi utilizada a ferramenta *Incremental Spatial Autocorrelation* (ISA) disponível no *software* ArcGis 10.5. Essa ferramenta utiliza o Índice de Moran para calcular uma série de distâncias crescentes, medindo a intensidade do *cluster* para cada distância que é determinada pelo *z-score*. Geralmente, à medida que a distância aumenta, o *z-score* também aumenta, indicando a intensificação do *cluster*. Em certa distância, no entanto, a pontuação Z atinge o pico que reflete a distância onde os processos espaciais que promovem o *cluster* são mais pronunciados, portanto essa é distância final a ser utilizada no estudo (ESRI, 2019).

Para todos os casos de tuberculose no município, a partir do resultado fornecido pela ferramenta ISA, utilizou-se um limiar de distância (*Distance Threshold*) de 3535,20 metros. Assim, obteve-se um índice G de 0,27 e *z-score* de 2,21 e através do teste de pseudo-significância foi possível confirmar a não aleatoriedade dos clusters de modo que há uma probabilidade inferior a 5% de que esse padrão *High-cluster* possa ser um resultado aleatório.

A Figura 1 mostra a associação espacial local dos casos de tuberculose em Ribeirão Preto por meio da técnica *Getis-Ord Gi**, permitindo a identificação de *hotspots* ou áreas quentes (*high-clusters*) nas regiões sul, oeste, norte e central do município com níveis de confiança de 90, 95 e 99%, ou seja, nessas áreas houve agrupamento de altos valores ou maior ocorrência do evento analisado. Também possibilitou a identificação de *coldspot* ou áreas frias (*low-clusters*) na região leste, central e poucos setores censitários da região sul de Ribeirão Preto, ou seja, áreas com agrupamento de baixos valores ou menor ocorrência do evento analisado, com níveis de confiança de 90, 95% e 99%.

Figura 1. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)

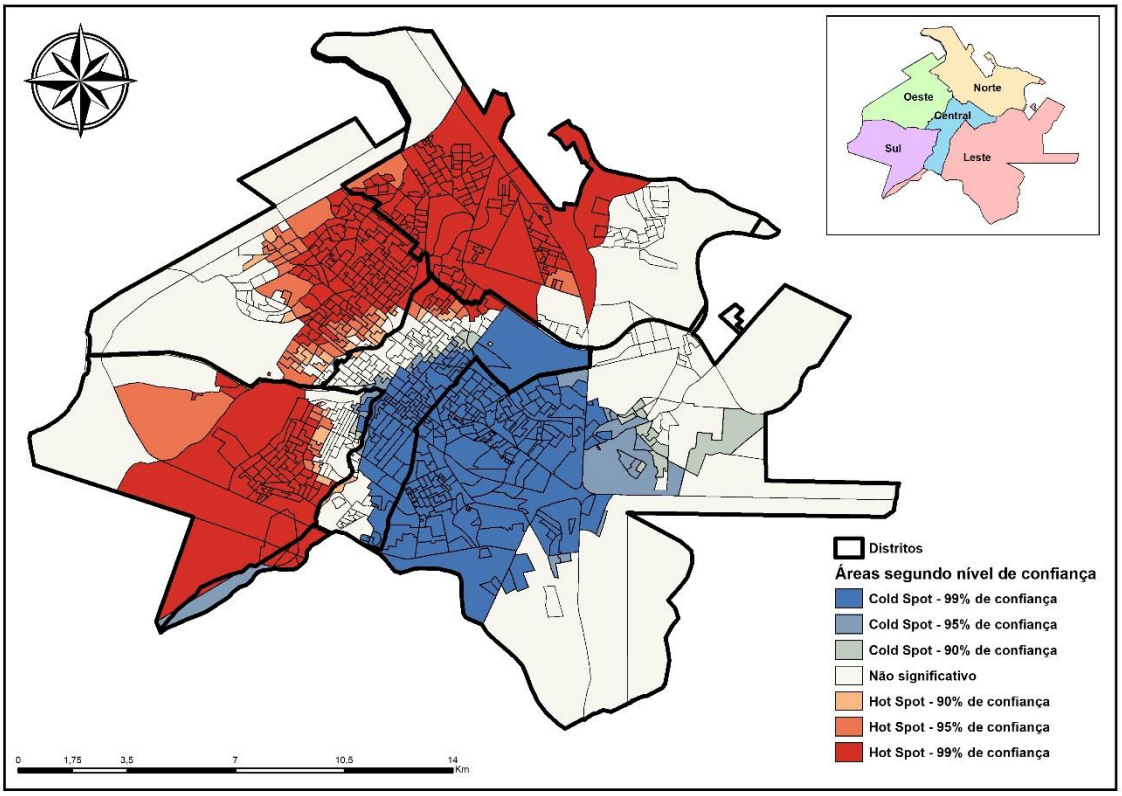


Fonte: próprio autor.

Para a tuberculose do tipo pulmonar, o limiar de distancia utilizado para as análises foi de 3267,40 metros. Obteve-se um índice G de 0,24, *z-score* de 2,40 e através do teste de pseudo-significância foi possível confirmar a não aleatoriedade dos clusters de modo que há uma probabilidade inferior a 5% de que esse padrão *High-cluster* possa ser um resultado aleatório.

Foi possível identificar *hotspots* nas regiões sul, oeste, norte, central e poucos setores censitário da região leste do município com níveis de confiança de 90, 95 e 99%.Também possibilitou a identificação de *coldspots* na região leste, central e poucos setores censitários da região sul de Ribeirão Preto, ou seja, áreas com agrupamento de baixos valores ou menor ocorrência do evento analisado, com níveis de confiança de 90, 95% e 99%. A Figura 2 mostra a associação espacial local dos casos de tuberculose pulmonar em Ribeirão Preto por meio da técnica *Getis-Ord Gi*.*

Figura 2. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose pulmonar. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)

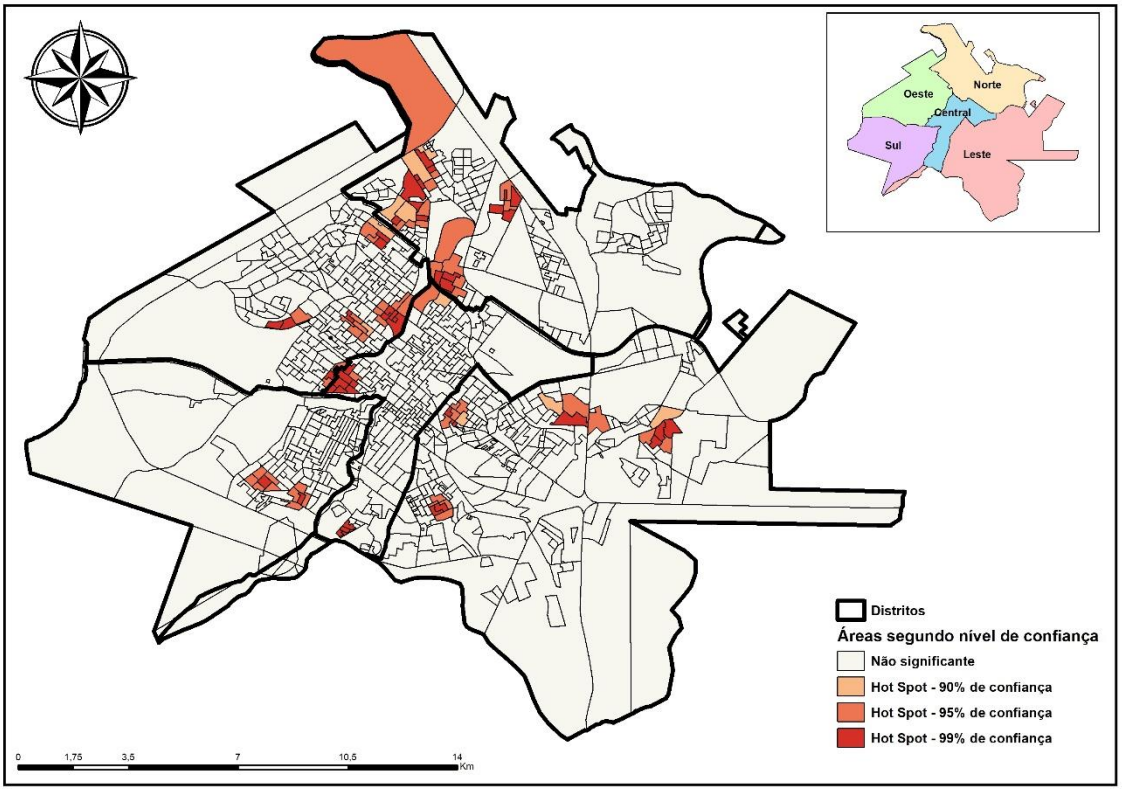


Fonte: próprio autor.

Para os casos de tuberculose multidroga-resistente não foi possível calcular o limiar de distância através da ferramenta ISA, por serem poucos casos; dessa maneira, utilizou-se a matriz de vizinhança do tipo *Queen.* Assim, obteve-se um índice G de 0,01 e *z-score* de 0.85 e através do teste de pseudo-significância foi possível confirmar a aleatoriedade dos clusters.

Já a Figura 3 mostra a associação espacial local dos casos de tuberculose multidroga-resistente em Ribeirão Preto por meio da técnica *Getis-Ord Gi**, permitindo a identificação de *hotspots* ou áreas quentes (*high-clusters*) em todoas as regiões do município com níveis de confiança de 90, 95 e 99%, ou seja, nessas áreas houve agrupamento de altos valores ou maior ocorrência do evento analisado. Não houve identificação de *coldspot* ou áreas frias (*low-clusters*) no município.

Figura 3. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose multidroga-resistente. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)

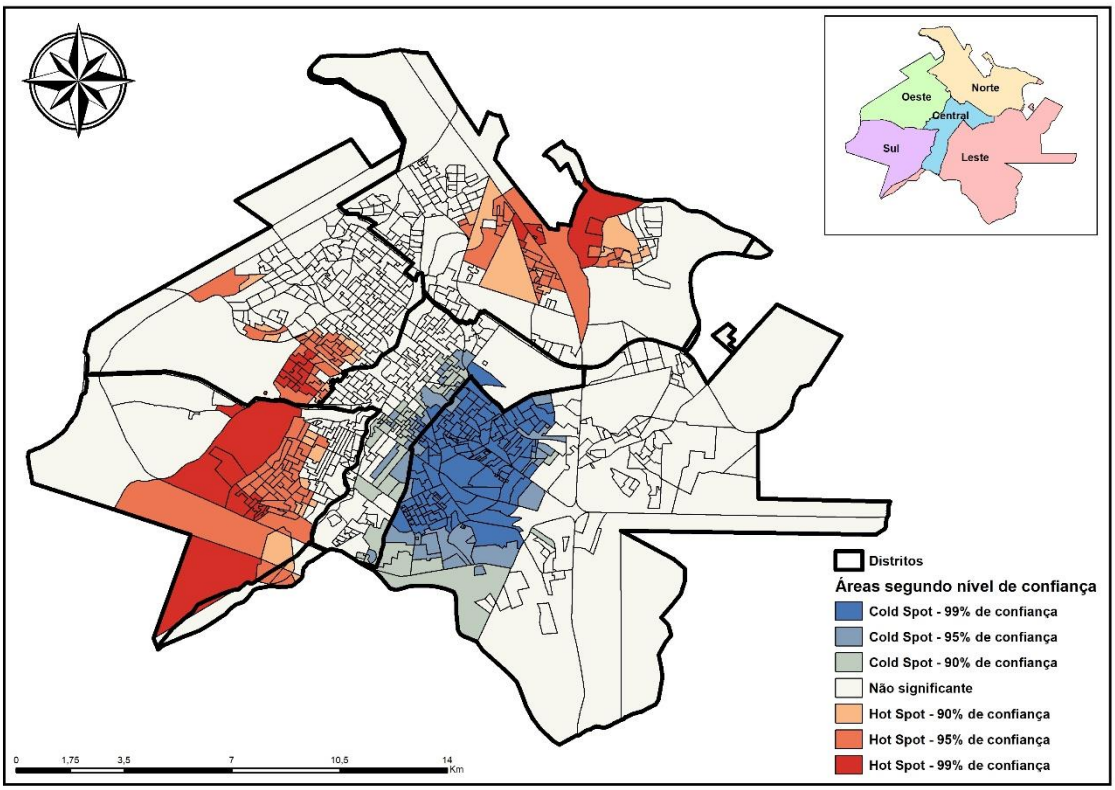


Fonte: próprio autor.

Para a tuberculose infantil, o limiar de distância utilizado para as análises foi de 3267,40 metros. Assim, obteve-se um índice G de 0,23, *z-score* de 0.63 e através do teste de pseudo-significância foi possível confirmar a aleatoriedade dos clusters.

Foi possível identificar *hotspots* nas regiões sul, oeste, norte e poucos setores censitário da região leste do município com níveis de confiança de 90, 95 e 99%. Também possibilitou a identificação de *coldspots* na região leste e central de Ribeirão Preto, ou seja, áreas com agrupamento de baixos valores ou menor ocorrência do evento analisado, com níveis de confiança de 90, 95% e 99%. A Figura 4 mostra a associação espacial local dos casos de tuberculose em crianças em Ribeirão Preto por meio da técnica *Getis-Ord Gi*.*

Figura 4. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose em crianças. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)



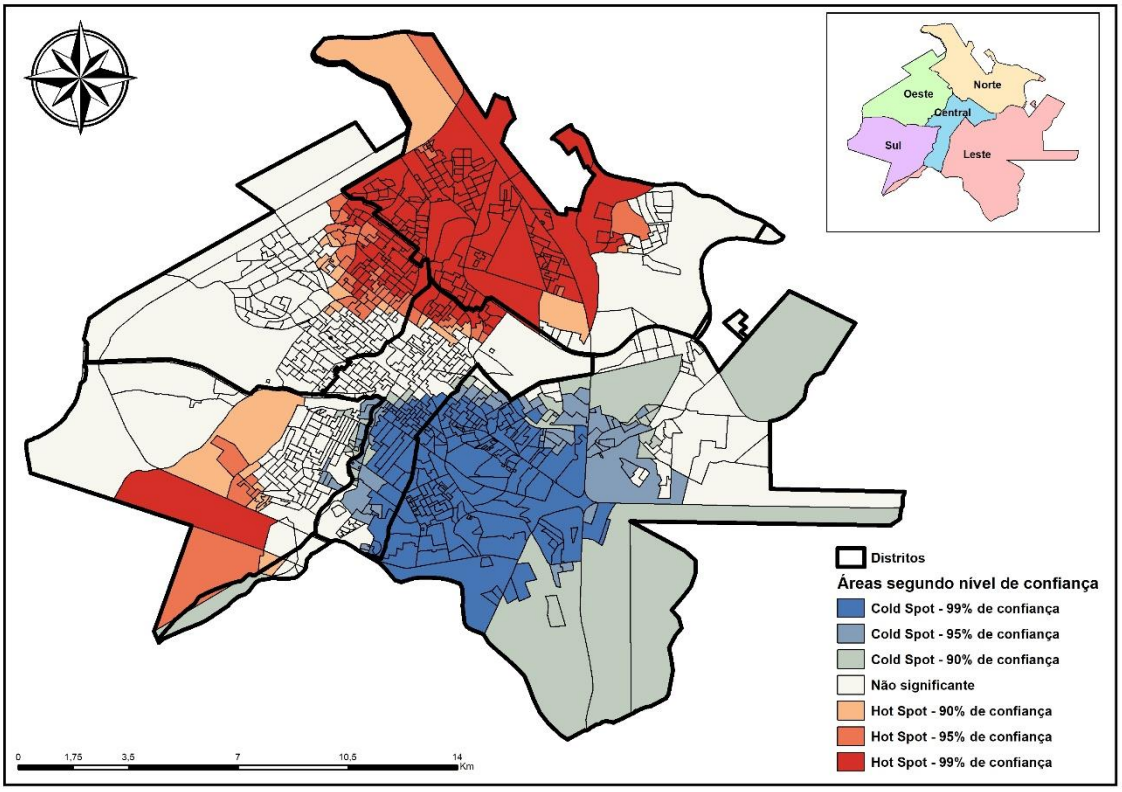
Fonte: próprio autor.

A partir do resultado fornecido pela ferramenta ISA, utilizou-se um limiar de distância (*Distance Threshold*) de 3535,20 metros para os casos de tuberculose extrapulmonar. Assim, obteve-se um índice G de 0,27 e *z-score* de 1,81 e através do teste de pseudo-significância foi possível confirmar a não aleatoriedade dos clusters de modo que há uma probabilidade inferior a 10% de que esse padrão *High-cluster* possa ser um resultado aleatório.

Já a Figura 5 mostra a associação espacial local dos casos de tuberculose extrapulmonar em Ribeirão Preto por meio da técnica *Getis-Ord Gi**, permitindo a identificação de *hotspots* ou áreas quentes (*high-clusters*) nas regiões sul, oeste, norte e central do município com níveis de confiança de 90, 95 e 99%, ou seja, nessas áreas houve agrupamento de altos valores ou maior ocorrência do evento analisado. Também possibilitou a identificação de *coldspot* ou áreas frias (*low-clusters*) na região leste, central e poucos

setores censitários da região sul de Ribeirão Preto, ou seja, áreas com agrupamento de baixos valores ou menor ocorrência do evento analisado, com níveis de confiança de 90, 95% e 99%.

Figura 5. *High-clusters* e *Low-clusters* para a tuberculose extrapulmonar. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)



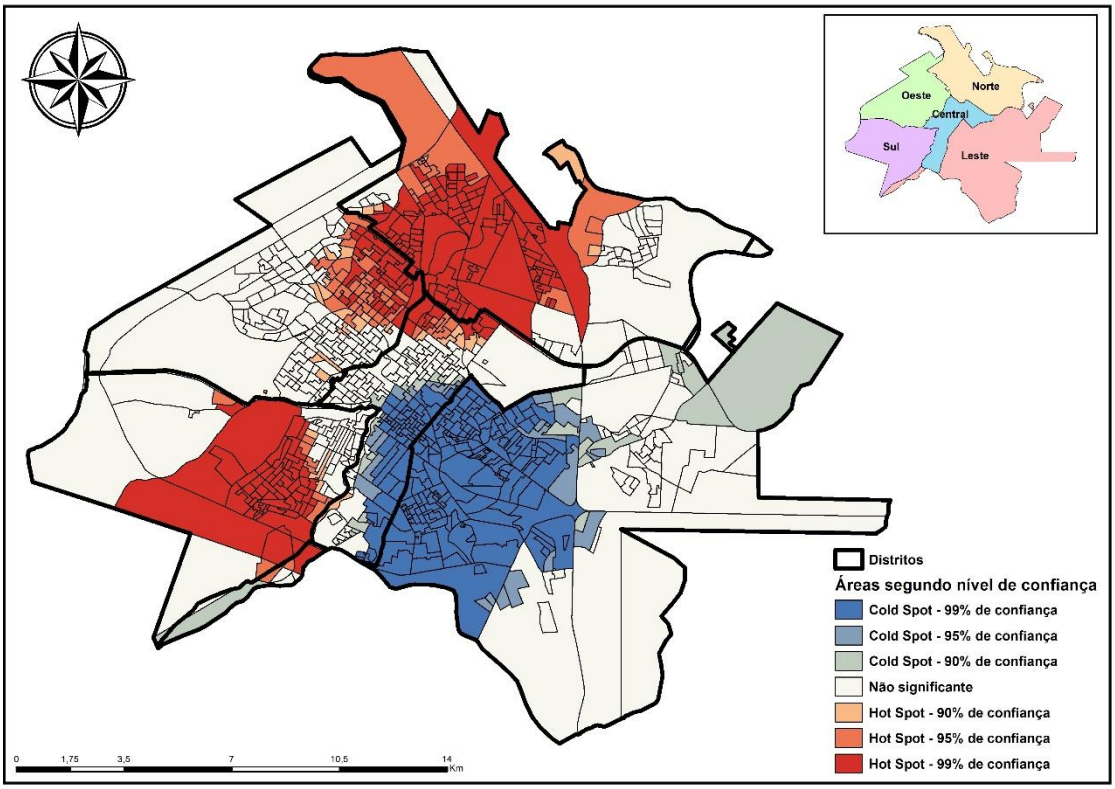
Fonte: próprio autor.

Para os casos de coinfecção TB-HIV, o limiar de distância utilizado para as análises foi de 2999,60 metros. Obteve-se um índice G de 0,21, *z-score* de 2,04 e através do teste de pseudo-significância foi possível confirmar a não aleatoriedade dos clusters de modo que há uma probabilidade inferior a 5% de que esse padrão *High-cluster* possa ser um resultado aleatório.

Foi possível identificar *hotspots* nas regiões sul, oeste, norte, central e poucos setores censitário da região leste do município com níveis de confiança de 90, 95 e 99%. Também possibilitou a identificação de *coldspots* na região leste, central e poucos setores censitários da região sul de Ribeirão Preto, ou seja, áreas com agrupamento de baixos valores ou menor

ocorrência do evento analisado, com níveis de confiança de 90, 95% e 99%. A Figura 6 mostra a associação espacial local dos casos de coinfecção TB-HIV em Ribeirão Preto por meio da técnica *Getis-Ord Gi*.*

Figura 6. *High-clusters* e *Low-clusters* para os casos de coinfecção TB-HIV. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017)



Fonte: próprio autor.

- **Objetivo específico:** *Identificar áreas de risco espacial, espaço-temporal e/ou com variação nas tendências temporais em Ribeirão Preto*

a) Estatística de Varredura puramente espacial

Para detecção de puramente espaciais foi utilizada a técnica de análise espacial denominada varredura, também conhecida como Estatística *Scan*, desenvolvida por Kulldorff e Nagarwalla (1995).

Sua aplicação ocorre por meio da associação da informação da área a um único ponto dentro polígono, denominado centroide. A partir de então, realiza-se uma varredura por toda a região estudada em busca de áreas onde a ocorrência de um fenômeno seja significativamente mais provável (BAVIA et al., 2012).

A procura por aglomerados é realizada por meio do posicionamento de um círculo de raio variável em torno de cada centroide e calculado o número de ocorrências dentro do círculo. Se o valor observado da região delimitada pelo círculo, chamada de região *z*, for maior que o esperado, denomina-se aglomerado; este procedimento é realizado, então, até que todos os centroides sejam testados (LUCENA; MORAES, 2012).

Assim, será testada a hipótese nula (H_0) frente à hipótese alternativa (H_1), destacando-se que H_0 assume que não há áreas de alto ou de baixo risco nas regiões, ou seja, todos os indivíduos do município possuem a mesma probabilidade de contrair TB; e H_1 assume que uma ou mais regiões *z* são áreas nas quais as pessoas teriam maior ou menor probabilidade de contrair a doença, em comparação com as que estão fora dessa área (LUCENA; MORAES, 2012).

Tendo em vista a identificação de aglomerados puramente espaciais, em que a distribuição é heterogênea e os eventos são raros em relação à população, será utilizado o modelo discreto de Poisson, tendo como requisitos a não sobreposição geográfica dos aglomerados, aglomerados com formato circular, 999 replicações e o tamanho da população exposta serão estipulados pelo coeficiente de Gini. Neste modelo, o número de casos é comparado aos dados da população de base e o número esperado de casos em cada unidade é proporcional ao tamanho da população em risco (HAN et al., 2016).

O risco relativo (RR) de cada aglomerado será calculado, permitindo a comparação das informações em áreas distintas, indicando a intensidade de ocorrência da infecção de TB no município analisado. Destaca-se que o RR será definido como o risco de contrair TB em uma área de risco do município de Ribeirão Preto em relação ao risco de contrair TB fora dessa área de risco (STEPHAN, 2008). Serão consideradas áreas estatisticamente significativas aquelas com $p<0,05$. O intervalo de confiança será calculado (WAGNER; CELLEGARI-JACQUES, 1998) e estimado em 95,0%.

As análises de detecção de aglomerados serão realizadas no *software* SaTScan™ versão 9.2 e os mapas temáticos contendo os RRs das áreas identificadas na análise de varredura

serão construídos através do *software* ArcGis versão 10.5. Em todos os testes ficou-se o erro tipo I em 5% como estatisticamente significativo ($p<0,05$).

Com o uso da estatística de varredura puramente espacial foi possível identificar aglomerados classificados em risco e proteção de acordo com o valor do risco relativo (RR), sendo que os aglomerados considerados de risco são aqueles com RR>1 e considerados como proteção foram aqueles aglomerados que apresentaram RR<1.

Para a tuberculose geral no município foram identificados 14 aglomerados, sendo seis aglomerados de proteção e oito aglomerados de risco que foram agrupados em quatro grupos conforme valor do RR (Figura 7).

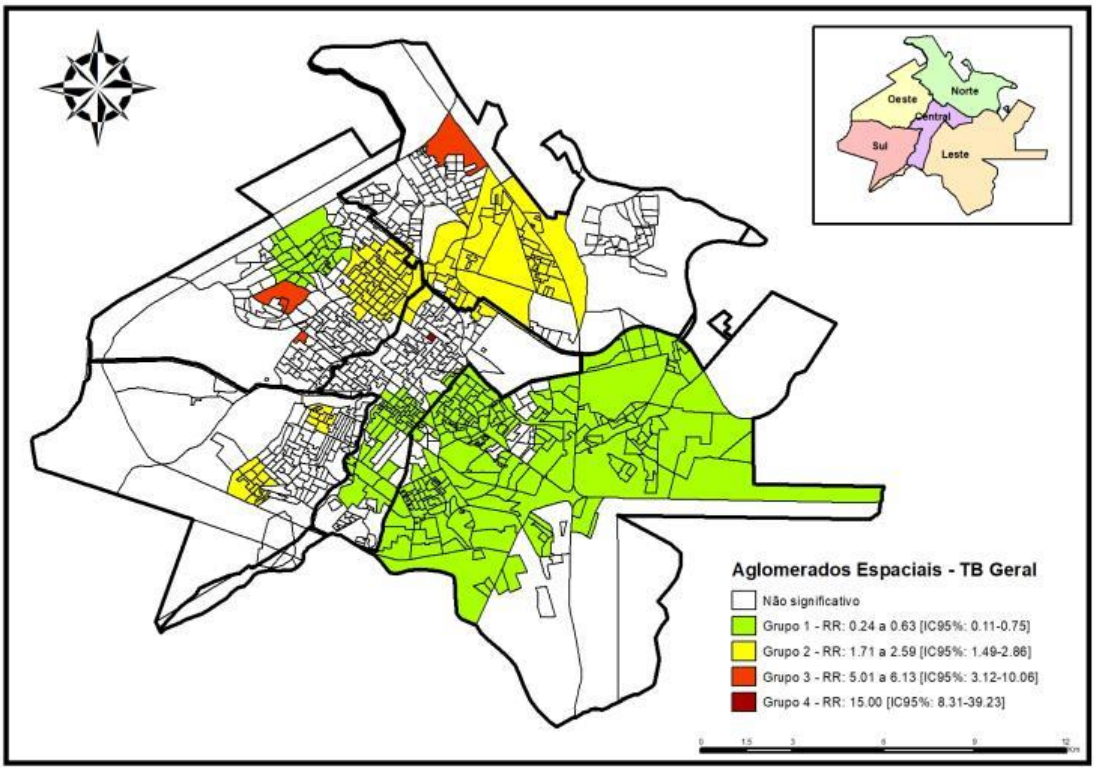
O Grupo 1, classificado como proteção, apresentou RR: 0,24 a 0,63 (IC95%: 0,11 – 0,75), foi composto por 304 setores censitários dos distritos Leste, Oeste e Central do município, com população de 177.013 habitantes, 629 casos esperados e 290 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 12,15 casos/100.000.

O Grupo 2, classificado como risco, apresentou RR: 1,71 a 2,59 (IC95%: 1,49 – 2,88), foi composto por 142 setores censitários dos distritos Sul, Oeste, Norte e Central do município, com população de 103.352 habitantes, 352 casos esperados e 674 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 61,65 casos/100.000.

O Grupo 3, também classificado como risco, apresentou RR: 5,01 a 6,13 (IC95%: 3,12 – 10,06), foi composto por quatro setores censitários dos distritos Oeste e Norte de Ribeirão Preto, com população de 2.195 habitantes, 7 casos esperados e 40 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 156,73 casos/100.000.

Por fim, o Grupo 4 que também foi classificado como risco para tuberculose, apresentou RR: 15 (IC95%: 8,31 – 39,23), foi composto por um setor censitário do distrito Central de Ribeirão Preto, com população de 95 habitantes, 1 caso esperado e 6 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 435,6 casos/100.000.

Figura 7. Áreas de risco espacial para ocorrência de tuberculose, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)



Fonte: próprio autor.

Referente à tuberculose multidroga-resistente, com a aplicação da estatística de varredura puramente espacial não foi possível encontrar áreas estatisticamente significativas.

Referente a tuberculose extrapulmonar foram identificados três *clusters* estatisticamente significativos (p<0,01), sendo dois aglomerados de risco e um aglomerado de proteção (Figura 8).

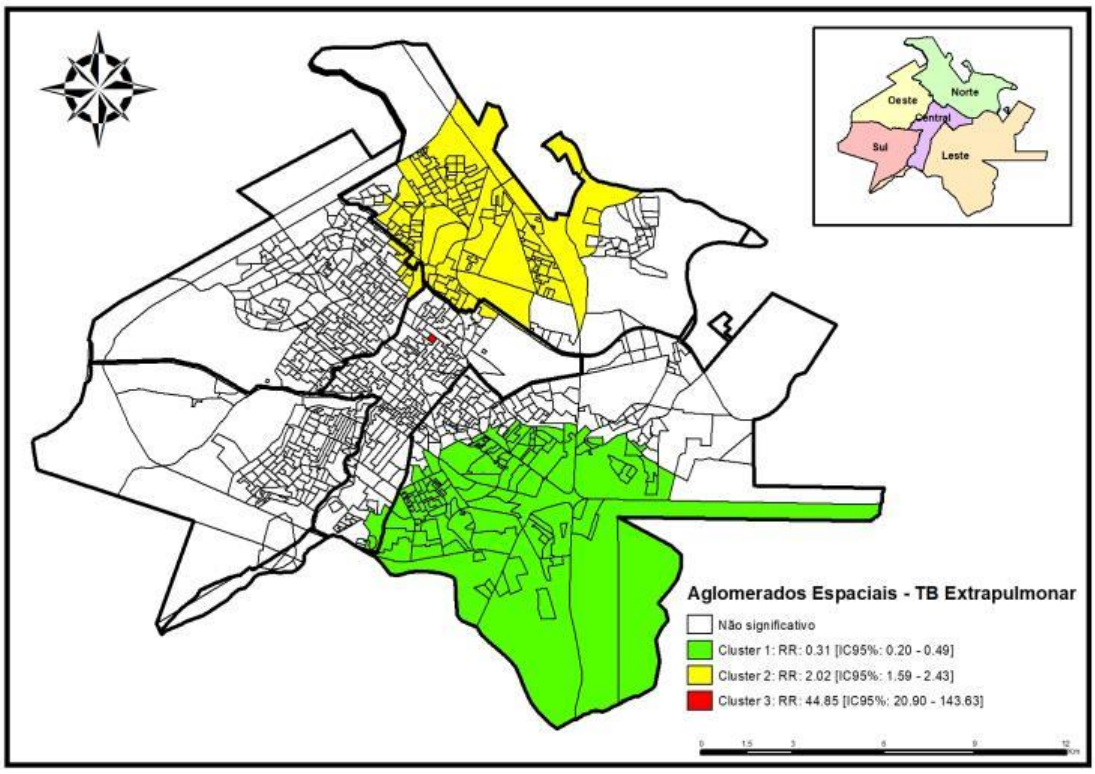
O *cluster* 1, considerado de proteção, apresentou RR: 0,31 (IC95%: 0,20 – 0,49), composto por 133 setores censitários do distrito Leste e 3 setores censitários do distrito Sul do município, com população de 87.765 habitantes, 66 casos esperados e 117 casos observados de tuberculose extrapulmonar, com taxa média anual de 2,2 casos/100.000 habitantes.

O *cluster* 2, considerado de risco para o evento, apresentou RR: 2,02 (IC95%: 1,59 – 2,43), composto por 138 setores censitários dos distritos Norte, Oeste e Central de Ribeirão

Preto, com população de 75.046 habitantes, 59 casos esperados e 20 casos observados de tuberculose extrapulmonar, com taxa média anual de 11,4 casos/100.000 habitantes.

Por fim, o *cluster* 3, também considerado de risco para o evento, apresentou RR: 44,85 (IC95%: 20,90 – 143,63), foi composto por apenas um setor censitário do distrito Central de Ribeirão Preto, com população de 95 habitantes, 1 caso esperado e 4 casos observados de tuberculose extrapulmonar, com taxa média anual de 286,9 casos/100.000 habitantes.

Figura 8. Áreas de risco espacial para ocorrência de tuberculose extrapulmonar, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)



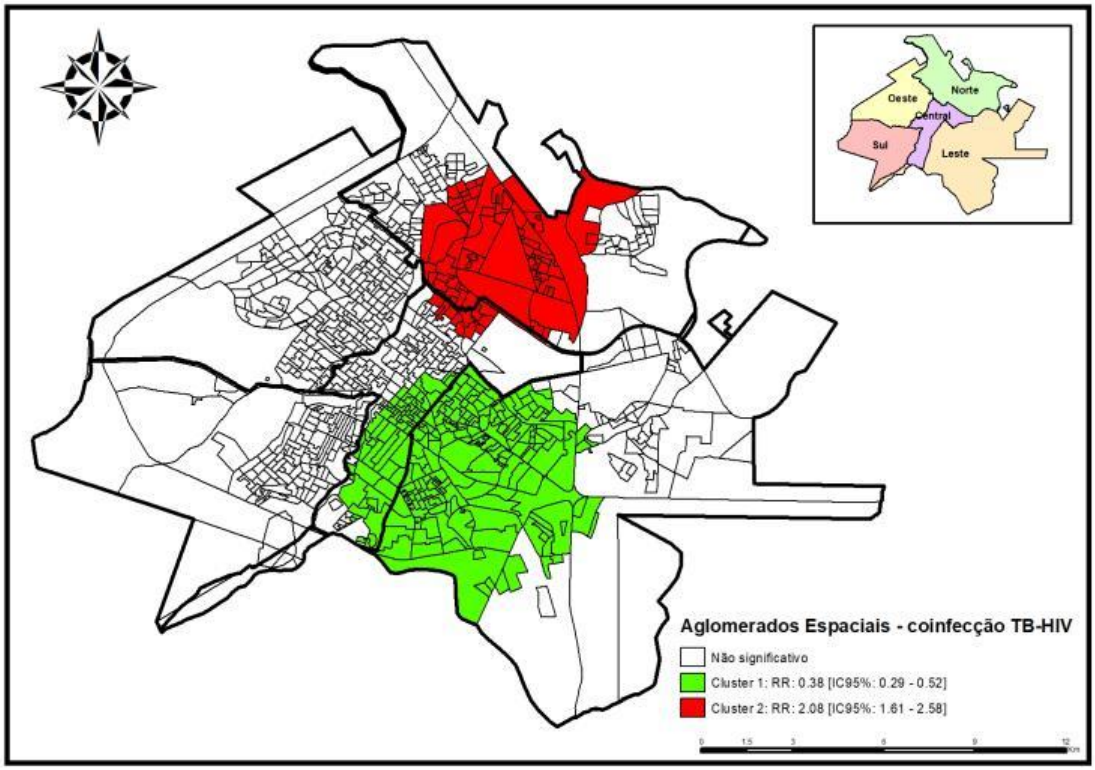
Fonte: próprio autor.

Por fim, referente a coinfecção TB-HIV foram identificados dois *clusters* estatisticamente significativos (p<0,01), sendo um aglomerado de risco e um aglomerado de proteção (Figura 9).

O *cluster* 1, considerado de proteção, apresentou RR: 0,38 (IC95%: 0,29 – 0,52), composto por 267 setores censitários do distrito Leste e Central do município, com população de 141.086 habitantes, 117 casos esperados e 52 casos observados de coinfecção TB-HIV, com taxa média anual de 3,0 casos/100.000 habitantes.

Já o *cluster* 2, considerado de risco para o evento, apresentou RR: 2,08 (IC95%: 1,61 – 2,58), composto por 87 setores censitários dos distritos Norte e Central de Ribeirão Preto, com população de 56.176 habitantes, 44 casos esperados e 84 casos observados de coinfecção TB-HIV, com taxa média anual de 12,7 casos/100.000 habitantes.

Figura 9. Áreas de risco espacial para ocorrência de coinfecção TB-HIV, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)



Fonte: próprio autor.

b) Estatística de Varredura espaço-temporal

A estatística de varredura também possibilita a incorporação do fator temporal, em que o interesse incide na identificação de aglomerados de eventos que tenham ocorrido no espaço e no tempo, simultaneamente.

Para a tuberculose geral no município foram identificados sete *clusters* estatisticamente significativos (p<0,01), sendo quatro aglomerados de risco e três aglomerados de proteção (Figura 10).

O *cluster* 1, considerado de proteção, apresentou RR: 0,04 (IC95%: 0,02 – 0,14) e foi formado entre os anos de 2007 e 2011; foi composto por 34 setores censitários do distrito Central do município, com população de 14.156 habitantes, 21 casos esperados e 1 caso observado de tuberculose, com taxa média anual de 1,4 casos/100.000 habitantes.

O *cluster* 2, também considerado de proteção, apresentou RR: 0,18 (IC95%: 0,05 – 0,14) e foi formado entre os anos de 2007 e 2012; foi composto por 83 setores censitários do distrito Leste do município, com população de 45.850 habitantes, 83 casos esperados e 15 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 5,3 casos/100.000 habitantes.

O *cluster* 3, também considerado de proteção, apresentou RR: 0,34 (IC95%: 0,08 – 0,92) e foi formado entre os anos de 2012 e 2016; foi composto por 56 setores censitários do distrito Leste do município, com população de 34.611 habitantes, 51 casos esperados e 18 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 10,2 casos/100.000 habitantes.

Já o *cluster* 4, considerado de risco ao evento, apresentou RR: 1,81 (IC95%: 1,02 – 3,72) e foi formado entre os anos de 2010 e 2015; foi composto por 60 setores censitários do distrito Oeste, dois setores censitários do distrito Norte e dois setores censitários do distrito Central do município, com população de 48.190 habitantes, 84 casos esperados e 147 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 51,0 casos/100.000 habitantes.

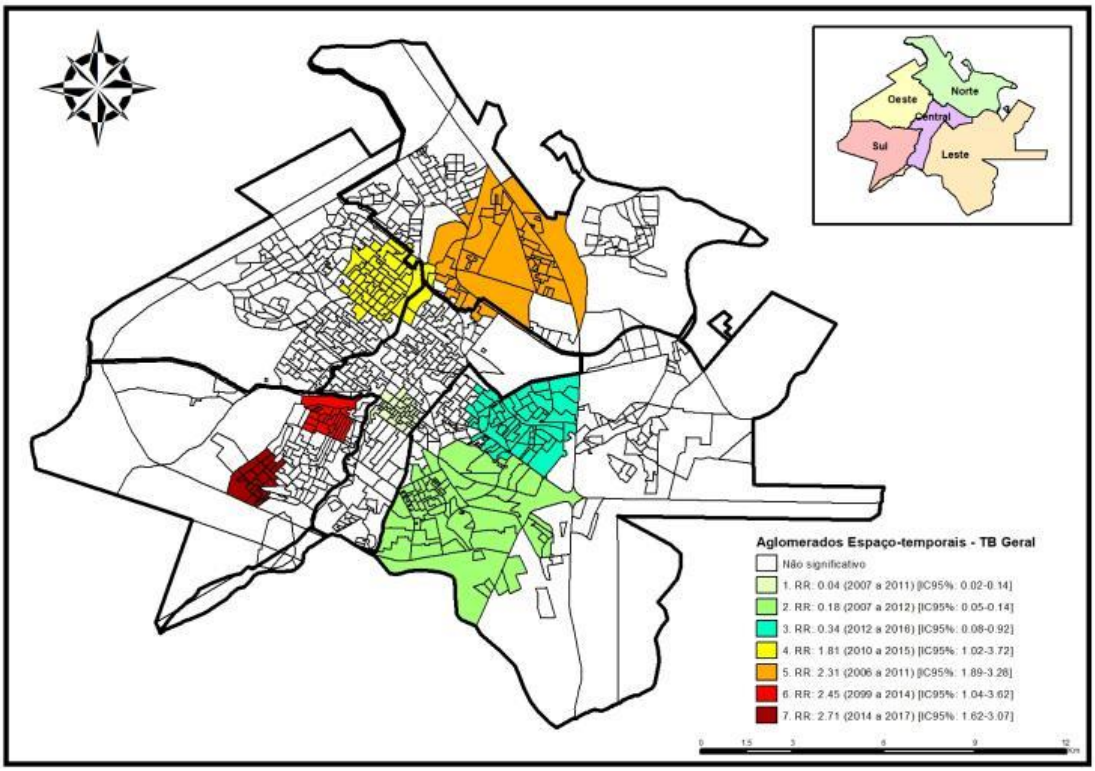
O *cluster* 5, considerado de risco, apresentou RR: 2,31 (IC95%: 1,89 – 3,28) e foi formado entre os anos de 2006 e 2011; foi composto por 11 setores censitários do distrito Norte e dois setores censitários do distrito Central do município, com população de 34.454

habitantes, 58 casos esperados e 129 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 64,9 casos/100.000 habitantes.

O *cluster* 6, considerado de risco, apresentou RR: 2,45 (IC95%: 1,04 – 3,62) e foi formado entre os anos de 2009 e 2014; foi composto por 21 setores censitários do distrito Sul do município, com população de 12.475 habitantes, 22 casos esperados e 54 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 70,2 casos/100.000 habitantes.

Por fim o *cluster* 7, também considerado de risco para o evento, apresentou RR: 2,71 (IC95%: 1,62 – 3,07) e foi formado entre os anos de 2014 e 2017; foi composto por 20 setores censitários do distrito Sul do município, com população de 19.386 habitantes, 21 casos esperados e 56 casos observados de tuberculose, com taxa média anual de 75,5 casos/100.000 habitantes.

Figura 10. Áreas de risco espaço-temporal para ocorrência de tuberculose, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)



Fonte: próprio autor.

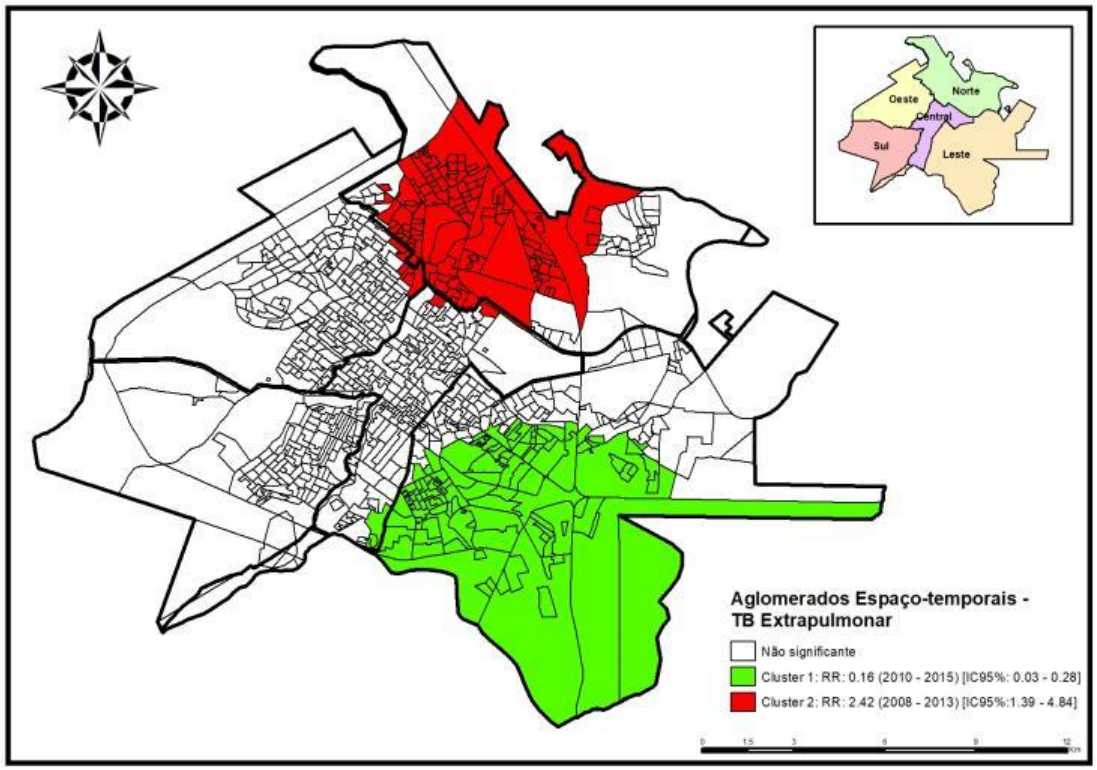
Referente à tuberculose multidroga-resistente e à tuberculose em crianças (menores de 15 anos), com a aplicação da estatística de varredura espaço-temporal não foi possível encontrar áreas estatisticamente significativas.

Já para a tuberculose extrapulmonar foram identificados dois *clusters* estatisticamente significativos (p<0,01), sendo um aglomerado de risco e um aglomerado de proteção (Figura 11).

O *cluster* 1, considerado de proteção, apresentou RR: 0,16 (IC95%: 0,03 – 0,28) e foi formado entre os anos de 2010 e 2015; foi composto por 136 setores censitários do distrito Leste e Central do município, com população de 75.046 habitantes, 30 casos esperados e 5 casos observados de tuberculose extrapulmonar, com taxa média anual de 1,1 casos/100.000 habitantes.

O *cluster* 2, considerado de risco para o evento, apresentou RR: 2,42 (IC95%: 1,39 – 4,84) e foi formado entre os anos de 2008 e 2013; foi composto por 142 setores censitários do distrito Norte, Oeste e Central do município, com população de 90.595 habitantes, 34 casos esperados e 75 casos observados de tuberculose extrapulmonar, com taxa média anual de 14,1 casos/100.000 habitantes.

Figura 11. Áreas de risco espaço-temporal para ocorrência de tuberculose extrapulmonar, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)



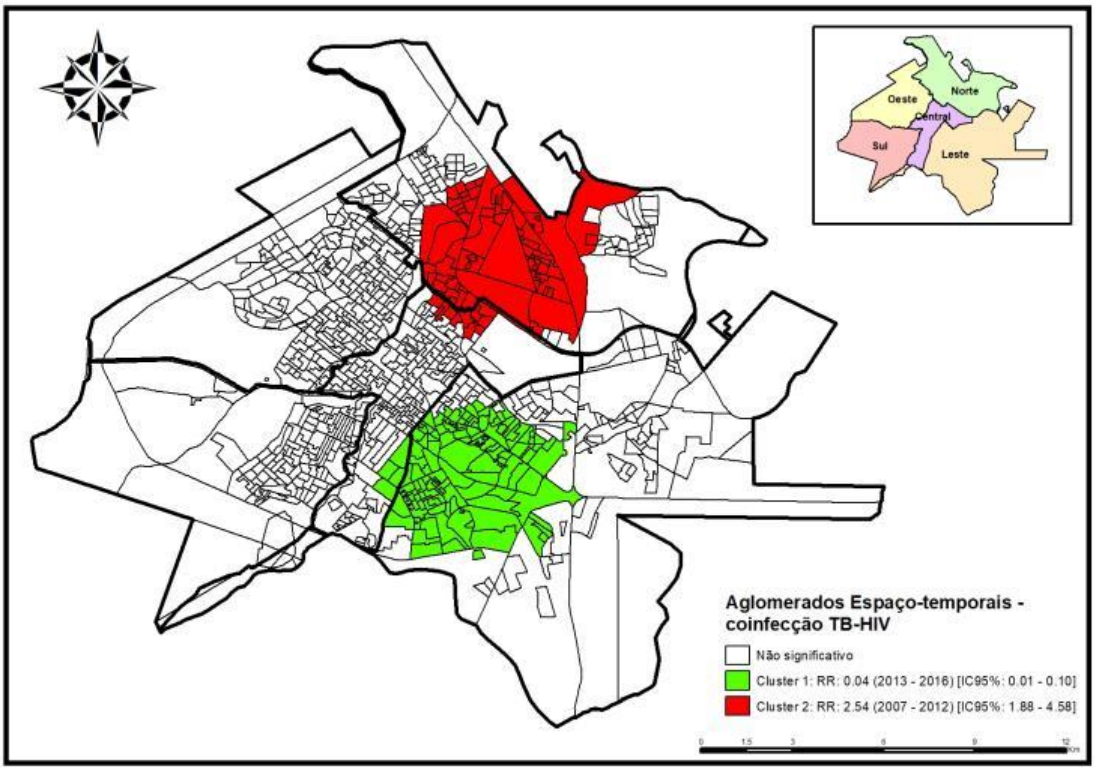
Fonte: próprio autor.

Por fim, referente á coinfecção TB-HIV foram identificados dois *clusters* estatisticamente significativos (p<0,01), sendo um aglomerado de risco e um aglomerado de proteção (Figura 12).

O *cluster* 1, considerado de proteção, apresentou RR: 0,04 (IC95%: 0,01 – 0,10) e foi formado entre os anos de 2013 e 2016; foi composto por 149 setores censitários do distrito Norte e Central do município, com população de 79.310 habitantes, 22 casos esperados e 1 caso observado de coinfecção TB-HIV, com taxa média anual de 0,3 casos/100.000 habitantes.

Já o *cluster* 2, considerado de risco para o evento, apresentou RR: 2,54 (IC95%: 1,88 – 4,58) e foi formado entre os anos de 2007 e 2012; foi composto por 85 setores censitários do distrito Leste e Central do município, com população de 55.516 habitantes, 22 casos esperados e 53 casos observados de coinfecção TB-HIV, com taxa média anual de 15,9 casos/100.000 habitantes.

Figura 12. Áreas de risco espaço-temporal para ocorrência de coinfecção TB-HIV, Ribeirão Preto-SP, Brasil (2006-2017)



Fonte: próprio autor.

DISCUSSÃO:

O estudo buscou analisar a frequência de solicitação de cultura para os casos investigados de tuberculose ativa, investigar se os casos positivos para o GeneXpert® MTB/RIF foram também confirmados pela cultura, descrever o tempo médio do GeneXpert® MTB/RIF (da submissão da amostra até a divulgação do resultado ao paciente), estimar o tempo médio para divulgação do diagnóstico de tuberculose (no período antes e depois da introdução GeneXpert® MTB/RIF), estimar o tempo médio para realização da cultura no município e investigar a principal porta de entrada para as pessoas com tuberculose no município.

Considerada prioridade pelo governo brasileiro desde 2003, a tuberculose vem sendo protagonista de diversas pactuações nacionais e, dentre as estratégias consideradas prioritárias pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), está o aumento da

detecção de casos nos diferentes cenários socioeconômicos e clinico-epidemiológicos, por meio do fortalecimento do sistema de serviços de atenção primária à saúde (APS). Porém, apesar dos avanços obtidos, o acesso da pessoa com tuberculose aos serviços de saúde ainda não se configura como um aspecto facilitador para a realização de seu diagnóstico frente as dificuldades enfrentadas pelos municípios na integração das ações de controle da tuberculose, de ordem organizacional, econômica e geográfica (CLEMENTINO et al., 2016).

Para um acesso, diagnóstico e tratamento efetivo da tuberculose, além da transferência das ações para a atenção básica, a estruturação dessas Unidades Básicas de Saúde (UBS) também faz-se necessária, para que sejam capazes de realizar o manejo adequado do usuário e praticar a integralidade com esse sujeito (SOUZA et al., 2015; CLEMENTINO et al., 2016). Além disso, é preciso visar a formação de profissionais e políticas de saúde que transcendam o caráter fragmentado e reducionista das ações.

Os testes laboratoriais, como a baciloscopia de escarro e a cultura (considerado padrão-ouro para o diagnóstico da tuberculose pulmonar), são atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde para confirmar os casos suspeitos de tuberculose pulmonar, caracterizados por sintomatologia clínica ou pelo exame de imagem do tórax. Em alguns casos, nos quais o diagnóstico laboratorial não pode ser realizado, o médico pode confirmar o caso pelo critério clínico epidemiológico (BRASIL, 2011). O TMR-TB realizado através do sistema GeneXpert® MTB/Rif visa um diagnóstico mais rápido (até 2h) para que, assim, o doente já comece o tratamento.

Com o presente estudo, foi possível observar que no período de 2006 a 2017, em quase todos os anos a cultura é solicitada para menos da metade dos casos de TB. Também foi possível notar um aumento gradativo do número de solicitações de TMR e uma estacionariedade nas solicitações de baciloscopia.

Apesar de ser considerada padrão-ouro para o diagnóstico da tuberculose, a cultura é pouco utilizada no processo de tomada de decisão clínica devido principalmente a demora para obtenção do resultado (até 8 semanas devido a reprodução lenta do bacilo) (BRASIL, 2011).

A baciloscopia de escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos, o que é importante do

ponto de vista epidemiológico, já que os casos com baciloscopia positiva são os maiores responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. Em crianças, a sensibilidade da baciloscopia é bastante diminuída pela dificuldade de obtenção de uma amostra com boa qualidade (BRASIL, 2019).

Segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (BRASIL, 2019), é considerado caso confirmado de tuberculose o paciente com baciloscopia direta positiva ou com baciloscopia negativa e cultura positiva, podendo ser iniciado o tratamento e, nesses casos, não seria necessário o exame por meio do TMR.

Já o TRM, possui sensibilidade em amostras de escarro de adultos de cerca de 90% sendo superior à da baciloscopia. O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95% e apresenta o resultado em aproximadamente duas horas em ambiente laboratorial, sendo necessária somente uma amostra de escarro (BRASIL, 2019).

Segundo o algoritmo para diagnósticos de TB recomendado pelo MS, todos os casos novos suspeitos de TB pulmonar devem realizar o TRM. Caso o MTB seja dectado é realizado o teste de resistência à rifampicina que, se detectado, deve-se realizar outro TRM, aliado a cultura e teste de sensibilidade (TS) e o paciente deverá ser encaminhado a atenção especializada; se o MTB for detectado, mas o teste de resistência à rifampicina for negativo, deve-se realizar a cultura e TS, além de já iniciar o tratamento com o esquema básico para TB (BRASIL, 2019).

Para os casos em que o MTB não for detectado, deve-se observar se o paciente continua a apresentar os sintomas. Em caso negativo, é excluído o diagnóstico de TB; em caso positivo, deve-se realizar a cultura junto ao TS e continuar a investigação (BRASIL, 2019).

Dessa maneira, é necessário que os gestores dos PNCT estimulem que esse algoritmo seja seguido, para que assim os meios diagnósticos sejam utilizados corretamente buscando assim um diagnóstico mais preciso e rápido, para que o doente tenha seu diagnóstico e comece seu tratamento o mais rapidamente possível.

A maior parte dos casos foi diagnóstica por meio de demanda ambulatorial, ou seja, quando o paciente sintomático procura o serviço e, geralmente quando isso ocorre, é realizado o diagnóstico tardio da doença, assim como quando o diagnóstico é feito após a internação do doente. Estima-se que uma pessoa bacilífera possa transmitir (BRASIL, 2011) a

doença para até quinze pessoas por ano, sendo a detecção precoce essencial para o controle da doença.

O diagnóstico tardio da pessoa com tuberculose pode resultar no agravamento da doença, podendo causar sequelas em longo prazo além de maior mortalidade e perpetuação da cadeia de transmissão. Portanto, o diagnóstico precoce e início rápido de tratamento são fundamentais para um efetivo controle da doença. É necessário que os profissionais de saúde compreendam a pessoa diagnosticada nessa fase inicial e as mudanças que virão a partir desse ponto para que seja possível traçar estratégias e realizar orientações corretamente, de modo que a pessoa com tuberculose consiga concluir o tratamento de modo consciente (CARDOZO-GONZALES et al., 2011; FURLAN, SILVA e MARCON, 2014).

Dessa maneira, a rapidez para o diagnóstico é um dos principais desafios, visto que o número de outras pessoas que possam ser infectadas a partir desse caso índice está diretamente relacionado ao tempo para início do tratamento, portanto, o número de pessoas que podem ser infectadas diminui, devido ao menor tempo do bacilo na comunidade (CARDOZO-GONZALES et al., 2011; FURLAN, SILVA e MARCON, 2014).

Com o georreferenciamento dos casos e análise de associação espacial (*Getis-Ord G e Gi**), foi possível observar que os casos e os aglomerados não se formam de maneira aleatória no espaço, verificando-se que os casos de tuberculose são distribuídos desigualmente no município. Assim, foram identificadas áreas denominadas *High-cluster* nos distritos Norte, Sul, Oeste e Central e áreas denominadas *Low-cluster* no distrito Leste do município.

Com a aplicação das técnicas de estatística de varredura puramente espacial e espaço temporal foi confirmar a hipótese de que existem áreas no município com risco maior ou menor para o adoecimento por tuberculose, em que, de modo geral, as principais áreas classificadas como risco localizam-se nos distritos Norte, Oeste, Sul e Central do município, já como proteção destaca-se o distrito Leste de Ribeirão Preto.

O distrito Norte do município é caracterizado por existir um assentamento de trabalhadores rurais além de concentrar o maior número de aglomerados subnormais (favelas/comunidades) do município e, dessa maneira, demanda ações e serviços mais efetivos em todos os setores. O distrito conta com 11 unidades de saúde (uma UBDS, 6 UBS e

quatro ESF), possui o maior percentual de população com menos de um salário mínimo e possui predominância das classes econômicas C1, B2 e C2 (RIBEIRÃO PRETO, 2008).

No distrito Sul encontra-se o maior aglomerado subnormal em número de moradores, e ainda não foram implantadas Unidades de Saúde da Família contando cinco unidades de saúde (uma UBDS, três UBS e um centro especializado) e sua população possui predominância nas classes econômicas D e E (RIBEIRÃO PRETO, 2008).

O distrito Oeste possui uma rede de saúde mais complexa, sendo composta por uma UBDS, 9 UBS, um centro de saúde Materno-infantil, 7 USF, um CMSC e um ambulatório especializado. A região também conta com uma grande quantidade de aglomerados subnormais além de alto número de moradores por domicilio; a predominância é das classes econômicas C1 e B2 (RIBEIRÃO PRETO, 2008).

O distrito Central abrange os bairros mais antigos do município, incluindo o centro da cidade, e apresenta grande concentração de imóveis comerciais. A rede de saúde é composta por uma UBDS, três UBS e um centro especializado; não foram implementadas USF nessa região. Sua principal característica é possuir o maior número de moradores de rua do município, sendo um grave problema de saúde pública municipal (RIBEIRÃO PRETO, 2008).

Por fim, o distrito Leste de saúde é composto por uma UBS, 5 UBS e uma USF, sendo sua área de abrangência bem organizada e delineada. É a região de Ribeirão Preto que, atualmente, apresenta maior expansão e concentração, principalmente de condomínios de alto padrão. Também é a região que possui o maior percentual de pessoas da classe econômica B2, maior percentual de famílias com 50 salários mínimos ou mais e menor percentual de população sem renda e, dessa maneira, é a região que mais oferece emprego (RIBEIRÃO PRETO, 2008).

Destaca-se ainda que a tuberculose é considerada uma doença negligenciada por estar relacionada principalmente às condições de pobreza e aglomerados populacionais, de modo a perpetuar um ciclo de iniquidades e estigma. Pesquisas sugerem que o principal efeito do estigma associado à tuberculose é o isolamento social do acometido pela doença e o medo do diagnóstico, o que pode ser observado através de casos que se deslocam para serem

atendidos em unidades de saúde distantes de sua residência ou bairro de moradia (FERREIRA e ENGSTROM, 2017; CRAIG et al., 2017).

Atualmente, estudos que buscam identificar a relação entre doenças e espaço geográfico vêm demonstrando sua importância no meio científico com aplicações práticas por meio dos gestores dos serviços de saúde, embora o uso de geotecnologias e técnicas de análise espacial ainda seja pouco frequente (LEAL et al., 2017). Dessa maneira, é de grande importância compreender a dinâmica da doença no espaço, de modo a possibilitar o desenvolvimento de ações de vigilância em saúde bem como estratégias de controle, visando o diagnóstico precoce e tratamento correto e, assim, possibilitar a quebra da cadeia de transmissão da tuberculose.

Como já explorado por outros estudos (CASTRO et al., 2018; SANTOS et al., 2020; BERRA et al., 2017; BERTOLOZZI et al., 2020), ressalta-se a íntima relação da tuberculose com a vulnerabilidade social e dessa maneira entende-se que a compreensão da tuberculose como uma doença relacionada aos determinantes sociais da saúde pode auxiliar na ampliação de estratégias para seu enfrentamento.

É importante que os gestores municipais foquem estratégias de combate à tuberculose nas regiões identificadas visando a identificação de sintomáticos respiratórios e seus comunicantes. Além disso, visando a melhora dos indicadores epidemiológicos da tuberculose, uma ferramenta bastante necessária e eficaz é a capacitação periódica dos profissionais da saúde não só no sentido biológico, mas para que compreendam a realidade epidemiológica e também social do território em que estão inseridos e que assim consigam compreender a relação da tuberculose com os determinantes sociais da saúde com a finalidade de olhar integralmente o indivíduo (MACEDO et al., 2016).

Portanto, a identificação de áreas de risco torna-se uma ferramenta prioritária no enfrentamento da tuberculose, uma vez que possibilita delinear estratégias como a busca ativa de sintomáticos respiratórios, rastreio de comunicantes, acompanhamento do tratamento de modo a prevenir o desenvolvimento de resistência medicamentosa, garantir que a pessoa com tuberculose receba tratamento individual com equipe multidisciplinar na perspectiva de suprir suas necessidades e melhorar a adesão ao tratamento, controlar sintomas e possíveis efeitos colaterais dos medicamentos, assim como o enfrentamento dos

determinantes sociais da saúde com estratégias de proteção social como medida de apoio aos doentes e monitoramento mensal da pessoa diagnosticada (BRASIL, 2019).

Referente às áreas identificadas e classificadas como proteção ao evento, deve-se ter atenção por parte dos gestores municipais e regionais para que a tuberculose continue não sendo uma problemática nessas regiões e também verificar se a busca ativa de sintomáticos respiratórios está sendo realizada com frequência pois, destaca-se mais uma vez, pode ser um indicativo de que novos casos não estejam sendo diagnosticados e/ou notificados.

O TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF, como já destacado anteriormente, é o método atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde para diagnóstico da tuberculose e sua principal vantagem é o diagnóstico mais rápido e preciso quando comparado aos outros métodos diagnósticos clássicos, como a baciloscopia e a cultura (BRASIL, 2020; BRASIL, 2019b).

Uma questão importante que deve ser trazida ao estudo é que nem todos os municípios brasileiros contam com essa tecnologia (apenas 450 contemplados em 2014), fazendo ainda a baciloscopia de escarro uma das únicas opções, e serve o estudo como importante base de evidência para mudança dessa realidade. Notadamente, sobre a baciloscopia, apesar de ser um teste pouco exigente em termos de infraestrutura e ter custo reduzido, sua sensibilidade é de 60 a 80% dos casos de tuberculose pulmonar (BRASIL, 2019b; LIMA et al., 2017; SHAH, 2016), o que aumenta as chances de subnotificação, principalmente entre os paucibacilares, como pessoas que convivem com HIV e crianças.

Já a cultura, exame laboratorial considerada padrão-ouro para diagnóstico de tuberculose, pode aumentar em 30% o diagnóstico da doença nos casos que tiveram resultado negativo na baciloscopia. Porém, a cultura é pouco utilizada para o diagnóstico, visto que o *Mycobacterium tuberculosis* se reproduz lentamente, em torno de 4 a 8 semanas (BRASIL, 2019b; LIMA et al., 2017; SHAH, 2016) e, dessa maneira, visando início rápido de tratamento para minimizar o tempo do doente na fase bacilífera, aguardar o resultado da cultura para início de terapia medicamentosa acaba tornando-se inviável.

As principais vantagens do TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF são fornecer resultados com agilidade, principalmente nas Unidades de Pronto Atendimento e, concomitantemente com o resultado positivo ou negativo para a tuberculose, já identificar se

o bacilo é resistente à rifampicina, principal medicamento utilizado no tratamento da doença (BRASIL, 2019b; LIMA et al., 2017; SHAH, 2016). Além disso, pode ser operado no mesmo espaço físico onde é realizada a baciloscopia e não exige condições especiais de biossegurança(BRASIL, 2019b; LIMA et al., 2017; SHAH, 2016).

Em relação aos custos dessa nova tecnologia diagnóstica, a despesa média com o GeneXpert® MTB/RIF foi de R$35,57 (desvio padrão R$33,70-R$39,40) com principais gastos relacionados a insumos e reagentes (62%). Já o custo médio da baciloscopia de escarro foi de R$14,16 (desvio padrão R$11,30-R$21,00) com principais gastos relacionados a recursos humanos (58%) (PINTO et al., 2017).

São recomendadas duas baciloscopias pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose para se atingir uma sensibilidade de 70% e, portanto, representa 80% do valor de um teste realizado pelo sistema Xpert® MTB/RIF que possui 88% de sensibilidade. Portanto, o sistema Xpert® MTB/RIF é considerado uma tecnologia com resultado acurado, custo-efetivo e mais rápido que os testes convencionais (PINTO et al., 2017).

7 Conclusões

O estudo, composto por três artigos publicados, um com sinalização de aceite pelo periódico e outros resultados ainda não publicados, avançam no conhecimento acerca do TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/Rif. A opção pela escolha do cenário ocorreu por Ribeirão Preto ser um município prioritário no controle para tuberculose, ademais a presente pesquisa está de acordo com as recomendações da OMS no que diz respeito ao incentivo de estudos de caráter operacional.

O presente estudo avança no conhecimento na medida que apresenta o impacto do TRM-TB na rotina do serviço de saúde, de modo a classificar a tendência temporal da tuberculose, tuberculose pulmonar, tuberculose resistente, extrapulmonar, coinfecção TB-HIV e tuberculose em crianças, na qual se levanta um alerta sobre a tendência decrescente encontrada. Além disso, demonstrou eficácia do TRM-TB na detecção da tuberculose resistente, sendo um grave problema de saúde pública; porém, ressalta-se a importância da realização de estudos futuros após decorrido mais tempo de uso dessa nova tecnologia.

Além disso, o estudo utilizou três abordagens analíticas: análises quantitativas clássicas, análise espacial e análise de série temporal de modo a tentar explorar a tuberculose de maneira mais ampla e pouco realizada a nível mundial, conforme evidenciado no mapeamento sistemático. Assim, gostaria de enfatizar a importância e também incentivar que novos estudos utilizando diferentes metodologias sejam realizados para explorar e buscar compreender cada vez mais a tuberculose, de modo a cumprir as metas propostas pela OMS.

8 Referências

ABOND, J; DALAY, V; LANGLEY, I; TOMENY, E; MARCELO, D; MENDOZA, V et al. Use of GeneXpert and the role of an expert panel in improving clinical diagnosis of smear-negative tuberculosis cases. **PLoS One**, v.14, n.12, p.e0227093, 2019.

BAVIA, ME; CARNEIRO, DDMT; CARDIM, LL; SILVA, MMN; MARTINS, MS. Estatística espacial de varredura na detecção de áreas de risco para a cisticercose bovina no estado da Bahia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.5, p.1200-1208, 2012.

BERRA, TZ; BRUCE, ATI; ALVES, YM; CAMPOY, LT; ARROYO, LH; CRISPIM, JA; ALVES, LS; ARCÊNCIO, RA. Fatores relacionados, tendência temporal e associação espacial do abandono de tratamento para tuberculose em Ribeirão Preto-SP. **Revista Eletrônica de Enfermagem,** 2020; 22:58883, 1-10.

BERRA, TZ; BRUCE, ATI; ALVES, YM; RAMOS, ACV; GIACOMET, CL; ARCÊNCIO, RA. Impacto do teste rápido molecular GeneXpert® MTB/RIF na detecção da tuberculose: tendências temporais e territórios vulneráveis. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.29, p.e3441, 2021.

BERRA, TZ; QUEIROZ, AAR; YAMAMURA, M; ARROYO, LH; GARCIA, MCC; POPOLIN, MP et al. Spatial risk of tuberculosis mortality and social vulnerability in Northeast Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop,** v.50, n.5, p.693-697, 2017.

BERTOLOZZI, MR; TAKAHASHI, RF; FRANÇA, FOS; HINO, P. A ocorrência da tuberculose e sua relação com as desigualdades sociais: Estudo de revisão Integrativa na Base PubMed. **Esc Anna Nery,** v.24, n.1, p.e20180367, 2020.

BESTEM J; MUTAQUIHA, C; MANHIÇA, I; JOSE, B; MONIVO, C; FARIA, M et al. Effects of Xpert ® MTB/RIF testing and GxAlert on MDR-TB diagnosis and linkage to care in Mozambique. **Int J Tuberc Lung Dis,** v.22, n.11, p.1358-1365, 2018.

BIOLCHINI, J; MIAN, PG; NATALI, ACC; TRAVASSOS, GH. Technical Report ES 679/05 - Systematic review in software engineering. System Engineering and Computer Science Department COPPE/UFRJ, v. 679, n. 05, p. 45, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) [Internet]. Brasília, 2011. Acesso em: 04 de março de 2022. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_16.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 48 de 10 de setembro de 2013. Acesso em: 14 de março de 2022. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048_10_09_2013.html

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Avaliação de Impacto à Saúde – AIS - Metodologia adaptada para aplicação no Brasil.** Brasília – DF, 2014. Acesso em: 14 de março de 2022. Disponivel em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_impacto_saude_ais_metodologia.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2021a, 40p. Acesso em: 14 de março de 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública: estratégias para 2021-2025 – Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Acesso em: 04 de março de 2022. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/brasil-livre-da-tuberculose

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2019. Acesso em: 04 de março de 2022. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf

CARDOZO-GONZALES, RI; PALHA, PF; HARTER, J; ALARCON, E; LIMA, LM; TOMBERG, JO. Avaliação das ações de detecção de casos de tuberculose na atenção primária. **Rev. Eletr. Enf.,** v.7, n.4, 2015.

CASTRO, DB; MACIEL, EMGS; SADAHIRO, M; PINTO, RC; ALBUQUERQUE, BC; BRAGA, JU. Tuberculosis incidence inequalities and its social determinants in Manaus from 2007 to 2016. **Int J Equity Health,** v.17, n.1, p.187, 2018.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. TB Elimination: Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR TB) [Internet]. 2016. Accessed: 04 mar 2022. Available from: https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/mdrtb.htm?Sort=Title%3A%3Aasc

CEPHEID. Manual Cepheid Rev C [CD-ROM]. Sunnyvale (CA): Cepheid; 2009.

CHAISSON, LH; DUONG, D; CATTAMANCHI, A; ROEMER, M; HANDLEY, MA; SCHILLINGER, D et al. Association of Rapid Molecular Testing With Duration of Respiratory Isolation for Patients With Possible Tuberculosis in a US Hospital. **AMA Intern Med**, v.178, n.10, p.1380-1388, 2018.

CHAISSON, LH; ROEMER, M; CANTU, D; HALLER, B; MILLMAN, AJ; CATTAMANCHI, A et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF Assay on Triage of Respiratory Isolation Rooms for Inpatients With Presumed Tuberculosis: A Hypothetical Trial. **Clin Infect Dis**, v.59, n.10, p.1353–1360, 2014.

CHAKAYA, J; KHAN, M; NTOUMI, F; AKLILLU, E; FATIMA, R; MWABA, P et al. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. **Int J Infect Dis.,** v.113, n.Suppl1(Suppl 1), p.S7-S12, 2021.

CHAWLA, KS; KANYAMA, C; MBEWE, A; MATOGA, M; HOFFMAN, I; NGOMA, J et al. Policy to practice: impact of GeneXpert MTB/RIF implementation on the TB spectrum of care in Lilongwe, Malawi. **Trans R Soc Trop Med Hyg,** v.110, n.5, p.305-11, 2016.

CHIANG, CYY; DEUN, AV; TRÉBUCQ, A; PIUBELLO, A; SCHWOEBEL, A; RIEDER, HL. Multidrug-resistant tuberculosis. **The Lancet**, v.394(10195), p.299, 2019.

CHOI, HM; MIELE, K; DOWDY, D; SHAH, M. Cost-effectiveness of Xpert® MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.17, n.10, p.1328-35, 2013.

CLEMENTINO, FS; MARCOLINO, EC; GOMES, LB; GUERREIRO, JV; MIRANDA, FAN. Tuberculosis control actions: analysis based on the access and primary health care quality improvement program. **Texto e contexto**, v. 25, n. 4, 2016.

CRAIG, GM; DAFTARY, A; ENGEL, N; O'DRISCOLL, S; IOANNAKI, A. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: a systematic mapping review of research in low incidence countries. **International Journal of Infectious Disease**, v.56, p.90-100, 2017.

CRESWELL, J; CODLIN, AJ; FLORES, SO; SAMAYOA, M; RAMIS, O; GUARDADO, ME. Will more sensitive diagnostics identify tuberculosis missed by clinicians? Evaluating Xpert MTB/RIF testing in Guatemala. **Gac Sanit**, v.34, n.2, p.127-132, 2020.

CRUZ-BENITO, J. Systematic Literature Review & Mapping. 2016. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://repositorio.grial.eu/bitstream/grial/685/3/201611_PhD_EKS_SLR-1.pdf

DAB - DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA**.** Histórico de Cobertura da Saúde da Família. Acesso em 14 de março de 2022. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/historico_cobertura_sf.php.

DAVIS, JL; KAWAMURA, LM; CHAISSON, LH; GRINSDALE, J; BENHAMMOU, J; HO, C et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF on patients and tuberculosis programs in a low-burden setting. a hypothetical trial. **Am J Respir Crit Care Med**, v.189, n.12, p.1551-9, 2014.

ERSHOVA, JV; VOLCHENKOV, GV; SOMOVA, TR; KUZNETSOVA, TA; KAUNETIS, NV; KAMINSKI, D et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF® on treatment initiation and outcomes of RIF-resistant and RIF-susceptible TB patients in Vladimir TB dispensary, Russia. **BMC Infect Dis**, v.20, n.543, 2020.

ESRI - Environmental Systems Research Institute. ARCGIS. How Incremental Spatial Autocorrelation Works [Internet], 2019. Acesso em: 14 de março de 2022. Disponível em: http://pro.arcgis.com/en/pro-app/tool-reference/spatial-statistics/how-incremental-spatial-autocorrelation-works.htm#ESRI_SECTION1_8507338902ED49928F929F8C8DFD114A

EVANS, D; SINEKE, T; SCHNIPPEL, K; BERHANU, R; GOVATHSON, C; BLACK, A et al. Impact of Xpert MTB/RIF and decentralized care on linkage to care and drug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Johannesburg, South Africa. **BMC Health Services Research**, v.18, n.973, 2018.

FABBRI, SCPF; FELIZARDO, KR; FERRARI, FC; HERNANDES, ECM; OCTAVIANO, FR; NAKAGAWA, EY et al. Externalising tacit knowledge of the systematic review process al.. **IET software**, v. 7, n. 6, p. 298-307, 2013.

FAP - Fundação Ataulpho de Paiva. Projeto Bill & Melinda Gates. Rio de Janeiro: a Fundação. Estudos econômicos da incorporação do teste molecular GeneXpert™ MTB/Rif para o diagnóstico de tuberculose pulmonar no Sistema Único de Saúde, 2013. Acesso em: 14 de março de 2022. Disponível em: http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/2013/07/Relatorio-tecnico_25042013.pdf

FERREIRA, JT; ENGSTROM, EM. Fear, danger, stigma: social representations of drug users and/or dealers affected by tuberculosis and healthcare professionals in primary care. **Saúde Soc.,** v.26, n.4), p.1015-1025, 2017.

FURLAN, MCR; MARCON, SS. Avaliação do acesso ao tratamento de tuberculose sob a perspectiva de usuários. **Cad. Saúde Colet**., v.25, n.3, p.339-347, 2017.

FURLAN, MCR; OLIVEIRA, SP; MARCON, SS. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose no estado do Paraná**. Acta paulista de enfermagem**. 25(spe1): 108-114, 2012.

FURLAN, MCR; SILVA, RLDT; MARCON, SS. Factors associated with early and late diagnosis of tuberculosis: a descriptive study. **Online brazilian journal of nursing**, v.13, n.1, p. 62-71, 2014.

GALVÃO, TF; PANSANI, TSA; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.24, n.2, 2015.

GALVÃO, TF; PEREIRA, MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.

GETIS, A; ORD, JK. The analysis of spatial association by use of distance statistics. **Geographical analysis**. 24(3):189-206, 1992.

GOUGH, D; THOMAS, J; OLIVER, S. Clarifying differences between review designs and methods. **Systematic Reviews**, v. 1, n. 1, p. 28, 2012.

HAN, J; ZHU, L; KULLDORFF, M; HOSTOVICH, S; STINCHCOMB, DG; TATALOVICH, Z et al. Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics**. International Journal of Health Geographics,** v.15, n.27, 2016.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Informações Completas Censo 2010. IBGE, 2016. Acesso em: 14 de março de 2022. Disponível em: http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=354340&search=sao-paulo|ribeirao-preto|infograficos:-informacoes-completas.

KABASAKALYAN, E; DAVTYAN, K; CHOLAKYANS, V; MIRZOYAN, A; KENTENYANTS, K; PETROSYAN, D et al. Change in TB diagnostic profile after introduction of GeneXpert MTB/RIF assay in National TB Program of Armenia, 2013-2017. **J Infect Dev Ctries**, v.13, n.5.1, p.22S-27S, 2019.

KHAN, K, RIET, G, GLANVILLE, J, SOWDEN, A, KLEIJNEN, J. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD's Guidance for those Carrying Out or Comissioning Reviews. NHS Centre for Reviews and Dissemination, Universityof York, 2001. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32001000984&AccessionNumber=32001000984

KHUSHVAKHTOV, S; DAVTYAN, H; ALAVERDYAN, S; HARRIES, A; KABIROV, O; AZAMOVA, S et al. Scale-up and impact of digital and molecular diagnostic technologies on TB diagnosis and timely linkage to care in Tajikistan. **J Infect Dev Ctries**, v.15, n.9.1, p.58S-65S, 2021.

KITCHENHAM B. Guidelines for Performing Systematic Literature Reviews in Software Engineering. **EBSE Technical Report**, EBSE-2007-001, 2007.

KITCHENHAM, B. Procedures for Performing Systematic Reviews. Joint TechnicalReport Software Engineering Group, Keele University (TR/SE-0401), United Kingdomand Empirical Software Engineering, National ICT Australia Ltd, Australia(0400011T.1), 2004. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://www.inf.ufsc.br/~aldo.vw/kitchenham.pdf

KULLDORFF, M; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: Detection and inference. **Statistics in Medicine**, v.14, n.8, p.799-810, 1995.

KVINOERA, K; OLARU, ID; KHAN, P; MUTSVANGWA, J; DENKINGER, CM; VAMPIRA, D et al. The impact of changing the diagnostic algorithm for TB in Manicaland, Zimbabwe. **Public Health Action**, v.11, n.4, p.196-201, 2021.

LAWN, SD; NICOL, MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. **Future Microbiology**, v.6, n.9, p.1067-1082, 2011.

LAWN, SP; BROOKS, SV; KRANZER, K; NICOL, MP, WHITELAW, A; VOGT, M et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. **PLoS Med**, v.8, n.7, p.e1001067, 2011.

LEAL, BN; MESQUITA, CR; NOGUEIRA, LMV; RODRIGUES, ILA; OLIVEIRA, LF; CALDAS, RJC. Spatial analysis on tuberculosis and the network of primary health care. **Rev Bras Enferm**, v.72, n.5, p.1262-7, 2019.

LIMA, TM; BELOTTI, NCU; NARDI, SMT; PEDRO, HSP. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. **Revista Pan-Amazônica de Saude**, v.8, n.2, p.67-78, 2017.

LIN, SG; DESMOND, EP. Molecular Diagnosis of Tuberculosis and Drug Resistance. **Clinics in Laboratory Medicine**, v.34, n.2, p.297-314, 2014.

LISBOA, M; FRONTEIRA, I; COLOVE, E; NHAMONGA, M; MARTINS, MRO. Time delay and associated mortality from negative smear to positive Xpert MTB/RIF test among TB/HIV patients: a retrospective study. **BMC Infect Dis**, v.19, n.1, p.18, 2019.

LUCENA, SEF; MORAES, RM. Detecção de agrupamentos espaço-temporais para identificação de áreas de risco de homicídios por arma branca em João Pessoa, PB. **Boletim de Ciências Geodésicas**, v.18, n.4, p.605-623, 2012.

MACEDO, SM; ANDRADE, RPS; SOUZA, CRBA; ANDRADE, ASS; VILLA, TCS; PINTO, ESG. Estratégias para capacitação ao cuidado em tuberculose. **Cogitare Enferm,** v.21, n.3, p.01-08, 2016.

MEERPOHL, JJ; HERRLE, F; ANTES, G; VON ELM, E. Scientific value of systematic reviews: survey of editors of core clinical journals. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. 35732, 2012.

MENZIES, NA; COHEN, T; LIN, HH; MURRAY, M; SALOMON, JA. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation. **PLoS Medicine**, v.9, n.11, 2012.

MEYER-RATH, G; SCHNIPPEL, K; LONG, L; MACLEOD, W; SANNE, I; STEVENS, W. The Impact and Cost of Scaling up GeneXpert MTB/RIF in South Africa. **Plos One**, v.7, n.5, p.e36966, 2012.

MUOFUMI, L; MAKAMURE, B; CHIREHWA, M; SAGONDA, T; ZINYIWERA, S; MASON, P et al. Impact of Xpert MTB/RIF on Antiretroviral Therapy-Associated Tuberculosis and Mortality: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. **Open Forum Infect Dis**, v.25, n.1, p.ofu038, 2014.

PERRYMAN, CL. Mapping studies. Journal of the Medical Library Association. **Journal of the Medical Library Association**, v. 104, n. 1, p. 79–82, 2016.

PETERSEN, K; FELDT, R; MUJTABA, S; MATTSSON, M. Systematic Mapping Studies in Software Engineering. EASE'08 Proceedings of the 12th international conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering, p. 68-77, 2008. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://www.scienceopen.com/document_file/5c16e1ce-c17c-4035-b7db-080757194d49/ScienceOpen/001_Petersen.pdf

PINTO, MFT; STEFFEN, R; ENTRINGER, A; COSTA, ACC; TRAJMAN, A. Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. **Cad. Saúde Pública**, v.33, n.9, p.e00214515, 2017.

PROENCA JUNIOR, D; SILVA, ER. Contexto e processo do Mapeamento Sistemático da Literatura no trajeto da Pós-Graduação no Brasil. **Transinformação**, v. 28, n. 2, p. 233-240, 2016.

RAKOTOSAMIMANANA, N; LAPIERRE, SG; RAHARIMANGA, V; RAHERISON, MS; KNOBLAUCH, AM; RAHERINANDRASANA, AH et al. Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar. **BMC Infect Dis**, v.19 n.542, 2019.

RAMACHANDRAN, R; MUNIYANDI, M. Rapid molecular diagnostics for multi-drug resistant tuberculosis in India. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.16, n.3, p.197-204, 2018.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. Relação das unidades de saúde. 2017. Acesso em 14 de março de 2022. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/rede/i16ubs.php.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. Assistência ao paciente com tuberculose em Ribeirão Preto. Acesso em 14 de março de 2022. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/programas/tuberculose/i16assistencia.php.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. Modern Epidemiology. 3rd Edition. 2008

RUFFINO-NETTO, A. Controle da tuberculose no Brasil: dificuldades na implantação do programa. **Jornal de Pneumologia**, v.26, n.4, p.159-162, 2000.

SAGILI, KD; MUNIYANDI, M; NILGIRIWALA, KS; SCHRINGARPURE, KS; SATYANARAYANA, S; KIRUBAKAEAN, R et al. Cost-effectiveness of GeneXpert and LED-FM for diagnosis of pulmonary tuberculosis: A systematic review. **PLoS One**, v.13, n.10, p.e0205233, 2018.

SALAZAR, LHA. Desenvolvimento de uma Ferramenta para Auxiliar a Execução de Revisões Sistemáticas da Literatura. Trabalho de Conclusão de Curso [Bacharelado em Ciências da Computação]. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2015. Acesso em: 14 de março de 2022. Disponível em: http://www.gqs.ufsc.br/files/2020/03/Tcc-salazar-vfinal.pdf

SANTOS, DT; ALVES, LS; ARCOVERDE, MAM; ARROYO, LH; BERRA, TZ; RAMOS, ACV et al. 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.114-1155, 2020.

SARIN, S; HUDDART, S; RAIZADA, N; PARIJA, D; KALRA, A; RAO, R et al. Cost and operational impact of promoting upfront GeneXpert MTB/RIF test referrals for presumptive pediatric tuberculosis patients in India. **PLoS One**, v.14, n.4, p.e0214675, 2019.

SEADE - FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS. Perfil Municipal. Acesso em 14 de março de 2022. Disponível em: http://www.imp.seade.gov.br/frontend/#/perfil.

SHAH W. To determine diagnostic accuracy of gene xpert and sputum Ziehl-Neelsen staining taking sputum culture as gold standard. **European Respiratory Journal**, v.48, p.PA2779, 2016.

SILVA, DR; RABAHI, MF; SANT'ANNA, CC; SILVA-JUNIOR, JLR; CAPONE, D; BOMBARDA, S et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.47, n.2, p.e20210054, 2021.

SOUZA, MSPL; AQUINO, R; PEREIRA, SM; COSTA, MCN; BARRETO, ML; NATIVIDADE, M et al. Fatores associados ao acesso geográfico aos serviços de saúde por pessoas com tuberculose em três capitais do Nordeste brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v.31, n.1, 2015.

STEINGART, KR; SOHN, H; SCHILLER, I; KLODA, LA; BOEHME, CC; PAI, M et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **Cochrane Database Syst Ver**, v.1, 2013.

STEPHAN, C. Distribuição espacial do risco de acidente do trabalho entre trabalhadores precarizados de Piracicaba. 2008. 67f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, 2008.

VASSAL, A; VAN KAMPEN, S; SOHN, H; MICHAEL, JS; JOHN, KR; DEN BOON, S; et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis. **PLoS Med**, v.8, n.11, p.1-14, 2011.

VIEIRA-DA-SILVA, LM; ALMEIDA FILHO, N. Eqüidade em saúde: uma análise crítica de conceitos. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n.2, p.217-s226, 2009.

WAGNER, MB; CELLEGARI-JACQUES, S.M. Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio. **Jornal de Pediatria**, v. 74, p. 247-51, 1998.

WHO - World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization; 2016. Accessed: 04 Mar 2022. Available from: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf

WHO - World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021.

WHO - World Health Organization. Indicator Metadata Registry List: Disability-adjusted life years (DALYs) [Internet]. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158#:~:text=DALYs%20for%20a%20disease%20or,health%20condition%20in%20a%20population.

WHO - World Health Organization. Priorities in Operational Research to Improve Tuberculosis Care and Control [Internet]. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2011. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44662

WHO - World Health Organization. The global plan to stop TB 2011–2015. Geneva: World Health Organization; 2010. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241500340.

WHO - World Health Organization. Tuberculosis: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [Internet]. 2018. Accessed: 04 mar 2022. Available from: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb)

WHO - World Health Organization. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children [Internet]. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2013. Accessed: 14 Mar 2022. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241506335

ZAMBONI, A; THOMMAZO, AD; HERNANDES, ECM; FABBRI, SCPF. StArt uma ferramenta computacional de apoio à revisão sistemática. In: Proc.: Congresso Brasileiro de Software (CBSoft'10), Salvador, Brazil.

Anexos

ANEXO I.

Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto
Estado de São Paulo - Secretaria Municipal da Saúde

SUS

OF. 841/18– CAPP
CSV/2018

Ribeirão Preto, 15 de Março de 2018.

Senhor Orientador,

Informamos que a coordenadora do Programa Municipal DST/Aids, Tuberculose, e Hepatites Virais da Secretaria Municipal da Saúde manifestou a concordância com a realização do projeto de pesquisa.

Sendo assim, declaro estar ciente e concordo com a realização do projeto de pesquisa: "**O IMPACTO DO GENEXPERT MTB/RIF NA DETECÇÃO DA TUBERCULOSE E DA TUBERCULOSE MULTIDROGA-RESISTENTE E SEU PADRÃO ESPACIAL EM RIBEIRÃO PRETO**" sob a responsabilidade do Prof. Dr **RICARDO ALEXANDRE ARCÊNCIO e** a pesquisadora THAIS ZAMBONI BERRA.

Informo que a pesquisa somente poderá iniciar quando obtiver a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente, devendo o pesquisador apresentar-se com antecedência ao serviço para combinar melhor data para início do projeto de pesquisa.

Fica consignada a liberdade desta Secretaria em retirar o seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem que isso lhe traga prejuízo ou responsabilização de qualquer ordem. Solicito que a pesquisadora encaminhe à Secretaria Municipal da Saúde o Relatório Final ao encerrar a pesquisa.

Cordialmente,

Dra. Claudia Siqueira Vassimon
Coordenadora da Comissão de Avaliação de Projeto de Pesquisa
da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr **RICARDO ALEXANDRE ARCÊNCIO**
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO - USP
NESTA

Comissão de Avaliação Projeto de Pesquisa
Av. Francisco Junqueira 1665, Centro, Ribeirão Preto
Fones: 36041642 / e-mail: capp@saude.pmrp.com.br

ANEXO II.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento de Pesquisas em Enfermagem

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3315-3382 - 55 16 3315-3381 - Fax: 55 16 3315-0178
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 112/2018, de 30/05/2018

Prezado Senhor,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e considerado **aprovado** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em sua 243ª Reunião Ordinária, realizada em 23 de maio de 2018.

Protocolo CAAE: 87696318.3.0000.5393

Projeto: O impacto do Gene Xpert MTB/RIF na detecção da tuberculose e da tuberculose multidroga-resistente e seu padrão espacial em Ribeirão Preto-SP

Pesquisadores: Thais Zamboni Berra
Ricardo Alexandre Arcêncio (orientador)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile
Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio
Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP