UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

YAN MATHIAS ALVES

O uso do Teste Molecular Rápido para o diagnóstico de tuberculose em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP)

Ribeirão Preto
2022

YAN MATHIAS ALVES

O uso do Teste Molecular Rápido para o diagnóstico de tuberculose em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP)

VERSÃO CORRIGIDA

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

Linha de Pesquisa: Processo saúde-doença e epidemiologia

Orientador: 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 CARTOGRÁFICA

Serviço de Biblioteca e Documentação

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Alves, Yan Mathias

O uso do Teste Molecular Rápido para o diagnóstico de tuberculose em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP). Ribeirão Preto, 2022.

87 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública.

Orientador: Ricardo Alexandre Arcêncio

1. Tuberculose. 2. Criança. 3. Saúde Pública. 4.Epidemiologia. 5.Análise Espacial.

ALVES, Yan Mathias

O uso do Teste Molecular Rápido para o diagnóstico de tuberculose em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP)

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

Aprovado em 13 / 04 / 2022

Presidente

Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio

Instituição: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Comissão Julgadora

Profa. Dra. Juliane de Almeida Crispim

Instituição:

Profa. Dra. Josilene Dália Alves

Instituição: Universidade Federal do Mato Grosso - UFMT

Profa. Dra. Ione Carvalho Pinto

Instituição: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

A **Deus**, pela dádiva da vida, por sempre estar comigo em todos os momentos de lutas e bênçãos.

Aos meus pais, **Sandra Maria Mathias Alves** e **José Luiz Alves**, por todo amor, carinho, acolhimento, confiança e força e compreensão. Essa conquista também é de vocês!

A minha irmã **Naiara Mathias Alves Carrion**, por toda preocupação, incentivo e amor. Sem você eu não teria forças e muitas vezes o motivo para lutar pelos meus sonhos.

A minha querida e para sempre amada irmã **Leticia Mathias Alves** (*in memoriam*), por ser meu anjo da guarda, luz e força na busca dos meus sonhos e objetivos.

AGRADECIMENTOS

À **DEUS** por ser o meu apoio e por abençoar o meu caminho e me permitir ser forte diante de todas as lutas e aflições guiando as minhas decisões. Por todo o seu amor incondicional.

Aos meus pais, **José Luiz Alves** e **Sandra Maria Mathias Alves**, por todo o amor, apoio e incentivo para trilhar meu caminho até aqui. Se não fosse todo esforço de vocês, todo suor, eu não estaria aqui. Vocês são força, perseverança e exemplo, eu não sou nada sem vocês. Muito obrigado!

A minha irmã **Naiara Mathias Alves Carrion,** por todo o amor e carinho compartilhado, meu cunhado **Ramon Carrion** e minhas sobrinhas **Eduarda, Sthéfany** e **Betina**. Vocês são minha família e agradeço por todo incentivo e suporte. Obrigado por serem alegria e amor constantes em minha vida.

A minha irmã **Leticia Mathias Alves** (*in memorian*)**,** por ser meu anjo e por todo o amor e momentos que pudemos compartilhar. Minha sobrinha **Sophie** (*in memorian*) por ser meu anjinho que me olha lá de cima. Vocês são fortaleza para seguir em frente.

Aos meus avós **Maria José, Durvalina** (*in memorian*) e **Luiz Gonzaga** por todo o amor, ensinamentos em todos os momentos da minha vida.

A minha amiga irmã **Luciana Vernille** por sempre estar ao meu lado me aconselhando e estando em todos os momentos da minha vida. Você é muito especial para mim! Obrigado por abrir as portas da sua família para que eu fizesse parte e pudesse ficar.

Ao Prof. Dr. **Ricardo Alexandre Arcêncio** por me orientar desde a graduação e me mostrar os caminhos da pesquisa cientifica, por toda a confiança no meu trabalho durante minha formação. Obrigado por me proporcionar crescimento pessoal, profissional e científico. As oportunidades e ensinamentos que me proporcionou levarei para a vida e me fizeram chegar até aqui e colher frutos durante o caminho.

À minha grande amiga e colega de grupo **Thaís Zamboni Berra**, que desde quando iniciei no grupo de pesquisa me acolheu e no mestrado me ajudou e guiou no desenvolvimento desta pesquisa e me mostrou que eu era capaz. Você é uma pessoa sensacional, me espelho muito em você.

Ao amigo e colega de grupo **Antônio Carlos Vieira Ramos** por me ensinar e incentivar na pesquisa científica.

A minha amiga **Luana Seles,** com seu jeito extrovertido por me mostrar caminhos da pesquisa e por me ajudar a me encontrar em momentos difíceis.

Aos amigos e colegas de grupo **Alexandre, Felipe e Ludmilla** que tive oportunidade de compartilhar momentos no grupo de pesquisa na EERP- USP e tornaram-se amigos para a vida.

Ao anjo do grupo de pesquisa **Clara Ferreira de Souza**, você é uma pessoa iluminada e que sempre está disposta a ajudar a todos. Obrigado por ser suporte, por se abrigo nos momentos de tempestade e aflição. Você é carinhos, você é amor, quem dera todos pudessem ter uma Clara em sua vida. Todas nossas tardes de conversar estarão gravadas em mim para sempre, agradeço por ser peça fundamental no ser humano que me tornei.

Aos colegas de grupo e parceiros de pesquisa **Dra. Denisse Cartagena, Fernanda Bruzadelli, Dr. Luiz Henrique Arroyo, Márcio Souza, Dra. Josilene Dália, Dra. Juliane Crispim, Dra. Ivaneliza Assis, Dr. Marcos Arcoverde, Dr. Miguel Fuentealba, Profa. Dra. Mellina Yamamura, Profa. Dra. Dulce Gomes, Profa. Dra. Ione Carvalho, Prof. Dr. Pedro Palha e Profa. Dra. Aline Monroe.** Por todo o incentivo e parcerias nos trabalhos científicos.

Aos meus membros do **Grupo de Estudo Epidemiológico-Operacional em Tuberculose (GEOTB)**, pela receptividade, acolhimento e conhecimentos transmitidos.

A minha amiga **Drieli Leoni,** por compartilhar diversos momentos desde a minha graduação e me apoiar em momentos difíceis estando presente sempre que eu precisei. Temos muitos momentos a compartilhar.

A amiga **Larissa Pereira** por toda amizade, companheirismo e incentivo ao longo dos anos, sendo minha dupla em vários momentos. Temos muito a viver juntos!

As minhas amigas que sempre estiveram presentes na minha jornada **Larissa Coimbra, Amanda Peres** por me apoiar e me ajudando em diversas ocasiões. Agradeço por todo apoio, diversão e incentivo em todos os momentos.

A minha eterna amiga colombiana **Paola Salamanca,** obrigado por me permitir conhecer a pessoa incrível que você é, por nos apresentar a sua cultura e se permitir aprender sobre a nossa.

As minhas amigas **Amanda Vilarindo, Natália Moura, Aline Sandrin** pelos momentos de companheirismo e momentos na república. Agradeço todas as outras moradoras da **República Doriana** por todos os momentos compartilhados e por me permitirem dividir esses anos com todas vocês. Obrigado Dorimanas!

Ao meu companheiro de jornada **Lucas Magazoni** por todo o companheirismo e momentos vividos intensamente.

As minhas amigas **Sheila Casula e Bruna Casula,** por serem companheiras e por me apoiarem e torcerem por mim durante toda a minha trajetória. Agradeço por todos os momentos compartilhados e todo o apoio.

Amiga querida amiga **Ana Beatriz Aliboni** por toda a amizade durante o período de graduação e os momentos vividos. Mesmo na Alemanha você é muito importante para mim.

A enfermeira **Sumaya Gonçalo** que se tornou uma grande amiga e me ensinou e incentivou, juntamente a todos da Unidade de Terapia Intensiva Pós-Operatória.

Ao meu amigo **Thiago Morilha e sua família** por estarem presentes em minha amiga e companheiros em momentos de aflição.

As gestões de 2015 a 2021 da **Associação Atlética Acadêmica Marina de Andrade Rezende** por durante todo esse tempo ser um local de aprendizado durante todo esse tempo.

A **Liga de Tuberculose** ao qual tive a grande oportunidade de ser cotutor compartilhando e aprendendo mutualmente com todos os membros.

Ao **Coletivo ACALMA** que faço parte e que me motiva sempre a ser um

enfermeiro melhor e atuar em diferente frente e na redução de danos do uso de drogas e álcool no contexto universitário.

Aos professores **Zilda Pereira, Gládis Villela, Cláudia Quimquiolo, Claúdia De Lázari e Rita Rossi** por todo a minha formação educacional para chegar até aqui! Juntamente das amigas da Escola José Delibo **Gisleine Querido, Alessandra Tonelli e Mônica Faila.** Todas vocês foram peças fundamentais para minha formação como pessoa.

Aos meus tios **Antônio, Cristina** e seus filhos **Gabrielle, Guilherme e Marcelly** por sempre estarem próximos nos ajudando não só a mim como meus pais sem medirem esforços.

Aos meus tios **Carlos** (*in memorian*)**, Andrea** e seus filhos **Nathalie, Nicolas e Nathan** por sempre por serem família e nos trazerem alegria. Carlos obrigado por todo o amor compartilhado durante toda a nossa convivência possível aqui na terra olhe por nós ai de cima.

Aos meus tios **Samuel Bernardes e Vanessa Bernardes** e seu filho **Pedro Henrique** pelos momentos em família.

Ao meu tio **Mario Lucio Júnior** e seus filhos **Ingrid e Kauã** por todos os momentos compartilhados.

Aos meus primos **Daniela Campos, Alencar Campos e Anthony Campos** por todo o apoio e amor compartilhado. Agradeço por serem um porto seguro e rede apoio para mim.

A minha tia **Gasparina** por me inspirar e me encorajar em seguir os estudos na área da saúde, muito obrigado por ser uma inspiração de pessoa e profissional.

A minha querida amiga e dentista **Marcia Suzuki** por sempre cuida de nossa saúde e ser uma grande companheira de jornada de nossa família. Muito obrigado por todos os momentos compartilhados.

À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, aos docentes e funcionários.

Ao **Programa de Pós-graduação Enfermagem em Saúde Pública**, através de suas coordenadoras, aos docentes credenciados e ao corpo técnico que trabalham para mantê-lo um programa de excelência.

À **Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto**, por autorizar e fornecer os dados solicitados para realizar esta pesquisa.

Ao **Programa Municipal de Tuberculose** pela autorização da coleta de dados e por acreditar no potencial do trabalho

A todos os **pacientes acometidos pela tuberculose infantil**, motivo pelo qual o estudo foi desenvolvido. Desejo resiliência.

A **todos** aqueles que deixei de citar, mas que, direta ou indiretamente, tornaram possível a concretização deste trabalho.

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

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo. ”

Martin Luther King

RESUMO

ALVES, Yan Mathias. **O uso do Teste Molecular Rápido para o diagnóstico de tuberculose em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP)**. 2022, 87p. Dissertação (Mestrado), Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

O grande desafio relacionado à tuberculose (TB) infantil é o seu diagnóstico, dificultado pela ausência de um exame que possa ser considerado padrão-ouro. Em dezembro de 2010 a Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovou o uso do ensaio de Xpert® MTB/RIF depois de analisar as evidências disponíveis, por meio de um processo mais amplo de consulta. O exame é denominado Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB), de acordo com os resultados do estudo, observa-que a sensibilidade do teste 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. Dessa maneira, o objetivo do estudo foi analisar o uso do TMR-TB na detecção de TB em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP). Estudo ecológico realizado em Ribeirão Preto-SP. A população do estudo foi composta de casos de TB em menores de quinze anos notificados no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWeb) no período de 2006 a 2017. Realizou-se estatística descritiva através do software IBM SPSS versão 25. Foi realizado o cálculo da taxa de incidência anual de TB considerando o método de padronização direta segundo sexo e faixa etária. Para classificar a tendência temporal e observar o impacto da implantação do TRM, as incidências foram logaritimizadas para classificar a tendência temporal do evento em decrescente, estacionária ou crescente utilizando as estatísticas de séries temporais do programa *StataSE* 13 que considera o método de auto regressão conhecido como *Prais-Winsten*. Para detecção de aglomerados espaciais utilizou-se a Estatística de Varredura através do software *SatScan*. Foram notificados 98 casos de TB em crianças no município, sendo a idade mínima de 2 meses e a máxima de 14 anos de idade. O maior percentual acometeu crianças do sexo masculino (n= 55; 56,1%) a maioria dos casos se caracterizou por casos novos (n=89; 22,4%); em sua maioria de TB pulmonar (n=74; 75,5%). A tendência temporal da TB em crianças (menores de 15 anos) foi classificada como decrescente com decréscimo de 6.4% ao ano. Foi possível identificar que ocorreram duas mudanças de estrutura na série temporal (decrescente) para a TB em menores

de 15 anos. Identificou-se através da estatística de varredura uma área de risco espacial (p= 0.006), que apresentou RR de 3,14 (IC95% = 2.05 – 4.84) envolvendo 167 setores censitários dos distritos Centrais, Oeste e Sul. Avançar no conhecimento ao destacar áreas de risco para a ocorrência de TB em crianças e sua relação com a desigualdade social e econômica continua a ser fundamental para o cumprimento dos objetivos das ações de saúde pública. Vale ressaltar que adultos com TB bacilífera nessas regiões ainda podem ser desconhecidos pelos serviços de saúde, portanto, essas áreas devem ser tratadas como prioritárias para a busca ativa de casos. O uso do TRM o diagnóstico na faixa etária pediátrica (e adultos) traz uma maior agilidade diagnósticas e precisão na identificação de casos suspeitos assim auxiliando no controle e combate de casos.

Palavras-chave: Tuberculose; Criança; Análise Espacial; Saúde pública; Epidemiologia

ABSTRACT

ALVES, Yan Mathias. **The use of the Rapid Molecular Test for the diagnosis of tuberculosis in children and the spatial pattern of childhood TB in Ribeirão Preto (SP).** 2022, 87p. Dissertation (Master's), Ribeirão Preto School of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The great challenge related to tuberculosis (TB) in children is its diagnosis, hampered by the absence of a test that can be considered the gold standard. In December 2010, the World Health Organization (WHO) approved the use of the Xpert® MTB/RIF assay after reviewing the available evidence through a wider consultation process. The test is called Rapid Molecular Test for Tuberculosis (TRM-TB), and according to the results of the study, the sensitivity of the test was 80% with induced sputum when compared to culture (the gold standard); when gastric lavage fluid is considered, sensitivity reaches 90% with culture as the standard test. Thus, the objective of this study was to analyze the use of TMR-TB in the detection of TB in children and the spatial pattern of childhood TB in Ribeirão Preto (SP). This was an ecological study carried out in Ribeirão Preto, SP, Brazil. The study population was composed of TB cases in children under fifteen years old notified in the Tuberculosis Patient Control System (TBWeb) in the period from 2006 to 2017. Descriptive statistics were performed using IBM SPSS version 25 software. The calculation of the annual TB incidence rate was performed considering the direct standardization method according to sex and age group. To classify the temporal trend and observe the impact of the TRM implementation, the incidences were logarithmized to classify the temporal trend of the event in decreasing, stationary or increasing using the time series statistics of the StataSE 13 program that considers the auto regression method known as Prais-Winsten. For detection of spatial clusters the Scan Statistics was used using the SatScan software. Ninety-eight cases of TB in children were reported in the municipality, with a minimum age of 2 months and a maximum age of 14 years. The highest percentage affected male children (n=55; 56.1%) and most cases were new cases (n=89; 22.4%); mostly pulmonary TB (n=74; 75.5%). The time trend of TB in children (under 15 years of age) was classified as decreasing with a decrease of 6.4% per year. It was possible to identify that two changes in structure occurred in the time series (decreasing) for TB in children under 15 years of age. A spatial risk area (p= 0.006) was identified through the sweep statistics, which showed RR of 3.14 (95% CI = 2.05 - 4.84) involving 167 census

sectors of the Central, West and South districts. Advancing knowledge by highlighting areas of risk for the occurrence of TB in children and its relationship with social and economic inequality remains fundamental to the achievement of the goals of public health actions. It is worth noting that adults with bacilliferous TB in these regions may still be unknown by health services, so these areas should be treated as priorities for active case finding. The use of TRM for diagnosis in the pediatric (and adult) age group brings greater diagnostic agility and precision in the identification of suspected cases, thus assisting in the control and combat of cases.

Keywords: Tuberculosis; Child; Spatial analysis; Public health; epidemiology

RESUMEN

ALVES, Yan Mathias. **El uso de la Prueba Molecular Rápida para el diagnóstico de tuberculosis en niños y el patrón espacial de la TB infantil en Ribeirão Preto (SP).** 2022, 87p. Disertación (Mestria), Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

El gran reto relacionado con la tuberculosis (TB) en los niños es su diagnóstico, obstaculizado por la ausencia de una prueba que pueda considerarse el patrón de oro. En diciembre de 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó el uso del ensayo Xpert® MTB/RIF tras revisar las pruebas disponibles a través de un proceso de consulta más amplio. La prueba se denomina Prueba Molecular Rápida para la Tuberculosis (TRM-TB), y según los resultados del estudio, la sensibilidad de la prueba fue del 80% con esputo inducido en comparación con el cultivo (el estándar de oro); cuando se considera el líquido de lavado gástrico, la sensibilidad alcanza el 90% con el cultivo como prueba estándar. Así, el objetivo de este estudio fue analizar el uso de la TMR-TB en la detección de la TB en niños y el patrón espacial de la TB infantil en Ribeirão Preto (SP). Se trata de un estudio ecológico realizado en Ribeirão Preto, SP, Brasil. La población de estudio estuvo compuesta por los casos de TB en niños menores de quince años notificados en el Sistema de Control de Pacientes con Tuberculosis (TBWeb) en el período de 2006 a 2017. La estadística descriptiva se realizó con el software IBM SPSS versión 25. El cálculo de la tasa de incidencia anual de TB se realizó considerando el método de estandarización directa según sexo y grupo de edad. Para clasificar la tendencia temporal y observar el impacto de la implementación de la TRM, se logaritmizaron las incidencias para clasificar la tendencia temporal del evento en decreciente, estacionaria o creciente utilizando la estadística de series temporales del programa StataSE 13 que considera el método de auto regresión conocido como Prais-Winsten. Para la detección de conglomerados espaciales se utilizó la estadística de escaneo mediante el programa SatScan. Se notificaron 98 casos de tuberculosis en niños en el municipio, con una edad mínima de 2 meses y una edad máxima de 14 años. El mayor porcentaje afectó a niños varones (n=55; 56,1%) y la mayoría de los casos fueron nuevos (n=89; 22,4%); en su mayoría TB pulmonar (n=74; 75,5%). La tendencia temporal de la TB en niños (menores de 15 años) se clasificó como decreciente con una disminución del 6,4% por año. Fue posible identificar que se produjeron dos cambios de estructura en la serie temporal (decreciente) para la TB en niños menores de 15 años. Se identificó un área de riesgo espacial (p= 0,006) a través de la estadística de barrido, que mostró un RR de 3,14 (IC 95% = 2,05 - 4,84) que involucró a 167 sectores censales de los distritos Centro, Oeste y Sur. Avanzar en el conocimiento destacando las áreas de riesgo para la ocurrencia de TB en niños y su relación con la desigualdad social y económica sigue siendo fundamental para el logro de los objetivos de las acciones de salud pública. Cabe destacar que los adultos con TB bacilífera en estas regiones pueden ser aún desconocidos por los servicios de salud, por lo que estas áreas deben

ser tratadas como prioritarias para la búsqueda activa de casos. El uso de la MTN para el diagnóstico en el grupo de edad pediátrico (y adulto) aporta mayor agilidad diagnóstica y precisión en la identificación de los casos sospechosos, ayudando así al control y combate de los casos.

Palabras llave: Tuberculosis; Niño; Análisis espacial; Salud pública; Epidemiología

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de seleção dos artigos segundo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).	36
Figura 2	Mapa de localização do município de Ribeirão Preto/SP, Brasil.	47
Figura 3	Divisão administrativa e Setores censitários urbanos do município de Ribeirão Preto – SP, Brasil (2020).	48
Figura 4	Síntese esquemática dos procedimentos metodológicos para análise dos dados.	51
Figura 5	Taxa de incidência de tuberculose em crianças padronizada por sexo e idade segundo setores censitários, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).	60
Figura 6	Mudanças de estrutura das séries temporais referentes às taxas de incidência de Tuberculose Infantil em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017).	62
Figura 7	Casos de tuberculose em crianças georreferenciados por setores censitários. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017).	63
Figura 8	Área de alto risco espacial para Tuberculose infantil, Ribeirão Preto (2006-2017).	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Estrutura PICOS para questão de pesquisa 33

Quadro 2 Caracterização dos estudos incluídos na revisão. 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil clínico e epidemiológico dos casos de Tuberculose em crianças, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).	56
Tabela 2	Porcentagem de casos de TB infantil relativa a população bruta segundo o perfil raça/cor do Município de Ribeirão Preto (2006-2017).	59
Tabela 3	Tendência temporal das taxas de incidência de tuberculose, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
APS	Atenção Primária à Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAEE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DS	Distritais de Saúde
EAE	Escola de Altos Estudos
EERP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
ESF	Estratégia Saúde da Família
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
GEOTB	Grupo de Estudos Epidemiológico-Operacional em Tuberculose
H0	Hipótese Nula
H1	Hipótese alternativa
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Iniciação Científica
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IPRS	Índice Paulista de Responsabilidade Social
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
MeSH	Medical Subject Headings
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio

OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PAE	Programa de Aperfeiçoamento de Ensino
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PubMed	US National Library of Medicine National Institutes of Health
Q	Questão Secundária
RR	Risco Relativo
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIRGAS	Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas
SMS-RP	Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBI	Tuberculose Infantil
TB-MDR	Tuberculose Multidroga Resistente
TMR	Teste Rápido Molecular
UBDS	Unidade Básica Distrital de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
USF	Unidade de Saúde da Família
USP	Universidade de São Paulo
UTM	Universal Transversa de Mercator

SUMÁRIO

Apresentação 20
Introdução 25
Mapeamento Sistemático da Literatura 31
Objetivos 44
Objetivo Geral 45
Objetivos Específicos 45
Métodos 46
Delineamento da Pesquisa 47
Cenário da Pesquisa 47
População da Pesquisa 50
Variáveis sob estudo 50
Comitê de Ética em Pesquisa 50
Plano de Análise 50
Resultados 55
Discussão 65
Conclusão 72
Referências 74
Anexos 83

Apresentação

O meu primeiro contado com a temática da tuberculose ocorreu no segundo ano de graduação através da disciplina ERM-203 Integralidade do Cuidado em Saúde II, da grade curricular do curso de Bacharelado em Enfermagem da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP) no ano de 2016. E através da mesma, iniciei minhas atividades como aluno de Iniciação Científica (IC) inicialmente de forma voluntária no grupo de pesquisa do Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio, e posteriormente fui contemplado com uma bolsa de Iniciação Científica (IC) pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC). Após iniciar na bolsa, depois de alguns meses, recebemos a notícia que em que fui contemplado com à aprovação e a indicação de uma bolsa IC da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Fui inserido membro do Grupo de Estudos Epidemiológico-Operacional em Tuberculose (GEOTB) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP) durante a graduação, no curso das atividades de IC, em que sou membro até hoje.

O grupo GEOTB possui grande relevância e visibilidade nacionalmente e internacionalmente pelas produções do grupo e também pela presença de pesquisadores expoentes na temática da tuberculose. O referido Grupo tem o objetivo de fomentar a produção de conhecimento interdisciplinar relacionado a novas tecnologias de trabalho que envolvam diversos atores sociais como os usuários, profissionais da saúde, gestores e membros da sociedade, inseridos em específicos contextos sócio, político, econômico e cultural no sistema de serviços de saúde para o controle da tuberculose, através de abordagens quantitativas e qualitativas.

Durante os anos de 2016 a 2018, realizei a pesquisa, que tinha como objetivo identificar mortes por tuberculose após início do tratamento e a subnotificação dos casos em região de tríplice fronteira Paraguai, Argentina e Brasil.

Ao final da graduação em 2018, em conversa com o Prof. Ricardo esbocei o interesse em continuar seguindo a área acadêmica, onde o mesmo prontamente abriu as portas para continuar a minha trajetória na temática da tuberculose também na pós-graduação, propondo-me um novo “desafio” de estudar e compreender a tuberculose infantil.

No processo seletivo do Programa de Pós-graduação Enfermagem em Saúde Pública, obtive satisfatório desempenho, com um projeto de pesquisa tendo como objeto de estudo a temática da tuberculose infantil com o cenário de pesquisa o

município de Ribeirão Preto - SP, sendo contemplado com bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), nível de mestrado, ao qual por conta da pandemia da COVID-19 foi posteriormente prorrogada.

Durante a minha trajetória no mestrado, tive oportunidade de cursar disciplinas que contribuíram para fomentar o desenvolvimento da pesquisa e minha formação docente, ao participar do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino (PAE) desenvolvendo atividades de ensino-aprendizagem na disciplina de Integralidade do Cuidado em Saúde II. Pude desenvolver aprendizagens e conhecimentos enriquecedores e tendo a oportunidade de ir a campo com os alunos para identificação de problemáticas de saúde pública como a Hanseníase dentro de um assentamento em Ribeirão Preto - SP. Também tive a grande oportunidade de participar e compor a A Comissão Organizadora da Escola de Altos Estudos (EAE) “Determinantes Sociais e a Equidade no Cuidado em Enfermagem e em Saúde”, evento este subvencionado pela CAPES e pela EERP-USP no ano de 2019, favorecendo o processo de internacionalização da Enfermagem e dos Programas de Pós-Graduação na área da Enfermagem.

A oportunidade de estar com pesquisadores nacionais e internacionais, expoentes nas suas áreas de conhecimento, contribuiu sobremaneira para ampliar o leque de relações como o aprendizado gerado durante a participação e organização deste grande evento.

Assim, a pesquisa desenvolvida durante o mestrado objetivou analisar o uso do Teste Molecular Rápido na detecção da tuberculose em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP).

Destaca-se que os resultados fruto desta dissertação de mestrado foram publicados em revista de seletiva política editorial (ALVES *et al.*, 2020), em evento importante da área, na 50th Union World Conference On Lung Health, 2019 (ALVES, Yan Mathias ; BERRA, Thais Zamboni ; SOUZA, Ludmilla Leidianne Limirio ; RAMOS, Antônio Carlos Vieira ; BRUCE, Alexandre Tadashi Inomata ; CAMPOY, Laura Terenciani ; SANTOS, Felipe Lima ; ASSIS, Ivaneliza Simionato de ; ALVES, Josilene Dália ; ARCÊNCIO, Ricardo Alexandre . Areas at risk for childhood tuberculosis in the municipality of São Paulo, Brazil (2006-2017). In: The 50th Union World Conference On Lung Health, 2019, Hyderabad/Índia. Abstract Book, 2019. v. 23. p. S238-S239.); X Exposaúde de Ribeirão Preto (ALVES, Yan Mathias; BERRA, Thais Zamboni ;

BRUCE, Alexandre Tadashi Inomata ; RAMOS, Antônio Carlos Vieira ; SANTOS, Felipe Lima dos ; SOUZA, Ludmilla Leidianne Limirio ; ARROYO, Luiz Henrique ; CRISPIM, Juliane de Almeida ; ARCÊNCIO, Ricardo Alexandre . ÁREAS DE RISCO PARA TUBERCULOSE INFANTIL EM MUNICÍPIO DO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL (2006-2017). In: 10ª Exposaúde Ribeirão, 2021, Ribeirão Preto e VIII Workshop da Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose (ALVES, Yan Mathias; BERRA, Thais Zamboni ; COSTA, Fernanda Bruzadelli Paulino da ; RAMOS, Antônio Carlos Vieira ; SOUZA, Ludmilla Leidianne Limirio ; SANTOS, Márcio Souza dos ; GOMES, Dulce Maria de Oliveira ; ARCÊNCIO, Ricardo Alexandre . Distribuição espacial da tuberculose infantil em um município do estado de São Paulo - Brasil. In: VIII Workshop da REDE-TB) o qual recebeu a premiação entre os três melhores trabalhos do evento.

Com base nas normativas do Programa, minha dissertação está estruturada em Introdução, Mapeamento Sistemático da Literatura, Objetivos, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão.

.

1. Introdução

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde global, em que mesmo com diagnóstico simples, tratamento e vacina disponíveis para prevenção das formas mais graves, a doença permanece como um desafio para as políticas públicas de saúde. Ela obedece a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, ou seja, de grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade (BRASIL, 2011a; CECILIO *et al.*, 2013) e merecendo especial atenção dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo.

De 2000 a 2015, os esforços globais e nacionais para reduzir o ônus da TB foram focados na execução de metas estabelecidas no contexto dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM). Os ODM foram estabelecidos pela Organização das Nações Unidas (ONU) e Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2000 e os alvos foram estabelecidos para 2015 com a criação *da Estratégia STOP TB* (LONNROTH; RAVIGLIONE, 2016).

Os objetivos principais da estratégia *STOP TB*, que deveriam ser atingidos até 2005, eram através da baciloscopia de escarro diagnosticar pelo menos 70% dos novos casos de TB e curar pelo menos 85%, e até 2015 além de reduzir em 50% a prevalência e as mortes decorrentes por TB em relação a 1990 (LONNROTH; RAVIGLIONE, 2016).

Com base nesse cenário, a Assembleia Mundial da Saúde, convocada anualmente pela OMS no *Palais des Nations* da ONU em Genebra, aprovou uma resolução em maio de 2014, que é a Estratégia Global contra a TB pós-2015, denominada então *End* TB, cuja base precípua é a eliminação da TB até 2050 como um problema de saúde pública (<1 caso para cada 100.000 habitantes). A referida estratégia está constituída por três pilares, que são: 1) Integralidade do cuidado e da prevenção centrada no paciente de TB; 2) Políticas ousadas e sistemas de apoio (suporte ao paciente); 3) Intensificação da pesquisa e inovação (WHO, 2015) e visa acabar com a epidemia global de TB, com metas para reduzir os óbitos por TB em 95% e diminuir novos casos em 90% entre 2015 e 2035 (LONNROTH; RAVIGLIONE, 2016).

Em 2019 no mundo, houve um total aproximado de 1,4 milhão de mortes, sendo 205 mil crianças. Globalmente as crianças representaram aproximadamente 14% dos casos de mortalidade. Dessa maneira, a TB é a nona principal causa de morte no mundo e ocupa o primeiro lugar em causa de morte por doença infecciosa, ultrapassando a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), pelos últimos cinco

anos (WHO, 2019), levando muitas crianças a ficarem órfãs e ao mesmo tempo, afetando essas crianças em termos de infecciosidade e adoecimento.

No Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em 2020, foram registrados 86.180 casos de TB, dos quais 2.133 ocorreram em menores de 15 anos de idade o que representa 3% dos casos (BRASIL, 2021a; BRASIL, 2021b). Em 2020, segundo dados da OMS, o país apresentou uma incidência de 31,6 casos por 100.000 habitantes e mortalidade de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes (WHO, 2021).

Considerando a situação da TB em todo mundo, e no sentido de facilitar as ações em cada país em relação às características epidemiológicas, uma nova classificação foi definida pela OMS para os prioritários, levando em consideração três aspectos: 1) carga da TB, 2) Tuberculose Multidroga resistente (TB-MDR) e 3) coinfecção TB/HIV. Esta classificação estratifica 30 países, dentre as quais o Brasil se encontra em duas categorias: carga da doença e coinfecção TB/HIV (WHO, 2017).

É válido dizer, que a OMS, em 2020, estimou a ocorrência de 5,8 milhões de casos de TB no mundo, sendo que 21% (aproximadamente 1,2 milhões de casos) em crianças (<15 anos) (WHO, 2021). Crianças, que consistiam em contatos domiciliares de casos de TB pulmonar bacteriologicamente confirmados e eram elegíveis para tratamento preventivo de TB de acordo com as recomendações atuais de políticas.

Uma metanálise conduzida por autores (DODD *et al.*, 2017) evidenciou o panorama da TB em crianças em todo mundo e trouxe como questão principal ao não acesso ao diagnóstico e a inabilidade dos profissionais em detectar a doença entre as crianças, especialmente naquelas menores de 5 anos. Estando entre os objetivos do milênio, a redução e ou prevenção de mortes por TB em crianças consistem nas bases precípuas de desenvolvimento sustentável, que circunscrevem as metas assinadas pelos países membros da ONU, incluindo o Brasil, sendo considerado inclusive uma questão humanitária, com forte apelo da OMS.

Tratando-se de tuberculose infantil (TBI), esta tem sido historicamente negligenciada por clínicos e acadêmicos. Em parte, isso se deve à percepção de que crianças raramente são infectadas e, consequentemente, pouco contribuem para a propagação da epidemia (SEDDON; SHINGADIA, 2014).

O grande desafio relacionado à TBI é o seu diagnóstico, dificultado pela ausência de um exame que possa ser considerado padrão-ouro (em crianças) sendo comumente baseado em critérios clínicos, o que faz permanecer o desafio. Os sinais

e sintomas da TB na infância são inespecíficos, o que dificulta a suspeição clínica e retarda o diagnóstico da doença (MAGALHÃES *et al.*, 2017). Seu espectro clínico é extremamente variado e vai desde formas assintomáticas até formas graves e disseminadas da doença com emagrecimento significativo e evolução para o óbito (SALES *et al.*, 2010). Uma outra problemática ainda é o número elevado de crianças menores de um ano com mortes, por pneumonia por causa inespecífica (BERRA *et al.*, 2021), o que levanta a hipótese de subnotificação da TB (CANO *et al.*, 2017). As técnicas diagnósticas classicamente utilizadas em adultos apresentam baixa sensibilidade e especificidade em crianças, e a confirmação pela identificação bacteriológica nem sempre é possível.

A literatura montra que, apesar da pesquisa e cultura de micobactéria serem os métodos diagnósticos mais empregados quando existe a suspeita de TB, menos de 20% das crianças com o diagnóstico apresentam baciloscopia positiva e a cultura detecta *M. tuberculosis* em menos de 50% dos casos (CANO *et al.*, 2017).

Assim, é frequente que o tratamento tenha início baseado apenas na tríade: 1) quadro clínico e radiológico; 2) positividade do teste tuberculínico; e 3) contato com adulto diagnosticado com TB. A baixa positividade dos exames bacteriológicos na faixa etária pediátrica pode ser explicada pelo fato de que a TB em crianças é geralmente paucibacilar, o que se associa a razão dessas crianças serem, na maioria das vezes, incapazes de expectorar escarro voluntariamente, o que pode comprometer o diagnóstico nos casos de TB pulmonar. O método alternativo para se obter escarro nesses casos é a coleta de lavado gástrico, um método relativamente invasivo que necessita de internação hospitalar por três dias (CANO *et al.*, 2017).

Como crianças só podem ser infectadas após o nascimento pelo contato próximo com um portador de TB bacilífero, a confirmação da doença na faixa etária pediátrica é um evento sentinela que alerta para a presença de adultos com tuberculose no convívio domiciliar da criança.

A situação alerta para a necessidade de busca ativa de adultos doentes no domicílio sempre que se identifica uma criança com TB, já que a não detecção do adulto fonte da doença, além de comprometer o tratamento da própria criança (susceptível à reinfecção), também constitui um problema de saúde pública por possibilitar a transmissão da doença também para outros adultos (CANO *et al.*, 2017).

Depois de quase um século de estagnação, no que concerne às tecnologias para o diagnóstico da TB, uma nova era se inicia com a biologia molecular, e o sistema

GeneXpert representa então uma oportunidade. Este teste a princípio, foi 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; LAWN E NICOL, 2011).

Em dezembro de 2010 a OMS aprovou o uso do ensaio de *Xpert*® MTB/RIF depois de analisar as evidências disponíveis por meio de um processo mais amplo de consulta. O exame é denominado Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB) cuja realização é feita com máquina automatizada GeneXpert®, a qual faz a amplificação de ácidos nucléicos utilizados para detecção de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (ANDRADE, 2017).

Foi realizada uma busca na literatura englobando as principais bases de dados (Scielo, LILACS e PubMed) e foi encontrada uma metanálise que avaliou impacto do GeneXpert® MTB/RIF na detecção dos casos de TB em crianças (DETJEN *et al.*, 2015).

De acordo com os resultados do estudo, observa-que a sensibilidade do teste 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 criança é próximo a zero quando comparada à cultura; se utilizado o lavado gástrico a sensibilidade da baciloscopia aumenta um pouco, em torno de 20%. De forma geral a maioria dos municípios tem utilizado a baciloscopia para diagnóstico da TB em adultos, em crianças seu uso é questionável, pela baixa sensibilidade do teste como observado por Detjen e autores (2015).

Outra vantagem do teste é que ele fornece resultado mais rápido sem necessitar de tratamento da amostra ou recursos humanos especializados e assim, possibilitando que o tratamento tenha início de forma mais rápida (CEPHEID, 2009; FUNDAÇÃO ATAULPHO DE PAIVA, 2013).

No Brasil, o Xpert MTB/RIF foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde para sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2013 e instituída como tecnologia diagnóstica da TB em Ribeirão

Preto no ano de 2014 (BRASIL, 2013). Assim, a utilização do TMR-TB 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).

Apesar de toda a relevância da tecnologia, como já evidenciado (DETJEN *et al.*, 2015), no Brasil ainda são escassos os estudos que tem buscado evidenciar o uso afim de observar impactos dessa tecnologia no diagnóstico de crianças. Entende-se que a TMR-TB tem possibilitado a detecção dos casos de TB em crianças, sendo relevante do ponto de vista do conhecimento, agregar com a geoepidemiologia no sentido de evidenciar as áreas críticas em termos dessa situação, haja vista que essa informação é relevante para desenvolvimento e ações estratégicas conforme recomendação da ONU para o desenvolvimento do milênio.

A literatura é escassa em termos dessa tipologia do estudo, sendo encontrado apenas um artigo com esse tema (MIDDELKOOP *et al.*, 2009), o que indica a necessidade de novas investigações. Pela forte dificuldade do diagnóstico da TB na era pré – TMR, pressupõe-se que muitas crianças estavam subnotificadas e com a introdução desta tecnologia uma nova configuração geoespacial tem se apresentado no cenário em estudo.

Diante deste cenário, os estudos de análise espacial se mostram ferramentas cada vez mais necessárias e importantes para entender a dinâmica do processo de adoecimento e sua relação com o ambiente (BARCELLOS; BASTOS; 1996). Os Sistemas de Informações Geográficas (SIG), junto com as análises espaciais combinadas com métodos de análise estatística, se fazem necessários para melhor ilustrar a relação intrínseca entre o ambiente e a exposição de determinantes que podem influenciar a saúde de uma população (CARVALHO; SOUZA-SANTOS; 2005).

De forma geral, poucos estudos têm investigado a TBI, apesar da relevância do tema para a saúde pública, portanto é importante evidenciar a magnitude da doença na infância em um munícipio endêmico, identificar as principais áreas afetadas e classificar a tendência temporal dessa doença nesse grupo vulnerável, com a finalidade de auxiliar as políticas públicas de vigilância, no sentido de garantir melhores condições de cuidados de saúde a este grupo.

.

2. Mapeamento Sistemático da Literatura

Realizou-se o Mapeamento Sistemático da literatura com o objetivo de identificar as diferentes metodologias de análise espacial empregadas ao estudo da TBI, bem como listar estudos que associam a análise espacial com teste molecular rápido no contexto da doença, além de verificar a originalidade do estudo e as lacunas de conhecimento, considerando o que foi produzido até o momento.

A técnica de mapeamento sistemático permite coletar, descrever e catalogar evidências, por meio da aplicação de métodos científicos robustos, repetíveis e transparentes, assim como os utilizados nas revisões sistemáticas (JAMES; RANDALL; HADDAWAY, 2016). No entanto, ao contrário das revisões sistemáticas, que comumente se utilizam dos resultados para estabelecer relações quantitativas ou metanálises, os mapeamentos sistemáticos visam categorizar a literatura de acordo com os objetivos do estudo, o design ou outros fatores que possam ser de interesse. Além disso, os mapeamentos podem ser aplicados às questões mais amplas, sintetizando estudos potencialmente díspares que não puderam ser diretamente comparados via metanálise (GRANT; BOOTH, 2009).

Os mapeamentos sistemáticos podem ser utilizados para a tomada de decisões baseadas em evidências e tem se destacado no campo da saúde. Estudos com esta abordagem vêm sendo utilizados para identificar evidências relevantes de lacunas de conhecimento e ajudar no direcionamento de políticas e futuras pesquisas (LANGØIEN *et al.*, 2017; OSEI-KWASI *et al.*, 2016; FILBY; MCCONVILLE; PORTELA, 2016; BOOKER; SHAW; PURDY, 2015).

2.1. Métodos empregados para o mapeamento sistemático

O processo de condução utilizado para este mapeamento sistemático foi realizado com base no método proposto por Clapton *et al.* (2009) e James, Randall e Haddaway (2016) que envolveu as seguintes etapas:

2.1.1. Etapa 1: Pergunta de pesquisa

A pergunta da pesquisa foi baseada na estratégia “PICOS” (Paciente, Intervenção, Comparação, “Outcomes” ou desfecho e “Study design” ou desenho de estudo), adaptada para o presente trabalho. Utilizou-se para a “População” menores de 15 anos, “Intervenção” teste molecular rápido, “Desfecho” casos de tuberculose e

o “desenho de estudo” análise espacial. A estratégia está representada no quadro 1.

Quadro 1 – Estrutura PICOS para questão de pesquisa

Descrição	**Abreviação**	**Componentes da pesquisa**
População	P	Casos de TB em crianças (<15 anos)
Intervenção	I	Teste molecular Rápido
Comparação	C	Não se aplica, pois trata-se de uma revisão de caracterização
Outcomes (Desfecho)	O	Casos de tuberculose
Study design (Desenho do estudo)	S	Análise espacial

Fonte: Elaborado pelo autor.

Dessa maneira, a questão de pesquisa principal que norteou este mapeamento foi a seguinte: Quais os estudos abordam o uso do Teste Molecular Rápido na Tuberculose Infantil e que utilização análises espaciais?

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

Q1 - Quais países tem publicações sobre tuberculose em crianças?

Q2 - Quais são as técnicas de análise espacial mais utilizadas?

Q3 - Quais estudos envolvem associação com vulnerabilidade social?

Q4 - Qual a relação do Teste Molecular Rápido com a incidência de Tuberculose Infantil.

Q5 – Existe incentivo para o uso do Teste Molecular Rápido para diagnosticar Tuberculose infantil?

2.1.2. Etapa 2: Protocolo de pesquisa

Um protocolo de pesquisa foi elaborado, no qual foram estabelecidos todos os estágios do processo de mapeamento. Foram incluídos no mapeamento os estudos primários quantitativos que apresentavam em seu escopo a associação entre tuberculose e o Teste Molecular Rápido investigados através da análise espacial.

2.1.3. Etapa 3: Busca de Evidências

2.1.3.1. Bases de Dados

Foram utilizadas as bases de dados bibliográfica PubMed (US National Library of Medicine – acesso via: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), BVS (Biblioteca virtual em saúde – acesso via: http://http://brasil.bvs.br/ /), Scielo (Scientific Eletronic Library Online – acesso via: http://www.scielo.org/php/index.php), Embase (acesso via: https://www-embase.ez67.periodicos.capes.gov.br) e CINAHL (acesso via: http://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=ip,uid&profile=ehost&defaultdb=c8h)

Vale ressaltar que as bases de dados eletrônicas utilizadas foram as disponibilizadas pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), acessadas por meio dos serviços de conteúdo (Proxy) da Universidade de São Paulo - Campus Ribeirão Preto.

2.1.3.2. Estratégia de Busca

A estratégia de busca foi elaborada por meio de consulta às palavras chave no Medical Subject Heading (MeSH) e aos Descritores em Ciências da Saúde (decs.bvs.br), combinadas com os operadores booleanos apropriados (OR e AND).

A busca foi realizada em agosto de 2021, nas Bases Pubmed, Scielo Embase e CINAHL foram utilizados os termos “Tuberculosis”, “Child” e “Spatial Analysis” e seus respectivos Mesh Terms. Para a Base LILACS foram usados os Decs “Tuberculose”, “Criança” e “Análise espacial” (em português/Espanhol) e seus respectivos sinônimos. Ao utilizar a palavra-chave TRM ou Teste Rápido Molecular a buscar não apresentou resultados, gerando a necessidade de adaptar e não incluir a

palavra chave.

2.1.3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos neste Mapeamento Sistemático da literatura estudos que tenham os casos de TB em crianças como objeto central de estudo e que utilizaram ferramentas de análise espacial.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: idioma inglês, português ou espanhol; ser publicado entre 2011-2021; estar disponível na íntegra e ser artigo científico. Já como critérios de exclusão, foram: não estar escrito nos idiomas inglês, português ou espanhol; ter sido publicado antes do ano de 2011; o artigo não estar disponível na íntegra e teses/dissertações, revisões de literatura e/ou literatura cinza.

2.1.3.4. Seleção Inicial

Foram selecionados artigos que apresentaram informações no título, resumo e palavras-chave relacionadas à questão de pesquisa principal. Nesta etapa foram excluídos artigos duplicados. Para cada estudo que foi incluído ou excluído foi selecionado pelo menos um critério (Inclusão ou Exclusão).

2.1.3.5. Extração e seleção final

Considerando que a leitura das informações contidas no título, resumo e palavras-chave não é suficiente para identificar se o estudo realmente era relevante para a pesquisa, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos. Desse modo, para verificar a elegibilidade dos estudos realizou-se 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.

2.1.3.6. Síntese dos estudos

Os estudos incluídos na seleção final foram catalogados, de modo que os resultados do mapeamento pudessem ser melhor visualizados e compreendidos. Uma tabela com a sumarização dos artigos finais foi construída contendo um código de identificação para facilitar a referência aos estudos listados no decorrer do texto, os

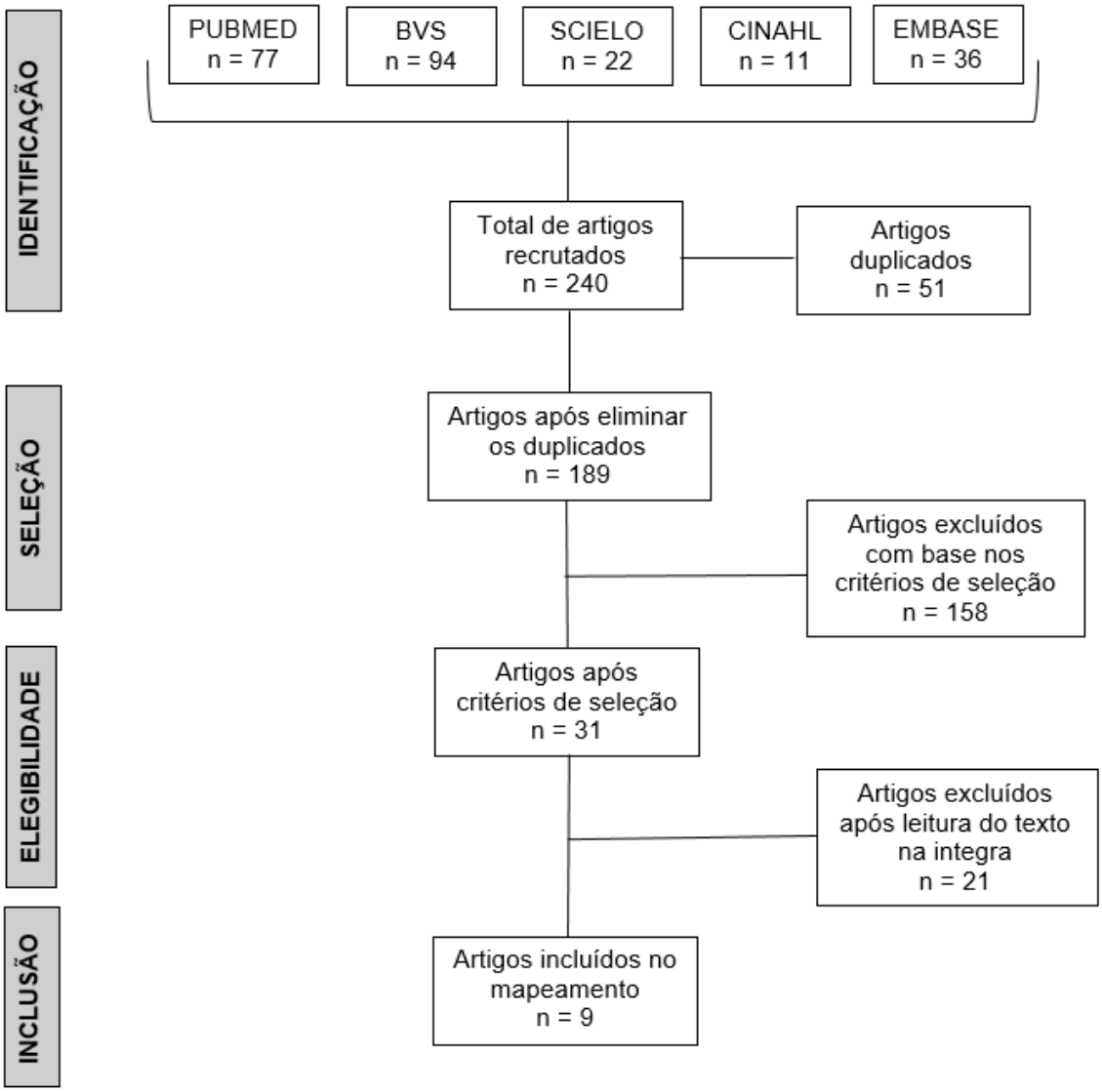
autores, título, ano e periódico de publicação, bem como o país que foi cenário de realização da pesquisa.

2.1.3.7. Sumarização dos resultados do mapeamento sistemático

O mapeamento sistemático foi executado de acordo com o protocolo descrito anteriormente. A partir das buscas primárias retornaram um total de 240 estudos, nos quais 77 foram identificados no Pubmed, 94 estudos identificados na BVS, 22 estudos identificados no Scielo, 11 estudos identificados na CINAHL e 36 estudos identificados na Embase.

Durante a fase de identificação foram excluídos 51 estudos duplicados e durante a seleção inicial foram eliminados 158 estudos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos no protocolo. Para a fase de elegibilidade foram selecionados 31 estudos e, assim, após a leitura completa do texto foram incluídos 9 estudos. A Figura 1 ilustra as etapas seguidas para a condução do mapeamento com os respectivos resultados.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos segundo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).



Fonte: Adaptado do diagrama da recomendação PRISMA (2015).

O conjunto de artigos que compõe este mapeamento foi selecionada de modo a responder à questão principal mencionada como objetivo do mapeamento sistemático na etapa do protocolo de condução. Dessa maneira, o Quadro 2 contempla, respectivamente, as seguintes informações: identificador do estudo, autores, título, periódico e ano de publicação.

Quadro 2 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão.

ESTUDO	TÍTULO	AUTORES	ANO	PERIÓDICO	OBJETIVO	LOCAL DE ESTUDO
E1	Impact of the GeneXpert® MTB/RIF rapid molecular test on tuberculosis detection: temporal trends and vulnerable territories.	BERRA, T.Z. et. al.	2021	Rev. Latino-Am. Enfermagem	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.	Brasil
E2	Risk areas for tuberculosis among children and their inequalities in a city from Southeast Brazil.	ALVES, Y.M. *et al.*	2020	BMC Pediatrics	Identificar áreas de risco para o aparecimento de tuberculose em crianças e sua associação com as desigualdades sociais em um município do sudeste do Brasil.	Brasil
E3	Social determinants of deaths from pneumonia and tuberculosis in children in Brazil: an ecological study	BERRA, T.Z. et. al.	2020	BMJ Open	Identificar as áreas de risco de mortes devido a pneumonia não especificada e tuberculose (TB) em crianças, e identificar se existe uma relação entre esses eventos com maior incidência de TB e determinantes sociais.	Brasil
E4	Tuberculosis among children and adolescents: an epidemiological and spatial analysis in the state of Sergipe, Brazil, 2001-2017	SANTOS B.A. *et al.*	2020	Ciencia & saude coletiva	Analisar o padrão epidemiológico e espacial da tuberculose em crianças e adolescentes no estado de Sergipe durante o período de 2001 a 2017.	Brasil
E5	Spatiotemporal transmission and socio climatic factors related to paediatric tuberculosis in north-western Ethiopia	ALENE, K.A. *et al.*	2017	Geospat Health	Identificar os fatores espaço-temporais e sócio-climáticos associados à TB infantil no noroeste da Etiópia.	África Oriental
E6	Incidence of tuberculosis in children in the state of São Paulo, Brazil, under spatial approach.	VENÂNCIO, T.S. *et al.*	2015	Ciência e saúde coletiva	Identificar padrões espaciais na incidência da tuberculose infantil em municípios do estado de São Paulo	Brasil

E7	Spatial analysis of tuberculosis in children under 15 years of age and socioeconomic risk: an ecological study in Paraíba, Brazil, 2007-2016	Mendes M.D.S. *et al.*	2021	Epidemiologia Serviço e Saúde	Analisar a distribuição espacial da tuberculose em menores de 15 anos e fatores socioeconômicos na Paraíba, Brasil, 2007-2016.	Brasil
E8	The epidemiology of pulmonary tuberculosis in children in Mainland China, 2009-2015.	YANG R. *et al.*	2020	Archives of disease in childhood	Descrever a incidência e as características epidemiológicas da tuberculose pulmonar infantil (PTB) notificada ao Sistema de Gerenciamento de Informação da Tuberculose (TBIMS) do Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de 2009 a 2015.	China
E9	The contribution of spatial analysis to understanding HIV/TB mortality in children: a structural equation modelling approach	MUSENGE, E. *et al.*	2013	Global Health Action	Investigar os determinantes da mortalidade por HIV / TB e sua distribuição espacial no subdistrito rural de Agincourt para crianças de 1-5 anos em 2004	África do Sul

Fonte: Elaborado pelo autor.

Através do mapeamento sistemático foi possível a identificar que os 9 estudos incluídos na revisão, todos foram publicados no idioma inglês. As produções estão delimitadas no recorte temporal de 2011 a 2021, nas bases de dados PUBMED, BVS, SciELO, EMBASE e CINAHL.

Em relação a questão secundária 1 no que concerne ao local de estudo, os estudos tiveram como cenários o continente americano (n=6), africano (n=2) e asiático (n=1), principalmente localidade em que os estudos foram desenvolvidos foi o Brasil, seguido pela África (Ocidental e Sul) e posteriormente a China. A maior parte dos estudos objetivou analisar a distribuição da doença, identificar padrões espaciais e temporais, além de verificar a correlação espacial da ocorrência dos casos de TB infantil.

A revisão da literatura mostrou-se uma importante ferramenta para levantar as lacunas do conhecimento sobre a temática estudada, por meio desta, observou- se nas bases de dados possuem poucas publicações que abordam a distribuição espacial da TB infantil no mundo, o Brasil vem se destacando e se despontando em publicações com a produção de mapas e análises espaciais sobre a temática da TBI (ALVES, Y.M. *et al.,* 2020; BERRA, T.Z. *et al.,* 2020; Santos B.A. *et al.,* 2020; Venâncio, T.S. *et al.,* 2015; Mendes M.D.S. *et al.,* 2021), entretanto, todos estudos identificados no Mapeamento Sistemático da Literatura objetivaram identificar e estimar o risco de determinada área.

Respondendo à questão secundária 2 a literatura evidencia diferentes técnicas da geoestatística utilizadas para mensuração de risco e/ou aglomerados de risco (clusters), os principais métodos de análise espacial empregados nos estudos incluídos no mapeamento. As técnicas foram agrupadas em categorias, sendo elas: Aglomerado, Dependência Espacial, Modelos de Regressão Espacial e Apenas Distribuição Espacial. Dentre estas a maior classe utilizada pelos estudos foi a de Aglomerado. Importante frisar que a grande maioria dos estudos combinou mais de um método de análise espacial em suas análises. 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 (BERRA *et al.*, 2021)

Em relação a questão secundária 3 a TB é um dos agravos de saúde influenciado por determinantes sociais e demonstra relação direta com a pobreza e a

exclusão, no qual o estigma tem sido considerado um indicador importante desta relação (TOUSO *et al.*, 2014) e conhecer o padrão espacial da relação entre TBI e a vulnerabilidade social é uma forma de fortalecer as ações voltadas à eliminação desta preocupante doença. No entanto, na literatura identificada no mapeamento, apenas 4 (44,4%) estudos investigaram a relação entre TBI e a vulnerabilidade social.

Respondendo à questão secundária 4, três estudos trazem sobre a relação do Teste Molecular Rápido para TBI, porém apenas um estudo avaliou a relação do Teste Molecular Rápido com a incidência de TBI (BERRA *et al.*, 2021) que realizou um estudo em Ribeirão Preto – SP. A incidência da tuberculose trabalha com o número de casos confirmados de TB por 100 mil habitantes, em determinado espaço geográfico e no ano considerado, a ocorrência de casos indica a persistência de fatores favoráveis à propagação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (SOUZA *et al.*, 2018).

Berra *et al.* (2021) aponta em seu estudo sobre as implicâncias do uso do teste para o diagnóstico da TB infantil e sugere 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, como resultados de seu estudo em Ribeirão Preto – SP e que essa identificação 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 se 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.

Outra hipótese que se produz frente aos resultados obtidos é que a 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, tendo a criança que iniciar o tratamento sem um diagnóstico preciso para a doença (BERRA *et al.*, 2021)

Por se tratar de uma tecnologia nova e que estudos ainda buscam compreender essa relação com a TBI e por conta do pouco tempo em que a tecnologia começou a ser implantada dificulta realizar afirmações de formas precoces sobre o teste.

Em relação à questão secundária 5, os estudos que buscaram verificar o impacto do GeneXpert® em crianças, foi possível observar que apenas um estudo selecionado possui em sua pesquisa um levantamento de dados com GeneXpert® o que nos levou a realizar adaptações em nossa busca na literatura durante o início do processo visando essa escassez de estudo sobre essa temática.

Berra *et al.* (2021) destacam sobre a temática, de que 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 a 90%, tendo a cultura como teste padrão. Diferentemente, a sensibilidade da baciloscopia em crianças é próxima ao zero quando comparada à cultura; se utilizado o lavado gástrico, a sensibilidade da baciloscopia aumenta um pouco, em torno de 20% (DETJEN et al., 2015). Portanto Berra *et al.* (2021) sugere em seu estudo a realização de estudos futuros após decorrido mais tempo de uso dessa nova tecnologia diagnóstica, realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF.

O TRM-TB realizado pelo sistema GeneXpert® MTB/RIF, como já destacado anteriormente, é o método atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde para o 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 (BERRA *et al.*, 2021).

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, nesse sentido, esse estudo serve como uma 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, o que aumenta as chances de subnotificação, principalmente entre os paucibacilares, como pessoas que convivem com HIV e crianças (BERRA *et al.*, 2021).

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. Além disso, pode ser operado no mesmo espaço físico onde é realizada a baciloscopia e não exige condições especiais de biossegurança (BERRA *et al.*, 2021).

Em relação aos custos dessa nova tecnologia diagnóstica, a despesa média com o GeneXpert® MTB/RIF foi de R$ 35,57 - US$ 6,89 (Mínimo R$ 33,70 - US$ 6,53; Máximo R$ 39,40 - US$ 7,63) com principais gastos relacionados aos insumos e reagentes (62%). Já o custo médio da baciloscopia de escarro foi de R$ 14,16 - US$ 2,74 (Mínimo R$ 11,30- US$ 2,19; Máximo R$ 21,00 - US$ 4,07) com principais gastos relacionados aos recursos humanos (58%) (BERRA *et al.*, 2021).

Dessa forma ressalta a importância/relevância do projeto como ferramenta norteadora das ações de vigilância em saúde no enfrentamento da TB infantil e evidenciar o uso do Teste Molecular Rápido para o diagnóstico de tuberculose em crianças, e o padrão espacial da TBI em município endêmico. Por meio da presente revisão da leitura, pode-se depreender que este consiste num dos primeiros estudos sobre a temática, contribuindo para o avanço na redução da carga da doença principalmente em crianças, e ainda para subsidiar à gestão e orientar às políticas públicas, no que tange a eliminação da TB. Pois através do mapeamento sistemático da literatura podemos identificar “poucos” estudos sobre a temática da TB infantil e o uso do TRM identificando apenas um estudo que aborde o assunto destacando a necessidade de avançarmos nesta temática principalmente por seu impacto na saúde das crianças, bem como nos indicadores da TB que precisam ser reduzidos drasticamente para que as metas *End* TB sejam alcançadas, demonstrando a originalidade do estudo proposto.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Analisar o uso do Teste Molecular Rápido em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP)

3.2 Objetivos Específicos

I. Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos de tuberculose em crianças segundo características sociodemográficas e clínicas;
II. Calcular a taxa de incidência anual da tuberculose em crianças;
III. Investigar a tendência temporal da incidência da tuberculose em crianças
IV. Analisar o padrão de distribuição espacial dos casos de tuberculose em crianças no período

4. Métodos

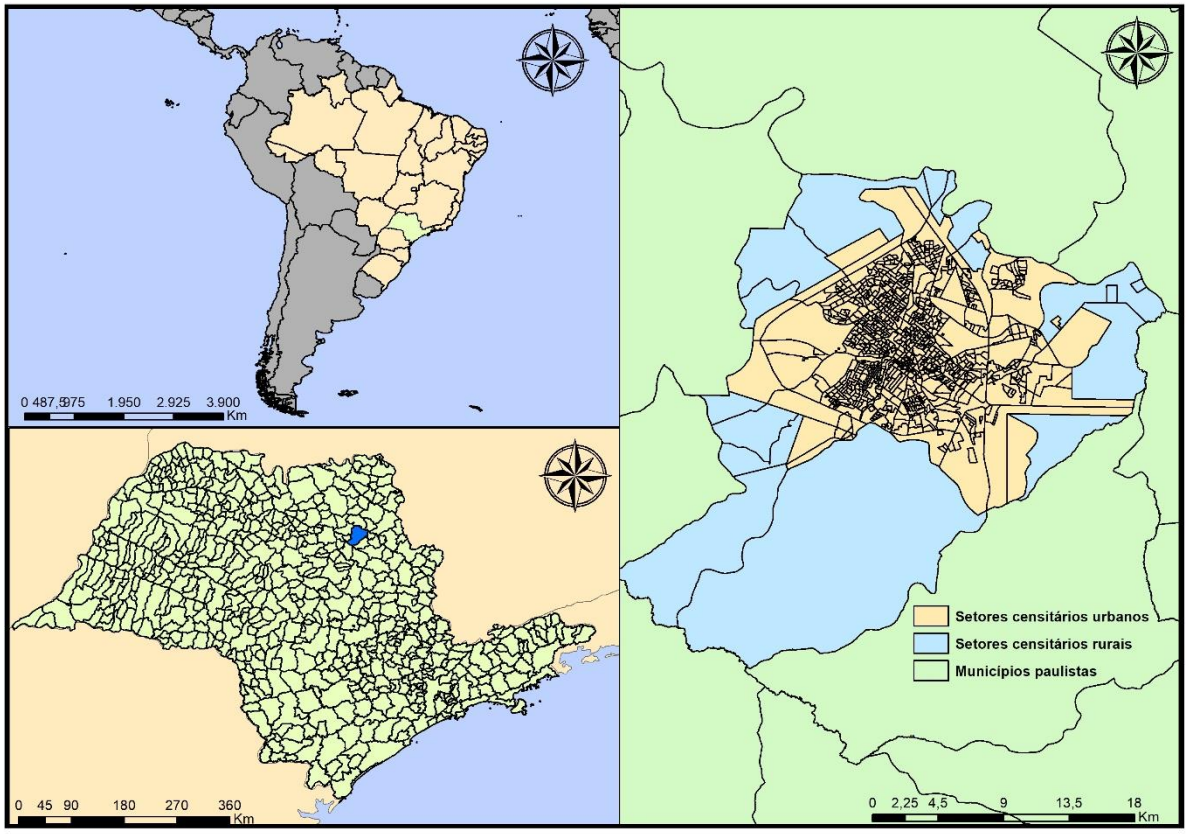
4.1 Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um estudo ecológico (ROTHMAN; GREENLAND; LASH; 2008).

4.2 Cenário da Pesquisa

O estudo foi conduzido em Ribeirão Preto (Figura 2), município do interior do estado de São Paulo, localizado a 47º48’24”W de longitude e a 21º10’42”S de latitude, a 314Km da capital do estado de São Paulo. Conta com uma 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 (IBGE, 2014).

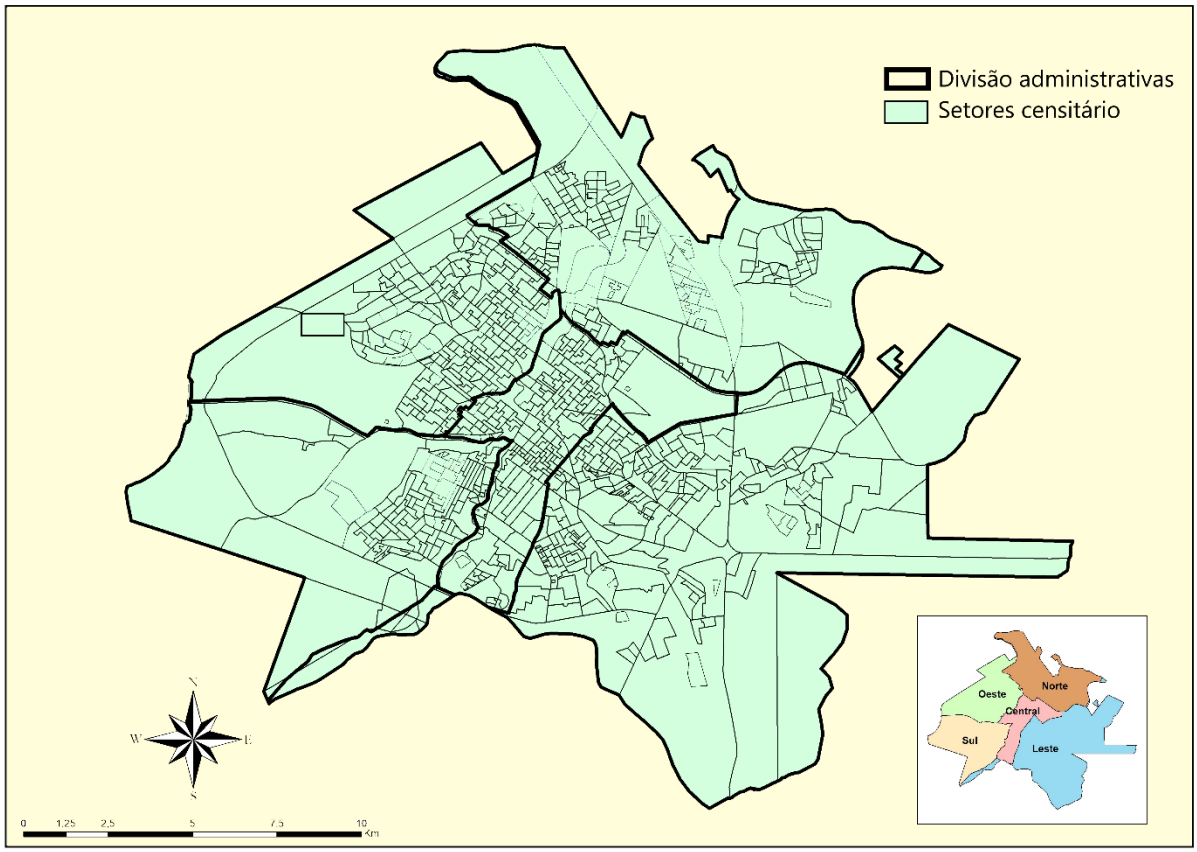
Figura 2 – Mapa de localização do município de Ribeirão Preto/SP, Brasil



Fonte: ALVES *et al.* (2020)

Divide-se geograficamente em 214 bairros, distribuídos em sete zonas administrativas: Norte, Sul, Leste, Oeste, Centro oeste, Centro sul e Rural. O município está segmentado em 1004 Setores Censitários, sendo 988 setores censitários urbanos que serão utilizados no estudo, conforme a figura 3.

Figura 3 – Divisão administrativa e Setores censitários urbanos do município de Ribeirão Preto – SP, Brasil (2020).



Fonte: Construção dos autores

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 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) (RIBEIRÃO PRETO, 2020a).

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, sete hospitais filantrópicos e oito hospitais privados (RIBEIRÃO PRETO, 2020b).

No que concerne ao enfrentamento dos pacientes com TB, todas as unidades básicas de saúde 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, 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 (RIBEIRÃO PRETO, 2020b).

Os ambulatórios estão situados em cinco distritos de saúde sendo eles: Centro de Referência “José Roberto Campi”, Centro de Referência “Alexander Fleming”, Centro de Referência em Especialidades Central "Enfermeira Maria da Conceição da Silva", UBDS Castelo Branco e UBDS Sumarezinho.

Há também, o ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), que é a referência para os pacientes com TB-MDR e também acompanha pacientes com a coinfecção HIV/TB (RIBEIRÃO PRETO, 2020b).

O Tratamento Diretamente Observado 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, 2020b).

4.3 População da Pesquisa

A população do estudo está composta de casos de crianças (menores de 15 anos) com TB notificadas no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWeb) no período de 2006 a 2017 da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Ribeirão Preto.

Para o estudo, foram consideradas as crianças com o diagnóstico confirmado, independentemente do meio de diagnóstico (baciloscopia, cultura e/ou TRM) residentes em Ribeirão Preto. Como critério de seleção, considerou-se apenas um registro por pessoa, caso o doente apresente duas entradas no sistema, será selecionado o registro mais atual. Não foram incluídas crianças maiores de 15 anos ou com diagnóstico suspeito para TB.

4.4 Variáveis sob estudo

Em relação as variáveis clínicas, foram consideradas as variáveis sexo, idade, fase escolar e anos de estudo, HIV, data de diagnóstico, data de notificação, tipo de descoberta, exame realizado (cultura, baciloscopia ou TRM), Raio-X de tórax, forma clínica, teste anti-HIV, data do início do tratamento atual, teste de sensibilidade aos antibióticos, tipo de resistência se primária ou adquirida nos casos de TB-MDR confirmadas através da ficha de notificação do paciente via TBWeb.

4.5 Comitê de Ética em Pesquisa

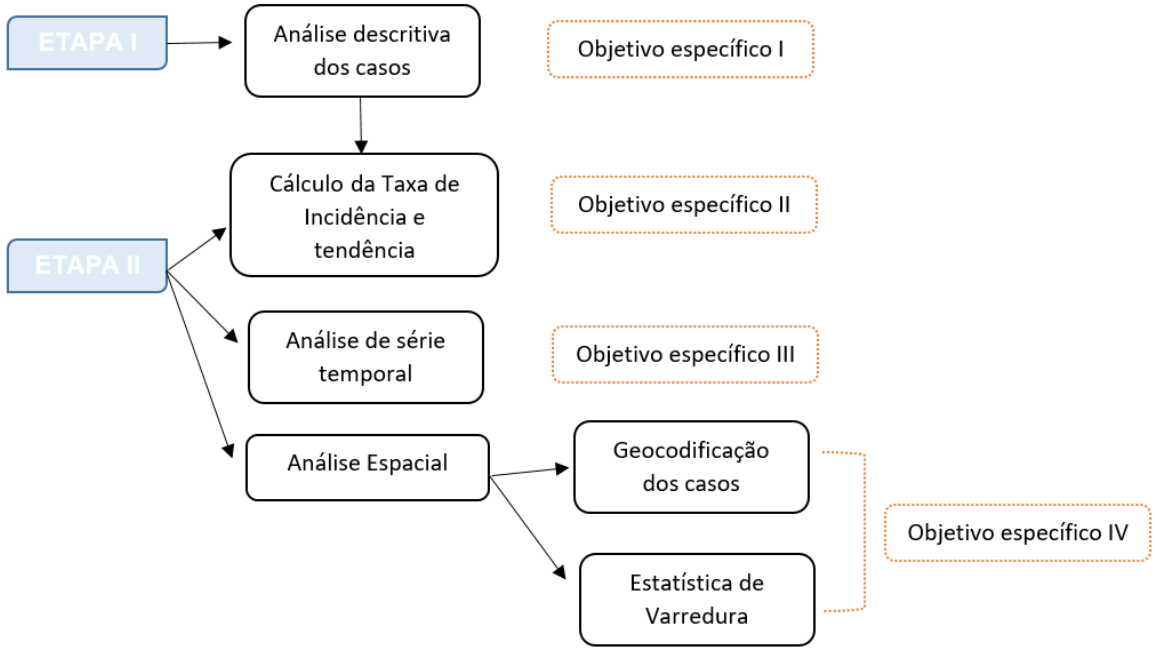
O projeto foi autorizado pela Secretaria Municipal da Saúde de Ribeirão Preto e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, de acordo com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 08791219.2.0000.5393 (ANEXO A).

4.6 Plano de Análise

As etapas metodológicas para a análise dos dados da pesquisa estão esquematicamente representadas na Figura 4, de modo a facilitar a compreensão

das principais etapas do estudo.

Figura 4 – Síntese esquemática dos procedimentos metodológicos para análise dos dados.



Fonte: Próprio autor.

4.7 Plano de Análise

4.7.1 Etapa I- Análise descritiva dos casos

Após análise de consistência do banco de dados dos registros, foram realizadas análises exploratórias para caracterizar o perfil dos casos. Esta etapa foi realizada por meio de estatística descritiva dos parâmetros quantitativos, sendo calculadas frequências absolutas e relativas e especificamente para as variáveis contínuas foi calculado a média e mediana que foram realizadas no *software* IBM SPSS Statistics versão 25.0.

4.7.2 Etapa II- Cálculo da Taxa de Incidência e tendências:

Foi realizado o cálculo da taxa de incidência anual de TB em crianças considerando o método de padronização direta (GORDIS, 2017) segundo sexo e faixa etária.

Gordis (2017) enfatiza que a padronização direta de taxas é importante para comparar indicadores de saúde com base mais realista, sendo indicada diante da distribuição desigual indesejável de uma dada característica em duas ou mais populações. Após a padronização as comparações são feitas em igualdade de condições, com respeito à variável controlada.

As taxas foram calculadas ano a ano, considerando a população em risco. Este procedimento foi realizado no *Microsoft Office Professional Plus* 2016 através do *Excel*, por conseguinte foram formulados mapas coropléticos da distribuição das taxas no *software* ArcGIS versão 10.5.

4.7.3 Etapa III- Análise de série temporal

Para classificar a tendência temporal e observar o impacto da implantação do TRM, após o cálculo das taxas de incidência, essas foram logaritimizadas (log10). O método de autoregressão *Prais-Winsten* foi realizado por meio do *software* STATA versão 14 para classificar a tendência temporal em crescente, decrescente ou estacionária.

Se a tendência temporal for classificada como crescente ou decrescente, é calculada a porcentagem de variação anual (APC – *Annual percent* change) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%), segundo proposto por Antunes e Cardoso (2015):

$$APC = [-1 + 10^{b}] * 100\%$$

$$IC_{95\%} = \left[-1 + 10^{b1min}\right] * 100\%; [-1 + 10^{b1max}] * 100\%$$

4.7.4 Etapa IV Padrão de distribuição dos casos de TB em crianças

a) Geocodificação dos casos

As coordenadas do Sistema Universal Transverso de Mercator (UTM) foram determinadas a partir do endereço residencial usando o *software* livre Google Earth™ Versão 7.15. Os casos cujos endereços residenciais estavam em branco, incompleto, eram pertencentes de área rural ou ainda casos em que a localização do endereço não foi obtida, foram descartados. O arquivo final dos endereços geocodificados seguiu a

projeção UTM e datum Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas (SIRGAS) 2000.

Destaca-se que foi utilizada 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 (HINO *et al.*, 2011). A base cartográfica dos setores censitários de Ribeirão Preto foi obtida no site do IBGE, constituída por 1004 setores censitários, dos quais 988 foram considerados por pertencerem à zona urbana do município e apresentarem população residente (IBGE, 2016).

b) Estatística de Varredura:

Para identificação dos aglomerados espaciais, foi utilizada a Estatística de Varredura Espacial e Espaço-temporal, a qual foi desenvolvida por Kulldorff e Nagarwalla (1995). Ressalta-se que para análise foram definidos o período antecedente ao ano de 2014 e o período após o ano de 2014.

Foi verificado se houve diferenças em termos do padrão espacial no período antes e após 2014, no sentido de evidenciar modificações da detecção da doença em crianças após a introdução e ou uso do TMR. Importante frisar que a aplicação da estatística de varredura ocorreu por meio da associação da informação da área a um único ponto dentro polígono, denominado centroide. A partir de então, realizou-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 nos dois períodos foi 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 foi realizado, até que todos os centroides fossem testados (LUCENA; MORAES, 2012).

Assim, foi testada a hipótese nula (H0) frente à hipótese alternativa (H1), destacando-se que H0 assume que não há áreas de alto ou de baixo risco nas regiões, ou seja, todos as crianças (<15 anos) do município possuem a mesma probabilidade de contrair TB; e H1 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, foi utilizado o modelo discreto de Poisson para os dois períodos estudados, com o tamanho máximo do aglomerado igual a 50,0% da população exposta, formato circular e 999 replicações. 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 (PFEIFFER *et al.*, 2008).

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

As análises de detecção de aglomerados foram 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 ($p<0,05$).

5. Resultados

Foram notificados 98 casos de TB em crianças no município, sendo a idade mínima de 2 meses e a máxima de 14 anos de idade, com média de 8 anos e mediana de 9 anos de idade.

A Tabela 1 apresenta o perfil epidemiológico dos casos de TBI notificados entre 2006 e 2017 em Ribeirão Preto. O maior percentual acometeu crianças do sexo masculino (n= 55; 56,1%), com idade entre 11 e 14 anos (n= 43; 43,9%), mas vale destaque para os casos entre 0 e 5 anos (n=29; 29,6%). A maioria ocorreu em crianças de cor branca (n=39; 39,8%), com entre 4 e 7 anos de estudo (n=16; 16,3%).

A respeito do perfil da doença, a maioria dos casos se caracterizou por casos novos (n=89; 22,4%); em sua maioria de TB pulmonar (n=74; 75,5%) descobertos por demanda ambulatorial (n=48; 49,0%) e tiveram como desfecho a cura (n=62; 63,3%).

Em relação às comorbidades e ou problemas de saúde, pode-se observar alto número de casos positivos para HIV (n=24; 24,5%) e crianças que afirmaram fazer uso de álcool (n=19; 19,4%).

Tabela 1. Perfil clínico e epidemiológico dos casos de Tuberculose em crianças, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).

Variáveis	N (98)	%
Idade		
0 a 5 anos	29	29,6
6 a 10 anos	26	26,5
11 a 14 anos	43	43,9
Sexo		
Masculino	55	56,1
Feminino	43	43,9
Cor		
Branco	39	39,8
Pardo	27	27,6

Negro	8	8,2
Ignorado	24	24,5
Anos de Estudo		
De 1 a 3 anos	10	10,2
De 4 a 7 anos	16	16,3
De 8 a 11 anos	13	13,3
De 12 a 14 anos	1	1,0
Ignorado	37	37,7
Tipo de Caso		
Novo	89	90,8
Recidiva	9	9,2
Classificação		
Extrapulmonar	24	24,5
Pulmonar	74	75,5
Descoberta		
Demanda Ambulatorial	48	49,0
Elucidação Diagnóstica em Internação	23	23,5
Descoberta após óbito	2	2,0
Urgência	16	16,3
Investigação de contatos	1	1,0
Ignorado	6	6,1
Desfecho		
Abandono	4	4,1
Cura	62	63,3
Falência/Resistência	1	1,0

Óbito com TB como causa básica	6	6,1
Óbito por outras causas	14	14,3
Mudança de diagnóstico	7	7,1
Transferência estado/país	1	1,0
Ignorado	3	3,1
Coinfecção TB-HIV		
Não	63	64,3
Sim	24	24,5
Ignorado	11	11,2
TB e Diabetes		
Não	94	95,9
Sim	4	4,1
Alcoolismo		
Não	79	80,6
Sim	19	19,4
Doença mental		
Não	95	96,9
Sim	3	3,1
Drogadição		
Não	94	95,9
Sim	4	4,1
Tabagismo		
Não	96	98,0
Sim	2	2,0
Tratamento (Tipo)		

Autoadministrado	9	9,2
Supervisionado	65	66,3
Ignorado	24	24,5

Fonte: ALVES *et al.* (2020)

Tabela 2 - Porcentagem de casos de TB infantil relativa a população bruta segundo o perfil raça/cor do Município de Ribeirão Preto (2006-2017).

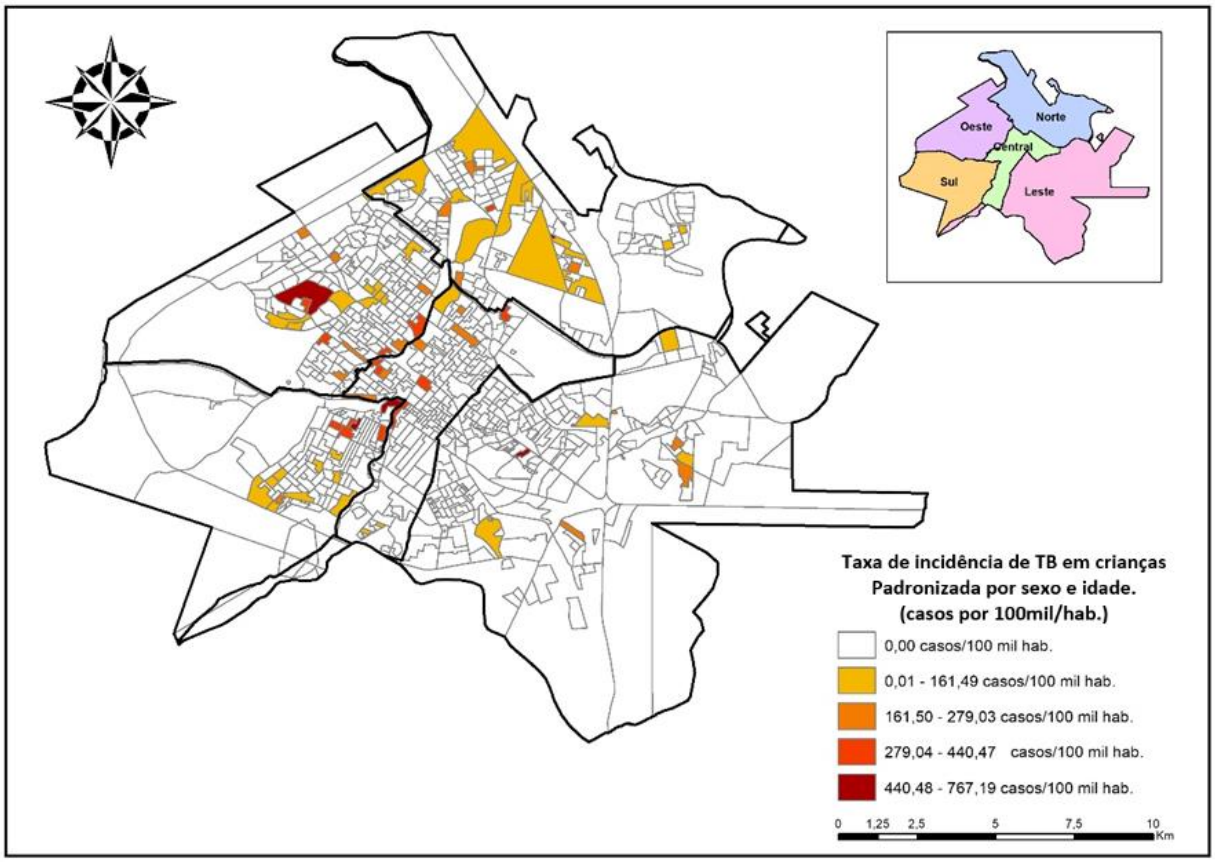
Raça/Cor	Censo 2010 pop. Ribeirão Preto	Casos TB infantil	Porcentagem relativa dos casos (%)
Branco	420.814	39	0,009
Pardo	137.415	27	0,01
Preto	38.292	08	0,02

Fonte: Próprio autor.

5.1 Etapa II- Cálculo de Taxas de Incidência

A Figura 5 representa as taxas de incidência de TB em crianças padronizada por sexo e idade em Ribeirão Preto no período entre 2006 e 2017. As maiores taxas estão localizadas nos distritos Leste, Sul e Oeste do município.

Figura 5. Taxa de incidência de tuberculose em crianças padronizada por sexo e idade segundo setores censitários, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).



Fonte: Construção autor

5.2 Etapa III - Análise de série temporal

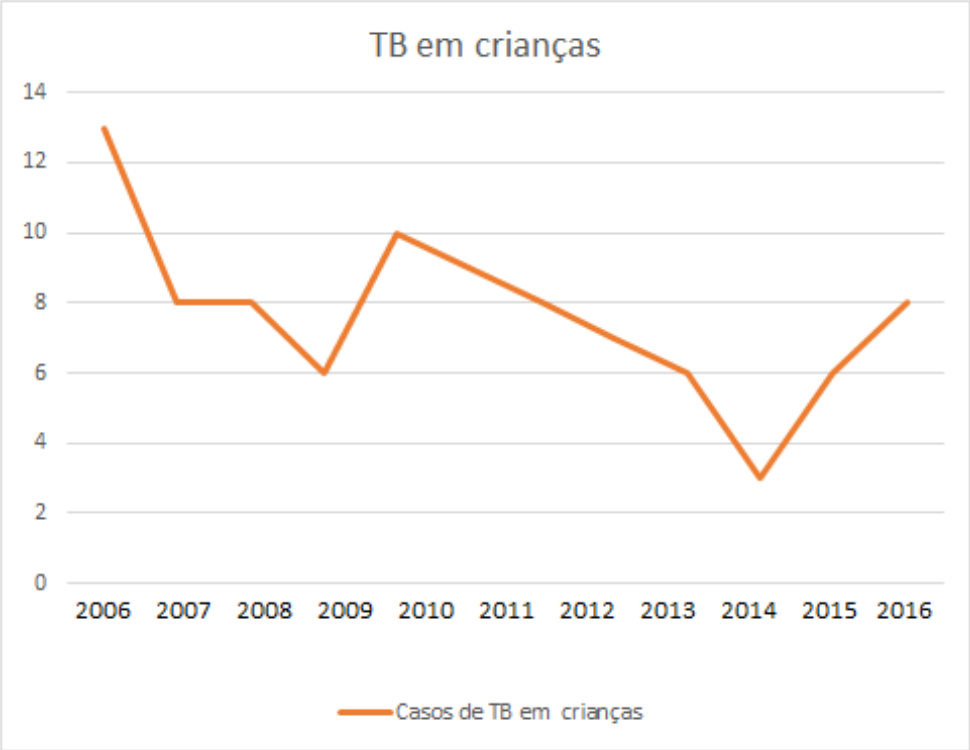
Com o método de autoregressão Prais-Winsten, a tendência temporal da TB em crianças (menores de 15 anos) foi classificada como decrescente com decréscimo de 6,4% ao ano (IC95%= -3,617 a -4,720), conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Tendência temporal das taxas de incidência de tuberculose, Ribeirão Preto – SP, Brasil (2006-2017).

Variável	Coeficiente (IC95%)	Tendência	APC (IC95)
TB em crianças	-0.029 (-0.055; -0.002)	Decrescente	-6,4% (-3.617; -4.720)

Fonte: Próprio autor.

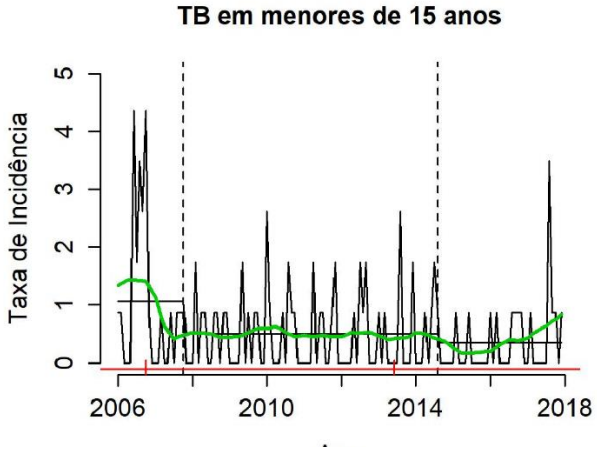
Figura 6 – Gráfico dos casos de Tuberculose em crianças, Ribeirão Preto - SP, Brasil, 2006-2017.



Fonte: Autor

Com a técnica de breakpoint, foi possível identificar que ocorreram duas mudanças de estrutura na série temporal para a TB em menores de 15 anos em Ribeirão Preto ao longo do período em estudo. A primeira alteração na estrutura da série ocorreu no final de 2007 onde pode-se observar uma queda na tendência temporal do evento analisado, assim como a segunda alteração que ocorreu em 2014 onde novamente nota-se uma queda nos índices da doença. A Figura 6 apresenta a técnica de breakpoint e seus respectivos intervalos de confiança.

Figura 6. Mudanças de estrutura das séries temporais referentes às taxas de incidência de Tuberculose Infantil em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017).



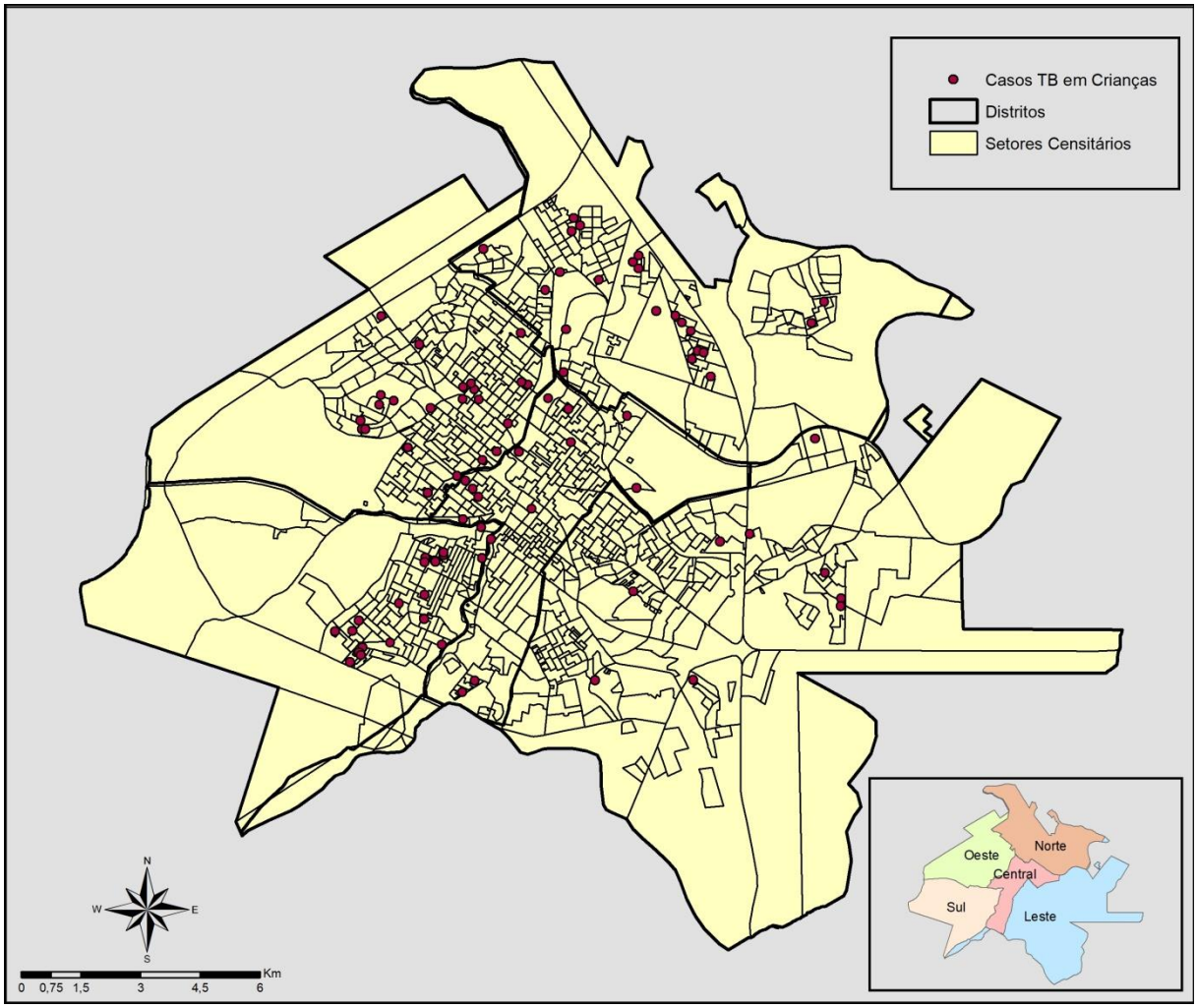
Fonte: Próprio autor

5.3 Etapa IV- Padrão de distribuição dos casos de TB em crianças

a) Geocodificação dos casos

Do total de 98 casos de TB em crianças notificados no período, 8 casos (8,9%) foram excluídos devido à falta de informações de endereço, serem moradores de rua ou pessoas privadas de liberdade, ou ainda apresentavam como endereço de residência o do hospital, o que inviabilizou a geocodificação dos mesmos. Assim, foram geocodificados os 90 casos restantes a partir de suas coordenadas geográficas de seus endereços. A Figura 7 apresenta o mapa com os casos de TB em crianças georreferenciados.

Figura 7 – Casos de tuberculose em crianças georreferenciados por setores censitários. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (2006-2017).

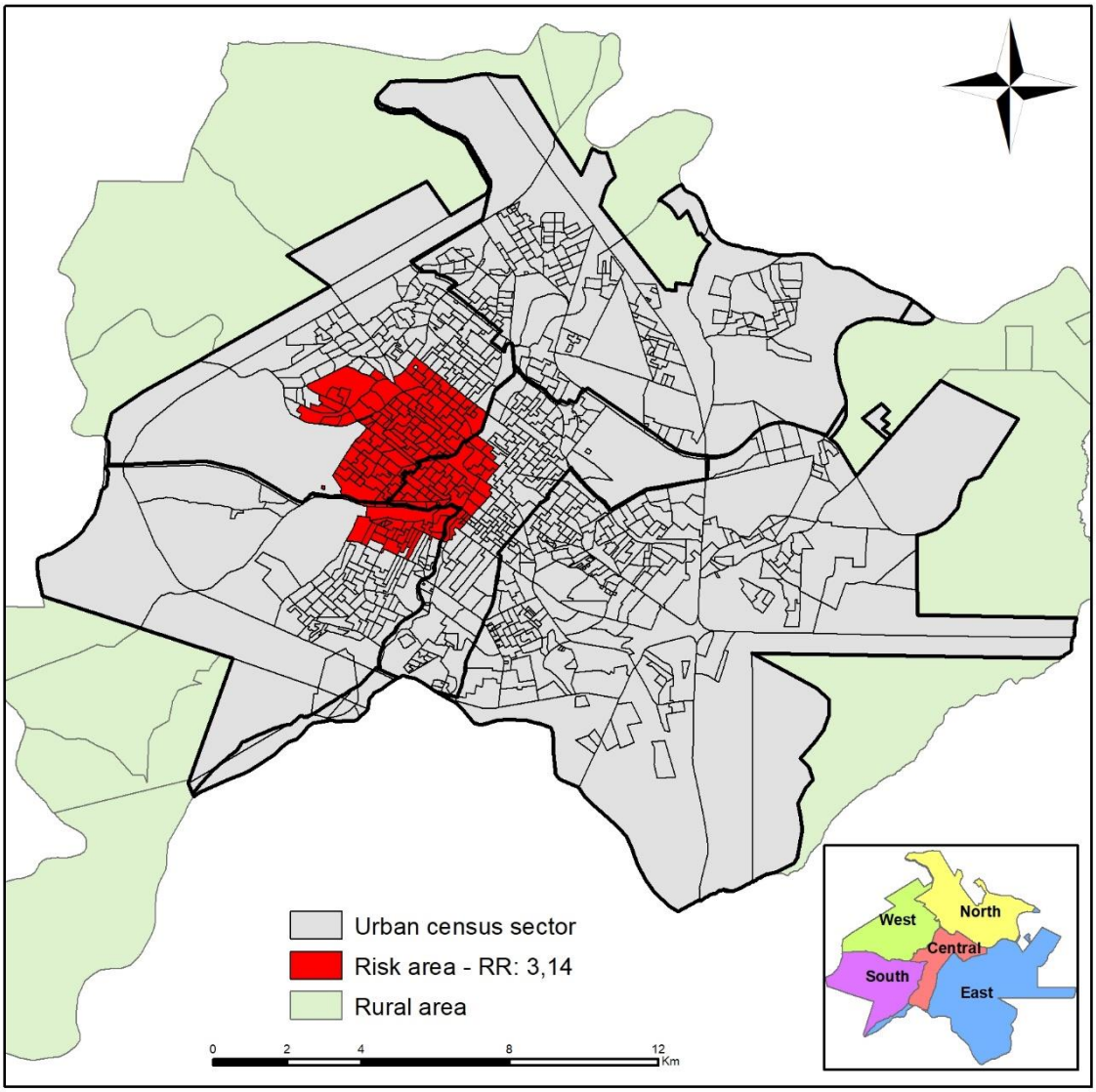


Fonte: Autor

b) Estatística de Varredura:

Identificou-se através da estatística de varredura uma área de risco espacial (p: 0.006), que apresentou RR de 3,14 (IC95% = 2.05 – 4.84) envolvendo 167 setores censitários dos distritos Centrais, Oeste e Sul, 33 casos de TBI, população de 17.794 menores de 15 anos, onde é possível observar áreas com alta taxa de detecção de casos de TB pulmonar, alta proporção de moradores por domicílio. Na figura 8 podemos observar as áreas de alto risco espacial para TBI em Ribeirão Preto.

Figura 8. Área de alto risco espacial para Tuberculose infantil, Ribeirão Preto (2006-2017).



Fonte: ALVES *et al.* (2020)

6. Discussão

O estudo teve como objetivo analisar modificações no padrão da detecção da TB após o uso do TMR-TB em crianças e o padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP). No estudo foram analisados 98 casos de TB infantil no período de 2006 a 2017, sendo 74 casos de TB pulmonar, 24 extrapulmonar e 24 casos de coinfecção TB-HIV.

Dentre os resultados, observou-se percentual de diferença de 12,2% entre o sexo feminino e masculino, com a maior incidência no sexo masculino (56,1%), que é um resultado similar ao encontrado na literatura (MACIEL, 2006; MATOS, 2012; COELHO, 2011). 75,5% dos casos totais foram diagnosticados como TB pulmonar, considerada a forma mais frequente da doença, porém o bacilo pode infectar outros órgãos através da corrente sanguínea e dos vasos linfáticos, gerando a chamada TB extrapulmonar (SMELTZER *et al.*, 2009).

Entre achados, observou-se que a maioria era casos novos de TB, e o desfecho mais comum foi a cura (63,3%), entretanto segundo o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, as metas internacionais da estratégia "*STOP TB*" estabelecidas pela OMS e pactuadas pelo governo brasileiro são de descobrir 70% dos casos de tuberculose estimados e curá-los em 85% (BRASIL, 2019). Somando a essa informação, a maior representatividade de descoberta fora de casos novos (90,8%) o que sinaliza que os esforços para cobrir a população, e identificar os novos casos, está ocorrendo de forma efetiva e atingiu o percentual definido pela OMS. A taxa de mortalidade por TB como causa básica foi muito alta (6,1%), taxa que reflete o diagnóstico tardio da doença.

Segundo os resultados, há uma maior concentração de casos da doença em crianças entre as idades de 11 a 14 anos, mas também de 0 a 5 anos o que vem de encontro com o estudo de Thomas, T. A. (2017). Um dado preocupante é que que as crianças só podem ser infectadas após o nascimento pelo contato próximo com um adulto portador de TB bacilífera, por conta disso, o diagnóstico de TB na infância é um evento sentinela que alerta para a presença de adultos tuberculosos no convívio da criança, deve-se considerar o fato de que crianças a partir de 12 anos podem transmitir o *M. tuberculosis*. Além disso, a taxa incidência de TB em crianças reflete as taxas de transmissões locais, e, portanto, é um indicador para o controle da TB de forma geral (SEDDON, *et al.*, 2015).

As crianças são dependentes de um adulto para realização do tratamento, dessa maneira, é essencial que os profissionais de saúde articulem um tratamento em

conjunto com os cuidadores responsáveis para que exista adesão do tratamento e consequentemente menor número de abandonos, além disso, é necessário orientar ao cuidador sobre os efeitos adversos que podem ocorrer em decorrência das medicações (BRASIL, 2019), pois de acordo com um estudo realizado com cuidadores de crianças com TB, o conhecimento sobre o tratamento e a fisiopatologia da doença favorece a adesão ao tratamento (SILVA, *et al.*, 2014).

Entretanto, há diversas dificuldades enfrentadas pelos cuidadores, conforme apontado pelo mesmo estudo, sentimento de culpa, por se sentir o responsável pelo fato de a criança ter sido infectada, medo do óbito do filho, sofrimento e preconceito, enfrentado pelo desconhecimento das pessoas sobre a TB são os sentimentos mais comuns. De maneira similar, os cuidadores passam por dificuldades financeiras pois na maioria das vezes quase sempre um dos pais deixa de trabalhar para acompanhar a criança no tratamento. Diante disso, é extremamente importante que a equipe de saúde compreenda esta situação vivenciada pelos cuidadores, no sentindo de contribuir de maneira significativa para a continuidade do tratamento até o final e para que o abandono não aconteça (SILVA, *et al.*, 2014).

O diagnóstico tardio pode ser explicado pela grande dificuldade que existe em confirmar bacteriologicamente a doença em crianças, visto que elas possuem poucas quantidades de bacilos (paucibacilares). Além disso, a obtenção de achados clínicos, como o escarro, só é possível em crianças em idade escolar, pela dificuldade que crianças menores possuem em expectorar escarro (SAN'T ANNA, *et al.*, 2006). Diante disto a qualidade e importância do uso do TRM por se um teste ágil e de prontidão de resultado (em 2 horas) auxiliando assim em uma rapidez diagnóstica e melhor precisão de resultados.

A maior parte dos casos de TB encontrados nesta pesquisa foi diagnosticada em Ambulatório, como era esperado, visto que, apesar da TB ser uma doença considerada de atenção básica, em Ribeirão Preto optou-se pelo seu tratamento e acompanhamento junto aos ambulatórios especializados de infectologia.

Outro dado dos diagnósticos, também que chama atenção, é que 23,5% dos casos foram descobertos durante uma internação, esse dado pode ser compreendido que a TB foi diagnosticada com o agravamento dos sinais e sintomas da doença, e que em algum momento essa criança passou despercebido pela unidade básica e pelos ambulatórios da cidade. Os dados demonstram que existe um déficit na cobertura do diagnóstico seja por dificuldade dos profissionais da saúde em identificar a TB infantil,

em indicar a unidade especializada, ou que os usuários do sistema não estão conseguindo acessar as unidades.

Quanto aos fatores de agravo para a doença pode-se observar que 64,3% dos casos foram negativos para HIV/Aids, porém o estudo obteve um número considerável de soropositivos, um fato preocupante considerando que a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) é um fator de agravamento para a TB, pois quando se verifica que a TB está entre as principais causas de morte em pacientes soropositivos,

Na mesma categoria, os Ignorados necessitam de um olhar mais sensível, considerando o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (BRASIL, 2019) que propõe como estratégia o teste rápido essencial para o controle e identificação precoce da possibilidade da co-infecção.

Nesse estudo, é importante ressaltar o alto número de crianças com quadro de alcoolismo, totalizando 19 crianças, o que representa 19,4% dos casos identificados. Com relação ao uso de drogas ilícitas ou lícitas, como o álcool, é um mal prognóstico para o tratamento da TB, pois o consumo de álcool pode acarretar um estado de imunossupressão, quer seja pelo efeito tóxico direto sobre o sistema imune, que o deixa suscetível à infecção por organismos oportunistas e está diretamente ligado a um estilo de vida que pode potencializar a capacidade de contaminação pela micobactéria (BRASIL, 2019) e comumente contribuindo para o abandono, gerando atraso e ou prolongamento do tratamento (SILVA, LAFAIETE e DONATO, 2011; SILVA, ANDRADE e CARDOSO, 2013; SANTOS-JUNIOR, SANTOS e BISPO, 2016).

O uso de drogas pode estar relacionado ao processo concomitante de dependência química que, somado à 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 (FERREIRA *et al.*, 2018).

Além disso, os casos de abandonos e de retratamento consistem em desafios à saúde pública. Uma das principais dificuldades encontradas para o combate e a cura da doença é o abandono do tratamento. Quando há interrupção do tratamento, há um aumento no custo dos seguimentos dos pacientes, como também, uma menor chance de cura, além de facilitar o desenvolvimento de bacilos resistentes, podendo levar a um desfecho de multirrestências às drogas, novo abandono e óbito. (SILVA, ANDRADE e CARDOSO, 2013; SÁ *et al.*, 2017).

Com relação à etnia, a caucasiana apresentou 39,8% dos casos. Dentro do município de Ribeirão Preto no último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, a maior parcela da população é autodeclarada Branca, com 420.814, seguido pela Parda 137.415 e a Preta 38.292. A TB tem profundas raízes sociais, está intimamente ligada à pobreza e a má distribuição de renda, esses determinantes sociais estão relacionados historicamente à população Negra. Sugere-se, portanto, que os casos de TB em crianças são distribuídos de acordo com a miscigenação étnica da população da área em que se realiza o estudo (JUNCKS, 2008; VIEIRA *et al.*, 2007).

Vale ressaltar que ao analisar os números da porcentagem absoluta é possível concluir que a maior parcela dos casos ocorre na população branca, porém ao levar esses dados para o recorte populacional é notável que o resultado se torna questionável, o que levanta a hipótese de que é necessário uma maior atenção no tratamento dos dados.

Assim, é possível concluir que os casos relativos da população Parda é aproximadamente o dobro da população Branca, e na população Preta é cerca de 2,3 vezes maior que na população Branca. Os números são alterados assim como a população que tem a maior concentração de casos, corroborando com os dados encontrados na literatura em que a população Negra é a parcela social mais acometida pela TB.

Ao que se refere a escolaridade, as mesmas preocupações são levantadas pois os resultados trazem que a maioria das crianças estão entre o 4º e 7º ano de estudo. Segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (BRASIL, 2019) no que diz respeito ao contato, toda pessoa que convive no mesmo ambiente com o caso índice - escola, pré-escola ou outros - no momento do diagnóstico da TB, a avaliação do grau de exposição do contato deve ser individualizada, considerando a forma da doença, o ambiente e o tempo de exposição. (BRASIL, 2019).

Através da técnica de autoregressão *Prais-Winsten* para classificação de séries temporais, foi possível observar que a taxa de incidência de TB em crianças apresenta tendência decrescente (-6,4% ao ano) no período em estudo. É necessário olhar esse resultado com cautela, visto que pode indicar que as políticas para o combate a TB infantil no município estão surtindo efeito e, realmente, houve queda nas taxas de incidência da doença ao longo do período ou também pode ser um indicativo de

subnotificação e/ou de que novos casos não estão sendo diagnosticados, ressaltando mais uma vez a dificuldade de fechar o diagnóstico de TB em crianças.

Ao analisar as estatísticas, observou-se uma área em que as crianças apresentam risco 3,14 vezes maior de TB do que em outras áreas do município. Esta área está localizada nas regiões central, oeste e sul. O distrito central é um dos distritos mais antigos do município; sua característica mais marcante é o grande número de moradores de rua no município, parte de um grave problema de saúde pública. O distrito oeste, por outro lado, tem muitas favelas e muitos moradores por domicílio; a classe econômica média predomina. O distrito sul é o maior grupo em número de residentes com predomínio da classe econômica média-baixa

A cidade de Ribeirão Preto é considerada um grande polo do agronegócio, e teve sua formação no meio rural em perspectiva geográfica e socioeconômica, e abre cada vez mais um espaço para a atuação dos Complexos Agroindustriais (ROSA, 2018). Um fenômeno que intensificou ainda mais as relações e interações existentes entre o meio urbano e meio rural, foi a criação das indústrias dentro das áreas urbanas, levando os trabalhadores antes concentrados nas áreas rurais migrarem para o ambiente urbano. Arranjos espaciais esses que dizem respeito a área física, e características socioeconômicas e políticas (MAGALHÃES, 1997).

De maneira diretamente proporcional enquanto a população ribeirão-pretana crescia, advinda do movimento rural para a área urbana, a precarização das condições de vida também crescia devido ao descaso e abandono para com essa população migrante, o que caracterizou o processo de periferização, favelização e segregação dos espaços urbanos. As correlações entre os dados coletados na pesquisa adentram nas esferas de profundas raízes sociais existentes, sendo um reflexo da formação e dinamicidade da cidade.

A partir do grande desenvolvimento e estímulos políticos para o setor agrícola as populações de diversas regiões foram atraídas para a cidade, com maior número de trabalhadores houve um grande enriquecimento e concentração de renda do município, o que pode ser relacionado diretamente com os desequilíbrios de renda da população, e a configuração do espaço físico do município.

Ao que diz respeito a configuração espacial atual de Ribeirão Preto, a partir das informações fornecidas pelo IBGE do crescimento populacional, população por condição e taxa de urbanização, domicílios e habitantes, pode se afirmar que houve aumento de loteamentos periféricos concentrando população de baixa renda, formação

de vazios urbanos ociosos, aumento da especulação imobiliária e valorização desigual dos espaços (ROSA, 2018).

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) (RIBEIRÃO PRETO, 2008). Já 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 e um ambulatório especializado. A região conta com uma grande quantidade de aglomerados subnormais além de alto número de moradores por domicílio gerando a necessidade de investigação de contatos. Além disso, essa região apresentou a maior concentração de crianças e adolescentes na distribuição geográfica de amostra (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).

O uso de ferramentas e métodos de análise espacial vêm se destacando na saúde pública pois leva em consideração o local de ocorrência dos fatos tornando-se estratégias cada vez mais úteis para a vigilância epidemiológica, avaliação dos serviços de saúde, urbanização e ambiente (LUCENA *et al.*, 2012).

Entre as limitações do estudo estão a utilização de fontes de dados secundários que podem levar a dados incompletos ou erros de redação, pois os dados obtidos nas fichas de notificação de TB já estavam tabulados e os pesquisadores não tiveram contato com os participantes desta pesquisa para verificar as informações. Além disso, a principal limitação de um estudo ecológico é a falácia ecológica: as análises são realizadas no nível agregado e seus resultados não podem ser interpretados no nível individual.

Dessa maneira, esse trabalho buscou contribuir para o entendimento do problema que é a TB na população infantil e o uso do TRM, contribuindo na compreensão da dinâmica da doença com a classificação da tendência temporal e também na identificação de áreas vulneráveis para TBI e de maneira que possa subsidiar discussões e ações voltadas ao controle e eliminação da doença.

7. Conclusão

A TB infantil é um reflexo social em que as crianças estão inseridas, consideradas eventos sentinelas por estarem em contato com pessoas com TB bacilífera ativa, possivelmente não diagnosticadas ou que abandonaram o tratamento, pois já é constatado que pessoas em tratamento com mais de 14 dias não transmitem mais a TB.

Com as técnicas de análise espacial utilizadas no estudo foi possível observar que a TBI possui uma distribuição espacial heterogênea e não-aleatória, destacando áreas no município como de maior vulnerabilidade para a doença na faixa etária de até 15 anos incompletos, identificando auto correlação espacial significativa indicando que o controle da doença pode estar relacionado ao local de moradia dos acometidos pela TB. Dessa maneira os resultados do estudo podem contribuir para o avanço do conhecimento sobre o comportamento da TB ao apresentar a variável espaço como fator relevante para a avaliação da situação.

Além disso, a classificação da tendência temporal evidenciou que a taxa de TBI no município está em decréscimo, porém reforça-se a necessidade de verificar subnotificação de casos e ampliar a busca altiva de sintomáticos respiratórios para que novos casos sejam diagnosticados precocemente de modo a iniciar o tratamento para TB o mais rápido possível e, dessa maneira, quebrar a cadeia de transmissão da doença.

Avançar no conhecimento ao destacar áreas de risco para a ocorrência de TB em crianças e sua relação com a desigualdade social e econômica continua a ser fundamental para o cumprimento dos objetivos das ações de saúde pública. Vale ressaltar que adultos com TB bacilífera nessas regiões ainda podem ser desconhecidos pelos serviços de saúde, portanto, essas áreas devem ser tratadas como prioritárias para a busca ativa de casos, o que pode afetar os indicadores epidemiológicos do município. O uso TRM no diagnóstico na faixa etária pediátrica (e adultos) traz uma maior agilidade e rapidez diagnósticas além de uma maior precisão na identificação de casos suspeitos assim auxiliando no controle e combate de casos no município.

Referências

ALENE, Kefyalew Addis *et al.* Spatiotemporal transmission and socio-climatic factors related to paediatric tuberculosis in north-western Ethiopia. **Geospatial health**, v. 12, n. 2, 2017.

ALVES, Yan Mathias *et al.* Risk areas for tuberculosis among children and their inequalities in a city from Southeast Brazil. **BMC pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2020.

ANDRADE, D. F. R. *et al.* Vantagens e usos do teste rápido molecular para tuberculose. **Revista de Enfermagem da UFSM**, Santa Maria, v. 7, n. 1, p.123-135, 30 maio 2017.

BARCELLOS, C; BASTOS, FI. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível? **Cadernos de Saúde Pública**, v.12(3), p.389-397, 1996. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x1996000300012.

BAVIA, M.E. *et al.* 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, Thaís Zamboni *et al.* Impact of the GeneXpert® MTB/RIF rapid molecular test on tuberculosis detection: temporal trends and vulnerable territories. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 29, 2021.

BERRA, Thaís Zamboni *et al.* Social determinants of deaths from pneumonia and tuberculosis in children in Brazil: an ecological study. **BMJ open**, v. 10, n. 8, p. e034074, 2020.

BOOKER, M.J.; SHAW, A.R.G.; PURDY, S. Why do patients with 'primary care sensitive' problems access ambulance services? A systematic mapping review of the literature. **BMJ open**, v. 5, n. 5, e007726, 2015.

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 [Internet], 2011a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_16.pdf. >

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, 2011b. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_16.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose Tiragem: 1ª edição. Brasília, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. DATASUS. Casos de Tuberculose. Brasília, 2021b. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def

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

CANO, APG; ROMANELI, MTN; PEREIRA, RM; TRESOLDI, AT. Tuberculose em pacientes pediátricos: como tem sido feito o diagnóstico?. **Revista paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 165-170, 2017.

CARVALHO, MS; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v.21(2), p.361-378, 2005. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2005000200003.

CECILIO, HP. *et al.* Perfil das internações e óbitos hospitalares por tuberculose. **Acta Paulista Enfermagem**. v.26,n.3, p.250-5, 2013.

CEPHEID. Manual Cepheid Rev C [CD-ROM]. Sunnyvale (CA): Cepheid; 2009.

CLAPTON, J.; RUTTER, D.; SHARIF, N. SCIE Systematic mapping guidance: Social Care Institute for Excellence. 2009.

COELHO, F. J. C; CARIBÉ, M. A; CALDAS, S. C; MARTINS, N. E. Is tuberculosis difficult to diagnose in childhood and adolescence? **Jornal Brasileiro Pneumologia**. 2011;37:288-93.

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA (DAB). Histórico de Cobertura da Saúde da Família. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/historico_cobertura_sf.ph p. Acesso em: 30 mai. 2021.

DETJEN, A. K. *et al.* Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**. **Respiratory medicine**, v. 3, n. 6, p. 451–461, jun. 2015. Disponível em: http://www.imp.seade.gov.br/frontend/#/perfil. Acesso em 30 de março de 2016.

DODD, P. J. *et al.* The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. **The Lancet. Global health**, v. 5, n. 9, p. e898–e906, set. 2017.

FERREIRA, MRL; BOMFIM, RO; SIQUEIRA, TC; ORFÃO, NH. Abandonment of tuberculosi s treatment: an integrative review. **Contemporary Nurse**, v.7, n.1:63-71, 2018.

FILBY, A.; MCCONVILLE, F.; PORTELA, A. What prevents quality midwifery care? A systematic mapping of barriers in low and middle income countries from the provider perspective. **PloS one**, v. 11, n. 5, e0153391, 2016.

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.

FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). Perfil Municipal, 2016.

GORDIS, Leon. Epidemiologia. 5.ed. Rio de Janeiro: **Revinter**, 2017. 372 p.

GRANT, M.J., BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. **Health Information & Libraries Journal**, v. 26, n. 2, p. 91–108,2009.

HINO, P. *et al.* Distribuição espacial de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto (SP). **Ciência & saúde coletiva**, v. 16, n. 1, p. 1289-94, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Informações Completas Censo 2010**. IBGE, 2016 Disponível em: http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=354340&search=sao-paulo|ribeirao-preto|infograficos:-informacoes-completas.

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.

JAMES, K.L.; RANDALL, N.P.; HADDAWAY, N.R. A methodology for systematic mapping in environmental sciences. **Environmental Evidence**, v. 5, n. 1, p. 7, 2016.

JUNCKS, N. M.; D'ORSI, E. Perfil epidemiológico e fatores associados à tuberculose multirresistente (TBMR) em Santa Catarina, período de 2001 a 2007. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Epidemiologia aplicada aos serviços de saúde) - Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis, 2008.

KULLDORFF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: Detection and inference. **Statistics in Medicine**, v.14, n.8, p.799-810, 1995.

LANGØIEN, L.J. *et al.* Systematic mapping review of the factors influencing physical activity and sedentary behaviour in ethnic minority groups in Europe: a DEDIPAC study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 99, 2017.

LAWN, SD; NICOL, MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. **Future Microbiol** [Internet]. 2011. Disponível em: http://www.futuremedicine.com/toc/fmb/6/9.

LIN SG, DESMOND EP. Molecular Diagnosis of Tuberculosis and Drug Resistance. **Clinics in Laboratory Medicine** [Internet]. 2014 ;34(2):297-314. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271214000195.

LONNROTH, K.; RAVIGLIONE, M. The WHO's new End TB Strategy in the post-2015 era of the Sustainable Development Goals. Trans R Soc. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 110, p. 148–150, 2016.

LUCENA, S. E. F.; MORAES, R. M. 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.

MACIEL, E. L; MARINATO, C. A; BANDEIRA, C. F; TONINI, M. S; DIETZE, R; RAMOS, M. C. O perfil epidemiológico da tuberculose em crianças e adolescentes menores de 15 anos na Grande Vitória, Brasil, no período de 1990 a 2001. **Cad. Saúde Coletiva.** (Rio J). 2006;14:81-94.

MAGALHÃES, K. C. Fragmentos do urbano: compreensão da construção dos espaços periféricos em Ribeirão Preto. (Monografia) Centro Universitário Moura Lacerda. Departamento de Arquitetura e Urbanismo. Ribeirão Preto (SP): Moura Lacerda, 1997.

MAGALHÃES, M.A.F.M.; MEDRONHO, R.A. Análise espacial da Tuberculose no Rio de Janeiro no período de 2005 a 2008 e fatores socioeconômicos associados utilizando micro dados e modelos de regressão espaciais globais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n.3, p.831-39, 2017.

MATOS, T. P; KRITSKI, A. L; NETTO, A. R. Aspectos epidemiológicos da tuberculose em crianças e adolescentes no Rio de Janeiro. **Jornal de Pediatria** (Rio J). 2012;88:335-40.

MENDES, Michelin da Silveira *et al.* Spatial analysis of tuberculosis in children under 15 years of age and socioeconomic risk: an ecological study in Paraíba, Brazil, 2007-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

MIDDELKOOP, K. *et al.* Childhood tuberculosis infection and disease: a spatial and temporal transmission analysis in a South African township. **South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde**, v. 99, n. 10, p. 738–743, out. 2009.

MUSENGE, Eustasius *et al.* The contribution of spatial analysis to understanding HIV/TB mortality in children: a structural equation modelling approach. **Global health action**, v. 6, n. 1, p. 19266, 2013.

OSEI-KWASI, H.A. *et al.* Systematic mapping review of the factors influencing dietary behaviour in ethnic minority groups living in Europe: a DEDIPAC study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 85, 2016.

PFEIFFER, D.U. Spatial Analysis in Epidemiology. New York (NY): **Oxford University Press**; 2008.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal de 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. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/pdf/fatores-risco.pdf>. Acesso em: 30 mai 2020.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. Relação das unidades de saúde. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/rede/i16ubs.php. Acesso em 30 de março de 2020a.

RIBEIRÃO PRETO. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. Assistência ao paciente com tuberculose em Ribeirão Preto. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/programas/tuberculose/i16assistencia.php Acesso em 30 de março de 2020b.

ROSA, L. R. Aspectos da favelização em Ribeirão Preto – SP: revelando vivências. São Carlos, 2018.

ROTHMAN, K; GREENLAND, S; LASH, T. Epidemiologia Moderna. **Artmed Editora**, 2008.

SÁ, AMM; SANTIAGO, LA; SANTOS, NV; MONTEIRO, NP; PINTO, PHA; LIMA, AM; IWASA KA-NEDER, PL. Causas de abandono do tratamento entre portadores de tuberculose - Reasons for treatment abandonment among tuberculosis patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, 2017.

SALES, CMM; FIGUEIREDO, TAM; ZANDONADE, E; MACIEL, ELN. Análise espacial da tuberculose infantil no estado do Espírito Santo, 2000 a 2007. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. [online]. 2010, vol.43, n.4 [cited 2018-09-11], pp.435-439. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000400020&lng=en&nrm=iso>.

SANT'ANNA CC, ORFALIAIS CT, MARCH MF, CONDE MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 2006;10:463-5.

SANTOS JÚNIOR, GM; SANTOS, DO; GIBAUT, MAM; BISPO, TCF. Tuberculose: adesão ao tratamento e os fatores que desencadeiam em abandono. **Revista Enfermagem Contemporânea.** v.5, n.2:284-292, 2016.

SANTOS, B. A. *et al.* Tuberculosis among children and adolescents: an epidemiological and spatial analysis in the state of Sergipe, Brazil, 2001-2017 , Brasil, 2001-2017. **Ciência & saúde coletiva** - Volume 25, Edição 8. 2020.

SANTOS, Beatriz Almeida *et al.* Tuberculosis among children and adolescents: an epidemiological and spatial analysis in the state of Sergipe, Brazil, 2001-2017. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 25, n. 8, p. 2939-2948, 2020.

SEDDON JA, JENKINS HE, LIU L, COHEN T, BLACK RE, VOS T, *et al.* Counting chil

dren with tuberculosis: why numbers matter. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 2015;19 Suppl 1:96

SEDDON, James A.; SHINGADIA, Delane. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. **Infection and drug resistance**, v. 7, p. 153, 2014.

SILVA, CB; LAFAIETE, RS; DONATO, M. O consumo de álcool durante o tratamento da tuberculose: percepção dos pacientes. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog**. v.7, n.1:10-17, 2011.

SILVA, CC; ANDRADE, MS; CARDOSO, MD. Fatores associados ao abandono do tra tamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de refer ência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. **Epide miologia Serviço e Saúde**. v.22, n.1:77-85, 2013.

SMELTZER, S.C. *et al.* Brunner e Suddath: Tratado de enfermagem Médico-cirúrgica. 11 ed. **Rio Saúde Pública e Saúde Coletiva** 3 Capítulo 3 38 de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

SOUZA, Jhenifer de *et al*. Incidência da tuberculose e a correlação entre a realização do tratamento e a cura / Tuberculosis incidence and the correlation between treatment and healing. **Revista enfermagem UFSM** ; 8(4): 1-12, out.-dez. 2018.

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.

STOP-TB. Algoritmos de diagnóstico da TB segundo o modelo GLI. 2017. Disponível em < http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms_portuguese.pdf.>

Thomas, T. A. (2017). Tuberculosis in Children. Pediatric Clinics of North America, 64(4), 893–909. doi:10.1016/j.pcl.2017.03.010

TOUSO, Michelle Mosna *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**, v. 19, p. 4577-4586, 2014.

VENÂNCIO, Taís Siqueira; TUAN, Tássia Soldi; NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa. Indidence of tuberculosis in children in the state of São Paulo, Brazil, under spatial approach. **Ciência & saúde coletiva**, v. 20, p. 1541-1547, 2015.

VIEIRA, *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Revista Brasisleira de Epidemiologia**. São Paulo, v. 10, n. 1, p. 56 – 65, 2007.

WAGNER, M.B.; CELLEGARI-JACQUES, S.M. Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio. **Jornal de Pediatria**, v. 74, p. 247-51, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report** 2017. WHO, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The End TB Strategy. Geneva, 2015. 20 p. Disponível: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/End_TB_brochure.pdf?ua=2>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report**, 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report**, 2021

YANG, Ruling *et al.* The epidemiology of pulmonary tuberculosis in children in Mainland China, 2009–2015. **Archives of Disease in Childhood**, v. 105, n. 4, p. 319-325, 2020.

Anexos

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa 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 3315.0518
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 097/2019, de 30/04/2019

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 257ª Reunião Ordinária, realizada em 24 de abril de 2019.

Protocolo CAAE: 08791219.2.0000.5393

Projeto: O impacto do Teste Molecular Rápido para o diagnóstico de tuberculose em crianças e padrão espacial da TB infantil em Ribeirão Preto (SP)

Pesquisadores: Yan Mathias Alves
Ricardo Alexandre Arcêncio (orientador)

Em atendimento às normativas éticas vigentes, em especial as Resoluções CNS nº 466/2012 e nº 510/2016, deverão ser encaminhados 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,

Profa. 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