

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CAMPUS DE FOZ DO IGUAÇU
CENTRO DE EDUCAÇÃO, LETRAS E SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA EM REGIÃO DE
FRONTEIRA – MESTRADO**

LEILA WIEDMANN FLORENTINO DA SILVA

Distribuição espacial da tuberculose drogarresistente no estado do Paraná

**FOZ DO IGUAÇU
2022**

LEILA WIEDMANN FLORENTINO DA SILVA

Distribuição espacial da tuberculose drogarresistente no estado do Paraná

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública em Região de Fronteira - Mestrado, do Centro de Educação Letras e Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública em Região de Fronteira.

Área de concentração: Saúde Pública em Região de Fronteira

Orientador: Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes Arcoverde

Foz do Iguaçu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

da Silva, Leila Wiedmann Florentino
Distribuição espacial da tuberculose drogarresistente no
estado do Paraná / Leila Wiedmann Florentino da Silva;
orientador Marcos Augusto Moraes Arcoverde. -- Foz do
Iguaçu, 2022.
63 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Foz do Iguaçu) --
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de
Educação, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública em Região
de Fronteira, 2022.

1. Tuberculose. 2. Resistência a Medicamentos. 3.
Epidemiologia. 4. Análise Espacial. I. Arcoverde, Marcos
Augusto Moraes , orient. II. Título.

SILVA, L. W. F. da. **Distribuição espacial da tuberculose drogarresistente no estado do Paraná**. 63 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública em Região de Fronteira) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Orientador: Marcos Augusto Moraes Arcoverde, Foz do Iguaçu, 2022. LEILA WIEDMANN FLORENTINO DA SILVA.

Aprovado em 14/03/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes Arcoverde (Orientador)
Universidade Estadual do Oeste do Paraná -UNIOESTE

Prof. Dr. Oscar Kenji Nihei
Universidade Estadual do Oeste do Paraná -UNIOESTE

Prof. Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio
Universidade de São Paulo – USP

A Deus, por ser o Senhor da minha vida, por me conceder saúde em meio ao momento tão
difícil que vivemos.
Aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado.
Ao meu esposo, pelo incentivo e apoio.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me permitir chegar até aqui e ter a oportunidade de concluir o Mestrado.

Aos meus pais, Arnildo e Veleidi, por sempre estarem ao meu lado me apoiando.

Ao meu esposo, Reginaldo, por me apoiar e incentivar desde o início desta jornada e fazer acreditar que era possível.

Ao meu orientador, Prof. Marcos Augusto Moraes Arcoverde, por todo conhecimento a mim transmitido, bem como toda a paciência desprendida para minhas dúvidas e ansiedades.

Ao Prof. Reinaldo Silva Sobrinho, por confiar em mim, por todo o apoio e orientações, durante a minha caminhada no Mestrado.

Aos colegas do Mestrado, que mesmo de forma *on-line*, estavam presentes.

A todos os professores que aceitaram o desafio, e se dedicaram à forma desafiadora de ministrar aulas *on-line*, quando tudo era novo para todos no período de pandemia.

Aos colegas de trabalho que me apoiaram e entenderam minha ausência, por muitas vezes.

A todos meus amigos e familiares que, de alguma forma, me apoiaram e incentivaram nessa caminhada.

Por isso não desanimamos. Embora exteriormente estejamos a desgastar-nos, interiormente estamos sendo renovados dia após dia.

(2 Coríntios 4:16)

SILVA, Leila Wiedmann Florentino da. **Distribuição espacial da tuberculose drogarresistente no estado do Paraná.** 63 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública em Região de Fronteira) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Orientador: Marcos Augusto Moraes Arcoverde. Foz do Iguaçu, 2022.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa muito antiga, sendo atualmente um problema prioritário na agenda mundial e está entre as principais causas de morte no mundo. O Brasil está entre os 30 países com alta carga para TB e TB-HIV, os quais são considerados prioritários para o controle da doença no mundo. Apesar do Brasil não estar classificado pela Organização Mundial da Saúde como um país com alta carga para a tuberculose drogarresistente (TBDR), faz-se necessário um olhar criterioso para estes dados. Um grande problema é que pessoas não diagnosticadas com TBDR representam um risco adicional para a transmissão da doença, pois transmitem bacilos resistentes. Este trabalho teve como objetivo analisar a situação epidemiológica e incidência da TBDR, nos municípios do Paraná, segundo distribuição espacial. Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo, de abordagem ecológica, com análise espacial dos casos de TBDR, residentes no Paraná, nos anos de 2013 a 2020, notificados no sistema SITE-TB. Na análise descritiva, os dados foram apresentados em frequência absoluta e relativa. Foi calculada a taxa bruta para incidência pelo *software* Microsoft Excel® 2016, posteriormente, unindo o resultado ao *shapefile* do estado do Paraná pelo QGIS®. A dependência espacial foi testada para taxas de incidência municipais da TBDR, por meio do Índice Global de Moran (I de Moran) e, mais tarde, pela análise de agrupamento espacial, usando a estatística Getis-Ord G_i^* , ambos os testes foram realizados pelo GeoDa. No período de estudo, de 22.275 casos de TB, 515 (2,5%) eram casos de TB notificados como TBDR. A maioria do sexo masculino (n=395; 76,70%), raça branca (n=307; 59,61%) e escolaridade entre 4 e 7 anos de estudo (n=224; 43,50%). A resistência primária apareceu com 73,59% (n=379) e a adquirida ou secundária com 25,44% (n=131), distribuídas em todas as regiões do estado. O padrão de resistência inicial foi monorresistência (n=336; 65,24%), na sequência a resistência à Rifampicina (n=93; 18,06%); quanto ao encerramento, os curados foram 53,59% (n=276) do total de casos. Quanto ao risco relativo (RR), a análise puramente espacial identificou 8 *clusters* de risco, sendo menor com RR de 2,45 (IC95% 1,81 – 3,30) e o maior RR 26,26 (IC95% 15,77 – 44,04). A análise espaço-temporal identificou 4 *clusters*, sendo um entre 2013 e 2016 – RR 9,89 (IC95% 6,39 – 13,86). Os demais *clusters* de risco espaço-temporal foram identificados no período de 2017 a 2020, sendo o menor RR 3,99 (IC95% 3,41–5,61) e o maior RR 5,60 (IC95% 3,22 – 9,30). Observou-se que a TBDR está presente em todas as regiões do estado, com uma concentração em municípios ao leste e ao norte, bem como os *clusters* de altas taxas para a TBDR. O estudo demonstrou um crescimento anual dos casos de TBDR, e a maioria com resistência primária aos fármacos. A distribuição espacial da incidência e *clusters* de altas taxas proporcionaram um panorama da situação da TBDR no estado do Paraná, que permite implementar estratégias específicas a serem intensificadas pelos gestores da saúde, a fim de melhorar as ações do programa de controle da tuberculose, para interromper a cadeia de transmissão do bacilo resistente.

Palavras-chave: Tuberculose; Resistência a Medicamentos; Epidemiologia, Análise Espacial.

SILVA, L. W. F. da. **Spatial distribution of drug-resistant tuberculosis in the state of Paraná.** 63 f. Dissertation (Master in Public Health) - State University of Western Paraná. Supervisor: Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes Arcoverde. Foz do Iguaçu, 2022.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a contagious and very old disease, which is currently a priority issue the world agenda, and among the leading causes of death in the world. Brazil is among the 30 countries with the highest amount of TB and TB-HIV, which are considered priorities for the control of the disease in the world. Although the World Health Organization as a country with a high amount of drug-resistant TB (TBDR) does not classify Brazil, the data should be carefully analysed. A major problem is that undiagnosed people with TBDR represent an additional risk for the transmission of the disease, because they transmit resistant bacilli. The objective of this study was to analyse the epidemiological situation and incidence of TBDR in the municipalities of Paraná State, according to geographical distribution. This is a retrospective epidemiological study, of ecological approach, with geographical analysis of the cases of TBDR resident in Paraná in the years 2013 to 2020, notified in the SITE-TB system. In the descriptive analysis, the data was presented in absolute and relative frequency. The gross rate for incidence was calculated by Microsoft Excel® 2016 software, and subsequently put together with the result of the shapefile of the state of Paraná by QGIS®. Spatial dependence was tested for municipal TBDR incidence rates, by means of the Moran's Global Index (Moran's I), and subsequently by spatial cluster analysis using the Getis-Ord G_i^* statistic. Both tests were performed by GeoDa. In the studied period, out of 22,275 TB cases, 515 (2.5%) were TB cases reported as TBDR. The majority were male (n=395; 76.70%), white race (n=307; 59.61%), with 4 to 7 years of education (n=224; 43.50%). Primary resistance appeared in 73.59% (n=379) of the cases, and acquired or secondary resistance in 25.44% (n=131) of them, distributed in all regions of the state. The initial resistance pattern was monoresistance (n=336; 65.24%), followed by Rifampicin resistance (n=93; 18.06%); finally, the cured were 53.59% (n=276) of the total cases. As for relative risk (RR), the purely geographical analysis identified 8 risk clusters, the lowest with RR of 2.45 (95% CI 1.81 - 3.30) and the highest with RR 26.26 (95% CI 15.77 - 44.04). The spatio-temporal analysis identified 4 *clusters*, one of them between 2013 and 2016 - RR 9.89 (95%CI 6.39 -13.86). The remaining spatio-temporal risk clusters were identified in the period of 2017 to 2020, with the lowest RR being 3.99 (95%CI 3.41-5.61) and the highest RR being 5.60 (95%CI 3.22 - 9.30). We observed that TBDR is present in all regions of the state, concentrated in the eastern and northern counties, as well as high rate clusters for TBDR. The study showed an annual growth of TBDR cases - its vast majority with primary drug resistance. The spatial distribution of incidence and high-rate clusters provided an insight into the situation of TBDR in the state of Paraná, which allows specific strategies to be implemented and intensified by health managers in order to improve the actions of the TB control program to interrupt the chain of transmission of the resistant bacillus.

Keywords: Tuberculosis; Drug Resistance; Epidemiology, Spatial Analysis

SILVA, L. W. F. da. **Distribución espacial de la tuberculosis farmacorresistente en el estado de Paraná.** 63 f. Disertación (Maestría en Salud Pública) - Universidad del Estado del Oeste del Paraná. Líder: Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes Arcoverde. Foz do Iguaçu, 2022.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad contagiosa y muy antigua, siendo actualmente un problema prioritario en la agenda mundial y encenrándose entre las principales causas de muerte en el mundo. Brasil está entre los 30 países con alta carga de TB y TB-VIH, considerados prioritarios para el control de la enfermedad en el mundo. Aunque Brasil no está clasificado por la Organización Mundial de la Salud como un país con una alta carga de tuberculosis resistente a los medicamentos (TBDR), es necesario examinar detenidamente estos datos. Un problema importante es que las personas no diagnosticadas con TBDR representan un riesgo adicional de transmisión de la enfermedad, ya que transmiten bacilos resistentes. El objetivo de este estudio fue analizar la situación epidemiológica y la incidencia de la TBDR en los municipios del Estado de Paraná, según su distribución espacial geográfica. Se trata de un estudio epidemiológico retrospectivo, de enfoque ecológico, con análisis espacial geográfica de los casos de TBDR residentes en Paraná en los años 2013 a 2020, notificados en el sistema SITE-TB. En el análisis descriptivo, los datos se presentaron en frecuencia absoluta y relativa. La tasa bruta de incidencia fue calculada por el software Microsoft Excel® 2016, posteriormente, uniendo el resultado al *shapefile* del estado de Paraná por QGIS®. Se comprobó la dependencia espacial de las tasas municipales de incidencia de TBDR mediante el índice global de Moran (I de Moran) y, posteriormente, mediante un análisis de conglomerados espaciales utilizando el estadístico G_i^* de Getis-Ord; ambas pruebas fueron realizadas por GeoDa. En el periodo de estudio, de los 22.275 casos de TB, 515 (2,5%) eran casos de TB notificados como TBDR. La mayoría eran hombres (n=395; 76,70%), de raza blanca (n=307; 59,61%), y con estudios entre 4 y 7 años (n=224; 43,50%). La resistencia primaria fue del 73,59% (n=379) y la adquirida o secundaria del 25,44% (n=131), distribuida en todas las regiones del estado. El patrón de resistencia inicial fue la monorresistencia (n=336; 65,24%), seguida de la resistencia a la Rifampicina (n=93; 18,06%); al final, los curados fueron el 53,59% (n=276) del total de casos. En cuanto al riesgo relativo (RR), el análisis espacial puro identificó 8 grupos de riesgo, el más bajo con un RR de 2,45 (IC del 95%: 1,81 - 3,30) y el más alto con un RR de 26,26 (IC del 95%: 15,77 - 44,04). El análisis espacio-temporal identificó 4 *clusters*, uno de ellos entre 2013 y 2016 - RR 9,89 (IC95% 6,39 - 13,86). El resto de los grupos de riesgo espacio-temporal se identificaron en el periodo 2017 a 2020, siendo el RR más bajo 3,99 (IC95% 3,41-5,61) el más alto 5,60 (IC95% 3,22 - 9,30). Observamos que la TBDR está presente en todas las regiones del estado, con una concentración en los municipios del este y del norte, así como en los *clusters* de alta tasa de TBDR. El estudio mostró un crecimiento anual de los casos de TBDR, y su gran mayoría con resistencia primaria a los medicamentos. La distribución espacial de la incidencia y de los *clusters* de alta tasa permitió conocer la situación de la TBDR en el estado de Paraná, lo que permite implementar estrategias específicas que deben ser intensificadas por los gestores de salud para mejorar las acciones del programa de control de la tuberculosis para interrumpir la cadena de transmisión del bacilo resistente.

Palabras Clave: Tuberculosis; Resistencia a medicamentos; Epidemiología, Análisis Espacial

LISTA DE SIGLAS

APS	Atenção Primária a Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
DeCS	Descritores de Ciências da Saúde
E	Etambutol
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de confiança
<i>I</i>	Índice de Moran
MDR-TB	Tuberculose Multi Drogarresistente
MP	Migração Pendular
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PICO	<i>Population/patient, Intervention/exposure, Controls/comparators/autcome</i>
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPL	População Privada de Liberdade
PR	Paraná
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
Pubmed	<i>United States National Library of Medicine</i>
R	Rifampicina
RR	Risco Relativo
S	Streptomina
SESA	Secretaria de Estado da Saúde do Paraná
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITE-TB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de TB
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	Taxa Anual de casos
TB	Tuberculose
TBDR	Tuberculose Drogarresistente
TRM-TB	Teste rápido molecular para tuberculose
TS	Teste de Sensibilidade
Z	Pirazinamida

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Mapa das Regionais de Saúde no Paraná.....	29
Figura 2- Número total de casos de TB e TBDR no Paraná conforme o ano, 2013 a 2020	41
Figura 3- Percentual de cultura, teste de sensibilidade e teste rápido molecular realizados – PR - 2013 a 2020.....	42
Figura 4- Gráfico Box-plot da incidência de TBDR no estado do Paraná, 2013 a 2020.....	43
Figura 5- Distribuição da TBDR e tipo de resistência- Paraná - 2013 a 2020.....	45
Figura 6- Áreas de Associação espacial, para a incidência da TBDR no Paraná, Brasil, 2013 a 2020.....	46
Figura 7- Análise espacial de Risco para novos casos de TBDR no Paraná, Brasil, 2013 a 2020.....	48
Figura 8- <i>Cluster</i> de Risco Relativo da análise espaço-temporal para a TBDR no Paraná, Brasil, 2013 a 2020.....	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação da TBDR de acordo com o padrão de resistência.....	23
Quadro 2- Estrutura PICO - Questão de pesquisa	25

LISTA DE TABELA

Tabela 1- Distribuição dos casos de TBDR segundo nacionalidade, populações de migrantes, População Privada de Liberdade (PPL), profissionais de saúde e população de rua, Paraná, Brasil, 2013 a 2020.	39
Tabela 2- Distribuição dos casos de TBDR segundo nacionalidade, populações de migrantes, População Privada de Liberdade (PPL), profissionais de saúde e população de rua, Paraná, Brasil, 2013 a 2020.	40
Tabela 3- Comparação entre municípios de faixa fronteira e fora da faixa de fronteira no estado do Paraná referente a taxa de TBDR, no período de 2013 a 2020.....	44
Tabela 4- Descrição dos <i>clusters</i> de Risco Relativos Espaciais para novos casos de TBDR no Paraná, Brasil, 2013 a 2020.....	47
Tabela 5- Descrição de <i>clusters</i> de risco relativo para análise espaço-temporal dos casos novos de TBDR no estado do Paraná, Brasil, 2013 a 2020	49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. JUSTIFICATIVA	18
3. OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo Geral.....	19
3.2 Objetivos específicos	19
4. QUADRO TEÓRICO	20
4.1 A Tuberculose.....	20
4.2 Tuberculose Drogarresistente	22
4.3 A TBDR na Região de Fronteira Internacionais.....	24
4.4 A TB e a TBDR no cenário da pandemia do Covid-19	27
5. PERCURSO METODOLÓGICO	29
5.1 Tipo de Estudo	29
5.2 Local do estudo	29
5.3 Unidades de análise.....	30
5.4 População de estudo.....	30
5.5 Fontes de informação	30
5.6 Variáveis.....	31
5.7 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	31
5.7.1 Critérios de Inclusão	31
5.7.2 Critérios de Exclusão	31
5.8 Análise dos dados	31
5.8.1 Análise estatística e Distribuição das Taxas de incidência por TBDR	32
5.8.2 Análise da Dependência Espacial – Índice de Moran e GI*	32
5.8.3 Estatística de Varredura	33
5.9 Aspectos éticos	35
6. RESULTADOS	36
7. DISCUSSÃO	50
CONSIDERAÇÃO FINAL	55
REFERÊNCIAS	56
ANEXO A	61

1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença contagiosa e muito antiga, na saúde pública, a espécie mais importante é a *Micobacterium tuberculosis*, conhecida como bacilo de Koch. O *M. tuberculosis* é transmitido por via aérea, de uma pessoa com TB pulmonar à outra, por meio de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro. A TB acomete, preferencialmente, o pulmão que é a porta de entrada da maioria dos casos (BRASIL, 2019).

Trata-se de problema prioritário, na agenda mundial, e está entre as principais causas de morte. Em 2019, 10 milhões de pessoas adoeceram com TB, no mundo, das quais 1,5 milhão morreram da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). No Brasil, foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes, e 4.490 óbitos, equivalente ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil habitantes. No Paraná, foram 2190 casos, com um coeficiente de incidência de 10 casos/100 mil habitantes e 126 óbitos, determinando uma mortalidade de 1,1 óbito/100 mil habitantes (BRASIL, 2021a).

O Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública tem como estratégias reduzir o coeficiente de incidência da TB em 90%, ou seja, reduzir o coeficiente para menos de 10 casos por 100 mil habitantes até 2035, e reduzir o número de mortes por TB em 95% (BRASIL, 2021b). Cabe destacar que, essas metas foram assumidas pelo Brasil ainda em 2016, a partir da adesão à estratégia “*End TB*”, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e que o ano para a referência de cálculo da meta é 2015 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Paralelo ao número de casos e óbitos, há um outro *agravante*, a Tuberculose Drogarresistente (TBDR), que se caracteriza como tuberculose resistente a um ou mais medicamentos antimicrobianos, em que as opções de tratamento são limitadas e caras. A resistência aos medicamentos para Tuberculose se tornou um grande problema de saúde pública, ameaçando o sucesso da luta contra a doença em todo o mundo (BRASIL, 2019). No mundo, em 2019, 465 mil pessoas desenvolveram a Tuberculose Multidroga Resistente (TB MDR) ou resistência à rifampicina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil está entre os 30 (trinta) países com alta carga para TB e TB-HIV, considerados prioritários para o controle da doença no mundo. Ainda que o Brasil não esteja classificado pela OMS como um país com alta carga para a TBDR, faz-se necessário um olhar criterioso para estes dados, pois, em 2018, o Brasil

tinha uma estimativa de 2,5 mil casos novos para TBDR, dos quais foram detectados apenas 45% e tratados apenas 29% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Um grande problema é que, pessoas não diagnosticadas com TBDR representam um risco adicional para a transmissão da doença, uma vez que transmitem bacilos resistentes.

A resistência aos medicamentos está diretamente relacionada à ineficiência dos serviços de saúde, pela incapacidade em detectar casos novos da doença, bem como pela ocorrência de tratamentos com desfechos desfavoráveis, como abandono ou falência do tratamento. As principais estratégias para a prevenção da TBDR são: diagnóstico e tratamento precoce para TB e TBDR, fortalecimento do uso racional dos esquemas padronizados e adesão ao tratamento (TOURINHO et al., 2020).

Para que essas estratégias possam obter sucesso, os serviços destinados à saúde devem fornecer uma cobertura universal, juntamente com ações de vários setores da sociedade para diminuir fatores sociais e econômicos que conduzam para a TB (MASSABNI; BONINI, 2019). Diante disto, a OMS propõe medidas importantes, como a consolidação de políticas e sistemas de apoio com foco na proteção social e outras ações para a redução da pobreza. De acordo com Andrade et al. (2019, p.02): “No Brasil, a proteção social do Estado estrutura-se na Seguridade Social, efetivada mediante políticas e programas vinculados à Assistência Social, Previdência e Saúde Pública”. Os mesmos autores defendem que os efeitos positivos da proteção social não são somente vindos da renda, mas da ampliação do acesso à educação, redução do desemprego e crescimento da economia.

Nesse contexto de necessidade de articulação de políticas públicas de saúde, faz-se necessário ter a compreensão de que, possibilitar o acesso às condições, promoção e proteção da saúde é antes de tudo, um exercício de democracia. É preciso lembrar que a saúde é direito de todos e dever do Estado (BRASIL, 1988), um direito constitucional, logo, a busca pela redução das desigualdades em saúde, alicerça-se na construção dessa democracia.

Desse modo, torna-se importante analisar o comportamento epidemiológico da TBDR, no estado do Paraná, sua incidência, distribuição espacial e sua relação com a região de fronteira. Com isso, apresenta-se a hipótese de analisar se há risco para resistência medicamentosa no tratamento da Tuberculose no estado do Paraná e se esse risco tem associação espacial relacionada com a fronteira.

2. JUSTIFICATIVA

A TBDR é um dos principais contribuintes para a resistência medicamentosa, em todo o mundo, e continua sendo uma ameaça à saúde pública, pois cerca de meio milhão de pessoas adoecem, anualmente, com Tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A resistência medicamentosa aparece como consequência do uso errôneo de antibióticos no tratamento de pacientes com TB. Este uso errôneo é resultante de uma série de falhas, como a prescrição e administração de esquemas terapêuticos inadequados, e da não garantia do tratamento até o fim, resultando no abandono. Essa resistência medicamentosa é observada, principalmente, em áreas em que os programas de controle da Tuberculose são fracos e falhos (BRASIL, 2019).

O Ministério da Saúde (MS), junto ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), cita como principais estratégias para a prevenção da TBDR, o diagnóstico precoce, tratamento de qualidade tanto para TB quanto para a TBDR, efetividade na implementação do controle de infecção principalmente com os contatos, o fortalecimento do uso racional dos medicamentos dos esquemas padronizados e a adesão ao tratamento, abordagem de fatores de risco individuais e, não menos importante, aos determinantes sociais da TB (BRASIL, 2019).

Em vista disso, há necessidade de analisar a situação epidemiológica da TBDR, no estado do Paraná, identificar municípios com maior incidência, observar a relação com a região da tríplice fronteira em Foz do Iguaçu e colaborar com gestores da saúde, na implementação de ações regionais, para um maior e efetivo controle da TB e da TBDR.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a situação epidemiológica e incidência da Tuberculose Drogarresistente (TBDR), nos municípios do Paraná, segundo distribuição espacial.

3.2 Objetivos específicos

- Conhecer o perfil dos casos de TBDR, no estado do Paraná;
- Conhecer a distribuição da incidência da TBDR, nos 399 municípios do Paraná;
- Verificar se há relação da TBDR com municípios da faixa de fronteira, no estado do Paraná;
- Identificar áreas de risco para a incidências de TBDR.

4. QUADRO TEÓRICO

4.1 A Tuberculose

A TB é uma enfermidade muito antiga, os primeiros documentos escritos sobre a doença são de 3.300 anos atrás na Índia e 2.300 anos atrás na China, e utilizam termos como “tísica”, para denominar a TB, na Antiguidade e na Idade Média. O termo significa “emagrecimento ou depauperação do corpo” e outro termo utilizado é a “peste branca”, devido à palidez anêmica das pessoas afetadas pela TB (MASSABNI; BONINI, 2019). Só em 1839 o termo tuberculose foi criado por Schoenlein, que se aproveitou da raiz "tubérculo", dado ao nódulo lesional por Sylvius Deleboe, no ano de 1680 (ROSEMBERG, J. 1999).

Massabni e Bonini (2019), citam que, em 1865, por meio das experiências realizadas pelo cirurgião militar francês Jean Antoine Villemin, foi possível constatar a condição infecciosa da TB, chegando à conclusão de que se tratava de uma doença contagiosa que depende de um agente causal específico.

Mas, foi somente em 24 de março de 1882, quando Hermann Heinrich Robert Koch apresentou à Sociedade Fisiológica de Berlim o bacilo da TB, identificado por ele, que a história da TB mudou de forma radical. Koch comprovou que a TB é causada, exclusivamente, pelo bacilo do gênero *Mycobacterium* e que o contágio é resultado da transmissão da bactéria (MASSABNI; BONINI, 2019).

Nos dias atuais, sabe-se que a TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Para a saúde pública, o *M. tuberculosis*, conhecido como *bacilo de Koch* (BK), é a espécie mais importante, é transmitido por via aérea de uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea, ao eliminar aerossóis provenientes da tosse, fala ou espirro.

De fato, quando existe uma pessoa “bacilífera”, refere-se à pessoa com baciloscopia positiva, no exame do escarro. Os sintomas clássicos da TB são: a tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (BRASIL, 2019). Segundo a Organização Mundial (OMS) de Saúde, cerca de um terço da população mundial encontra-se infectada com o bacilo da Tuberculose, contudo, somente uma pequena parte das pessoas infectadas (entre 5 e 15%) desenvolverá a tuberculose (OMS, apud BRASIL, 2019).

As regiões da África e da Ásia, em 2019, apresentaram o maior risco para o adoecimento por TB, responsáveis por 60% dos novos casos, distribuídos na Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, África do Sul e Nigéria (BRASIL, 2021). No mesmo período, no continente americano, foram notificados 320.237 casos novos de TB, o que representa 3,0% da carga mundial. O Brasil representa 33,4%, Peru 12,9%, México 10,5% e Haiti 6,9%. Os únicos países americanos que fazem parte da lista de países prioritários da OMS são: Brasil, devido à carga de casos de tuberculose e TB-HIV e Peru, devido à carga de TB-MDR/TB-RR (BRASIL, 2021b).

Como forma de enfrentamento à Tuberculose, o Brasil possui o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), que apresenta, dentre suas responsabilidades, estabelecer as diretrizes para o controle da doença, com tratamento padronizado, oferecido exclusivamente pelo serviço público de saúde (BRASIL, 2019). Para Barreiro (2018), o sistema de saúde brasileiro tem condições técnicas e estruturais para eliminar a doença, pois possui acesso ao diagnóstico e ao tratamento gratuito pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que demanda determinação política e articulação de ações intersetoriais.

O diagnóstico precoce, o esquema terapêutico adequado, a prescrição e o uso por tempo correto são requisitos básicos. O tratamento deve vir associado a uma boa adesão, de modo a evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos medicamentos, o que assegura a cura do paciente (BRASIL, 2019).

O Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019, orienta que a TB pode ser diagnosticada por intermédio de diagnóstico clínico, bacteriológico e também por métodos de imagem, neste caso a radiografia do tórax é a escolha na avaliação inicial (BRASIL, 2019).

No que se refere ao exame bacteriológico, aponta-se a baciloscopia do escarro como um método simples e seguro, que permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar, em adultos. Outro teste importante é o teste rápido molecular para Tuberculose (TRM-TB), um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção do DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e também de triagem de cepas resistentes à Rifampicina. Destaca-se que a sensibilidade deste exame, em adultos, é de cerca de 90%. Ainda dentre os exames bacteriológicos, é mencionado a cultura, que é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) recomenda que seja realizada cultura para

micobactérias com teste de sensibilidade antimicrobiano, tanto para exames realizados com TRM-TB como para baciloscopia (BRASIL, 2019).

O tratamento da tuberculose tem como objetivo a cura e a rápida redução da transmissão da doença. Para que isso ocorra, os medicamentos utilizados devem ser capazes de reduzir rapidamente a população bacilar (RABAHI et al.,2017).

Em relação ao tratamento existem relatos de que, em 1940, foi iniciada uma Campanha Nacional Contra a Tuberculose, com dois medicamentos: a Estreptomicina e o Ácido para-aminossalicílico. Já na década de 1950, o Brasil passou a utilizar o esquema isoniazida e estreptomicina, duas vezes por semana. Com a resistência medicamentosa e a piora da mortalidade por Tuberculose, em 1960 deu-se início às padronizações de esquema terapêutico com o uso da Isoniazida (H), Estreptomicina (S) e Pirazinamida (Z) por 18 meses. Somente nos anos 70, é que foi desenvolvida a quimioterapia antituberculose de curta duração, com Rifampicina (R), Isoniazida (H) e Pirazinamida (Z), o esquema RHZ, por 6 meses. Em 2009, foi introduzido o uso de comprimidos com dose fixa combinada e adicionado o Etambutol (E) ao esquema RHZ, por levar em consideração o II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos Antituberculose, que demonstrou um aumento da resistência primária à Isoniazida (RABAHI et al., 2017).

O esquema de tratamento da Tuberculose, atualmente, é padronizado e compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque) e a de manutenção. A fase intensiva tem o objetivo de reduzir, com rapidez, a população bacilar e a eliminação dos bacilos com resistência natural a algum medicamento. A fase de manutenção tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes e a redução da possibilidade de recidiva da doença (BRASIL, 2019).

Segundo estudos de Rabahi et al. (2017), embora a eficácia do esquema antituberculose seja de até 95%, sua efetividade varia muito, encontra-se em torno de 70%, na média nacional.

4.2 Tuberculose Drogarresistente

A TBDR surge pela fragilidade do sistema de saúde de um país, em manejar com eficiência os casos de TB. A condição favorece o desenvolvimento de cepas resistentes aos medicamentos, devido aos tratamentos inadequados, as dificuldades de acesso aos serviços de saúde e a baixa adesão ao tratamento da TB (ROCHA; SILVA; ANDRADE, 2017).

A TBDR é um dos maiores desafios no mundo, especialmente em relação aos tratamentos que envolvam resistência à Rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos, pois este é um dos medicamentos mais ativos contra o bacilo da TB (BRASIL, 2019). Vale ressaltar que, se o tratamento da TB for inadequado ou incompleto é grande a possibilidade de que o paciente desenvolva a TBDR, com a seleção de bacilos mutantes resistentes (BRASIL, 2019).

Além da classificação da Tuberculose relacionada à sensibilidade do bacilo aos medicamentos, pode-se classificar a resistência em primária ou adquirida. A resistência primária é causada por uma população bacilar, primariamente, resistente a algum medicamento antituberculose. Nesse caso, o indivíduo nunca fez uso de um medicamento antituberculose e é infectado por uma cepa já resistente, presumidamente transmitida por um caso de resistência adquirida, daí a importância de se identificar e tratar toda TBDR. A resistência adquirida é aquela que surge em uma população bacilar, a princípio, sensível aos medicamentos antituberculose que, *a posteriori*, adquire resistência a algum desses.

Para um melhor manejo, a TBDR é classificada seguindo a identificação laboratorial, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1- Classificação da TBDR, de acordo com o padrão de resistência

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
Monorresistência	Resistência a 1 fármaco antituberculose.
Polirresistência	Resistência a 2 fármacos antituberculose, exceto à associação Rifampicina e Isoniazida.
Multirresistência	Resistência a pelo menos Rifampicina e Isoniazida
Resistência extensiva	Resistência à Rifampicina e Isoniazida, associada à Fluorona e a uma injetável de segunda linha (Amicacina e Capreomicina)
Resistência à Rifampicina	Resistência à Rifampicina diagnosticada por meio do TRM-TB, independente de resultados futuros utilizando TS.

Fonte: BRASIL, 2019

A TBDR é classificada de acordo com a sensibilidade do *M. tuberculosis* às medicações e os esquemas de tratamento podem incluir medicamentos orais de primeira linha,

como a Isoniazida, Rifampicina, Etambutol e Pirazinamida, e de segunda linha a Terizidona, Cicloserina, Etionamida, Protionamida e Ácido paraminossalisílico, bem como medicamentos injetáveis, podendo ser de primeira e segunda linha, fazendo parte a Estreptomicina, Amicacina, Canamicina e Capreomicina (RABAHI et al., 2017).

O tratamento para a TBDR é conduzido com medicamentos mais tóxicos e 100 vezes mais caros, além de mais demorados, cerca de dois anos até o fim do tratamento. Se os medicamentos multirresistentes para TB não forem administrados de modo correto, uma resistência ainda maior pode ocorrer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Em 2018, a TBDR continuou a representar uma crise de saúde pública. A OMS estima que ocorreram 484.000 novos casos com resistência à Rifampicina (o medicamento de primeira linha mais eficaz), dos quais 78% eram de Tuberculose Multirresistente, ou seja, resistentes a mais de um fármaco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Um terço (1/3) dos casos de Tuberculose deixam de ser diagnosticados, tratados ou sem notificação. Mesmo em pacientes identificados, a Tuberculose costuma ser diagnosticada e tratada tardiamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019), o que colabora para a manutenção da TBDR.

As principais estratégias para a prevenção da TBDR são: diagnóstico precoce e tratamento de alta qualidade para TB e TBDR, efetividade na implementação do controle de infecção, fortalecimento do uso racional dos medicamentos (esquemas padronizados e adesão ao tratamento) e abordagem de fatores de risco individuais (BRASIL, 2019).

Para identificar, tratar e intervir na fase inicial da doença, e para que não se torne uma TBDR é necessário mobilizar um amplo espectro de atores, que já participam das atividades comunitárias: Organizações Não Governamentais (ONGs) e outras organizações da sociedade civil, que atuam no campo da atenção básica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

4.3 A TBDR na Região de Fronteira Internacionais

Ao refletir sobre a complexidade da relação da TBDR em uma região de fronteira, torna-se necessário, em primeiro lugar, entender a dinâmica e o comportamento próprios da região.

De modo a dar fundamentação à pesquisa, elaborou-se a revisão da literatura, com intuito de identificar estudos recentes e achados novos, sobre o assunto da TBDR, em região de fronteira, sem estipular uma data específica para a busca, na tentativa de encontrar o maior

número possível de trabalhos. Para tanto, partiu-se da estratégia PICO (population/patient, intervention/exposure, controls/comparators/autcome), a partir do seguinte questionamento da pesquisa: a TBDR apresenta relação com a região de fronteira?

Quadro 2 - Estrutura PICO - Questão da pesquisa

ELEMENTO	TERMO
P- População	Tuberculose
I- Intervenção/Fenômeno de interesse/ Exposição	Região de Fronteira
C- Comparação	Não se aplica
O- <i>Outcome</i> (Desfecho)	Drogarresistência

Fonte: Elaborado pelo autora, 2021

A pesquisa foi realizada em duas bases de busca, Pubmed (*United States National Library of Medicine*) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde regional). Para definição dos termos utilizou-se como base o DeCS (Descritores de Ciências da Saúde). Baseado na pergunta de pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores para a busca 1- Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, 2- Áreas de Fronteira e 3- Migrantes. A pesquisa foi efetivada com os termos em inglês, utilizando os descritores booleanos *AND* e *OR*, ficando a pesquisa: Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos “*AND*” Áreas de Fronteira, “*OR*” Migrantes¹.

Foi verificada a reduzida produção de artigos que trazem a relação da TBDR com a região de fronteira. Na busca dos descritores, foi encontrado um total de 35 artigos, dos quais foram excluídos 12 por se repetirem, restaram 23 artigos, que foram filtrados pelos resumos, sendo descartados 15 pela ausência de relação com a pergunta da pesquisa. Em continuidade, foi realizada a leitura dos 8 artigos restantes e, destes, apenas um artigo apresentou em específico a relação da TBDR com a região de fronteira. Nessa direção, é possível perceber a relevância de um estudo com esse tema. O artigo que trouxe a relação da TBDR com a região

¹ A busca foi realizada com descritores em inglês, assim optou-se por realizar também a busca com o descritor “migrantes” ficando a busca somente com o descritor “área de fronteira” muito limitado.

de fronteira foi o estudo de Marques et al. (2017), realizado no estado do Mato Grosso do Sul, com foco na região da fronteira do Brasil com Paraguai e Bolívia. O artigo apresentou como resultado taxas de resistência combinada, primária e adquirida de 16,3%, 10,6% e 39,0%, respectivamente, sendo que na fronteira, as porcentagens foram de 22,3%, 19,2% e 37,5%. Observou-se, neste estudo, que a taxa de TBDR foi maior na fronteira, se comparadas as taxas da resistência combinada e primária.

A transmissão e o adoecimento por TB estão relacionados aos fatores demográficos, sociais e econômicos, dados pela urbanização crescente e desordenada, a desigualdade na distribuição de renda, moradias precárias e superlotação, a insegurança alimentar, a baixa escolaridade, bem como a dificuldade de acesso aos serviços (BRASIL, 2019). Esses fatores e determinantes podem ser observados em uma região de fronteira, por ser “dotada de complexidade e peculiaridades que a tornam especial em relação ao restante do país” (CARDOSO; MOURA, 2017, p.61).

No município de Foz do Iguaçu, localizado na região oeste do estado do Paraná, configura-se a Tríplice Fronteira, entre Brasil, Paraguai e Argentina. Nesse contexto, Cardoso e Moura (2017), descrevem um crescente volume de população flutuante, com acesso à região devido ao turismo, comércio e estudo. Nessa região, a mobilidade humana é uma característica muito forte, na qual se observam também a diversidade étnica, cultural e religiosa pela presença de imigrantes.

A migração não representa uma ameaça à saúde, todavia contribui para a vulnerabilidade dos sujeitos nestas regiões, considerando as diferentes características das populações e dos próprios sistemas de saúde vigentes nos países de origem (GUERRA; VENTURA, 2017).

Outra situação observada na região de fronteira é a Migração Pendular (MP), que pode ser definida como movimentos do cotidiano das pessoas, entre o local em que residem e local de trabalho ou estudo. A região de Foz do Iguaçu possui essa situação de modo intenso, com grande fluxo de turistas atraídos por um ponto turístico de grande impacto e clientes à região, devido ao comércio internacional. A migração temporária das pessoas que buscam atendimento à saúde, em outra localidade que não a de residência, também é definida como MP, que deve ser considerada no planejamento de serviços e ações em saúde, visto que o mesmo tem influência na adesão aos tratamentos e no prognóstico dos pacientes (ZASLAVSKY; GOULART, 2017).

A Migração Pendular (MP) se torna mais complexa, ao ser observada em regiões de fronteiras internacionais, principalmente, quando envolve a utilização dos serviços públicos de saúde. É preciso considerar que ocorrem disparidades em termos socioeconômicos, de oferta e qualidade de serviços de saúde, devido a sistemas de saúde diferenciados entre os países, o que leva alguns grupos a migrar de um país para o outro, no intuito de encontrar atendimento e tratamentos de melhor qualidade (ZASLAVSKY, R; GOULART, 2017).

Estas características podem levar o surgimento de alguns problemas para os sistemas de saúde locais, no caso da Tríplice Fronteira, é viável citar a dificuldade de controle e notificação, o tratamento precoce, acompanhamento dos casos para evitar os possíveis abandonos e o planejamento das ações de saúde.

Daí a importância de estudar e analisar os determinantes sociais da saúde e promover a proteção social aos mais vulneráveis. São necessárias políticas públicas para fortalecer os programas de saúde e sociais já implantados, principalmente, em regiões de fronteira, para que garantam a identificação e tratamento precoce, de forma a alcançar a cura com a conclusão do tratamento.

4.4 A TB e a TBDR no cenário da pandemia da Covid-19

As previsões apontavam para uma diminuição global na detecção de casos de TB, em média 25%. Ao longo de um período de 3 meses de pandemia (em comparação com o nível de detecção antes da pandemia), ocorreram 190.000 mortes por TB, um aumento de 13 %, o que elevou o total para 1,66 milhões de mortes por TB, para 2020, próximo ao nível global de mortalidade por TB do ano de 2015 (GLAZIOU, 2020), o que significa um grave retrocesso.

A pandemia da Covid-19, no Brasil, teve início quando foi diagnosticado, em 26 de fevereiro de 2020, o primeiro caso da doença. A partir de então, o número de casos passou a crescer rapidamente, dos grandes centros para cidades do interior do país. Nesse sentido, foi observado, no ano de 2020, uma diminuição da notificação de casos novos de TB em 10,9%, em comparação com o mesmo período do ano anterior. A diminuição da notificação de novos casos foi maior nos serviços de referência secundária e terciária para TB, com decréscimo de 15,8%, já nos serviços de atenção primária a redução foi de 7,4% (BRASIL, 2021b).

A queda no diagnóstico e na notificação dos casos de TB pode ser atribuída a uma combinação de fatores, como os “atrasos na digitação dos dados no sistema de informação, redução do atendimento nos serviços de saúde, realocação de pessoal de saúde para as ações

da covid-19, menor procura da população sintomática pelos serviços de saúde e redução na execução dos testes laboratoriais” (BRASIL, 2021b, p. 23).

Diante do fato, a OMS solicitou medidas que garantissem a continuidade dos serviços, para pessoas necessitadas do tratamento preventivo e curativo para TB, que tivessem atendimento em conjunto com a resposta para a COVID-19. A OMS evidenciou, que a atual crise pela Covid-19 foi e tem sido um teste para os países e sistemas de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Com a presença de novas ameaças à saúde, tornou-se mais urgente proteger os mais vulneráveis, na garantia da continuidade dos cuidados, sendo um momento de resiliência, aprendizado rápido e também de ações no sentido de salvar vidas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Nesse aspecto, o foco não deve ser apenas a pandemia da COVID-19, mas todas as doenças que representam problemas para a saúde pública. O enfrentamento da pandemia não pode ser desculpa para baixar a guarda, quanto ao enfrentamento de outras morbidades.

5. PERCURSO METODOLÓGICO

5.1 Tipo de Estudo

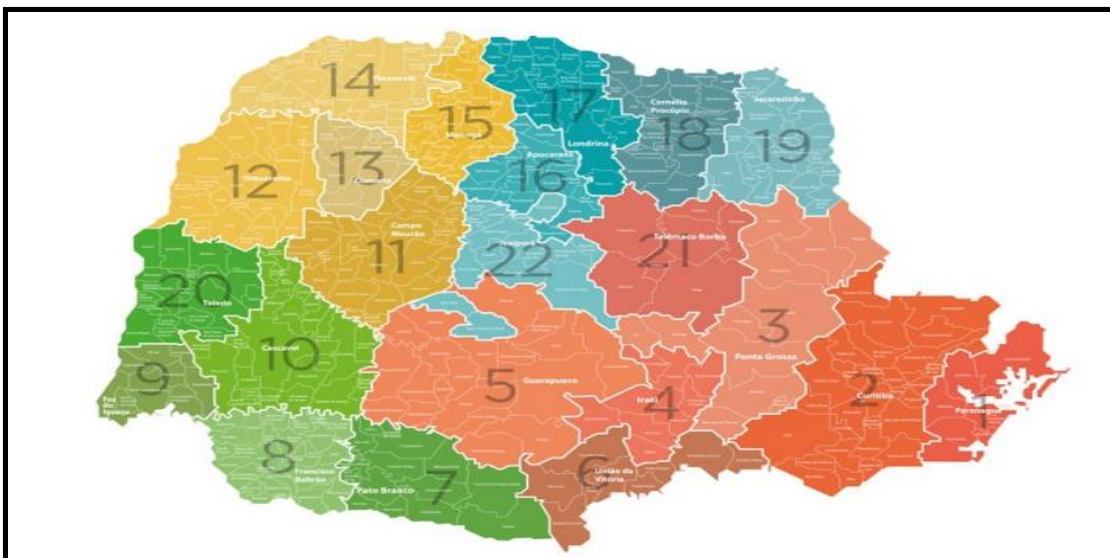
Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo, de abordagem ecológica, com análise espacial.

5.2 Local do estudo

O cenário do estudo foi o estado do Paraná, no ano de 2020, com uma população estimada em 11,52 milhões de habitantes, distribuída em 399 municípios, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2020.

O estado é dividido em 4 macrorregionais de saúde que, por sua vez, são subdivididas em regionais de saúde, conforme a Figura 1. A Macrorregional Leste contém as seguintes regionais: 01^a Paranaguá, 02^a Metropolitana (Curitiba), 03^a Ponta Grossa, 04^a Irati, 05^a Guarapuava, 06^a União da Vitória, 21^a Telêmaco Borba. A Macrorregional Oeste: 07^a Pato Branco, 08^a Francisco Beltrão, 09^a Foz do Iguaçu, 10^a Cascavel, 20^a Toledo. A Macrorregional Norte: 16^a Apucarana, 17^a Londrina, 18^a Cornélio Procópio, 19^a Jacarezinho, 22^a Ivaiporã e a Macrorregional Noroeste: 11^a Campo Mourão, 12^a Umuarama, 13^a Cianorte, 14^a Paranavaí, 15^a Maringá (PARANÁ, 2020).

Figura 1- Mapa das Regionais de Saúde no Paraná, 2020



Fonte: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Plano Estadual de saúde, 2020-2023, PARANÁ, 2020.

Uma característica do estado do Paraná é fazer fronteira a Oeste com o Paraguai e a Sudoeste com a Argentina, já que que essas regiões se encontram no ponto oeste, o que constitui a região de tríplice fronteira. O município de Foz do Iguaçu está localizado neste ponto, o qual faz fronteira, ao mesmo tempo, com os dois países citados. Segundo o IBGE (2020), 139 municípios se inserem na faixa e na linha de fronteira do estado do Paraná, com um total aproximado de 35% do total dos municípios paranaenses (n=399 municípios) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA 2020).

A faixa de fronteira brasileira possui uma população de aproximadamente 10,7 milhões de habitantes, distribuídos em 590 municípios abrangendo 11 estados, correspondendo a aproximadamente 27% do território nacional. A faixa de fronteira do Brasil apresenta-se em três arcos: arco Norte, que abrange municípios desde o estado do Amapá até o Acre; arco Central, abrangendo municípios do estado de Rondônia até o Mato Grosso do Sul; e o arco Sul, composto por municípios do Paraná até o Rio Grande do Sul (PINTO; OLIVEIRA; MARGUTI, 2018; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020).

5.3 Unidades de análise

As unidades de análise foram os 399 municípios que compõem o estado do Paraná.

5.4 População de estudo

Casos de TB notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), casos de TBDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) e residentes do estado do Paraná, entre os anos de 2013 e 2020.

5.5 Fontes de informação

Foram utilizados o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), fornecidos pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA).

O estudo abrangeu todos os casos notificados como TBDR, no SITE-TB, e todos os casos notificados como TB, no SINAN, e encerrados como TBDR, nos anos de 2013 a 2020.

O SITE-TB é uma ferramenta importante para a vigilância dos casos com resistência aos medicamentos utilizados no tratamento da TB, no Brasil. É um sistema *on-line*, que permite a notificação, o acompanhamento e o encerramento dos indivíduos com TBDR. É considerado um sistema complementar ao SINAN, visto que todos os casos confirmados de TB devem estar notificados no SINAN (BARTHOLOMAY et al., 2020).

5.6 Variáveis

Foram trabalhadas com variáveis dos dois bancos de dados. As variáveis analisadas no SINAN foram: forma clínica, Teste Rápido Molecular para TB (TRM-TB), Teste de Sensibilidade (TS), cultura e situação de encerramento. No SITE-TB, padrão de resistência, tipo de resistência, HIV, nacionalidade, sexo, raça, escolaridade populações de migrantes, População Privada de Liberdade (PPL), profissionais de saúde, população de rua e situação de encerramento.

5.7 Critérios de Inclusão e Exclusão

5.7.1 Critérios de Inclusão:

Todos os casos notificados no SINAN e encerrados como TBDR, além dos casos inseridos no SITE-TB como TBDR, nos anos de 2013 a 2020.

5.7.2 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos os casos que, no SITE-TB, apresentaram a ausência do local de residência na notificação e registros duplicados; no SINAN, apresentaram ausência de dados no campo situação de encerramento.

5.8 Análise dos dados

5.8.1 Análise Estatística e Distribuição das Taxas de Incidência por TBDR

A taxa bruta para incidência da TBDR, para cada município do estado do Paraná, foi estimada pelo *software* Microsoft Excel® 2016. O resultado foi unido ao arquivo formato *shapefile* do estado do Paraná, pelo QGIS® versão 3.4. A taxa foi calculada segundo a fórmula a seguir:

Taxa de incidência =

([Número de casos no período/população do período] * 100.000) / anos de estudo.

Além disso, foi realizada a análise estatística das taxas estudadas quanto à média, mediana, desvio padrão, valores máximos e mínimos, proporção de zero e normalidade, esse último parâmetro foi medido pelo teste de *Shapiro-Wilk*.

Para a comparação de taxas de incidência da região de faixa de fronteira² e fora da faixa de fronteira, foi realizado o teste t de *Student*. Este conjunto de análise de estatística foi realizado pelo Programa R.

5.8.2 Análise da Dependência Espacial – Índice de Moran e GI*

Na sequência, foi testada a dependência espacial das taxas de incidência por TBDR, por meio do Índice Global de Moran (I de Moran). É importante salientar que a dependência espacial se expressa por meio da seguinte fórmula, segundo Câmara et al. (2004):

$$I = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (z_i - \bar{z})(z_j - \bar{z})}{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2}$$

² Neste estudo, para efeito de cálculo, os municípios classificados como linha de fronteira que são 17 no estado do Paraná, foram classificados como faixa de fronteira.

na qual n é o número de áreas; z é o valor do atributo considerado na área i , \bar{z} é o valor médio do atributo na região de estudo e w_i corresponde aos elementos da matriz normalizada de proximidade espacial.

Em prosseguimento, a dependência espacial foi testada e demonstrada pela análise de agrupamento espacial, usando a estatística Getis-Ord G_i^* . O valor de $G(d)$ é fornecido por um escore Z , que determina se os atributos com valores altos ou baixos são agrupados espacialmente (ALVES et al., 2019). Foram utilizadas as taxas de incidência da TBDR para verificar a concentração de altas taxas ou baixas taxas.

A ferramenta utilizada foi *software* Geoda versão 1.6.7. A técnica Getis-Ord G_i^* proporcionou conhecer as áreas de associação das altas e baixas taxas para a TBDR, no estado do Paraná.

5.8.3 Estatística de Varredura

A união dos casos e taxas da doença, ao *shapefile* do estado do Paraná, possibilitou identificar a distribuição dos casos nos municípios. Com base nas informações dos *shapefiles* e do Censo de 2010, foram construídas três planilhas (centroide, população e casos) pelo *software* Microsoft Excel® utilizadas para busca de aglomerados e cálculo do risco relativo, mediante a utilização do *software* SaTScan™ versão 9.3.

Para isto, foi utilizada a técnica de análise espacial denominada varredura, desenvolvida por Kulldorff e Nagarwalla (1995), a qual buscou por aglomerados de risco mediante o posicionamento de um círculo virtual (também chamado de janela ou sonda) de raio variável, em torno de cada centroide e calculada a taxa de ocorrência do evento dentro de cada círculo virtual.

Quando o valor observado da região delimitada pelo círculo foi maior que o esperado, denominou-se aglomerado de risco e, quando o valor foi menor que o esperado, foi denominado de aglomerado de baixo risco ou de proteção. Tal procedimento foi repetido até que todos os centroides foram testados (KULLDORFF, 2015).

Considerando a baixa frequência do evento no cenário estudado, foram testados aglomerados com 10% e 5% da população exposta. Essa variação do padrão permitiu que a técnica encontrasse agrupamentos pequenos (SUGUMARAN et al., 2009). Para a análise da estatística de varredura, a população foi controlada pelo sexo e população.

Nas condições descritas, foram realizadas as análises puramente espacial, espaço-temporal, para calcular o Risco Relativo espacial (RR) e intervalo de confiança em 95%. Cabe mencionar que o RR diz respeito à análise de um resultado de risco, dentro de uma região geograficamente limitada (como um país, município ou setor censitário), definido como o risco λ_Z da região **Z** comparado ao risco $\lambda_{A\setminus Z}$ em todas as outras regiões (PRATES; KULLDORFF e ASSUNÇÃO, 2014):

$$\lambda_Z = \frac{E(Y_Z)}{E_Z},$$

$$E_Z = N \frac{P_Z}{P_+},$$

Considera-se que Y_Z é a variável randômica de Poisson da contagem da região **Z**, com o número esperado dado por $E(Y_Z)$; P_Z é a população da região **Z**, P_+ é o total da população em risco numa área e N é o total de número observado de casos. Da mesma maneira é definido $\lambda_{A\setminus Z}$. Conforme Prates, Kulldorff e Assunção (2014), o real risco relativo é dado como:

$$RR = \frac{\lambda_Z}{\lambda_{A\setminus Z}}.$$

Se ambos, **Z** e $A\setminus Z$, têm o mesmo $\lambda_Z = \lambda_{A\setminus Z} = \lambda$, o risco relativo é igual a 1. Supondo-se que **Z** é selecionado, independentemente dos valores observados, o risco relativo estimado é dado por:

$$RR^S = \frac{N_Z / E_Z}{(N - N_Z) / (E_A - E_Z)}$$

Considera-se N é o número total de casos, N_Z é o número de casos no aglomerado **Z**; E_A é o número de casos esperados na região sob a hipótese nula; E_Z é o número de casos na área **Z** sobre a hipótese nula. Para a interpretação do RR^S , quando equivalente a 1, há uma forte evidência de que não há *cluster* de risco no mapa; se abaixo de 1, tendendo a zero, significa baixo risco ou área de proteção e, acima de 1, representa área de risco propriamente dita e o número de vezes (PRATES; KULLDORFF; ASSUNÇÃO, 2014).

Para a aplicação da varredura, iniciou-se a aplicação puramente espacial com sonda de 50% e aplicado o comando GINI no *software* SatScan. Este comando permite que o

pesquisador opte por otimizar o tamanho da sonda, com a finalidade de obter um detalhamento mais refinado nos resultados (ALVES et al., 2019). Ao final desta técnica, optou-se pelo tamanho de 10%. Para realização desta análise foram utilizados os seguintes critérios: modelo discreto de Poisson, não sobreposição geográfica dos aglomerados, aglomerado com formato circular e 999 replicações. Foram realizadas a análise puramente espacial e a espaço-temporal.

Para todos os testes realizados no estudo, fixou-se o α em 5%, ou seja, $< 0,05$.

5.9 Aspectos éticos

Este trabalho atende às recomendações da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), conforme parecer circunstanciado número nº 4.737.272, conforme o Anexo A.

6. RESULTADOS

No período de estudo entre os anos de 2013 e 2020, foram registrados 22.275 casos de TB no SINAN e, destes, 515 foram notificados como TBDR no SITE-TB. Isso significa que, do total de casos de TB no período avaliado, 2,5% foram TBDR.

A maioria dos casos notificados no SITE-TB era do sexo masculino, com 76,70% (n=395), e raça branca, com 59,61% (n=307). Quanto à escolaridade, 43,49 (n=224) tinham de 4 a 7 anos de estudo (Tabela 1).

Em relação ao tipo de entrada, os casos novos notificados aparecem como maioria, representam 93,98% (n=484), seguido dos pós-abandono, com 2,33% (n=12). Quanto ao tipo de resistência, a resistência primária se destacou com 73,59% (n=379) e a adquirida ou secundária, com 25,44% (n=131).

No padrão de resistência inicial, foi identificada a monorresistência, com 65,24% (n=336), em seguida, a resistência à Rifampicina, com 18,06% (n=93) e a multirresistência, com 12,23% (n=63). A resistência extensiva aparece com apenas um registro, com 0,19% (Tabela 1).

Pacientes TBDR com exame realizado para HIV representam 89,90% (n=463) e, destes, 9,51% (n=49) tiveram resultado positivo (Tabela 1).

Quanto ao encerramento, os curados representam 53,59% (n = 276), seguidos de 18,06% (n = 93) de tratamento completo e 9,51% (n = 49) de abandono do tratamento (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição da situação epidemiológica dos casos de TBDR notificados no SITE-TB, no estado do Paraná, Brasil, 2013-2020.

Variáveis	Frequência N (%)	Valor de p*	Resistência Adquirida ou secundária N (%)	Não se aplica N (%)	Resistência primária N (%)	Valor de p**
Total	515 (100)					
Sexo		< 0,001				0,074
Feminino	120 (23,30)		35 (26,7)	3 (60,0)	82 (21,6)	
Masculino	395 (76,70)		96 (74,3)	2 (0,5)	297 (78,4)	
Raça-cor		< 0,001				0,877
Amarela	4 (0,78)		1 (0,8)	0 (0)	2 (0,5)	
Branca	306 (59,42)		73 (55,7)	2 (40)	232 (61,2)	

Continua

Continuação

Tabela 1. Distribuição da situação epidemiológica dos casos de TBDR notificados no SITE-TB no estado do Paraná, Brasil, 2013-2020.

Variáveis	Frequência N (%)	Valor de p*	Resistência Adquirida ou secundária N (%)	Não se aplica N (%)	Resistência primária N (%)	Valor de p**
Total	515 (100)					
Negra	200 (38,83)		56 (42,7)	3 (60)	141(37,2)	
Ignorada	5 (0,97)		1 (0,8)	0 (0)	4 (1,1)	
Idade		< 0,001				0,226
0 a 14	4 (0,78)		3 (2,3)	0 (0)	1 (0,3)	
15 a 59	474 (92,04)		118 (90,1)	5 (100)	350 (92,3)	
60 a acima	37 (7,18)		10 (7,6)	0 (0)	28(7,4)	
Escolaridade em anos		< 0,001				
1 a 3	77 (14,95)		21 (16,0)	1 (20,0)	55 (14,5)	
4 a 7	224 (43,49)		65(49,6)	1 (20,0)	158 (41,7)	
8 a 11	119 (23,11)		16 (12,2)	1 (20,0)	102 (26,9)	
12 ou +	22 (4,27)		1 (0,8)	1 (20,0)	20 (5,3)	
Ignorada	55 (10,68)		21(16,0)	1 (20,0)	33 (8,3)	
Nenhuma	18 (3,50)		7(5,3)	0 (0)	11 (2,9)	
Tipo de entrada		< 0,001				< 0,001
Após abandono	12 (2,33)		10 (7,6)	0 (0)	2(0,5)	
Caso Novo	484 (93,98)		105 (80,2)	4 (80,0)	375 (98,9)	
Falência	10 (1,94)		9 (6,9)	1 (20,0)	0 (0)	
Mudança de esquema	3 (0,58)		2 (1,5)	0 (0)	1 (0,3)	
Mudança no padrão de resistência	1 (0,19)		1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	
Recidiva	5 (0,98)		4 (3,1)	0 (0)	1 (0,3)	
Situação de encerramen to		< 0,001				0,746
Abandono	49 (9,51)		18 (13,7)	1 (20)	30 (7,9)	

Continua

Continuação

Tabela 1. Distribuição da situação epidemiológica dos casos de TBDR notificados no SITE-TB no estado do Paraná, Brasil, 2013-2020.

Variáveis	Frequência N (%)	Valor de p*	Resistência Adquirida ou secundária N (%)	Não se aplica N (%)	Resistência primária N (%)	Valor de p**
Total	515 (100)					
Abandono primário	2 (0,39)		1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)	
Curado	276 (53,59)		58 (44,3)	3 (60)	215 (56,7)	
Em tratamento	44 (8,54)		13 (9,9)	0 (0)	31 (8,2)	
Falência	7 (1,36)		3 (2,3)	0 (0)	4 (1,1)	
Mudança de diagnóstico	3 (0,58)		0 (0)	0 (0)	3 (0,8)	
Mudança de esquema	10 (1,94)		4 (3,1)	0 (0)	6 (1,6)	
Óbito	8 (1,55)		1(0,8)	0 (0)	7 (1,8)	
Óbito por outra causa	19 (3,69)		8 (6,1)	0 (0)	11 (2,9)	
Transferido para outra unidade	4 (0,78)		1 (0,8)	0	3 (0,8)	
Tratamento completo	93 (18,06)		24 (18,3)	1(20,0)	68(17,9)	
Padrão de resistência inicial		< 0,001				< 0,001
Monorresistência	336 (65,24)		65 (49,6)	4 (80,0)	267 (70,4)	
Multirresistência	63 (12,23)		32(24,4)	0 (0)	31 (8,2)	
Polirresistência	22 (4,27)		6(4,6)	0 (0)	16 (4,2)	
Resistência Extensiva	1 (0,19)		1 (0,8)	0 (0)	0 (0,0)	
Resistência à Rifampicina	93 (18,05)		27 (20,0)	1 (20,0)	65 (17,2)	
Tipo de resistência		< 0,001				

Continua

Continuação

Tabela 1. Distribuição da situação epidemiológica dos casos de TBDR notificados no SITE-TB, no estado do Paraná, Brasil, 2013-2020.

Variáveis	Frequência N (%)	Valor de p*	Resistência Adquirida ou secundária N (%)	Não se aplica N (%)	Resistência primária N (%)	Valor de p**
Total	515 (100)					
Adquirida ou secundária	131 (25,44)		---	---	---	---
Primária	379 (73,59)		---	---	---	---
Não se aplica	5 (0,97)		---	---	---	---
HIV		< 0,001				0,380
Não realizado	52 (10,10)		16 (12,2)	1 (20,0)	35 (9,2)	
Negativo	414 (80,39)		99 (75,6)	3 (60,0)	312 (82,3)	
Positivo	49 (9,51)		16 (12,2)	1 (20)	32 (8,4)	

Legenda: * Teste X², Qui-quadrado para a distribuição das proporções da variável isolada;

** Qui-quadrado para a distribuição das proporções na combinação de duas variáveis.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022

A nacionalidade brasileira está presente em 73,79% (n=380) das notificações, no entanto, ao observar as populações específicas com vulnerabilidades, chama a atenção o fato de que a maioria, em torno de 83% das notificações, teve os campos preenchidos como ignorado (Tabela 2).

Tabela 1- Distribuição dos casos de TBDR segundo nacionalidade, população de migrantes, População Privada de Liberdade (PPL), profissionais de saúde e população de rua, Paraná, Brasil, 2013 a 2020.

Variáveis	Frequência absoluta N (523)	Frequência relativa %	Valor de p*
Nacionalidade			< 0,001
Brasileira	380	73,79	
Outra	2	0,39	
Ignorado	133	25,83	

Continua

Continuação

Tabela 2- Distribuição dos casos de TBDR, segundo nacionalidade, populações de migrantes, População Privada de Liberdade (PPL), profissionais de saúde e população de rua, Paraná, Brasil, 2013 a 2020.

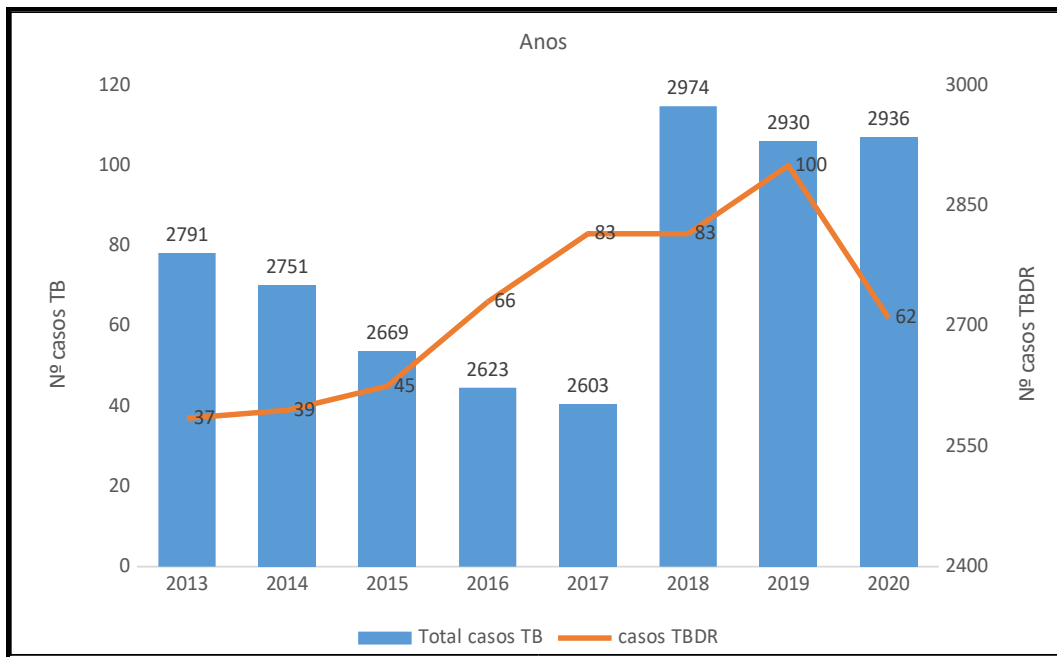
Variáveis	Frequência absoluta N (523)	Frequência relativa %	Valor de p*
População Migrante			< 0,001
Não	89	17,28	
Sim	1	0,19	
Ignorado	425	82,52	
PPL			< 0,001
Não	68	13,20	
Sim	23	4,47	
Ignorado	424	82,33	
Pop. Prof. de saúde			< 0,001
Não	88	17,09	
Sim	2	0,39	
Ignorado	425	82,52	
População de rua			< 0,001
Não	86	16,70	
Sim	4	0,78	
Ignorado	425	83,52	

Legenda: * Teste X^2 , Qui-quadrado. População Privada de Liberdade (PPL).

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Na figura 2 abaixo encontra-se a representação do número total de casos da TB e TBDR, no período em análise, na qual é observado que a TBDR vem crescendo ano a ano, mesmo em anos quando a TB teve menor número de casos notificados, como em 2015 a 2017. A TBDR apresentou uma diminuição de 38% do número de casos, no ano de 2020, dado que pode estar atrelado à pandemia da Covid-19. No que diz respeito ao número de notificações de TB, os números permaneceram estáveis, durante a pandemia, em 2020.

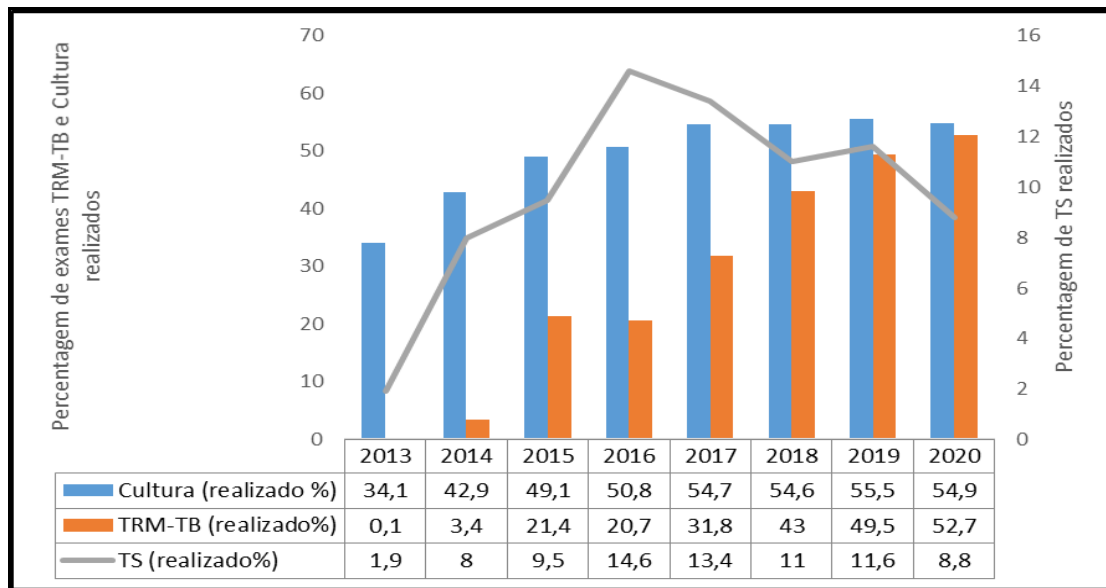
Figura 2 - Número total de casos de TB e TBDR, no Paraná conforme o ano, 2013 a 2020.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Na figura 3 foi verificado um crescimento anual dos exames realizados para diagnóstico da TBDR, com exceção do teste de sensibilidade que vem apresentando um declínio na sua realização, desde o ano de 2016. Nota-se que o TRM-TB aparece em ascensão, a partir do ano de 2013.

Figura 3 - Porcentual de cultura, Teste de Sensibilidade e Teste Rápido molecular realizados – PR - 2013 a 2020

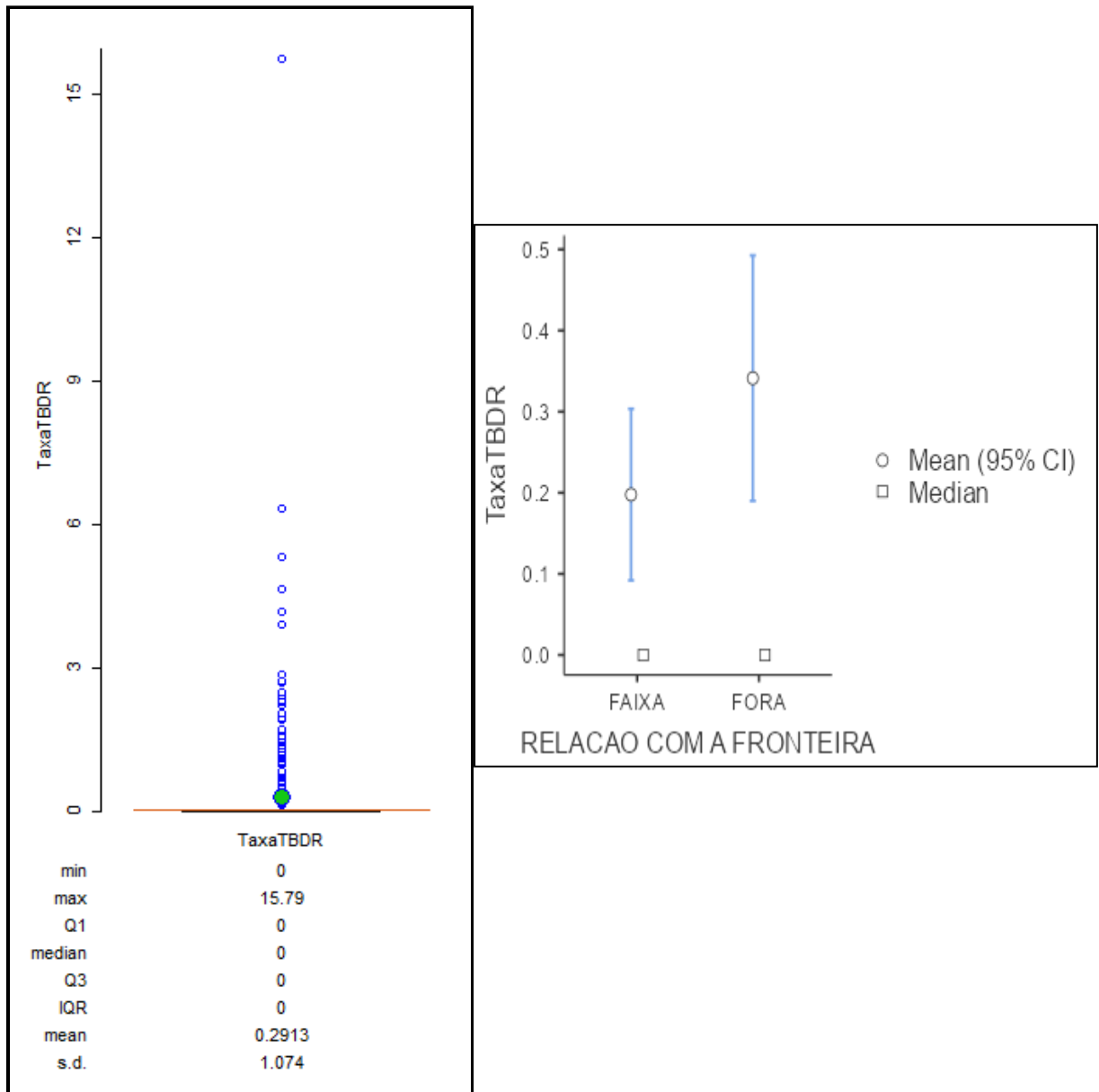


Legenda: TRM-TB = Teste Rápido Molecular; TS = Teste de Sensibilidade.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Após a análise descritiva dos casos de TBDR, no estado do Paraná, realizou-se o cálculo das taxas municipais para TBDR. Durante o período avaliado, 78 (19,55%) municípios apresentaram casos de TBDR. Isto significa que o cenário estudado tem um inflado de zero, no qual 80,45% dos municípios não apresentaram casos no período. A estatística descritiva da taxa demonstrou que a maior taxa de TBDR foi 15,79 casos/100mil, e os demais parâmetros calculados foram: média = 0,29/100mil, mediana = 0, desvio padrão = 1,07, conforme Figura 4.

Figura 4- Gráfico *Box-plot* da incidência de TBDR, no estado do Paraná, 2013 a 2020.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Os mesmos parâmetros foram avaliados para os conjuntos de municípios pertencentes à linha de fronteira e faixa de fronteira (n= 139), comparados aos municípios fora da faixa de fronteira (n=260). Estes dados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação entre municípios de faixa fronteira e fora da faixa de fronteira, no estado do Paraná, referente à taxa de TBDR, no período de 2013 a 2020

Parâmetros	Taxa geral TBDR	Valores na Faixa de Fronteira*	Valores fora da faixa
N	399	139	260
Média	0,29	0,20	0,34
Desvio padrão	1,07	0,64	1,24
Mediana	0	0	0
Mínimo	0	0	0
Máximo	15,79	4,19	15,79

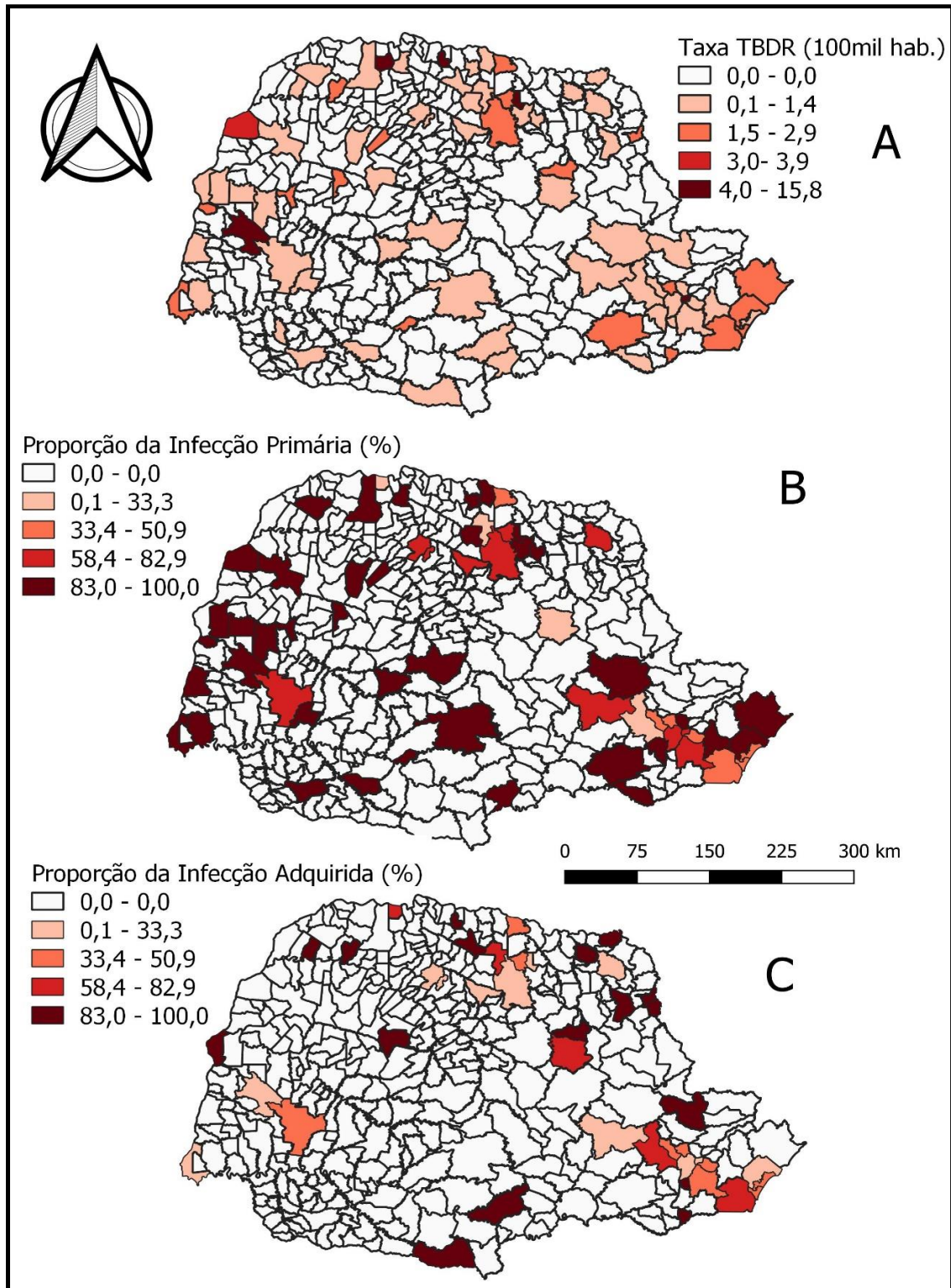
Legenda: unidades por cem mil habitantes. *Municípios de linha de fronteira foram considerados como faixa de fronteira.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Na sequência, foi realizado o teste *t Student* para a comparação da média dos dois grupos, verificando-se que não houve diferença estatística da média de TBDR entre os grupos (t Student: $t = -1.5242$; valor $p = 0,1283$; Intervalo de confiança: $-2,63$ a $0,33$). O teste de normalidade *Shapiro-Wilk* demonstrou que a taxa de TBDR não apresenta distribuição normal, tanto se analisada para todo o estado, quanto avaliada a condição dos grupos de municípios pertencerem ou não à faixa de fronteira.

Na Figura 5, visualiza-se a distribuição espacial da TBDR, no estado, segundo taxa de incidência (Figura 5A), bem como a distribuição da TBDR segundo o tipo de resistência, resistência primária (Figura 5B) e resistência adquirida ou secundária (Figura 5C). Observa-se que a TBDR está presente em todas as regiões do estado, com uma concentração em municípios ao Leste e ao Norte do estado, apresentando uma taxa de incidência maior. No que diz respeito à infecção primária, aparece distribuído em todas as regiões, numa proporção maior do que a adquirida ou secundária. Referente à resistência primária, é importante destacar que muitos municípios obtiveram proporção acima de 83%.

Figura 5 - Distribuição da TBDR e tipo de resistência- Paraná, Brasil - 2013 a 2020

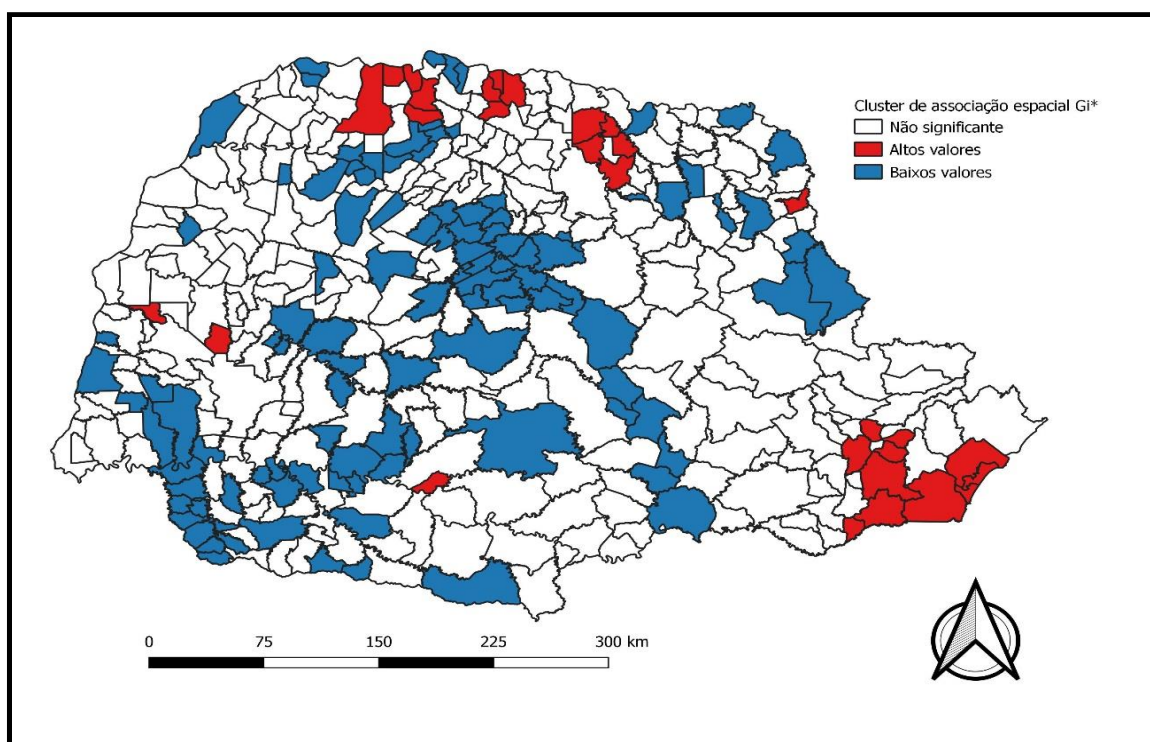


Fonte: Elaborada pela autora, 2022

Quanto à avaliação da associação espacial, o teste de auto correlação Índice de Moran demonstrou fraca associação, porém significativa ($I = 0,0472$; $p = 0,04$). Mesmo com este

valor, existe a possibilidade de identificação de alguns *clusters*. Para complementar a análise de associação espacial, optou-se por aplicar o teste G_i^* . Na figura 6, observa-se a formação de *cluster* de altas taxas para a TBDR, em municípios nas regiões leste e norte do estado, além de três municípios mais isolados, entre as regiões oeste e sudoeste. Esses *clusters* de altas taxas significam que são municípios próximos de municípios com altas taxas. A figura também demonstra que há vários *clusters* distribuídos em todas as regiões do estado, mas sendo *cluster* de baixas taxas, lembrando que 78 municípios apresentaram casos no período avaliado. Devido ao fato do teste G_i^* verificar a associação espacial, ao se construir um mapa semelhante a este (Figura 5), confirma-se a hipótese de que o evento estudado (taxas de TBDR) não se encontra com distribuição aleatória, pelo contrário, tem associação espacial formando agrupamentos (*clusters*), tanto de taxas mais baixas quanto de altas.

Figura 6 - Áreas de Associação espacial, para a incidência da TBDR, Paraná, Brasil, 2013 a 2020



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Na estatística de Varredura, foi possível identificar *clusters* de risco puramente espacial e espaço-temporal. Esses aglomerados de riscos indicam regiões em que foi

confirmada a evidência de aumento do Risco Relativo Espacial (RRE) de ter TBDR, em comparação com os demais municípios do estado.

A análise puramente espacial identificou oito *clusters* de risco, sendo três na região Norte do estado, dois na região Leste e três na região Oeste. A tabela 4 descreve o detalhamento de cada *cluster* de risco espacial. Alguns municípios chamam a atenção, pois se encontram em área de risco, mas estão próximos de outro aglomerado, o que ocorre com Londrina (aglomerado nº 4) e Jataizinho (aglomerado nº 5). A figura 7 apresenta as áreas de risco para TBDR, ao longo do estado do Paraná, para as áreas identificadas, o RR apresentou variação entre 2,45 e 26,26, o que significa que a população do *cluster* nº 8 tem 2,45 vezes chance de ter TBDR do que os moradores do restante do estado.

Tabela 4 - Descrição dos *clusters* de Risco Relativo Espacial para novos casos de TBDR no Paraná, Brasil, 2013 a 2020

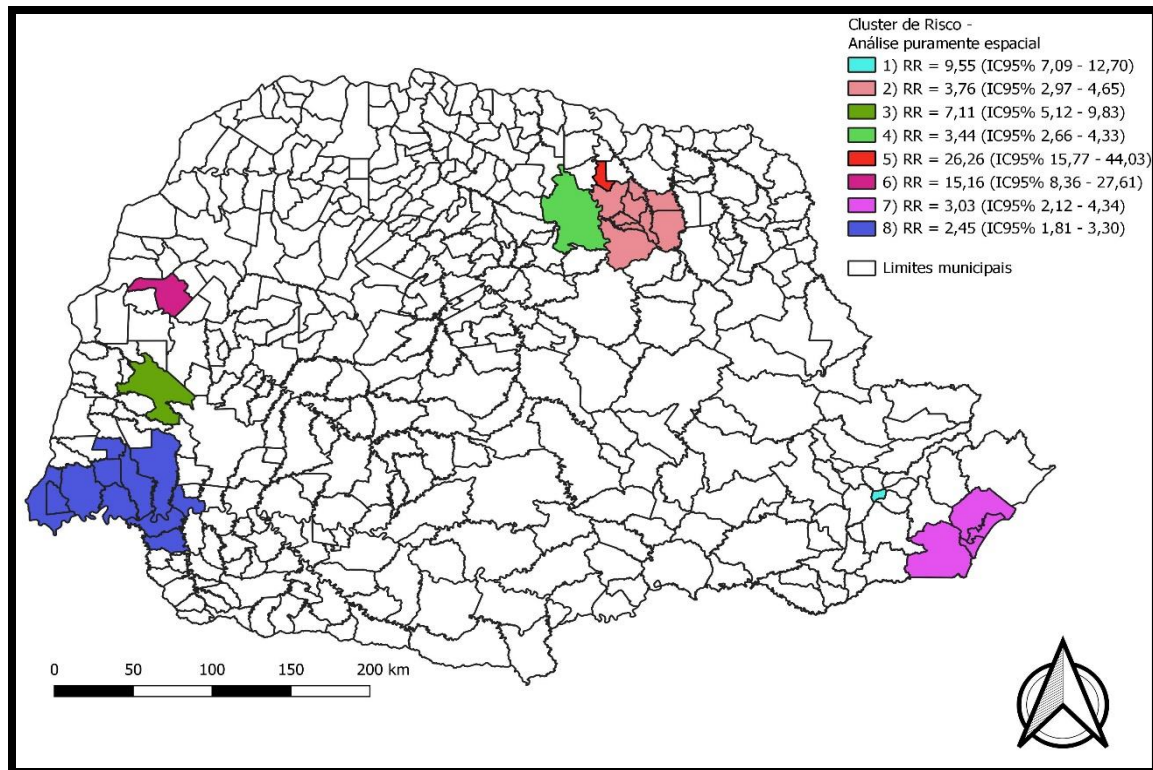
<i>Clusters</i>	Quantidade de municípios	Número de casos	TA	RR	IC95%	Valor p
1	1	50	5,4	9,55	7,09 – 12,70	<0,001
2	9	93	2,0	3,76	2,97 – 4,65	<0,001
3	1	39	4,1	7,11	5,12 – 9,83	<0,001
4	1	76	1,9	3,44	2,66 – 4,33	<0,001
5	1	15	15,7	26,26	15,77 – 44,04	<0,001
6	1	11	9,2	15,16	8,36 – 27,61	<0,001
7	1	32	1,8	3,03	2,12 – 4,34	<0,001
8	11	47	1,4	2,45	1,81 – 3,30	<0,001

Legenda: TA: Taxa Anual de casos; RRE: Risco Relativo; IC: Intervalo de confiança

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Conforme a figura 7, os *clusters* de risco se apresentam em sete das vinte e duas regionais de saúde do estado (RS 1^a, 2^a, 9^a, 10^a, 20^a, 12^a, 17^a e 18^a). Sendo que o *cluster* nº 8 (RR = 2,45; IC95% = 1,81 – 3,30) envolve municípios de duas regionais (RS 9^a e 10^a). E a Regional de Saúde de Londrina (17^a) tem dois *clusters* compostos por um município cada: Londrina - *cluster* nº 4 (RR = 3,44; IC95% = 2,97 – 4,65) e Jataizinho - *cluster* nº 5 (RR = 26,26; IC95% = 15,77 – 44,04).

Figura 7 - Análise espacial de Risco para novos casos de TBDR no Paraná, Brasil, 2013 a 2020.



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

A tabela 5 e a figura 8 mostram o detalhamento da análise da varredura espaço-temporal, a qual busca identificar a variação do risco espacial, ao longo do tempo. Desse modo, foi possível identificar quatro áreas de risco, sendo que uma área (*Cluster* nº 3) esteve com RR aumentado, no período de 2013 a 2016. Já as outras três áreas identificadas, iniciaram com RR em 2017 e permaneceram até o final do período estudado, 2020, o que deixa em dúvida sobre a permanência dessas áreas como risco, pois é provável que elas ainda estejam em risco, obtendo pequenas transformações. Cabe apontar que alguns municípios indicados com risco, na análise espaço-temporal, permanecem em risco na análise puramente espacial. Isso pode significar que, durante todo o período, esses municípios tiveram casos de TBDR, mas que, em algum momento, eles foram mais concentrados, o que permite identificar estes aglomerados espaço-temporais.

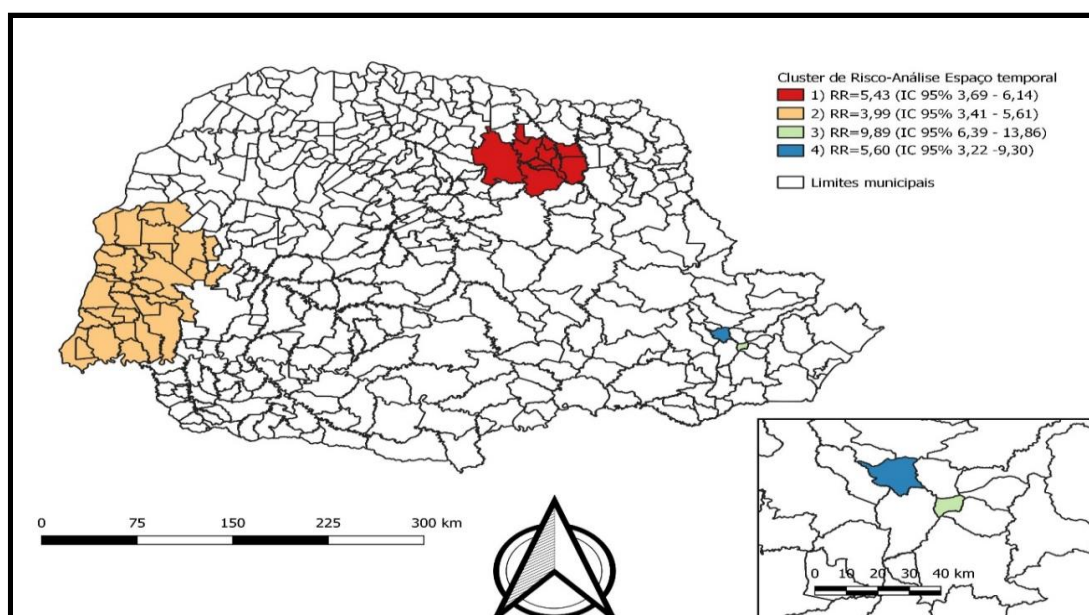
Tabela 5 - Descrição de *clusters* de risco relativo para análise espaço-temporal dos casos novos de TBDR, no estado do Paraná, Brasil, 2013 a 2020

<i>Cluster</i>	Quantidade de municípios	Período	Número de casos	TA	RR	IC95%	Valor p
1	11	2017-2020	69	3.0	5.43	3,69 – 6,14	< 0,001
2	34	2017-2020	72	2.2	3.99	3,41 – 5,61	< 0,001
3	1	2013-2016	27	5.8	9.89	6,39 – 13,86	< 0,001
4	1	2017-2020	14	3.4	5.60	3,22 – 9,30	0,002

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Na figura 8, verificam-se 4 *clusters*, sendo o nº 1 e 2 composto por vários municípios e os nº 3 e 4 com apenas 1 município. O *cluster* nº 1 envolve as cidades de Londrina, Jataizinho e outras no entorno, que fazem parte das 17ª e 18ª Regionais de Saúde. Já o *cluster* nº 2, é o maior agrupamento e está concentrado na Região Oeste, engloba desde Foz do Iguaçu até Guaíra e Iporã, abrange municípios de quatro Regionais de Saúde (9ª, 10ª, 20ª e 12ª). Os demais *clusters*, são de municípios isolados, sendo Pinhais e Almirante Tamandaré, ambos da região Metropolitana e fazem parte da 2ª Regional de Saúde.

Figura 8 - *Clusters* de Risco Relativo da Análise Espaço-temporal para a TBDR no Paraná, Brasil, 2013 a 2020



Fonte: Elaborado pela autora, 2022

7. DISCUSSÃO

Este estudo teve o objetivo de analisar a situação epidemiológica e a incidência da TBDR, nos municípios do estado do Paraná, segundo distribuição espacial.

Por meio deste estudo, foi possível verificar que a resistência primária se apresenta em maior número, em relação à secundária no estado, e na análise espacial observou a formação de *clusters* com maior risco para TBDR, em algumas regiões específicas do estado. Contudo, a TBDR esteve presente em todas as regiões sanitárias do estado.

Na análise descritiva, identificou-se a predominância do sexo masculino (76,70%), idade entre 15 e 59 anos (92%), menos de 7 anos de estudo (59,45%) e raça/cor branca (59,61%).

O perfil epidemiológico no Brasil para a TBDR, descrito entre os anos de 2015 e 2020, mostrou que a maioria dos casos era do sexo masculino, com idade entre 30 e 49 anos, composta por afrodescendentes (BRASIL, 2020). Em relação ao sexo e idade, este estudo aproxima-se do cenário nacional.

Um estudo sobre a TBDR, no Rio de Janeiro, apresentou, de modo igual, predominância no sexo masculino, com faixa etária entre 21 e 40 anos, com menos de sete anos de escolaridade e predomínio da cor parda (FERREIRA; SALVADOR; SOUZA, 2021).

Outro estudo, realizado na Colômbia, apresentou dados semelhantes, com maior proporção de casos em homens, com idade entre 15 e 44 anos (RUIZ-MARTIN LEYES et al., 2020). Portanto, quanto ao sexo e idade, este estudo realizado no estado do Paraná se assemelha a outros, em contexto brasileiro e internacional.

A raça parece não ter uma relação direta com a TBDR, e sim com a região onde o estudo foi realizado. Um estudo em Myanmar, na Tailândia, sobre Distribuição Geo-Espacial da Tuberculose e Perfis de Resistência, demonstrou não haver evidência de uma associação entre a linhagem de resistência e a etnia/raça dos pacientes (MAUNG et al., 2020). Nesse percurso, cabe destacar que o estado do Paraná é caracterizado por uma população de maioria branca, conforme dados do IBGE, que representa 70,06% da população do estado, devido à colonização ter se dado por imigrantes vindos da Europa, como ucranianos, alemães e italianos (PRIORI et al., 2012).

O perfil encontrado no estudo mostra que a TBDR tem prevalência em homens jovens, em faixa etária economicamente produtiva. A maioria dos casos do sexo masculino, pode estar associada à falta de cuidado e atenção com a sua saúde, por se expor mais aos fatores de

riscos; já a baixa escolaridade pode ter influência na pouca adesão ao tratamento, o que pode dificultar a compreensão da complexidade do tratamento (LIMA et al., 2020). Esse conjunto de fatores pode levar a grandes implicações, tanto econômicas como sociais, para o próprio indivíduo, família (FERREIRA; SALVADOR; SOUZA, 2021) e à comunidade em geral. Embora seja pequena, existe a possibilidade de infecção comunitária, quando não se consegue chegar ao elemento fonte do contato.

A incidência de TBDR, no estado do Paraná, vem aumentando ao longo dos anos, com exceção do ano de 2020. Uma das razões para este achado, pode ser devido a um melhor diagnóstico por parte dos serviços e a introdução de tecnologias moleculares para diagnóstico, como o Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB/GeneXpert®). Diante do exposto, deve-se perguntar, se a queda de casos de TBDR, no ano de 2020, teria relação com a pandemia da COVID-19, todavia, são necessários mais indicadores para uma resposta conclusiva. Verifica-se que, no mesmo ano de 2020, foi reduzida a proporção na realização dos Testes de Sensibilidade. Em outros termos, esta queda pode ser fruto da falta de realização de exames de acompanhamento.

Com o início da pandemia, apesar do número de casos de TB e exames diagnósticos iniciais terem se mantido, o número de notificações da TBDR teve uma redução significativa de 38%, que podem estar atreladas a algumas dificuldades como, diminuição da realização de exames específicos para se detectar a resistência bacteriana, como o Teste de Sensibilidade, baixa procura pelos serviços de saúde provocados pelas dificuldades do acesso e a própria redução da equipe de saúde na Atenção Primária a Saúde (APS), para atender às necessidades da pandemia do COVID-19.

Um estudo realizado em Ribeirão Preto, com pacientes drogarresistentes, durante a pandemia da Covid-19, demonstrou que a doença se tornou uma barreira importante para os pacientes que necessitavam do atendimento, com relatos de medo, insegurança e preocupação em procurar o serviço de saúde para continuidade do tratamento, situação que pode ter levado ao agravamento da TB (SANTOS et al., 2021).

A OMS descreve este cenário como uma ameaça ao progresso recente, na redução da carga global da Tuberculose. Com a pandemia, houve interrupções nos serviços, realocação das equipes de saúde, do financeiro e de outros recursos da TB, para uma resposta à pandemia. Os sistemas de coleta de dados e relatórios também tiveram impactos negativos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Uma outra razão para o aumento de casos da TBDR, ao longo dos anos, pode ser devido a um aumento real no número de pacientes com TBDR. É oportuno mencionar que pode ser o resultado da transmissão local de cepas resistentes, caracterizando a resistência primária, ou devido ao desenvolvimento de cepas resistentes a drogas, durante um tratamento anterior, a resistência adquirida ou secundária.

O estudo mostra um número expressivo de casos novos notificados (93,98%). Para além disso, chama a atenção por se tratar de pacientes que não tiveram tratamento anterior para TB, fato que caracteriza uma resistência primária (73,59%), ou seja, mais de 70% do grupo é composto por pessoas que contraíram a bactéria já em seu estado resistente. Esta proporção elevada, de pessoas nunca tratadas anteriormente, é preocupante e faz pensar em falhas no controle da TB, como tratamentos de forma inadequada, que levam à falência terapêutica e contribuem para a disseminação de cepas resistentes, entre pessoas nunca tratadas anteriormente (LIMA et al., 2020).

O número de casos novos pode estar relacionado com o número de casos de resistência primária encontrados, quase 3 vezes mais do que os casos de resistência adquirida. Diferentemente de outro estudo realizado em São Paulo, no qual foi encontrada uma proporção maior de TBDR em casos com tratamentos prévios, no qual 64% dos casos eram de resistência adquirida e 36% de resistência primária (SAVIOLI; MORRONE; SANTORO, 2019).

Quanto à subnotificação de casos de TBDR, uma possível conferência seria a confrontação de dados entre os sistemas SITE-TB e SINAN com o Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do estado. Nesse caso, seriam confrontados os exames laboratoriais realizados com resultado positivo para resistência, com as notificações de TB. No entanto, isto ainda representa um desafio, pode haver casos drogarresistentes sem ter iniciado tratamento para a resistência, visto que equipe e/ou profissionais demoram ou esquecem de verificar os resultados no sistema (BARTHOLOMAY et al., 2020).

Dentre os casos, a monorresistência para a Isoniazida resultou em 65%, seguida da resistência à Rifampicina com 18%, corroborando o estudo realizado na fronteira do Brasil com Paraguai e Bolívia, em que a Isoniazida foi identificada com maior resistência, com 12,6% (MARQUES et al., 2017).

No estudo de Fregona et al. (2017), no estado do Espírito Santo, a monorresistência à Isoniazida também foi a droga que prevaleceu, com 2,1%, como no estudo de Ruiz-Martin Leyes et al. (2020) na Colômbia, com 5,25%.

A maioria dos casos teve um desfecho favorável, curados (53%), com tratamento completo (18,06%) e taxa de abandono do tratamento de 9,51%. Dados semelhantes foram observados por Viana, Redner e Ramos (2018), em um estudo no Rio de Janeiro, com desfechos favoráveis em sua maior parte, seguido do abandono. Outro estudo nas Filipinas também apresentou a cura e o tratamento completo, na maioria dos casos (TUPASI et al., 2016). Apesar de ser constatado um número considerável dos casos com desfecho favorável, o número de curados ainda se encontra abaixo da meta estabelecida pela OMS, que é 75%.

Em relação ao HIV, como coinfeção, o estudo indica que 89,9% dos pacientes com TBDR realizaram o teste, destes 9,51% com resultado positivo. Em Moçambique, foi obtido um resultado diferente: 46,5 % realizaram o teste e, destes, 62,5% dos pacientes com TBDR tinham HIV, devido à prevalência do HIV na população do país ser alta (NAMBURETE et al., 2016).

Embora não haja associação entre HIV e a TBDR, segundo Namburete et al. (2016), Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) têm maior risco de progressão da Tuberculose e maior possibilidade de ter formas atípicas e graves (BRASIL, 2019). Portanto, é fundamental para o tratamento, o diagnóstico rápido de resistência aos medicamentos.

Conhecer fatores de risco para o desenvolvimento da TBDR, assim como o comportamento da moléstia, em populações vulneráveis são cruciais para o desenvolvimento de ações voltadas ao controle, identificação e tratamento precoce. Apesar disso, não foi possível avaliar, neste estudo, o comportamento da TBDR em populações específicas (população migrante, PPL, profissionais de saúde e a população de rua), visto que a completude dos dados, em sua maioria, estava como ignorada, o que inviabilizou maiores avaliações.

Neste estudo, a taxa de incidência de TBDR foi menor entre os municípios de faixa de fronteira, diferentemente do estudo realizado por Marques et al. (2017), que demonstrou que a taxa de TBDR na região de fronteira era maior do que no restante do estado. Possivelmente, o estado do Paraná (Região Sul do Brasil), de algum modo, tem uma assistência à saúde mais abrangente, se comparado aos estados da região centro-oeste, local do estudo de Marques et al. (2017), e, portanto, não permite maiores desigualdades no indicador avaliado neste estudo.

Vale destacar que ações importantes devem ser implementadas, como, ampliar em números e fortalecer a Atenção Primária à Saúde (APS), além de investir na qualificação dos profissionais envolvidos com o programa (ARROYO et al., 2019).

O sucesso do tratamento da TBDR, para além dos esquemas de tratamento, deve garantir o acesso dos pacientes aos serviços de saúde. Trata-se de responsabilidade da gestão oferecer alternativas às dificuldades dos pacientes e facilitar a comunicação entre os diversos serviços de saúde envolvidos na assistência, principalmente, por parte da APS, que deve realizar o acompanhamento do paciente (BALLESTERO et al., 2019).

Apesar da APS ser reconhecida como porta de entrada e considerada prioritária, para o controle e cuidado dos pacientes de TB, mais de 25% dos casos de TBDR em um estudo no estado de São Paulo, foram diagnosticados em outros tipos de serviços. De acordo com Arroyo et al. (2019), a lacuna evidencia a dificuldade da APS em desempenhar o diagnóstico oportuno da doença, além de fatores tanto individuais quanto comunitários e o acesso ao serviço de saúde foram associados à ocorrência de casos de TBDR (ARROYO et al., 2020).

O estudo demonstrou que o estado do Paraná possui regiões preocupantes (Leste, Nordeste e Oeste), com vários *clusters* de risco para a TBDR. De fato, o conhecimento sobre o risco de adoecer com TB e ainda de ser resistente aos fármacos, demonstra a gravidade e a importância do olhar para este agravo, constitui-se em um sério problema para a saúde pública, em crescimento em todo o mundo, segundo a OMS (2020).

Ao analisar as formações de *clusters* de altas taxas, comparadas à distribuição das taxas de incidência da TB no estado do Paraná, é possível identificar que estão presentes nas regiões equivalentes, bem como os *clusters* de risco.

Estudos realizados por Ladha et al. (2022), Alene et al. (2021) e Oliveira et al. (2020) na Índia, China e Portugal, respectivamente, identificaram formações de *clusters* de risco para a TBDR. Os autores demonstraram a preocupação com o monitoramento de pacientes provenientes destas áreas com uma vigilância ativa, focada nos determinantes sociais e fatores de risco associados à TBDR. Embora este estudo não tenha identificado os fatores e determinantes presentes nestas áreas de risco, estudos adicionais podem ser realizados para um melhor planejamento da assistência.

Alene et al. (2021) descreve em seu estudo que, compreender a distribuição espacial da TBDR e identificar áreas com a maior incidência e risco é o primeiro passo para reduzir a carga da doença e sugere que ações e intervenções específicas devem ser direcionadas para esses locais. Sob esse ângulo, detectar as áreas com mais ocorrências da doença pode funcionar como instrumento norteador para os gestores de políticas públicas, o que contribui para a elaboração de estratégias e intervenções para a prevenção e controle da TB e TBDR.

CONSIDERAÇÃO FINAL

O estudo identificou, além do perfil epidemiológico da TBDR, no estado do Paraná, alguns fatores importantes como o crescimento do número de casos, anualmente, a resistência aos fármacos ser, em vários casos, uma resistência primária, com a monorressistência à Isoniazida seguida da Rifampicina, o que chama a atenção, pois existe circulação de bactérias já resistentes, sem que o indivíduo tenha um tratamento prévio para TB.

Considerando que o adoecimento por TB poderia estar relacionado com fatores demográficos, sociais e econômicos e intensificados em uma região de fronteira, no entanto, neste estudo, a TBDR não demonstrou ter relação com esta região, o que pode sugerir que a assistência à saúde, em relação à TB, tem ocorrido com padrões de similaridades dentro do estado do PR.

A distribuição espacial da incidência e *clusters* de altas taxas e de risco proporcionaram uma visão dos casos da TBDR no estado, o que permite aos gestores da saúde elaborarem estratégias específicas que possam ser intensificadas, principalmente, nas regiões com altas taxas. Some-se a isso, a possibilidade de implementar o programa de controle da tuberculose, de modo mais produtivo, com intuito de interromper a cadeia de transmissão do bacilo resistente, presente em todas as regiões do estado.

REFERÊNCIAS

- ALENE, K. A. et al. Spatial clustering of drug-resistant tuberculosis in Hunan province, China: an ecological study. **BMJ Open**, Apr.2021. doi:10.1136/bmjopen-2020-043685.
- ALVES, L. S. et al. Detection of risk clusters for deaths due to tuberculosis specifically in areas of southern Brazil where the disease was supposedly a non-problem. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019. doi:org/10.1186/s12879-019-4263-1
- ANDRADE, K. V. F. et al. Associação entre desfecho do tratamento, características sociodemográficas e benefícios sociais recebidos por indivíduos com tuberculose em Salvador, Bahia, 2014-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**, v. 28, n. 2, 2019. doi.org/10.5123/S1679-49742019000200004.
- ARROYO, L. H. et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in São Paulo—Brazil: a multilevel Bayesian analysis of factors associated with individual, community and access to health services. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 7, p. 839-849, 2020. doi:org/10.1111/tmi.13409.
- ARROYO, L. H. et al. Modelo preditivo dos desfechos desfavoráveis da tuberculose multidroga-resistente. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 77, 2019. doi:org/10.11606/s1518-8787.2019053001151.
- BALLESTERO, J.G.A. et al. Estratégias de controle e atenção à Tuberculose multirresistente: uma revisão da literatura. **Rev Panam Salud Publica**, 2019. doi:org/10.26633/RPSP.2019.20.
- BARREIRA, D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**. v. 27, n. 1, 2018. doi:org/10.5123/S1679-49742018000100009.
- BARTHOLOMAY, P. et al. Lacunas na vigilância da tuberculose drogarresistente: relacionando sistemas de informação do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 36, n. 5, 2020. doi:org/10.1590/0102-311X00082219.
- BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Presidência da República, [2016]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 16 de mai. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial 2021**. Tuberculose. Brasília: 2021a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: 2019.

CÂMARA, G. et al. Análise espacial e geoprocessamento. In: DRUCK, S. et al. Análise Espacial de Dados Geográficos. Brasília: **EMBRAPA**, 2004. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/cap1-intro.pdf>>. Acesso em: 31 mar. 2021.

CARDOSO, N. A.; MOURA R. Regiões de fronteiras e fluxos migratórios: o caso do Paraná. In: PENHA, B; DESIDERÁ, N. W.A; MORAES, R, F de. **O Mercosul e as regiões de fronteira**. Rio de Janeiro: IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2017, p. 53-99.

FERREIRA, D. P.; SALVADOR da M, M. C.; SOUZA, F. A. de. Tuberculose multirresistente: análise epidemiológica em um hospital de ensino. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental [online]**, v. 13, p. 780–783, 2021. doi: 10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.7155.

FREGONA, G. et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. **Revista de Saúde Pública [online]**, v. 51, n. 0, 2017. doi:org/10.1590/S1518-8787.2017051006688.

GUERRA, K; VENTURA, M. Bioética, imigração e assistência à saúde: tensões e convergências sobre o direito humano à saúde no Brasil na integração regional dos países. **Cadernos saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. 123-129, 2017. doi:org/10.1590/1414-462x201700010185.

GLAZIOU, P. **Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020**. Global TB Programme, World Health Organization, Switzerland.

Disponível em:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20079582v1.full.pdf+html>. Acesso em: 20 fev. 2021.

IBGE-INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades e Estados**. Disponível em: < <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pr/>>. Acesso em: 24 mai. 2021.

IBGE-INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estado do Paraná-Brasil, 2020**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pr/>. Acesso em: 23 fev. 2021.

KULLDORFF, M. **SaTScan™ User Guide for Version 9.4**. 2015. Disponível em: <goo.gl/cahldr>. Acesso em: 30 mar. 2021.

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

LADHA, N. et al. Determinants, risk factors and spatial analysis of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in Jodhpur India. **Monaldi Arch Chest Dis**, 2022. doi:10.4081/monaldi.2022.2026.

LIMA, I. B. et al. Spatial patterns of multidrug-resistant tuberculosis: correlation with sociodemographic variables and type of notification. **Revista Brasileira de Enfermagem [online]**, v.73, suppl. 5, 2020. doi:org/10.1590/0034-7167-2019-0845.

MARQUES, M. et al. Resistência às drogas antituberculose na fronteira do Brasil com Paraguai e Bolívia. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41 n.9, 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/33839>. Acesso em: 25 fev. 2021.

MASSABNI, A. C.; BONINI, E. H. Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 22, n. 2, p. 6-34, 2019. doi: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.678.

MAUNG, H.M.W. et al. Geno-Spatial Distribution of Mycobacterium Tuberculosis and Drug Resistance Profiles in Myanmar-Thai Border Area. **Trop. Med. Infectar**, v. 5, p. 153, 2020. doi:org/10.3390/tropicalmed5040153.

NAMBURETE, E.I. et al. Drug-resistant tuberculosis in Central Mozambique: the role of a rapid genotypic susceptibility testing. **BMC Infect Dis**, v. 16. p. 423, 2016. doi:org/10.1186/s12879-016-1766-x.

OLIVEIRA, O. et al. Using Bayesian spatial models to map and to identify geographical hotspots of multidrug-resistant tuberculosis in Portugal between 2000 and 2016. **Scientific Reports**, 2020. doi:org/10.1038/s41598-020-73759-w.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Plano Estadual de Saúde Paraná 2020-2023**. Curitiba: SESA, 2020. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-09/PES-24_setembro-vers%C3%A3o-digital.pdf. Acesso em 17 fev. 2022.

PINTO, C. V. S; OLIVEIRA, S., MARGUTI, B. O. Um estudo sobre as situações de vulnerabilidade social nos arcos de fronteira do Brasil. In: PÊGO, B., et al. **Fronteiras do Brasil: uma avaliação de política pública**. Rio de Janeiro: Ipea, MI, 2018.

PRIORI, A. et al. História do Paraná: séculos XIX e XX. **Maringá: Eduem [online]**, p. 35-46, 2012. Disponível em: < <http://books.s.cielo.org>>. Acessado em: 02 nov. 2021.

PRATES, M. O.; KULLDORFF, M.; ASSUNÇÃO, R. M. Relative risk estimates from spatial and space-time scan statistics: are they biased? **Statistics in medicine**, v. 33, n. 15, p. 2634-2644, 2014. doi:10.1002/sim.6143

RABAHI, M., F. et al. Tratamento da tuberculose. **Jornal brasileiro de pneumologia**. São Paulo, v. 43, n. 6, p. 472-486. doi:org/10.1590/s1806-37562016000000388.

ROCHA, P. S. da S., DA SILVA, M. V., ANDRADE, M. A. Série Histórica da Tuberculose Multirresistente (MDR-TB) no Estado do Pará, Brasil, 2005-2010. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 7, n.2, p. 96-100, 2017. doi: org/10.17058/reci.v7i2.7691.

ROSEMBERG, J. Tuberculose - aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 5-29,

1999. Disponível em: Disponível em

<http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X1999000200002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 10 fev. 2022.

RUIZ-MARTIN LEYES, F. J. et al. Perfil de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos anti-tuberculose de primeira linha e suas combinações. **Revista Cubana Medicina Tropical**, Havana, v. 72, n. 2, 2020. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000200010&lng=es&nrm=iso>. Acessado em: 14 set. 2021.

SANTOS, F. L. dos et al. Patients' perceptions regarding multidrug-resistant tuberculosis and barriers to seeking care in a priority city in Brazil during COVID-19 pandemic: a qualitative study. **PLoS One**, v. 16, n. 4, p. e0249822, 2021. doi: [org/10.1371/journal.pone.0249822](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249822).

SAVIOLI, M. T. G.; MORRONE, N.; SANTORO, I. Primary bacillary resistance in multidrug-resistant tuberculosis and predictive factors associated with cure at a referral center in São Paulo, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]**, v. 45, n. 02, 2019, doi: [org/10.1590/1806-3713/e20180075](https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180075).

SUGUMARAN, R.; LARSON, S. R.; DEGROOTE, J. P. Spatio-temporal cluster analysis of county-based human West Nile virus incidence in the continental United States. **International journal of health geographics**, v. 8, n. 1, 2009.

TOURINHO, B. D. et al. Avaliação do Sistema de Vigilância da Tuberculose Drogarresistente, Brasil, 2013-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]**, v. 29, n. 1. doi: [org/10.5123/S1679-497420120000100010](https://doi.org/10.5123/S1679-497420120000100010).

TUPASI, T. E. et al. Factors Associated with Loss to Follow-up during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis, the Philippines, 2012-2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22 p. 491-502, 2016. doi: [10.3201/eid2203.151788](https://doi.org/10.3201/eid2203.151788).

VIANA, P. V de S.; REDNER, P.; RAMOS, P, J. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 34, n. 5, 2018. doi: [org/10.1590/0102-311X00048217](https://doi.org/10.1590/0102-311X00048217).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2018**. Geneva: WHO; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565646>. Acesso em: 15 de mai. 2022.

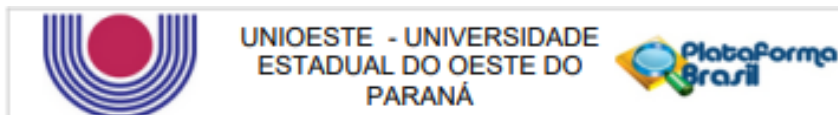
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2019**. Geneva: WHO; 2019. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23553en/s23553en.pdf>. Acesso em: 02 out. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2020**, Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23553en/s23553en.pdf>. Acesso em 14 de out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Information Note Tuberculosis and COVID-19.** WHO, 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/hq-tuberculosis/covid-19-tb-clinical-management-info-note-dec-update-2020.pdf?sfvrsn=554b68a7_0. Acesso em: 22 fev. 2021.

ZASLAVSKY, R; GOULART, B. Niegia G. de. Migração pendular e atenção à saúde na região de fronteira. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 22, n. 12, 2017. doi: org/10.1590/1413-812320172212.03522016.

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Distribuição espacial da tuberculose drogarresistente no estado do Paraná

Pesquisador: Leila Wiedmann Florentino da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46787821.3.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.737.272

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo, de abordagem ecológica, com análise espacial. O cenário do estudo é o estado do Paraná, que no ano de 2020 teve uma população estimada em 11,52 milhões de habitantes, distribuídas em seus 399 municípios (IBGE, 2020). A população de estudo será os casos de Tuberculose Drogarresistente (TB DR) notificados e residentes do estado do Paraná entre os anos de 2013 a 2020. O estudo abrangerá todos os casos novos, recidivas e reingresso pós abandono de tuberculose pulmonar, notificados no Sistema de Informação de

Agravos de Notificação (SINAN) e encerrados como TB DR, nos anos de 2013 a 2020.

Para o cálculo da taxa de mortalidade e letalidade da TB DR, serão utilizados dados de óbito do sistema SITE-TB. Serão utilizados os bancos de dados do SINAN e SITE-TB fornecido pela Secretaria de Estado da Saúde – SESA. No SINAN, será trabalhado com as variáveis idade, sexo, escolaridade, município de residência, tipo de entrada, forma clínica, teste rápido molecular, teste de sensibilidade e situação de encerramento, já no SITE-TB, será trabalhado com a variável situação do caso. Critério de Inclusão: Casos de tuberculose drogarresistente de residentes no estado do Paraná e que esteja nos bancos de dados do estado com tratamento iniciado e terminado no período de estudo.

Critério de Exclusão: Casos que não sejam de TB droga resistente ou que esteja com este campo em aberto; ou ainda que o diagnóstico tenha sido no PR, não ser de

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Telefone: (45)3225-3092

Município: CASCAVEL

CEP: 85.819-110

E-mail: cep.prrpg@unioeste.br



UNIOESTE - UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ



Continuação do Parecer: 4.737.272

pessoa residente no estado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a situação epidemiológica, incidência e mortalidade da tuberculose drogarrresistente (TB DR) nos municípios do Paraná, segundo distribuição espacial.

Objetivos Secundários:

Conhecer a distribuição da incidência e mortalidade de TB DR nos 399 municípios do Paraná;
Identificar áreas de risco para a incidências de TB DR e seus desfechos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Pelo fato dos pesquisadores usarem dados em arquivos, os riscos já serão minimizados. Há a possibilidade dos pesquisadores terem acesso ao banco sem ter acesso ao nome dos sujeitos. Além do mais, os pesquisadores se comprometem com o sigilo e confidencialidade de todas as informações. A metodologia empregada no estudo, não trabalha com dados individuais. Todos os dados serão agregados por município e transformado em taxas a serem analisadas.

Benefícios:

Identificar municípios com maior incidência, observando a sua relação com a região da tríplice fronteira em Foz do Iguaçu, colaborando com gestores da saúde na implementação de ações regionais para um maior e efetivo controle da TB DR.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância para a área de Ciências da Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão anexados e em acordo com a Resolução 466/12.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado adequado do ponto de vista ético conforme a Resolução 466/12.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	13/05/2021		Aceito

Endereço: RUA UNIVERSITÁRIA 2089

Bairro: UNIVERSITARIO

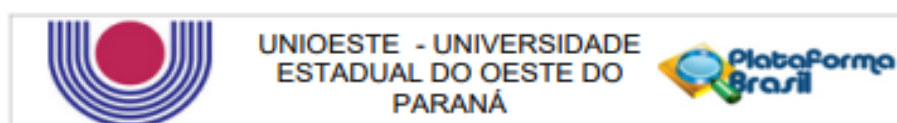
CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.737.272

Básicas do Projeto	ETO_1750299.pdf	16:20:28		Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	13/05/2021 16:18:53	Leila Wiedmann Florentino da Silva	Aceito
Outros	Formulario_pesquisa_anexos.pdf	10/05/2021 15:32:51	Leila Wiedmann Florentino da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Leila_TB_drogarresistente.pdf	07/05/2021 10:53:48	Leila Wiedmann Florentino da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_concordancia.pdf	07/05/2021 10:23:35	Leila Wiedmann Florentino da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 26 de Maio de 2021

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))